

## RAVIJUHENDI TEEMAALGATUS

### 1. Koostatava ravijuhendi pealkiri

**Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel**

### 2. Ravijuhendi koostamise vajalikkus

*Sh seos riiklike tervishoiuprioriteetidega ja ravijuhenditega*

Epilepsia on krooniline kesknärvisüsteemi haigus, mis kujutab endast olulist meditsiinilist, sotsiaalset ja majanduslikku koormust. Epilepsia haarab 0,5–1% populatsioonist (1). Epidemioloogiliste uuringute põhjal elab Eestis hinnanguliselt ligikaudu 1500–2000 epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naist ning mingil ajal mõtleb igaüks neist rasedusega seotud küsimustele (2). Umbes 65%-l epilepsiaga naistest ei ole rasedus planeeritud ning on varakult vaja leida antiepileptiline ravim, mis ei kahjusta loote tervist (3). Selle tõttu on äärmiselt oluline, et arsti väljakirjutatud antikonvulsant sobiks patsiendile, arvestades tema iseärasusi. 2009. aastal ilmus ajakirjas Eesti Arst epilepsia Eesti ravijuhend, kus muuhulgas käsitleti ka epilepsia ravi fertiilses eas naistel ja rasedatel (4). Kuid viimase kümnendi jooksul on antud teema oluliselt arenenud, on tulnud juurde palju uut informatsiooni ja soovitusi, mis on seotud epilepsia käsitlusega noortel naistel ja raseduse ajal.

Ühe levinud antikonvulsandi - valproaadi (VPA) kasutamise seotud teratogeensuse kohta (kongenitaalsed malformatsioonid, laste kognitiivsed häired) on kogunenud palju informatsiooni. Selle informatsiooni valguses piiras Euroopa Ravimiamet 2014. aasta novembris VPA kasutamist fertiilses eas naistel (5): VPAd ei tohi enam välja kirjutada tüdrukutele ja fertiilses eas naistele, väljaarvatud juhtudel, kui alternatiivsed ravimeetodid osutusid ebaefektiivseteks või talumatuks. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Rahvusvaheline Epilepsiavastane Liiga töötas välja omad soovitusused, kus on mainitud, et VPA kasutamist tuleb vältida fertiilses eas naistel, kui see on võimalik. VPA-d ei soovitata välja kirjutada fokaalse epilepsia puhul, kuna selle epilepsia liigi puhul on olemas teisi sarnase ja parema efektiivsusega preparaate. Nendel juhtudel, kui VPA ravi on epileptiliste hoogude vastu kõige efektiivsem, soovitatakse üksikasjalikult patsiendiga läbi arutada kõik potentsiaalsed riskid ja välja kirjutada preparaat võimalikult väikeses annuses – 500-600 mg päevas.

Piirangute rakendamise järel on mitmes Euroopa riigis teostatud uuringuid nende efektiivsuse hindamiseks, mille tulemused on vastuolulised. Rootsi uuring (6) näitas, et piirangute rakendamise järgselt olulist VPA tarvitamise langust epilepsiaga naiste poolt ei ole toimunud. Samas: Soome (7), Saksamaa (8) ja Leedu (9) andmed näitavad VPA tarvitamise langust. Tartu Ülikooli Närvikliiniku töörühma poolt tehtud retrospektiivne epidemioloogiline uuring näitas, et VPA tarvitamine Eestis noorte naiste poolt tõusis kuni 2014. aastani ehk Euroopa Ravimiameti piirangute kehtestamiseni ning selle järel tõusev trend peatus. Huvitav on see, et umbes 40% noortest naistest olid VPA väljakirjutamise näidustuseks psühhiaatrilised haigused (10). Sarnane olukord on ka naaberriikides – Soomes on pooltel naistel VPA väljakirjutamise näidustuseks epilepsiaga mitte seotud diagnoosid (7); Rootsis saab enamus fertiilses eas naistest VPA-d psühhiaatriliste haiguste tõttu (6). Alates 2014. aastast hakkas Eestis VPA väljakirjutamine neuroloogide poolt langema, kuid psühhiaatrid kirjutasiid noortele naistele VPAd välja endise sagedusega. Sarnast situatsiooni on kirjeldatud ka Rootsis. Antud fenomen on eriti muret tekitav, kuna erinevalt generaliseerunud epilepsiast, kus teatud juhtudel on VPA ainus ja kõige efektiivsem preparaat, ei ole psühhiaatrilisi haigusi, mille puhul VPA oleks asendamatu. Nendest tulemustest võib

