

Autor(id): Aleksei Rakitin

Küsimus: Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdruku või naise nõustamine või mittenoostamine vähendab reproduktiivse düsfunktsiooni ja soovimatu raseduse, rasedus- ja sünnitusaegsete tüsistuste ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenoostamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Nõustamise mõju tulemusnäitajatele: reproduktiivne düsfunktsioon, rasedusaegsed, sünnijärgsed tüsistused

6 ¹	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väike	suur ^a	väike	puudub	<p>2008. aasta seisuga ei olnud randomiseeritud kontrolluuringuid, prospektiivseid kohortuuringuid, enne-pärast kontrolluuringuid, katkestatud aegridade uuringuid, mis vastaksid küsimusele, kas raseduseelne nõustamine parandab tulemusnäitajaid: reproduktiivne düsfunktsioon, rasedusaegsed tüsistused, sünnijärgsed tüsistused. Antud ülevaates on kirjeldatud 6 uuringut:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Oguni et al. 1992 - kaks kohordi: 1971–1984 (n = 94, rasedusi 119) ja 1982–1989 (n = 103, rasedusi 113). Interventsioon: muutusid retseptide väljakirjutamise reeglid. Tulemus: langenud MCM arv $p < 0,01$. 2. Betts and Fox 1999 – kirjeldus eraldi referentsi 5 juures (Tulemusnäitaja: enneaegne sünnitus). 3. Cox et al. 1992 – kaks kohorti: rasedust planeerivad naised (n = 19) ja krooniliste haiguste grupp (n = 240). Interventsioon – konsultatsioon. Tulemus: teise raseduse puhul elusalt sündinud laste osakaal on 81% (51/63), võrreldes eelmise rasedusega 42% (95% CI difference: 28,5–54,9%; $p < 0,001$). 4. Richmond et al., 2004 – uuritud periood 1978–2000, n = 414. Interventsioon: rutiinne nõustamine. Tulemus: MCM epilepsiaga naistel 26/414 (6,28%), mitte-epilepsia grupis 4,47%. 5. Sablock et al., 2002 – 60 naist krooniliste haigustega, nendest 4 epilepsiaga. Tulemus: vähe naisi epilepsiaga suunatud raseduseelsele konsultatsioonile, mis viitab vähesele arstide aktiivsusele sellel teemal. 6. Seale et al., 1998. Uuringu periood 1988–1995, n = 161; Interventsioon: rutiinne raseduseelne nõustamine. Tulemus: foolhappe kasutamine tõusis 68%-lt (1988–1991) 78%-ni (1992–1995). 	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	------------------------	-------	-------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Nõustamise mõju tulemusnäitajale: soovimatu rasedus (efektiivse kontratseptsiooni meetodi valik, IUD); IUD nõustamine vs mittenõustamine

1 ^{2,b}	jälgimisuringud	suur ^c	väike	suur ^d	suur ^e	puudub	12/27 (44.4%)	2/31 (6.5%)	šansside suhe (OR) 0.15 (0.03 kuni 0.71)	54 vähem / 1,000 (62 vähem kuni 18 vähem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	---------------	-------------	---	---	--------------------	------------

Epileptilised hood raseduse ajal; enne rasedust nõustatud vs raseduse ajal nõustatud naised

1 ^{3,f}	jälgimisuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^g	puudub	4/46 (8.7%)	14/44 (31.8%)	šansside suhe (OR) 0.27 (0.08 kuni 0.89)	206 vähem / 1,000 (282 vähem kuni 25 vähem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	-------------	---------------	---	---	--------------------	------------

Raseduseaegsete epileptiliste hoogude puudumine; raseduseelset nõustamist mitte saanud naised vs raseduseelset nõustamist saanud naised

1 ^{4,h}	jälgimisuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	66/289 (22.8%)	77/188 (41.0%)	šansside suhe (OR) 0.56 (0.38 kuni 0.81)	130 vähem / 1,000 (201 vähem kuni 50 vähem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	---	---	--------------------	------------

Raseduse katkemine; raseduseelset nõustamist mitte saanud naised vs raseduseelset nõustamist saanud naised

1 ^{4,i}	jälgimisuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^j	puudub	10/289 (3.5%)	1/188 (0.5%)	šansside suhe (OR) 6.51 (0.83 kuni 51.24)	28 rohkem / 1,000 (1 vähem kuni 210 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	--------------	--	---	--------------------	------------

Raseduse katkestamine leitud anomaalia tõttu; rasedust planeerivad naised vs rasedad naised

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁵	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^g	puudub	0/85 (0.0%)	3/59 (5.1%)	šansside suhe (OR) 0.10 (0.00 kuni 1.95)	46 vähem / 1,000 (-- kuni 44 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Enneaegne sünnitus; rasedust planeerivad naised vs rasedad naised

