

Autor(id): Angelina Strelkova

Küsimus:

Kontekst: Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele määrata antikonvulsant lamotriiin või levetiratsetaam või muu antikonvulsant, et vähendada reproduktiivse düsfunktsiooni ja rasedusaegsete epileptiliste hoogude ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotriiin või levetiratsetaam	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs lamotriiin

3 ^{1.a}	vaatlusuuringud	väike ^{b,c}	väike	väike	väike	puudub	14/897 (1.6%)	93/3975 (2.3%)	suhteline risk (RR) 0.62 (0.20 to 1.88)	9 vähem / 1,000 (19 vähem to 21 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	---------------	----------------	--	--	---------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: valproaat vs lamotriiin

7 ^{1.d}	vaatlusuuringud	väike ^{b,e}	väike	väike	väike	puudub	174/2021 (8.6%)	94/4164 (2.3%)	suhteline risk (RR) 3.56 (2.77 to 4.58)	58 rohkem / 1,000 (40 rohkem to 81 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	----------------	--	---	---------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: valproaat vs levetiratsetaam

3 ^{1.f}	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	suur ^a	puudub	149/1814 (8.2%)	14/817 (1.7%)	suhteline risk (RR) 5.82 (3.13 to 10.81)	83 rohkem / 1,000 (36 rohkem to 168 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------	---------------	---	--	--------------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: karbamasepiin vs lamotriiin

7 ^{1.h}	vaatlusuuringud	väike ^{b,e}	väike	väike	väike ⁱ	puudub	108/3385 (3.2%)	94/4164 (2.3%)	suhteline risk (RR) 1.34 (1.01 to 1.76)	8 rohkem / 1,000 (0 vähem to 17 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	----------------------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	----------------	--	--	---------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: karbamasepiin vs levetiratsetaam

3 ^{1.a}	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	suur	puudub	92/3051 (3.0%)	14/817 (1.7%)	suhteline risk (RR) 1.84 (1.03 to 3.29)	14 rohkem / 1,000 (1 rohkem to 39 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------	-------	-------	------	--------	----------------	---------------	--	--	--------------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotriiin vs etosuksimiid

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiini või levetiratsetaam	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
32.k	vaatlusuuringud	suur ^f	väga suur ^{m,n}	väike	väike	puudub	Network metaanalüüsis uuriti kokku 3517 inimest 3-st kohortuuringust. Lamotrigiiniile eksponeerimine oli seotud väiksema riskiga kui etosuksimiidile eksponeerimine (n = 3517, OR = 0,31; 95% CrI 0,14–0,78; NB! tavametaanalüüsis seos kaob!).				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs etosuksimiid

32.k	vaatlusuuringud	suur ^f	väga suur ^{m,n}	väike	väike	puudub	Network metaanalüüsis uuriti kokku 471 inimest 3-st kohortuuringust. Levettiratsetaamile eksponeerimine oli seotud väiksema riskiga kui etosuksimiidile eksponeerimine (n = 471, OR = 0,24; 95% CrI 0,09–0,66; NB! tavametaanalüüsis seos kaob!).				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------	-----------------	-------------------	--------------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	--------------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiini vs topiramaat

31.a	vaatlusuuringud	väike ^{b,o}	väike	väike	väike	puudub	93/3975 (2.3%)	19/473 (4.0%)	suhteline risk (RR) 0.56 (0.34 to 0.94)	18 vähem / 1,000 (27 vähem to 2 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------	-----------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	---------------	---	---	---------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs topiramaat

31.f	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	14/817 (1.7%)	19/473 (4.0%)	suhteline risk (RR) 0.50 (0.26 to 0.97)	20 vähem / 1,000 (30 vähem to 1 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	---------------	---------------	---	---	---------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiini vs fenütoin

51.p	vaatlusuuringud	väike ^{b,q,r}	väike	väike	väike	puudub	94/4082 (2.3%)	25/624 (4.0%)	suhteline risk (RR) 0.53 (0.34 to 0.84)	19 vähem / 1,000 (26 vähem to 6 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------	-----------------	------------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	---------------	---	---	---------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs fenütoin

