



Ravijuhendi „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 7

13.10..2021 kell 14.00–16.00

MS Teams

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

Koosolekult puudus töörühma liige Sulev Haldre

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

Koosolekut protokollis Kadi Kallavus.

Koosolekul osalesid üheksa töörühma liiget kümnest, seega oli kvoorum koos ja töörühm otsustusvõimeline.

Koosoleku päevakord ja arutelu kokkuvõte

1. Huvide deklaratsioonid, protokollis kinnitamine

Töörühma ja sekretariaadi liikmed ei soovinud huvide deklaratsioone täiendada.

Kinnitati eelmise, 29.09 koosoleku protokoll.

2. Eelmisel koosolekul koostatud 3. ja 7. kliinilise küsimuse soovitude muudatusettepanekud ja soovitude kinnitamine

3. kliinilise küsimuse (Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel, kes kasutab antikongulsanti, tuleks määrata kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv või muu kontratseptiiv soovimatu koosmõju vähendamiseks?) soovitude muudatusettepanekute arutelu

Kuigi eelmisel, 29.09 koosolekul kinnitati 3. kliinilise küsimuse soovitud, siis püsisekretariaadi esindaja esitas töörühmale mõned muudatusettepanekud. Arutati, kas muuta 2. ja 3. soovitude tugevust, sest olemas on ka teatud skeemid hormoone sisaldavate rasestumisvastaste vahendite kasutamise võimaluste kohta nendel tüdrukutel ja naistel, kes kasutavad ensüüme indutseerivaid antikongulsante. Näiteks olukorrad, kui ei saa vahetada antikongulsanti või ei saa/ei soovi kasutada soovitatavad rasestumisvastast vahendit. Nende lisavõimaluste kohta teeb sekretariaadi liike Marika Saar ülevaate soovitude põhjenduses. Töörühm otsustas, et jäävad tugevad soovitud. Vältimaks kõrvaltoimeid (soovimatu rasedus, epileptiliste hoogude sagenemine) on need siiski eelistatud soovitud teaduskirjanduse põhjal.

Kinnitatud soovitud on esitatud all. Need osad, mis jäävad soovitudest välja, on tõmmatud maha. Põhjendus on kirjas soovitud all.

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: järgime ühtset malli, et soovitused on lühikesed ja konkreetsetes ning selgitusi soovitusse sisse eri kirjutada. Selgitus kirjutatakse lahti soovitusse põhjenduses.

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,
- gestageeni 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 vahendeid.

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 antikonvulsanti 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: järgime ühtset malli, et soovitused on lühikesed ja konkreetsed ning selgitusi soovitusse sisse eri kirjuta. Selgitus kirjutatakse lahti soovitusse põhjenduses.

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: järgime ühtset malli, et soovitused on lühikesed ja konkreetsed ning selgitusi soovitusse sisse ei kirjuta. Selgitus kirjutatakse lahti soovitusse põhjenduses.

7. kliinilise küsimuse (Kas epilepsia diagnoosiga naisele soovitada loomulikku sünnitusviisi või keisrilõiget, et vähendada ema sünnitusaegsete tüsistuste ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?) soovitusse muudatuste arutelu ja kinnitamine

Eelmisel, 29.09 koosolekul koostati soovitused, mida korrigeeriti ja mis esitati töörühmale lugemiseks.

Otsustati, et koostatakse kolm soovitust. Kinnitatud soovitused:

- 1) Epilepsia diagnoosiga naisele soovitage loomulikku sünnitusviisi.

Tugev soovitus, väga madal tõendus

- 2) Epilepsia diagnoosiga naisele selgitage, et enamikul neist kulgeb sünnitus sarnaselt epilepsiata naistega.

Praktiline soovitus

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

Praktiline soovitus

Töörühm leppis kokku, et 2. soovitusse põhjenduses kirjutatakse muuhulgas all olevatest teemadest. Kuigi need lähevad sellest kliinilisest küsimusest sisuliselt veidi eemale, siis leiti, et on oluline, et need punktid oleks soovitusse põhjenduses kajastatud.

- Epilepsia diagnoosiga naine peab sünnituse ajal jätkama antikonvulsantravi vastavalt senisele raviskeemile.
- Kui suukaudne ravimite võtmine pole võimalik, siis kasutage parenteraalset viisi
- Epilepsia diagnoosiga rasedale pakkuge sünnituse induktsioonravi vastavalt sünnitusabi näidustustele
- Epileptiliste hoogude esinemine ja sünnituse kulg

Arutati, kas peaks täpsustama, mida tähendab 3. soovitusse „sagedased toonilis-kloonilised hood“ ja „pikaajalised fokaalsed hood“. Töörühm arvas, et siin ei saa välja tuua konkreetseid numbreid, vaid iga naise olukorda käsitletakse individuaalselt ja keisrilõike otsus langetatakse sellistel juhtudel koostöös neuroloogiga.

3. 6. kliinilise küsimuse (Kas epilepsia diagnoosiga naisel määrata raseduse ajal ja sünnitusjärgselt antikongulsandi verekontsentratsioon või mitte määrata, et vähendada epileptiliste hoogude tekke tõenäosust?) teaduskirjanduse tutvustamine ja soovitude koostamine.