järeldada, et informatsioon VPA teratogeensuse kohta jõuab erinevate meditsiinispetsialistideni ebaühtlaselt. Selle üheks potentsiaalseks põhjuseks Eestis võib olla kohaliku kaasaegse ravijuhendi puudumine, mis käsitleb epilepsia ravi iseärasusi fertiilses eas naistel ja rasedatel.

Tänapäevased tendentsid näitavad, et arenenud riikides aktiivselt väheneb valproaadi ja karbamasepiini ning suureneb lamotrigiini ja levetiratsetaami tarvitamine fertiilses eas naiste hulgas. Selle põhjus on eeskätt valproaadi tugev teratogeenne potentsiaal (11). Samuti soodustab valproaadi ja karbamasepiini kasutamine puberteedieas polütsüstiliste munasarjade sündroomi teket. Mõned antikonvulsandid (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin) mõjutavad maksaensüümide indutseerimise kaudu oluliselt hormonaalset kontratseptsiooni, vitamiin K taset ja võivad põhjustada osteoporoosi (12). Kuna uuemad uuringud näitavad, et lamotrigiini ja levetiratsetaami teratogeensus on madal ja efektiivsus on sarnane valproaadi ja karbamasepiiniga, siis naiste jaoks on eelistatud nende antikonvulsantide kasutamine (11).

Kaasaegse noorte naiste epilepsia ravijuhendi puudus ei ole ainult Eesti probleem. Hiljuti ilmunud Rahvusvahelise Epilepsiaavastase Liiga ravijuhendite raportis, mis hõlmas 77 riiki, mainitakse, et paljudes riikides vastavad juhtnõõrid on vananenud või üldse puuduvad. Paljudes ravijuhendites puudub info sellistest olulistest aspektidest nagu ravimi valik (13).

Eesti Vabariigi valitsuse tegevusprogrammi 2019-2023.a. kohaselt on vaja tõsta rahvastiku teadlikkust pereplaneerimisest. Kavas on laiendada nõustamisprogramme tervete laste sünniks, emade tervise kaitseks ja abortide arvu vähendamiseks (Punkt 7.16). Käesoleva ravijuhendi väljatöötamine on tihedalt seotud nende eesmärkide täitmisega.

### **3. Patsiendid/sihtrühm**

Juhendiga kaetud patsiendid/sihtrühmad ja välja jäetud alarühmad (vanuserühmad)

Näide 1: teatavat liiki haigust põdevad inimesed: *Täiskasvanud hüpertooniatõvega patsiendid, kes on jälgimisel perearsti juures. Kaasatud on patsiendid, kellel eelnevalt on diagnoositud kardiovaskulaarne patoloogia ja/või diabeet. Kaasatud on eakad, > 75-aastased. Spetsiifilised vanuserühmad: välja on jäetud lapsed < 18-aastased ja rasedad.*

Näide 2: Rasvunud patsiendid alates 18. eluaastast.

Näide 3: *Insuldist (I60-I69) põhjustatud käelise tegevuse, liikumis-, kõne-, neelamis-, põie- ja/või soole-, kognitiivse jm funktsioonihäirega täiskasvanud.*

Näide 4: *lamatise tekkeriskiga patsiendid, kes on ravi- või hooldusasutuses, sh voodihaiged, ratastooli kasutajad, vähenenud liikuvusega eakad inimesed.*

Tüdrukud ja fertiilses eas naised (10-50 aastat vana), kellel on diagnoositud epilepsia (G40-G41).