31.f	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	14/817 (1.7%)	2/566 (0.4%)	suhteline risk (RR) 0.49 (0.26 to 0.92)	2 vähem / 1,000 (3 vähem to 0 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	---------------	--------------	---	---	---------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiini vs okskarbacepiin

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiini või levetiracetami	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 ^{1.s}	vaatlusuuringud	väike ^{bt}	väike	väike	suuri	puudub	44/1877 (2.3%)	4/194 (2.1%)	suhteline risk (RR) 0.93 (0.35 to 2.43)	1 vähem / 1,000 (13 vähem to 29 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Suured kaasündinud malformatsioonid: levetiracetam vs okskarbepiin

2 ^{1.s}	vaatlusuuringud	väike ^t	väike	väike	suuri	puudub	12/513 (2.3%)	4/194 (2.1%)	suhteline risk (RR) 1.05 (0.36 to 3.03)	1 rohkem / 1,000 (13 vähem to 42 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---------------	--------------	---	---	--------------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs fenobarbitaal

4 ^{1.u}	vaatlusuuringud	väike ^{bv}	väike	väike	väike	puudub	44/1959 (2.2%)	17/282 (6.0%)	suhteline risk (RR) 0.32 (0.17 to 0.61)	41 vähem / 1,000 (50 vähem to 24 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	---------------	---	--	---------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid: levetiracetam vs fenobarbitaal

2 ^{1.s}	vaatlusuuringud	väike ^w	väike	väike	väike	puudub	12/513 (2.3%)	11/204 (5.4%)	suhteline risk (RR) 0.43 (0.20 to 0.96)	31 vähem / 1,000 (43 vähem to 2 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---------------	---------------	---	---	---------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs zonisamiid

1 ^{1.x}	vaatlusuuringud	väike ^{by}	väike	väike	väga suur ^c	puudub	31/1562 (2.0%)	0/90 (0.0%)	suhteline risk (RR) 3.56 (0.23 to 59.46)	0 vähem / 1,000 (0 vähem to 0 vähem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	---------------------	-------	-------	------------------------	--------	----------------	-------------	--	---	--------------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid: levetiracetam vs zonisamiid

1 ^{1.x}	vaatlusuuringud	väike ^{aa}	väike	väike	väga suur ^a	puudub	11/450 (2.4%)	0/90 (0.0%)	šansside suhe (OR) 4.64 (0.28 to 78.05)	0 vähem / 1,000 (0 vähem to 0 vähem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	---------------------	-------	-------	------------------------	--------	---------------	-------------	---	---	--------------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid: gabapentiin vs lamotrigiin

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiini või levetiratsetaam	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
31.a	vaatlusuuringud	väike ^{b,c}	väike	väike	suuri	puudub	2/190 (1.1%)	93/3975 (2.3%)	suhteline risk (RR) 0.60 (0.17 to 2.07)	9 vähem / 1,000 (19 vähem to 25 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Suured kaasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs gabapentiin

31.f	vaatlusuuringud	väike ^o	väike	väike	suuri	puudub	14/817 (1.7%)	2/190 (1.1%)	suhteline risk (RR) 1.52 (0.43 to 5.42)	5 rohkem / 1,000 (6 vähem to 47 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------	-----------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---------------	--------------	---	--	--------------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs epilepsiaga naised ilma antikonvulsanraviga

31.ab	vaatlusuuringud	väike ^{ac,b}	väike	suur ^{ad}	väike	puudub	64/2453 (2.6%)	19/728 (2.6%)	suhteline risk (RR) 1.07 (0.64 to 1.77)	2 rohkem / 1,000 (9 vähem to 20 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------	-----------------	-----------------------	-------	--------------------	-------	--------	----------------	---------------	---	--	--------------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs epilepsiaga naised ilma antikonvulsanravita