1 ⁵	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^g	puudub	2/85 (2.4%)	3/59 (5.1%)	šansside suhe (OR) 0.46 (0.08 kuni 2.86)	27 vähem / 1,000 (47 vähem kuni 82 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	-------------	-------------	--	---	--------------------	------------

Enneaegne sünnitus; raseduseelset nõustamist mitte saanud naised vs raseduseelset nõustamist saanud naised

1 ^{4,k}	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^l	puudub	6/182 (3.3%)	49/240 (20.4%)	šansside suhe (OR) 6.19 (2.60 kuni 14.78)	409 rohkem / 1,000 (196 rohkem kuni 587 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--------------	----------------	---	--	--------------------	------------

Keisrilõige; raseduseelset nõustamist mitte saanud naised vs raseduseelset nõustamist saanud naised

1 ^{4,m}	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	135/240 (56.3%)	82/182 (45.1%)	šansside suhe (OR) 1.25 (0.90 kuni 1.75)	56 rohkem / 1,000 (26 vähem kuni 139 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	----------------	--	---	--------------------	------------

Suured kongenitaalsed malformatsioonid lapsel; rasedust planeerivad naised vs rasedad naised

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁵	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^g	puudub	0/85 (0.0%)	11/59 (18.6%)	šansside suhe (OR) 0.03 (0.00 kuni 0.52)	180 vähem / 1,000 (80 vähem kuni --)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Suured kongenitaalsed malformatsioonid; raseduseelset nõustamist mitte saanud naised vs raseduseelset nõustamist saanud naised

1 ^{4,n}	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	3/182 (1.6%)	18/240 (7.5%)	šansside suhe (OR) 4.56 (1.32 kuni 15.68)	195 rohkem / 1,000 (22 rohkem kuni 485 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--------------	---------------	---	--	--------------------	------------

Foolhappe tarvitamine (kaudne tulemusnäitaja - lapse kognitiivsed ja käitumuslikud häired); raseduseelset nõustamist mitte saanud naised vs raseduseelset nõustamist saanud naised

1 ^{4,o}	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^p	suur ^q	puudub	154/188 (81.9%)	104/289 (36.0%)	šansside suhe (OR) 0.44 (0.32 kuni 0.60)	162 vähem / 1,000 (207 vähem kuni 108 vähem)	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
------------------	------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	--	--	--------------------	---------

Raseduse katkemine, keisrilõige, kongenitaalsed malformatsioonid, rasedusaegsed epileptilised hood; rasedust planeerinud (nõustamist saanud) naised vs rasedust mitteplaneerinud (nõustamist mittesaanud) naised

1 ⁶	jälgimisuuringud	suur ^c	suur ^f	väike	suur ^g	puudub	Selles retrospektiivses, väikese uuritavate arvuga uuringus (planeeritud rasedus: n = 51; planeerimata rasedus: n = 81) ei ole leitud statistilisi erinevusi nõustatud vs mitte-nõustatud gruppides: indutseeritud abort: 0/51 vs 4/81, p = 0,16; spontaanne abort: 2/51 vs 5/81, p = 0,71; surnult sündinud: 0/51 vs 1/81, p > 0,99; elusalt sündinud 49/51 vs 71/81, p = 0,13; keisrilõige 16/49 vs 23/71, p = 0,98; kongenitaalsed malformatsioonid 4/49 vs 16/73, p > 0,99; madal Apgari skoor p = 0,11–0,58 ja väike sünnikaal p = 0,66. Ainus tulemusnäitaja, mis oli statistiliselt erinev – rasedusaegsete epileptiliste hoogude esinemine: 8/51 vs 28/81, p = 0,018			⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	------------------	-------------------	-------------------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--------------------	---------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Teadlikkuse tõstmine (kaudne tõendus); nõustamine (Decision aid sekkumine) vs mittenõustamine

17 ^s	randomiseeritud uuringud	suur ^t	väike	suur ^u	suur ^e	puudub	Naised (n = 79; 38 neist olid nõustatud, 41 ei olnud nõustatud), kes olid nõustatud, olid hiljem rohkem teadlikud epilepsia ja rasedusega seotud probleemidest (Cohen'i d = 1,24; 95% CI 0,77–1,83). Neil oli ka vähem otsustamise konflikti (Cohen'i d = 0,59; 95% CI 0,21–0,99).	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	--	--------------------	---------

Informatsioon, mida epilepsiaga naised vajavad (kaudne tõendus)