Kuna antikonvulsante kirjutatakse välja ka teiste näidustuste puhul, siis ravijuhendiga kaetud patsientide rühma kuuluvad ka tüdrukud ja fertiilses eas naised, kellel on diagnoositud bipolaarne häire (F30-F39), migreen (G43-G44), neuropaatiline valu või on olemas muu diagnoos, mille puhul arst määras antikonvulsandi.

### **4. Haiguskoormus Eestis**

*Haiguse või seisundiga patsientide arv/sihtrühma suurus Eestis (haigestumus, levimus, suremus jne) ja mõju Eesti tervishoiu- ja sotsiaalsüsteemile.*

Antud patsientide sihtrühmale suunatud epidemioloogilisi uuringuid Eestis pole tehtud. Põhinedes 2003 aastal publitseeritud Eesti epilepsia levimuse uuringu andmetele elab meil hinnanguliselt ligikaudu 1500–2000 epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naist (14). Kuna antikonvulsante kirjutatakse välja ka teistel näidustustel, siis antud ravijuhendiga kaetud patsientide sihtrühma võib kuuluda hinnanguliselt kuni 5000 naist Eestis. Epilepsia või muu diagnoosiga naise antikonvulsante tarvitava naise raseduse planeerimine ja jälgimine on seotud kõrge riskidega, mille tõttu nende seisundite korrektne käsitus mõjub positiivselt Eesti tervishoiu süsteemile.

## 5. Erinevused ravipraktikas ja/või tervisetulemites ja/või tervishoiukuludes

- Märkimisväärsed erinevused Eesti eri piirkondade ja tervishoiuteenuse osutajate ja/või tasandite (esmatasand vs. eriarstiabi) ravipraktikates ja patsientide/sihtrühma (sh alarühmade) käsitluses või erinevate kululiikide lõikes (ravimid, statsionaarne ravi jne)
- Ravipraktika erinevus Eestis võrreldes rahvusvahelise praktikaga

Käesolev antikonvulsantide kasutamise praktika fertiilses eas naistel ja rasedatel Eestis ei ole kaasajastatud hetkel kehtivate rahvusvaheliste standarditega. Näiteks, paljude kaasaegsete soovitude järgi, ei ole valproaadi kasutamise noortel naistel õigustatud mitte-epileptiliste diagnooside puhul. 2017 aastal ajakirjas „Eesti Arst“ ilmunud uurimistööst selgub, et suurel osal (57%) fertiilses eas naistest Eestis alustatakse VPA ravi mitte-epilepsia diagnoosiga. Epilepsia diagnoosiga alustatakse ravi selle teratogeense preparaadiga ainult 30%-l naistest (15). Hiljutise TÜ Närvikliiniku ja Ravimiameti koostöös tehtud analüüsi põhjal leidsime, et perioodil 2005-2018 on registreeritud 385 rasedust naistel, kes selle jooksul kasutasid teratogeenset ravimit VPA-d. 44% rasedustest lõppes nürisünnitusega (n=140) ja sündis 205 last (andmed publitseerimata).

Esmakordselt elus diagnoositud epilepsia puhul ei ole karbamasepiin enam esimese valiku preparaat antud patsientide populatsioonis, valikravimiteks on lamotrigiin või levetiratsetaam.

## 6. Eeldatav mõju patsiendi tervisenäitajatele ja/või ressursside kasutusele

- Praeguse praktika kaasajastamisele
- Uute sekkumiste olemasolu (sealhulgas diagnostilised uuringud ja teenused)
- Uue, tõenäoliselt olemasolevat praktikat muutva tõendusmaterjali kättesaadavus
- Resursside senisest tõhusam kasutamine

Nimetage möödetavad näited.