21.ae,af	vaatlusuuringud	väike ^{af}	väike	suur ^{ag}	väike	puudub	3/367 (0.8%)	18/688 (2.6%)	suhteline risk (RR) 0.32 (0.10 to 1.07)	18 vähem / 1,000 (24 vähem to 2 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------	-----------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	--------------	---------------	---	--	--------------------	------------

Suured kaasündinud malformatsioonid antiepileptiline ravim vs kontrollrühm (imikud, kes polnud antikonvulsantidele eksponeeritud)


78 ^{2,k}	vaatlusuuringud	väike	väga suur ^m	suur ^{ag}	väike	puudub	<p><i>Network</i> metaanalüüsis uuriti kokku 75 kohortuuringut, 2 juht-kontroll- ja 1 randomiseeritud uuringut, 35016 last ning 47 AERI koos kontrollrühmaga. Järgmistele AERidele eksponeerimisel (monoteraapia) esineb statistiliselt oluline risk suurte kaasündinud malformatsioonide tekkeks: etosuksimiid (OR = 3,04; 95% CrI 1,23–7,07), valproaat (OR = 2,93; 95% CrI 2,36–3,69), topiramaat (OR = 1,90; 95% CrI 1,17–2,97), fenobarbitaal (OR = 1,83; 95% CrI 1,35–2,47), fenütoiin (OR = 1,67; 95% CrI 1,30–2,17) ja karbamasepiin (OR = 1,37; 95% CrI 1,10–1,71). Ei ole leitud statistilist olulist seost gabapentiinile, lamotrigiini ja levetiratsetaamile, primidoonile eksponeerimise ja suurte kaasündinud malformatsioonide vahel.</p>			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------------------	-----------------	-------	------------------------	--------------------	-------	--------	--	--	--	--------------------	------------

Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase karbamasepiin vs lamotrigiin


13.ah	vaatlusuuringud	väike ^{ai}	väike	väike	väike ^{ai}	puudub	<p>Karbamasepiinile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 94 (kokku 43 last). Lamotrigiini eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 97 (kokku 57 last). Keskmine arengutase erinevus karbamasepiini ja lamotrigiini vahel oli -3,00; 95% CI - 9,29–3,29 - statistiliselt mitteoluline.</p>			⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	-------	---------------------	--------	--	--	--	---------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiini või levettiratsetaam	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase karbamasepiin vs lamotrigiini

23.ak	vaatlusuuringud	väike ^{el}	väike	väike	väike	puudub	Metaanalüüsis uuriti kokku karbamasepiinile eksponeeritud 78 last ja lamotrigiiniile eksponeeritud 84 last. Keskmine arengutase erinevus karbamasepiini ja lamotrigiini vahel oli -1,62; 95% CI -5,44–2,21 – statistiliselt mitteoluline .	 Madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	------------


Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase valproaat vs lamotrigiini

13.ah	vaatlusuuringud	väike ^{el}	väike	väike	suur ^{em}	puudub	Valproaadile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 85 (kokku 28 last). Lamotrigiiniile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 97 (kokku 57 last). Keskmine arengutase erinevus valproaadi ja lamotrigiini vahel oli -12,00; 95% CI -20,31– -3,69 – statistiliselt oluline .	 Väga madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	-------	--------------------	--------	---	---	------------


Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase valproaat vs lamotrigiini

23.ak	vaatlusuuringud	väike ^{el}	väike	väike	väike	puudub	Metaanalüüsis uuriti kokku valproaadile eksponeeritud 74 last ja lamotrigiiniile eksponeeritud 84 last. Keskmine arengutase erinevus valproaadi ja lamotrigiini vahel oli -10,80; 95% CI -14,42–7,17 – statistiliselt oluline .	 Madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	------------


Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase levettiratsetaam vs valproaat

13.ah	vaatlusuuringud	väike ^{eo}	väike	väike	suur ^{em}	puudub	Valproaadile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 87,93 (kokku 44 last). Levettiratsetaamile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 99,96 (kokku 51 last). Keskmine arengutase erinevus levettiratsetaami ja valproaadi vahel oli 12,03; 95% CI 6,24 – 17,82 – statistiliselt oluline .	 Väga madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	-------	--------------------	--------	--	---	------------

Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase fenütoiin vs lamotrigiini

13.ah	vaatlusuuringud	väike ^{el}	väike	väike	suur ^{em}	puudub	Fenütoiinile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 90 (kokku 38 last). Lamotrigiiniile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 97 (kokku 57 last). Keskmine arengutase erinevus fenütoiini ja lamotrigiini vahel oli -7,00; 95% CI -14,48–0,48 – statistiliselt mitteoluline .	 Väga madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	-------	--------------------	--------	---	---	------------

Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase fenütoiin vs lamotrigiini

23.ak	vaatlusuuringud	väike ^{el}	väike	väike	väike	puudub	Metaanalüüs. Fenütoiinile eksponeeritud laste keskmine IQ oli 109 (kokku 40 last). Lamotrigiiniile eksponeeritud laste keskmine IQ oli 108 (kokku 74 last). Keskmine IQ erinevus fenütoiini ja lamotrigiini vahel oli 1,00; 95% CI -3,87– 5,87 – statistiliselt mitteoluline .	 Madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	------------

Laste vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase ja koolilaste intelligentsuse tase lamotrigiini vs kontrollrühm (lapsed, kelle emal oli epilepsia, kuid antikongulsantravita)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiini või levettiraseteam	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
13.ap	vaatlusuuringud	väike ^{ap}	väike	suur ^{ap}	väike	puudub	Väikeste laste närvisüsteemi arengutase ei erinenud statistiliselt lamotrigiiniile eksponeeritud rühmas kontrollrühmast (Lamotrigiini eksponeeritud rühms keskmine arengutase 99 punkti (SD = 13,7, n = 34), kontrollrühmas 104 punkti (SD = 8,8, n = 27, MD = -5,00; 95% CI -10,70–0,70). Koolilaste intelligentsuse tase ei erinenud statistiliselt lamotrigiiniile eksponeeritud rühmas kontrollrühmast (Lamotrigiini eksponeeritud rühms keskmine arengutase 103 punkti (SD = 11, n = 29), kontrollrühmas 104 punkti (SD = 13, n = 25, MD = -1,00; 95% CI -7,48–5,48).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE	

Laste vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase Griffithsi testi järgi levettiraseteam vs kontrollrühm (lapsed, kelle emal ei olnud epilepsiat/ei tarvitanud antikongulsantravi)

13.an	vaatlusuuringud	väike ^{ap}	väike	suur ^{ap}	väike	puudub	Väikeste laste närvisüsteemi arengutase ei erinenud statistiliselt levettiraseteamile eksponeeritud rühmas kontrollrühmast (Levetiraseteamile eksponeeritud rühms keskmine arengutase 99,96 (SD = 9,96, n = 51), kontrollrühmas 98,87 (SD = 13,99, n = 97, MD = 1,09; 95% CI -2,81- 4,99).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------	-----------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	--	--	--------------------	------------

Lapse vaimne alaareng: lamotrigiini vs valproaat

4.k	vaatlusuuringud	väike ^{ar}	väike	väike	väike	puudub	Network metaanalüüsis uuriti kokku 140 inimest 4-st kohortuuringust. Valproaadile eksponeerimisel esines suurem risk lapse vaimse alaarengu tekkeks kui lamotrigiiniile eksponeerimisel (OR = 0,13; 95% CrI 0,01–0,57)			⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----	-----------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	---------------	------------

Lapse vaimne alaareng: muu antiepileptiline ravim vs kontrollrühm

10 ^{4.k}	vaatlusuuringud	suur ^l	suur ^m	suur ^{ap}	väga suur ^a	puudub	Network metaanalüüs. Kõikide AERide vahel esineb statistiliselt oluline mõju ainult valproaadil ja valproaati sisaldaval polüteraapial (Valproaat vs kontroll - OR = 7,40; 95% CrI 3,00–18,46). Lamotrigiini, levettiraseteam, fenobarbitaali, gabapentiini, primidooni, fenütoiini, topiramaadi kasutamine ei olnud seotud vaimse alaarenguga.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------	--------------------	------------------------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Autism/düspraksia lastel antiepileptiline ravim vs kontrollrühm

