

Autor(id): Minni Saapar

Küsimus: Kas epilepsia diagnoosiga naisel määrata raseduse ajal ja sünnitusjärgselt antikongulsandi verekontsentratsioon või mitte määrata, et vähendada epileptiliste hoogude tekke tõenäosust?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	määrata antikongulsandi verekontsentratsioon	mitte määrata	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Hookontrolli halvenemine: lamotrigiin (hinnatud millega:: kordaja)

6 ¹	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Kokku kaasati 132 lamotrigiini tarvitavat rasedat patsienti (nii monoterapiaga kui polüterapiaga). Sekkumisrühmas (TDM) oli hookontrolli halvenemise määr 0,30 (95% CI 0,21–0,41) ning kontrollrühmas (CFM) 0,73 (95% CI 0,56–0,86) .			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Vähemalt üks epileptiline hoog raseduse ajal: erinevad ravimid (lamotrigiin, karbamasepiin, fenütoiin, levetirasetam) (hinnatud millega:: %)

1 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	48/127 (37.8%)	50/130 (38.5%)	šansside suhe (OR) 0.98 (0.62 kuni 1.57)	5 vähem / 1,000 (105 vähem kuni 111 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	--	---	---------------	------------

Lapse suured kaasasündinud malformatsioonid: erinevad ravimid (lamotrigiin, karbamasepiin, fenütoiin, levetirasetam) (hinnatud millega:: %)

1 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	7/125 (5.6%)	8/134 (6.0%)	šansside suhe (OR) 0.66 (0.23 kuni 1.80)	19 vähem / 1,000 (45 vähem kuni 43 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--------------	--------------	--	--	---------------	------------

Epilepsia kontrolli all hoidmine: erinevad ravimid (lamotrigiin, levetirasetam, okskarbasepiin, topiramaat, brivarasetam, zonisamiid või pregabaliin) (hinnatud millega:: %)

1 ³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väga suur ^b	väike	puudub	38/58 (65.5%)	39/59 (66.1%)	mittehinnatav		⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	------------------------	-------	--------	---------------	---------------	---------------	--	---------------	------------

Epileptiliste hoogude sagenemine: karbamasepiin

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	määrata antikongulsandi verekontsentratsioon	mitte määrata	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁴	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^d	väga suur ^e	puudub	Epileptiliste hoogude sageduse hindamise raseduse ajal kaasati 9 naist. Kogu ega vaba karbamasepiini ega kogu ega vaba karbamasepiin-epoksiid kliirensid raseduse ajal oluliselt ei muutunud ning epileptiliste hoogude sageduse suurenemine ei olnud seotud karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemisega. Viiel naisel oli karbamasepiin-epoksiidi üldkontsentratsioon alla algtaseme ja neljal naisel oli vaba karbamasepiin-epoksiid kontsentratsioon alla algtaseme, sellele ei vastanud aga hoogude sagenemine.		⊕○○○ Väga madal	KRITILINE		

Hookontrolli halvenemine: erinevad ravimid

1 ⁵	jälgimisuuringud	väike	väike	väga suur ^f	väga suur ^g	puudub	Retrospektiivses uuringus täheldati 115 epilepsiaga naise rasedust uurides antiepileptikumide kliirensi olulisi muutusi lamotrigiini ($p < 0,001$) ja levetiratsetaami ($p < 0,006$) puhul ning märkimisväärset varieeruvust erinevate patsientide vahel. Epileptilised hood halvenesid teisel trimestril oluliselt, kui antiepileptikumi verekontsentratsioon langes >35% algtasemest . Antiepileptikumi verekontsentratsiooni ja epileptiliste hoogude vaheline seos pole lineaarne ja seda võivad mõjutada ka muud tegurid. Leiti, et 49% patsientidest olid 12 kuud enne rasedumist saavutanud hoovabaduse ning viiskümmend kaks (78,8%) nendest patsientidest säilitasid hoovabadust kogu raseduse aja. Samas ainult 20% rasedumisele eelnenud aasta jooksul epileptilise hoo saanud naistest ei esinenud raseduse ajal epileptilisi hooge. Vaadeldud 115 -st rasedusest 44 -l (38,3%) esines vähemalt ühel raseduse trimestril vähemalt üks epileptiline hoog.		⊕○○○ Väga madal	KRITILINE
----------------	------------------	-------	-------	------------------------	------------------------	--------	--	--	--------------------	-----------