18	jälgimisuuringud	suur ^w	väike	väike	väike	puudub	Uuringu käigus saadeti epilepsiaga naistele küsimustikud, kus nad said vastata küsimustele muredest seoses epilepsiaga. Osales 1855 naist. Selgus, et 47%-l (n = 89) naistest, kes võtsid oraalseid kontratseptiive oli vähe informatsiooni pillide ja epilepsiaravimite koostoimetest. 43% (n = 637) ütlesid, et nad ei ole kunagi saanud mingit informatsiooni raseduse kohta. 25% (n = 459) ei ole arutanud rasedusega seotud küsimusi kellegiga. Üldiselt uuring näitas, et epilepsiaga naised soovivad ja vajavad nõustamist epilepsiaravimite toimete ja kõrvaltoimete, kontratseptsiooni, raseduse ja epilepsia pärandumise riski kohta.	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	---------

Informatsioon, mida epilepsiaga naised vajavad (kaudne tõendus)

19	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Retrospektiivne ülevaade uuring, kus epilepsiaga naised täitsid küsimustikud rasedusega seotud teemadel. Osales 2000 naist. Teemad, mida naised pidasid väga oluliseks: <ul style="list-style-type: none"> • 1) Epilepsia/epilepsiaravimite toime lootele (87%); • 2) Raseduse mõju hoogude sagedusele (49%); • 3) Lapsel epilepsia arenemise risk (42%). Parim aeg saada sellist informatsiooni on enne, kui see läheb vajalikuks. Naised avaldasid soovi saada seda infot paberi peal (59%).	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	---------

Informatsioon, mida epilepsiaga naised vajavad (kaudne tõendus)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
12 ¹⁰	jälgimisuuringud	suur ^x	väike	väike	väike	puudub	See on süstemaatiline ülevaade uuringutest, mis käsitlesid naiste teadlikkust epilepsia ja rasedusega seotud teemadest. Lisaks, vaadati, millist informatsiooni naised kõige rohkem soovivad saada. Autorid leidsid 12 relevantset uuringut perioodil 1995–2012, osalejate arvuga n = 6067 .				⊕○○○ Väga madal	OLULINE
							<ul style="list-style-type: none"> • Enamus epilepsiaga naistest (60%–90%) on teadlikud (on kuulnud) potentsiaalsetest probleemidest (epilepsia ja epilepsiaravimite mõju lootele, rasedus võib mõjutada ravimite metabolismi). • Kuid spetsiifiline informatsioon oli naiste poolt sageli teadmata (6–64%). Ainult 7% teadsid, et vähemalt 9 kuune hoovabadus enne rasedust ennustab hoogude puudumist ka raseduse ajal. Ainult 6% teadsid, et epilepsiaravimid võivad mõjutada lapse neurokognitiivset arengut. • Ainult 30–75% naistest on saanud mingit informatsiooni rasedusega seotud küsimustes (raseduse planeerimine, ravimite efekt kontratseptsioonile, rinnapiimaga toitmine). • 65–76% naistest soovivad saada igakülgselt infomatsiooni epilepsiaravimite potentsiaalsest mõjust lapse arengule kas epilepsia diagnoosimise ajal või vähemalt enne raseduse planeerimist. 					

Informatsioon, mida epilepsiaga naised vajavad (kaudne tõendus)

1 ¹¹	jälgimisuuringud	suur ^y	väike	väike	väike	puudub	Internetipõhine küsitlus, kus osales 192 epilepsiaga naist. 60% naistest mäletasid, et said konsultatsiooni rasedusega seotud küsimustes. 38% naisest ei teadnud ensüümide indutseerivate ravimite interaktsioonist oraalsete kontratseptiividega. 41% naistest, kes võtsid valproaadi ei olnud teadlikud selle tugevast teratogeensusest. 89% naistest ei ole kunagi konsulteeritud potentsiaalse luutiheduse languse osas. Naised soovisid saada informatsiooni vestluse käigus spetsialistiga (32,3%)				⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	--------------------	---------

Raseduseagsete epileptiliste hoogude seos raseduse tüsistustega

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ¹²	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^z	väike	puudub	Hailgapõhine uuring, kus vaadati retrospektiivselt üle 222 raseduse tulemust epilepsiaga naistel. Aktiivse (hood viimase 5 aasta jooksul) n = 104 ja mitte-aktiivse n = 101 epilepsiaga naistel ei olnud erinevusi raseduseaegsete komplikatsioonide suhtes (raseduseaegne verejooks, induktsioon, keisrilõikus, suured kaasasündinud malformatsioonid).		⊕○○○ Väga madal		OLULINE	

Raseduseaegsete epileptiliste hoogude seos raseduse tüsistustega

1 ¹³	jälgimisuuringud	suur ^{aa}	väike	väike	väike	puudub	106 epilepsiaga naist, 129 rasedust. Andmed võetud Austria EURAP registrist. Ühe või rohkema konvulsiivse epileptilise hoo esinemine raseduse ajal (versus hoovaba rasedusega) oli seotud lühema gestatsiooni vanusega 37,5 (35,1–41,6) vs 39,7 (29,1–46,3) nädalat, enneaegse sünnituse riskiga 4(14) vs 8(115); p = 0,042 ja madalama poiste sünnikaaluga (2,900 [2,050–3,870] vs 3,205 [1,575–4,355] g; p = 0,040).		⊕○○○ Väga madal		OLULINE
-----------------	------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--------------------	--	---------