Küsimuse eest vastutav sekretariaadi liige Minni Saapar tegi ülevaate tõendusmaterjalist. Neid uuringuid, mis käsitleksid tööühma huvitanud tulemusnäitajaid (epileptilised hood), oli väga vähe. Kaasati seitse uuringut, mis on saanud nii soovitud kui soovimatu mõjuga tulemusi. Kõige mahukam lamotrigiini metaanalüüs¹ näitas sekkumist tulemuslikuna, kuid sai tugineda vaid väikse valimiga vaatlusuuringutele ning tõendatuse aste oli väga madal. Kumbki randomiseeritud kontrollitud uuring erinevate ravimite verekontsentratsiooni määramisel mingit eelist ei leidnud, üks neist kaasas rasedaid naisi jälgides neid kuni kuus kuud pärast sünnitust, kuid teine uuring tehti epilepsiaga täiskasvanutega, kes polnud lapseootel. Seega olid sisestatud uuringutest kõige paremad uuringud oma tulemustes vastukäivad.

Ülejäänud väiksemad uuringud ei leidnud hoo kontrolli ja ravimi verekontsentratsiooni vahel seost karbamasepiini puhul, aga leidsid selle muude ravimite puhul. Teistest enam on seoseid leitud lamotrigiini puhul, kuid seda on ka teistest rohkem uuritud. Suurest soovimatust mõjust kaasatud allikate põhjal rääkida ei saa.

Küsimus on ka veel selles, et millega väärtust võrrelda. Allikates, kus soovitatakse verekontsentratsiooni määrata, soovitatakse määrata referentsväärtus, mis oleks inimese spetsiifiline enne rasedust vähemalt kahe määramise korra keskmine.

Arutati, kas oleks vaja koostada tabel, kus oleks välja toodud erinevate toimeainete kontsentratsiooni muutumised raseduse eri trimestritel. Lamotrigiini ja levetiratsetaami puhul on kõige sagedamini vajalik doosi muuta ning tabel oleks naistearstide ja ämmaemandate jaoks vajalik. Otsustati, et sekretariaadi liige koostab lisamaterjali – tabeli lamotrigiini, levetiratsetaami, okskarbasepiini, valproaadi ja karbamasepiini verekontsentratsiooni muutumiste kohta.

Toodi ka välja, et vähemalt Tartus on probleemiks asjaolu, et lamotrigiini ning levetiratsetaami seerumkontsentratsiooni vastuse saabumine võtab kaua aega – suvekuudel enam kui paar nädalat. Kui patsient kurdab absanside sagemist, siis on annust tõstetud enne seerumkontsentratsiooni vastust ning vastus on pigem tagantjärele kinnitus. Lisati Tallinna poolt samuti, et vastused tulevad latentsiga, aga see on tehtav. Määramine planeeritakse vähemalt kord trimestris; eriti langevad kontsentratsioonid III trimestril.

Töörühmas toodi välja, et tegelikult on erinevad keskused liikumas selles suunas, et määratakse eriti lamotrigiini, levetiratsetaami ja okskarbasepiini kontsentratsiooni regulaarselt. Kuigi tõendus on veel väga madal, siis regulaarselt ikkagi määratakse, et vähendada hoogude tekkimise riski. Sellest räägitakse ka viimase aja konverentsidel ja see on suundumus, kuhu poole maailmas liigutakse. Arvestades seda teadmist, ei soovi tööühma liikmed anda negatiivset soovitusi ehk soovitusi mitte määrata. Enamik nooremaid naisi kasutavad lamotrigiini ja levetiratsetaami, mille kontsentratsiooni kõikumine on päris suur. ILAE on 2019. a raportis välja toonud soovitusi määrata AED kontsentratsioone, vaid karbamasepiin langeb tõenäoliselt

¹ Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, Houston V, Siddiqua A, Doug M, Bagary M, Greenhill L, Khan KS, McCorry D, Thangaratinam S. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan;172:26-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.021. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24211103.

väga väheselt. Lisaks tõi dr Rakitin välja Tomsoni 2017. a ettekande slaidi (slaid 26), kus tema on esitanud, mida määrata ja millal: määrata lamotrigiini ja levetiratsetaami ja tõenäoliselt ka okskarbasepiini kontsentratsiooni.

Erijuhtudel kontsentratsiooni määramine on n-ö arstikunsti osa, see jääb arsti otsustada. Vajadus oleks koostada soovitus just regulaarse kontrolli kohta.

Selleks korraks otsis sekretariaadi liige tõendust lähtuvalt epileptiliste hoogude tulemusnäitajast, aga järgmiseks korraks teeb sekretariaadi liige lisaotsingu ning otsib tõendust lamotrigiini, levetiratsetaami, okskarbasepiini, valproaadi ja karbamasepiini kontsentratsiooni muutuse (farmakokineetika) kohta raseduse ajal. Sellisel juhul tuleb tõendust rohkem, aga see muutub kaudsemaks selle kliinilise küsimuse kontekstis. Järgmisel koosolekul arutatakse lisaotsingu tulemusi ja koostatakse soovitus.

4. Edasine töökorraldus

Järgmisel koosolekul kantakse ette 6. kliinilise küsimuse lisaotsingu materjalid ja töörühm koostab soovitus.

Järgmisel koosolekul kannab sekretariaadi liige Teele Meren ette 8. kliinilise küsimuse (Kas epilepsia diagnoosiga sünnitanud naisele, kes tarvitab antikonvulsanti, soovitada imetamist või mitte soovitada, et vältida antikonvulsandi mõju imikule?) tõendusmaterjali. Töörühmale saadetakse nädal enne koosolekut SoKo tabel otsuste tegemiseks ja tõendusmaterjaliga tutvumiseks.

Sekretariaadi liikmed koostavad nii 3. kui 7. kliinilise küsimuse soovitusete põhjendused koostatakse ja need saadetakse töörühmale lugemiseks.

Järgmine koosolek toimub 29. okt kl 13.00–15.00.