Uus ravijuhend kaasajastab praegust antikonvulsantide välja kirjutamise praktikat ja ravitulemuste jälgimist epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naistel. Viimase kümnendi jooksul on ilmunud palju rahvusvahelisi publikatsioone, mis osaliselt muudavad olemasolevat praktikat. Uue ravijuhendi väljatöötamise tulemusena langeb noorte naiste osakaal, kellele määratakse loodet kahjustavat ravimit. Ilmselt tõuseb raseduse ajal seerumis antikonvulsantide kontsentratsiooni määramise sagedus. Tõuseb ka raseduseelse nõustamise kvaliteet. Lisaks, ilmselt tõuseb ka nn. uue põlvkonna antikonvulsantide kasutamine noortel naistel, nn. vana põlvkonna antikonvulsantide kasutamise languse arvelt.

## 7. Peamised ravijuhendi kasutajad

Tervishoiu valdkonnad või tasandid, kus kavandavat juhendit peamiselt rakendatakse.

Üldarstiabi) eriarstiabi) erakorraline meditsiin) muu, täpsusta \_\_\_\_\_

**Peamine kasutaja: Neuroloogid, naistearstid, psühhiaatrid, perearstid, lastearstid**

## 8. Teemad, mida juhendis EI käsitleta

Näiteks:

- Hüpertensiooni skriining ja ennetus (kaetud teise ravijuhendiga)
- Suitsetamine (kaetud teise ravijuhendiga)
- Sekundaarne hüpertensioon
- Ülekaalu ennetamine ja vähendamine konservatiivsete meetoditega
- Hüpertensiivne kriis ja esmaabi

Epilepsia ravi iseärasused naistel, kes on indeks-vanusesest (10-50 a.v.) väljaspoolt. Rasedusest provotseeritud epileptiliste hoogude (eklampsia) käsitus. Esmase epilepsia diagnoosimine fertiilses eas naistel.

## 9. Kliinilised küsimused või probleemid, mida on vaja lahendada

Vt täpsemalt siinsest käsiraamatust ptk 5.3 ja 5.4

*Mis tekitab probleemi? Kui sageli probleem esineb? Mis diagnoosiga patsientidel see probleem esineb? Kuidas on võimalik seda probleemi ennetada? Mis juhtub, kui kellelgi tekib probleem? Kuidas nimetatud probleemi diagnoositakse ja/või ravitakse? Milliseid tervishoiukorralduslikke abinõusid peab antud probleemi lahendamiseks kasutusele võtma? Milliseid tulemusi sekkumisega oodatakse?*

Kas sobivama antikonvulsandi määramine fertiilses eas epilepsiaga naisel langetab tulevase võimaliku raseduse jooksul ravimitest tingitud kõrvaltoimete riski ja epilepsia haiguse ägenemise tõenäosust?

Kas sobivama antikonvulsandi määramine fertiilses eas naisel langetab mitte-soovitud raseduse teket naistel, kes kasutavad hormonaalseid kontratseptiive?

Kas antikonvulsandi verekontsentratsiooni määramine (lamotrigiin, levetiratsetaam ja okskarbasepiin) vähemalt üks kord trimestris raseduse jooksul ja sellest lähtuvalt annuse korrigeerimine vähendab epileptiliste hoogude tõenäosust?

Kas valproaadi mitte määramine või selle asendamine muu sobiva preparaadiga psühhiaatrilise või muu mitte-epileptilise diagnoosiga fertiilses eas naisel halvendab patsiendi psühhiaatrilise või muu haiguse kulgu?

Kas noorte epilepsiaga naiste põhjalik nõustamine kvalifitseeritud spetsialisti poolt rasedusega seotud küsimustes langetab mitte-soovitud raseduste, nürisünnituste arvu, või vähendab raseduse jooksul esinevate tüsistuste arvu?

Kas on mõistlik muuta antikonvulsant-ravi raseduse ajal, juhul kui ravim on kõrge teratogeensusega ja kui naine juba rasestus selle ravi foonil?