Raseduseaegsete epileptiliste hoogude seos raseduse tüsistustega

1 ¹⁴	jälgimisuuringud	suur ^{ab}	väike	väike	väike	puudub	Rahvastikupõhine uuring Taiwanist, kus retrospektiivselt vaadati üle 1016 epilepsiaga naiste raseduse tulemusi, sõltuvalt sellest kas neil esinesid epileptilised hood raseduse ajal või mitte. Need epilepsiaga naised ei saanud epilepsiaravimeid. Epileptiliste hoogude esinemise puhul raseduse ajal oli tõusnud: alakaaluliste laste sünn OR = 1,36 (95% CI, 1,01-1,88), enneaegne sünnitus OR = 1,63 (95% CI, 1,21-2,19), väikese gestatsiooniea laste sünn (SGA) OR = 1,37 (95% CI, 1,09-1,70), võrreldes naistega, kellel ei ole epilepsiat. SGA sagedus oli ka kõrgem epilepsiaga naistel, kellel olid raseduse ajal hood, võrreldes epilepsiaga naistega, kellel hoogusid ei olnud: OR = 1,34 (95% CI, 1,01-1,84)		⊕○○○ Väga madal		OLULINE
-----------------	------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--------------------	--	---------

Raseduseaegsete epileptiliste hoogude seos lapse IQ-ga

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ¹⁵	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Retrospektiivne, haigla-põhine uuring. N = 249 last vanuses 6 aastat ja rohkem, kes olid sündinud epilepsiaga naistel, kes tarvitasid epilepsiaravimeid. Uuriti nende laste IQ, kasutades Wechsler psühhomeetrilist testi. Keskmise VIQ testi tulemused lastel, kelle emad olid hoovabad raseduse ajal 93,2 (SD 17,7) (n = 112/248) vs lastel, kelle emadel oli 5 või rohkem konvulsiivset hoogu raseduse ajal 84,4 (SD 6,8) (n = 42/248). Erinevus oli statistiliselt oluline regressiooni analüüsi tulemusel.			⊕⊕○○ Madal	OLULINE	

Raseduseaegsete epileptiliste hoogude seos lapse IQ-ga

1 ¹⁶	jälgimisuuringud	väike	väike	suur ^{ac}	väike	puudub	Uuringusse prospektiivselt on sisse võetud lapsed kes sündisid epilepsiaga naistel (N=243) ja epilepsiata naistel (N=287). Regressiooni analüüs ei näidanud seost epileptiliste hoogude esinemise raseduse ajal ja lapse kognitiivsete võimekuste vahel 6 aasta vanuses. Kuid konvulsiivsed hood raseduse ajal olid seotud lisaõpetamise vajadusega nendel lastel.			⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------	-------	--------------------	-------	--------	--	--	--	--------------------	---------

Epilepsiaga seotud naiste suremus raseduse ajal

1 ¹⁷	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Kogu populatsiooni hõlmav Suurbritania uuring rasedate ja noorte emade suremuse kohta epilepsia puhul aastatel 2006-2008. Sellel perioodil on olnud 14 surma rasedatel või noortel emadel epilepsiaga. Hinnanguliselt see annab 100 surma 100,000 raseduse kohta. Üldpopulatsiooni näitaja on peaaegu 10 korda väiksem (11/100,000). Nende naiste surmapõhjused on SUDEP(äkkurum epilepsia puhul), või traumad epileptilise hoo ajal.			⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--------------------	---------

Epileptiliste hoogude esinemine raseduse ajal

1 ¹⁸	jälgimisuuringud	suur ^{ad}	väike	väike	väike	puudub	EURAP registri andmetel 2013 aasta seisuga 66.6% epilepsiaga naistest jäid hoovabaks raseduse ajal (N=3451; rasedusi 3806). Idiopaatilise generaliseerunud epilepsia puhul hoovabad olid 73.6% naistest ja fokaalse epilepsia puhul 59.5% (p < 0.0001) naistest.			⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--------------------	---------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Epileptiliste hoogude esinemine raseduse ajal

1 ¹⁹	jälgimisuuringud	suur ^{ae}	väike	väike	väike	puudub	KREP registri andmetel 47.8% naistest olid hoovabad raseduse ajal (N= 1297). See on madalam kui EURAP registri andmetel ja autorid seda seletavad sellega, et KREP registrisse võetakse ka naised epilepsiaga, kes ei tarvita epilepsiaravimeid. Epileptiliste hoogude esinemise riskifaktoriteks raseduse ajal olid: fokaalsed hood (OR 1.6, 95% CI 1.2–2.0); polüteraapia (OR 2.98, 95% CI 2.3–3.9) ja epileptilise hoo esinemine viimase kuu jooksul enne rasedust (OR 15, 95% CI 9–25.1).	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	---------