Suhe sihtkontsentratsiooni (RTC): lamotrigiin

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	määrata antikonvulsandi verekontsentratsioon	mitte määrata	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁶	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^h	suur ⁱ	puudub	Selles uuringus jälgiti 7 rasedat patsienti, kellel on eelnevalt määratud isiklik lamotrigiini sihtkontsentratsioon. Arvutati 48 lamotrigiini verekontsentratsiooni RTC väärtust ning võrreldi kekmist RTC skoori kahe grupi vahel: sagenenud epileptiliste hoogudega patsiendid vs muud patsiendid. Nende gruppide keskmine RTC erines omavahel olulisel määral ($p = 0.0164$). Epileptiliste hoogude sagenemist esines kõige rohkematel patsientidel viiendal raseduskuul (57.1%).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE	

Suhte sihtkontsentratsiooni (RTC): erinevad ravimid (levetiratsetaam, okskarbasepiin, topiramaat, fenütoiin, valproaat)

1 ⁷	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^f	suur ⁱ	puudub	Vaadati 15 rasedat patsienti, kes said monoterapiat. Suurenenud epileptiliste hoogude sagedus kas esimesel, teisel, või kõigil trimestritel oli seotud antiepileptikumi verekontsentratsiooni suhtega sihtkontsentratsiooni ($p < 0.05$).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	--	--	--	--------------------	------------

Ekspertarvamus

44 ⁸							Ravimi verekontsentratsiooni määramisel soovitatakse seda teha kahel korral enne rasedumist, et määrata baastase, millega tulevasi mõõtmistulemusi võrrelda. Doosi kohandamist raseduse ajal tuleks kaaluda kaasuvate riskitegurite korral kui ravimi verekontsentratsioon langeb 15%-25% baastasemest allapoole ning kaaluda kõigil rasedatel patsientidel, kui ravimi verekontsentratsioon langeb üle 25% baastasemest. Soovitused põhinevad farmakokineetilistel muutustel, eraldi tuakse välja jägimise suurem võimalik kasu lamotrigiini ja levetiratsetaami puhul ja võimalik kasu puudumine karbamasepiini puhul.			-	EBAOLULINE
-----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	------------

CI: usaldusintervall; OR: šansimäär

Selgitused

a. Grupid ei olnud juhuslikustatud ning ükski uuringutest ei kasutanud pimendamist. Kaks uuringut olid retrospektiivsed. Neli uuringut ei defineerinud sekkumisi selgelt (nt oli täpsustamata, millise languse peale TDM puhul doosi muudeti) ja viis ei defineerinud mõõdetavat tulemust selgelt (tulemusnäitaja definitsioon ka varieerus uuringuti).

b. Antud uuringus vaadati patsiente vanuses 18+, kuid ei kaasatud rasedaid naisi.

c. Puuduvad pimendamised.

d. Antud uuringus ei vaadeldud mitte kamarsepiini verekontsentratsiooni määramise kui sekkumise mõju epileptilise hoo riskile, vaid vähenenud kamarsepiini verekontsentratsiooni mõju epileptilise hoo riskile.

e. Väike valim, vastavaid arve ei ole esitatud.

f. Antud uuring ei vaata mitte antiepileptikumi verekontsentratsiooni määramise kui sekkumise mõju epileptilise hoo riskile, vaid vähenenud antiepileptikumi verekontsentratsiooni mõju epileptilise hoo riskile.

g. Kõikide tulemuste kohta pole esitatud algandmeid.

h. Vaatab vastupidist seost - kuidas seostub keskmine suhe lamotrigiini verekontsentratsiooni sihttasemesse alagrupiga, mis luuakse epileptiliste hoogude sageduse järgi.

i. Väike valim

Viited

- 1.Pirie DAJ, Al Wattar BH,Pirie AM,Houston V,Siddiqua A,Doug M,et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol; 2014.
- 2.Thangaratinam S, Marlin N,Newton S,Weckesser A,Bagary M,Greenhill L,et al.. AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. Health Technol Assess; 2018.
- 3.Aícua-Rapún I, André P,Rossetti AO,Ryvlin P,Hottinger AF,Decosterd LA,et al.. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. Ann Neurol; 2020.
- 4.Johnson EL, Stowe ZN,Ritchie JC,Newport DJ,Newman ML,Knight B,et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. Epilepsy Behav; 2014.
- 5.Reisinger T, Newman M,Loring D,Pennell P,Meador K,Meador KJ. Antiepileptic Drug Clearance and Seizure Frequency during Pregnancy in Women with Epilepsy. Epilepsy Behav; 2013.
- 6.Ding Y, Tan X,Zhang S,Guo Y. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy. Brain Behav; 2019.
- 7.Voinescu PE, Park S,Chen LQ,Stowe ZN,Newport DJ,Ritchie JC,Pennell PB. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. Neurology; 2018.
- 8.Arffman IJ, Wammes-van der Heijden EA,ter Horst PGJ,Lambrechts DA,Wegner I,Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. Clin Pharmacokinet; 2020.