## 10. Erialad, kellega konsulteeriti koos vastutava isiku kommentaariga

*Näiteks: Eesti Kardioloogide Selts, Eesti Õdede Liit jm*

*Võib esitada ka eraldiseisva dokumendina. Eelistatud on (digi)allkirjastatud dokument.*

Eesti Epilepsiavastane Liiga (EEVL); L. Puusepa Neuroloogide ja Neurokirurgide selts; Eesti peavalu selts;

Eesti Epilepsiavastane Liiga kiidab heaks ja osaleb ravijuhendi „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“ algatuses, kuna praegu kehtiv „Epilepsia ravijuhend“, mis käsitleb ka naiste ja rasedate teemat, on aegunud ja vajab täiendamist. Leiame, et efektiivsemaks on juhendi kaasajastamine erinevate alateemade kaupa. Vastavalt Euroopa Ravimiamet 2014. aasta määrusele on oluliselt muudetud VPA kasutamise näidustusi fertiilses eas naistel. Seetõttu on selle sihtgrupi ravijuhendi koostamine hädavajalik. EEVL-i juhatuse nimel: Ulvi Vaher

L.Puusepa Neuroloogide ja Neurokirurgide selts kiidab heaks ravijuhendi „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“ algatust.

L. Puusepa Neuroloogide ja Neurokirurgide seltsi juhatuse nimel: prof Pille Taba

Eesti Peavalu Selts kiidab heaks ravijuhendi „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“ algatust.

Eesti Peavalu Seltsi president: dr. Mark Braschinsky

#### **11. Teemalgataja kontaktandmed**

Teema algataja nimi ja e-posti ja/või postiaadress.

Teemalgataja: Aleksei Rakitin [aleksei.rakitin@kliinikum.ee](mailto:aleksei.rakitin@kliinikum.ee)

***(digi)allkiri***

***Kuupäev: 00.00.2020***

## References:

1. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(9):1419-22.
2. Oun A, Haldre S, Magi M. Use of antiepileptic drugs in Estonia: an epidemiologic study of adult epilepsy. *Eur J Neurol*. 2006;13(5):465-70.
3. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728-33.
4. Haldre S, Karro H, Nurmiste A, Reinhard V, Sander V, Talvik T, Tomberg T, Treial M, Õun A. *Epilepsia Eesti ravijuhend 2009*. *Eesti Arst*. 2009;88(7-8):533-44.
5. Agency EM. Assessment Report. Procedure Under Article 31 of Directive 2001/83/EC Resulting from Pharmacovigilance data. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500177352.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500177352.pdf). 2014.
6. Karlsson Lind L, Komen J, Wettermark B, von Euler M, Tomson T. Valproic acid utilization among girls and women in Stockholm: Impact of regulatory restrictions. *Epilepsia open*. 2018;3(3):357-63.
7. Virta LJ, Kalviainen R, Villikka K, Keranen T. Declining trend in valproate use in Finland among females of childbearing age in 2012-2016 - a nationwide registry-based outpatient study. *Eur J Neurol*. 2018;25(6):869-74.
8. Jacob L, Schmitz B, Bohlken J, Kostev K. Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2019;92:26-30.
9. Puteikis K, Medžiaušaitė I, Mameniškienė R. Valproate utilisation trends among girls and women from 2013 to 2018. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2019;70:77-81.
10. Kurvits K, Laius O, Uuskula M, Haldre S, Rakitin A. Valproic acid prescription trends among females of childbearing age in Estonia: A 14-year nationwide prescription database study. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2020;76:28-31.
11. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019;93(9):e831-e40.
12. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013;54(1):11-27.
13. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennell PB, et al. Global Survey of Guidelines for the Management of Epilepsy in Pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia open*.n/a(n/a).
14. Oun A, Haldre S, Magi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy research*. 2003;52(3):233-42.
15. Katrin Kurvits MU, Ott Laius. Valproehappe kasutamine fertiilses eas naistel. *Eesti Arst*. 2017;96(9):544-50.