Epileptiliste hoogude esinemine raseduse ajal

1 ²⁰	jälgimisuuringud	suur ^{af}	väike	väike	väike	puudub	Austraalia epilepsiaravimite ja raseduse registri andmetel 50.3% naistest olid hoovabad raseduse ajal (N=841 rasedust). Naistel, kellel epilepsia oli aktiivne viimase aasta jooksul enne rasedust, hood esinesid ka raseduse ajal. Hoogude risk raseduse ajal oli 50-70% madalam, juhul kui naine oli hoovaba tühe aasta jooksul enne rasedust.	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	--------------------	---------

Informatsioon valproaadi ära jätmise kohta, kui naine on juba rase

1 ²¹	jälgimisuuringud	suur ^{ad}	väike	väike	väike	puudub	Uuring põhineb EURAP registri andmetel. Vaadati üle hoogude esinemise sagedust naistel, kes juba rasedustid VPA-ravi foonil ja vahetasid (N=38) või lõpetasid (N=93) seda ravimit raseduse esimese trimestri ajal. Seda võrreldi naistega, kes jätkasid VPA raviga (N=1588). Konvulsiivsete hoogude sagedus oli kaks korda kõrgem nii VPA-vahetatud (29%) kui ka VPA-lõpetatud (33%) gruppis, võrreldes nendega, kes jätkasid selle raviga (16%).	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	---------

Informatsioon valproaadi ära jätmise kohta, kui naine on juba rase

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ²²	jälgimisuuringud	suur ^{ag}	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^{ag}	Tegemist on maailma juhtivate ekspertide ühisarvamusega antud teemal. Vastavaid uuringuid pole tehtud (v.a. ref 21). Antud arvamuseartikli autorid rõhutavad seda, et kui naine on juba rasestunud VPA-ravi foonil, siis on vajalik erakorraline epilepsia spetsialisti konsultatsioon. Valproaadi ära jätmise, valproaadi annuse vähendamine või teise epilepsiaravimi vastu vahetamine tõenäoliselt ei vähenda potentsiaalsete malformatsioonide riski, kuid ohustab hoogude sagenemisega raseduse ajal.		⊕○○○ Väga madal		OLULINE	

Epilepsia risk lapsel, kelle vanemal on epilepsia

8 ²³	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Selles metaanalüüsis, mis sisaldas andmeid 8 epidemioloogilisest uuringust aastatest 1937-1989, ükskõik, mis liigiga epilepsia esines 2.4%-4.6% lastest, kelle ühel vanemal on olnud epilepsia. Vanemate arv: N=7201; Uuritud laste arv: N=6101; Epilepsiaga laste arv: N=225		⊕○○○ Väga madal		OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--------------------	--	---------

Epilepsia risk lapsel, kelle vanemal on epilepsia

1 ²⁴	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Uuringus osales 687 last, kelle vanematel on olnud epilepsia. Kumulatiivne epileptiliste hoogude esinemise sagedus lastel 25ks eluaastaks oli 8.7%, kui emal on olnud epilepsia ja 2.4%, kui isal on olnud epilepsia. Epilepsiaga emadel on selle haigusega lapse saamise risk on SMR 4.4 (95% CI 2.6-7.1). Epilepsiaga isadel selle haigusega lapse saamise risk on SMR 1.6 (95% CI 0.6-3.6).		⊕○○○ Väga madal		OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--------------------	--	---------

Epilepsia risk lapsel, kelle vanemal on epilepsia

1 ²⁵	jälgimisuuringud	suur ^{c,e}	väike	väike	väike	puudub	Retrospektiivses uuringus osales 82 perekonda, kus lapsel on olnud epileptilised hood või epileptiformne leid EEGs. Kui mõlemal vanemal anamneesis on olnud epileptilised hood, siis hoogude risk lapsel oli 40 % (4/10).		⊕○○○ Väga madal		OLULINE
-----------------	------------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--------------------	--	---------

Epilepsia risk lapsel, kelle vanemal on epilepsia

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ²⁶	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Retrospektiivne, andmebaasi põhjal tehtud uuring. Andmebaas sisaldas 10787 patsiendi andmeid kellel on epilepsia. Üldine epilepsia levimus esimese astme sugulastel oli 2.6%. Patsientidel, kellel oli diagnoositud primaarselt generaliseerunud epilepsia see näitaja oli 5.3%.		⊕○○○ Väga madal	OLULINE		

Vanematel epilepsia alguse vanuse mõju lapse epilepsia tekkeriskile

1 ²⁷	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Uuringus osales 1951 täiskasvanut epilepsiaga patsienti ja 9705 nende esimese astme sugulast. Vanematel, kellel epilepsia algas enne 15 eluaastat, selle haiguse tekkerisk lapsel oli SMR 3.0 (95% CI 2.41-3.83). Epilepsia algus pärast 15. eluaastat oli seotud 3.4 kordse riskiga lapsel, SMR 3.4 (95% CI 2.66-4.34). Kui epilepsia algas pärast 35. eluaastat, siis selle haiguse tekkerisk lapsel ei ole tõusnud SMR 1.1 (95% CI 0.35-2.53)		⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--------------------	---------

Epilepsia risk lapsel, kui vanemal on fokaalne epilepsia

1 ²⁸	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Uuringus osales 1498 probandi idiopaatilise või krüptogeense epilepsiaga. Vanematel või õdedel/vendadel fokaalse epilepsiaga probandidel on fokaalse epilepsia risk (RR, 2.1 95% CI 0.94-4.55) ja generaliseerunud epilepsia risk (RR, 1.8 95% CI 0.52-5.94), ehk statistiliselt mitte-oluline.		⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--------------------	---------

Epilepsia pärandumise riskist informeerimise olulisus

1 ²⁹	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Uuringus osales 88 epilepsiaga patsienti, kes täitsid küsimustiku reproduktiivsete otsuste langetamisel. Patsientide arvates epilepsia arenemise risk järglastel on 26% (95% CI 22%-31%), mis on oluliselt kõrgem reaalsest epilepsia levimusest patsientidel, kelle vanematel on epilepsia. Antud ülehindamine mõjutas ka patsientide otsust saada lapsi - 34% patsientidest otsustasid saada vähem lapsi, kuna neil on epilepsia.		⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--------------------	---------

Perinataalsete tüsistuste risk epilepsiaga versus ilma epilepsiata naistel

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ³⁰	jälgimisuuringud	väike	väike	suur ^{ah}	suur ^{ai}	puudub	Selles prospektiivses rahvastikupõhises uuringus on identifitseeritud 400 teavet raseduse kohta naistel kellel on epilepsia. 359 (90%) raseduse kohta on teada lõpptulemust. Nendes raseduses perinataalsete tüsistuste risk oli sarnane üldpopulatsiooniga, välja arvatud kõrgem enneaegsete sünnituste esinemine epilepsiaga naistel (8.2%), statistilise olulisuse kohta andmeid ei ole.		⊕○○○ Väga madal	OLULINE		

Perinataalsete tüsistuste risk epilepsiaga versus ilma epilepsiata naistel

1 ³¹	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Selles retrospektiivses rahvastikupõhises uuringus on spetsiifiliselt võrreldud perinataalsete tüsistuste riski epilepsiaga ja epilepsiata naistel. Aktiivseks epilepsiaks peeti olukorda, kui naine kasutas epilepsiaravimit raseduse ajal või kuni 5 aastat enne rasestumist. Uuringu periood oli 19 aastat. Selle aja jooksul on registreeritud 82,483 sünnitust (81,473 rasedustest); 268 last on sündinud 157 epilepsiaga naiselt (266 rasedusest). Mõlemas rühmas raseduse tüsistuste arv oli sarnane, v.a. keisrilõike, mis oli sagedasem epilepsiaga naistel (13%, 35/266 võrreldes 8.8%, 7,139/81,473). Selliste tulemusnäitajate esinemine nagu perinataalne surm (11.2/1000 epilepsiaga naistel võrreldes 8,7/1000, OR=1.5, 95% CI 0.3-4.1) ja keskmine sünnikaal (3,601g epilepsiaga naistel võrreldes 3,647g, p=0.2) ei olnud statistiliselt oluline.		⊕○○○ Väga madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--------------------	---------

Perinataalsete tüsistuste risk epilepsiaga versus ilma epilepsiata naistel

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	raseduseelne nõustamine	mittenõustamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ³²	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	Sellesse rootslaste rahvastikupõhisesse, retrospektiivsesse uuringusse perioodil 2007-2011 on võetud 1 424 279 Rootsi populatsiooni rasedust. 5373 sünnitust oli 3586 epilepsiaga naistel. Võrreldes epilepsiata naistega, epilepsiaga naistel oli tõusnud järgnevate perinataalsete tüsistuste risk: preeklampsia (aRR 1.24; 95% CI, 1.07-1.43), infektsioon (aRR, 1.85; 95% CI, 1.43-2.29), platsenta irdumine (aRR, 1.68; 95% CI, 1.18-2.38), induktsioon (aRR, 1.31; 95% CI, 1.21-1.40), plaaniliselt valitud keisrilõige (aRR, 1.58; 95% CI, 1.45-1.71), erakorraline keisrilõige (aRR, 1.09; 95% CI, 1.00-1.20). Epilepsiaga naiste lastel oli kõrgenenud järgmiste tüsistuste risk: surnultsünd (aRR, 1.55; 95% CI, 1.05-2.30), sellehulgas meditsiiniliselt näidustatud (aRR, 1.24; 95% CI, 1.08-1.43) ja spontaanne (aRR, 1.34; 95% CI, 1.20-1.53); enneaegne sünn (väike gestatsiooniea kohta) (aRR, 1.25; 95% CI, 1.13-1.30), neonataalne infektsioon (aRR, 1.42; 95% CI, 1.17-1.73), ükskõik milline kongenitaalne malformatsioon (aRR, 1.48; 95% CI, 1.35-1.62), suur malformatsioon (aRR, 1.61; 95% CI, 1.43-1.81), asfüksiaga seotud tüsistused (aRR, 1.75; 95% CI, 1.26-2.42), Apgari skoor 4 kuni 6 viiendal minutil (aRR, 1.34; 95% CI, 1.03-1.76), Apgari skoor 0 kuni 3 viiendal minutil (aRR, 2.42; 95% CI, 1.62-3.61), neonataalne hüpoglükeemia (aRR, 1.53; 95% CI, 1.34-1.75), ja respiratoorse distressi sündroom (aRR, 1.48; 95% CI, 1.30-1.68)				⊕○○○ Väga madal	OLULINE

CI: usaldusintervall; **OR:** šansimäär; **RR:** riskimäär

Selgitused

- Süsteematises ülevaades on artiklid, kust ei ole võimalik aru saada milline ja mis ulatuses nõustamine toimus.
- Sihtrühm: naised vanuses 18–45 a. Uuringusse kaasati 95 naist, kes osalesid vähemalt neljal järelviisiidil (follow-up visits), kus hinnati epileptoloogi nõustamise mõju. Nõustati kontratseptsiooni meetodi valiku ning antikonvulsantide ja hormonaalsete kontratseptiivide koostoime osas. Vaadati IUD kasutamise tõenäosust sõltuvalt nõustamise tüübist (üldine nõustamine või IUD põhine nõustamine). NB! ORI ei olnud artiklis esitatud, see on sekretariaadi liikme poolt arvatud.
- Retrospektiivne uuring
- Uuringus vaadati kontratseptsiooni meetodi valiku efektiivsust, mitte seda kas esines soovimatu rasedus või mitte.
- Väike valim

f. Sihtrühm: noored epilepsiaga rasedada naised. Rasedad naised jagati kahte rühma: 1) rasedad, kes käisid enne rasestumist epilepsia kliinikus nõustamisel ja 2) rasedad, keda nõustati raseduse kinnitamise järel. NB! Uuringus oli esitatud $p < 0,01$, OR on sekretariaadi liikme enda arvatud.

g. Uuritavate arv on väike, et teha kindlaid järeldusi. Tulemus ei ole statistiliselt oluline.

h. NB! Uuringus oli esitatud $p < 0,001$, OR on sekretariaadi liikme enda arvatud.

i. NB! Uuringus oli esitatud $p = 0,077$, OR on sekretariaadi liikme enda arvatud.

j. Väike uuritavate arv, lai usaldusvahemik. Tulemus statistiliselt ebaoluline.

k. NB! Uuringus oli esitatud $p < 0,001$, OR on sekretariaadi liikme enda arvatud.

l. Tulemiga vähe uuritavaid, lai usaldusvahemik

m. NB! Uuringus oli esitatud $p = 0,23$, OR on sekretariaadi liikme enda arvatud.

n. NB! Uuringus oli esitatud $p = 0,006$, OR on sekretariaadi liikme enda arvatud. Suuri kaasasündinud väärendeid hinnati aasta jooksul pärast sünnitust.

o. Kaasati õiged foolhappe tarvitajad. Õigeks loeti vähemalt 4 nädalat enne rasestumist kuni 12 rasedusnädalani, miinimum päevaannuses 0,4 mg võtnud naised. NB! Uuringus oli esitatud $p < 0,001$, OR on sekretariaadi liikme enda arvatud.

p. Ei ole uuritud otseselt lapse vaimse alaarengu esinemist, vaid foolhappe võtmist/mitte võtmist seoses raseduseeelse nõustamisega.

q. Lai usaldusvahemik

r. Väike uuritavate arv, enamus tulemusnäitajatest statistiliselt ei erine planeeritud/planeerimata raseduste rühmades

s. sihtrühm: naised vanuses 18–45 a

t. Uuritavad olid tõenäoliselt raskema epilepsiaga, võrreldes üldpopulatsiooniga. Uuring võib olla alajõuline (underpowered)

u. antud uuringu disain ei uuri nõustamise efekti meid huvitavatele tulemusnäitajatele

v. Cohen'i d väljendab efekti suurust. Väikest efekti näitab väärtus $d = 0,2$, keskmise suurusega efekti väärtus on $d = 0,5$, suure efekti väärtuse algus on $d = 0,8$.

w. response-rate oli madal - ainult 31%

x. Süstemaatilise ülevaade artiklid olid tõsiste puudustega, kasutasid mitte-valideeritud meetodid tulemusnäitajate hindamiseks.

y. Interneti-põhine uuring, kus osalesid kõik soovijad

z. Uuringus ei ole otseselt vaadatud hoogude esinemist raseduse ajal, vaid jagati naise, kelle on aktiivne (hood viimase 5 aasta jooksul) ja mitte-aktiivne epilepsia (hoovabad 5 aasta jooksul)

aa. Informatsioon umbes pooltest rasedustest algsest EURAP registris ei olnud lõppanalüüsi võetud

ab. Retrospektiivne disain. Epileptiliste hoogude esinemine raseduse ajal oli fikseeritud ainult, kui naine pöördus kiirabisse.

ac. Uuring ei olnud disainitud antud küsimusele vastamiseks

ad. EURAP registrisse ei tule kõik naised, vaid ainult need, kes on sellega nõus. Kergema epilepsiaga naised võib olla ei ole sees.

ae. KREP registrisse ei tule kõik naised, vaid need, kes on andnud oma nõusolekut. Kergema epilepsiaga naised võib olla ei ole sees.

af. Austraalia anti-epileptiliste ravimite ja raseduse registrisse ei tule kõik naised, vaid need, kes on andnud oma nõusolekut. Kergema epilepsiaga naised võib olla ei ole sees.

ag. Tegemist on oma ala ekspertide arvamusega, uuringuid sellel teemal praktiliselt ei ole.

ah. Uuring ei ole disainitud antud küsimusele vastamiseks.

ai. Perinataalse tuisistuse (enneaegne sünnitus) usaldusintervallid ei ole artiklis publitseeritud

Viited

1. Winterbottom J, Smyth R, Jacoby A, et al. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: What's the evidence?. *Epilepsy & Behavior*; 2009.
2. Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 2016.
3. Sabers A. Influences on seizure activity in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 2009.
4. Zhang YY, Song CG, Wang X, et al. Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: A retrospective study. *Seizure*; 2020.
5. Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective?. *Seizure*; 1999.
6. Abe K, Hamada H, Yamada T et al. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during. *Seizure*; 2014.
7. McGrath A, Sharpe L, Lah S et al. Evaluation of a Decision Aid for Women with Epilepsy Who Are Considering Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Med Decis Making*; 2017.
8. Crawford P, Lee P. Gender difference in management of epilepsy-what women are hearing.. *Seizure*; 1999.
9. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestyles. *Seizure*; 2003.
10. McGrath A, Sharpe A, Lah S et al. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*; 2014.
11. Dierking C, Porschen T, Walter U et al. Pregnancy-related knowledge of women with epilepsy - An internet-based survey in German-speaking countries. *Epilepsy & Behavior*; 2018.
12. I, Borthen, MG, Eide, AK, Daltveit, NE, Gilhus. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study.. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*; 2011.
13. M, Rauchenzauner, M, Ehrensberger, M, Prieschl, K, Kapelari, M, Bergmann, G, Walser, S, Neururer, I, Unterberger, G, Luef. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy--a matter . *Journal of neurology*; 2013.
14. YH, Chen, HY, Chiou, HC, Lin, HL, Lin. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy.. *Archives of neurology*; 2009.
15. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 2004.
16. GA, Baker, RL, Bromley, M, Briggs, CP, Cheyne, MJ, Cohen, M, García-Fiñana, A, Gummery, R, Kneen, DW, Loring, G, Mawer, KJ, Meador, R, Shallcross, J, Clayton-Smith, Group, Liverpool, and, Manchester, Neurodevelopment. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort . *Neurology*; 2015.
17. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*; 2014.
18. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP. *Epilepsia*; 2013.
19. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*; 2012.
20. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*; 2008.
21. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*; 2016.
22. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*; 2015.
23. Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families?. *Epilepsia*; 2005.
24. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, et al. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *American journal of human genetics*; 1988.
25. Doose H, Neubauer BA. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic. *Epilepsy research*; 2001.
26. Bianchi A, Viaggi S, Chiossi E, et al. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreeen. *Seizure*; 2003.

27. Ottman R, Annegers JF, Risch N, et al. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Annals of neurology*; 1996.
28. Ottman R, Lee JH, Hauser WA, et al. Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct?. *Archives of neurology*; 1998.
29. Helbig KL, Bernhardt BA, Conway LJ, et al. Genetic risk perception and reproductive decision making among people with epilepsy. *Epilepsia*; 2010.
30. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)*; 2000.
31. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*; 1998.
32. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, et al. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA neurology*; 2017.