5 ^{4.k}	vaatlusuuringud	suur ^l	suur ^m	suur ^{ap}	väga suur ^a	puudub	Network metaanalüüsis uuriti AERi (lamotrigiini, valproaati, levettiraseteam, karbamasepiini, okskarbaseteepiini, klonasepaami, fenütoiini, lamotrigiini + valproaati, lamotrigiini + karbamasepiini, karbamasepiini + fenütoiini, karbamasepiini + klonasepaami) vs kontrollrühm. Neist on leitud statistiliselt oluline seos autismi/düspraksia ja AERide vahel valproaadi (n = 249, OR = 17,29; 95% CrI 2,40–217,60), okskarbaseteepiini (n puudub, OR = 13,51; 95% CI 1,28–221,40), lamotrigiini (n = 254, OR = 8,88; 95% CrI 1,28–112,00) ja lamotrigiini + valproaadi (n puudub, OR = 132,70; 95% CrI 7,41–3851,00. NB! tavametaanalüüsi ei saanud teostada) puhul.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------------------	-------------------	--------------------	------------------------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Lapse kognitiivsed ja käitumuslikud häired: psühhomotoorsed häired (antiepileptiline ravim vs kontroll)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiini või levettiratsetaami	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
114.k	vaatlusuringud	suur ^f	suur ^m	suur ^g	väga suur ^g	puudub	Network metaanalüüsis uuriti AERi (valproaat, lamotrigiini, karbamasepiini, topiramaati, levettiratsetaami, gabapentiini, klobasaami, fenütoiini, fenobarbitaali, klonasepaami, karbamasepiini + fenütoiini, karbam. + fenobarbitaali, karbam. + fenob. + fenütoiini, fenütoiini + valproaati, karbam. + fenob.+valpr., fenütoiini + fenob., etosuksimiidi + fenütoiini) vs kontrolli Statistiliselt oluline seos esines valproaadi (n = 331, OR = 4,16; 95% CrI 2,04–8,75) ning karbamasepiini + fenobarbitaali + valproaati polüteraapia puhul (OR = 19,12; 95% CrI 1,49–337,50).		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE	

Lapse kognitiivsed ja käitumuslikud häired: kõne hilinemine

54.k	vaatlusuringud	suur ^f	suur ^m	suur ^g	väga suur ^g	puudub	Network metaanalüüsis uuriti AERi (valproaati, karbamasepiini, lamotrigiini, fenobarbitaali) vs kontrolli. Ainult valproaadi kasutamise ja kõne hilinemise vahel oli leitud seos (n = 173, OR = 7,95; 95% CrI 1,50–49,13).		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
------	----------------	-------------------	-------------------	-------------------	------------------------	--------	---	--	--------------------	--	------------

Lapse kognitiivsed ja käitumuslikud häired: aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ADHD)

74.k	vaatlusuringud	suur ^f	väga suur ^m	suur ^g	väga suur ^m	puudub	Network metaanalüüsis uuriti AERi (valproaati, lamotrigiini, karbamasepiini, topiramaati + valproaati, fenütoiini, fenobarbitaali) vs kontrolli. Ei ole leitud statistilist olulist seost AERide ja ADHD vahel		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
------	----------------	-------------------	------------------------	-------------------	------------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

Raseduse katkemine: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm

312.k	vaatlusuringud	suur ^g	väga suur ^m	suur ^g	väga suur ^{g,2}	puudub	Network metaanalüüsis uuriti kokku 1 randomiseeritud, 1 juht-kontroll- ja 29 kohortuuringut, 13497 rasedust ja 27 AERi koos kontrollrühmaga. Neist esines statistiliselt oluline seos järgmiste AERide eksponeerimisel: primidoon (n = 301, OR = 2,81; 95% CrI 1,21–6,28), topiramaat (n = 2, OR = 23,58; 95% CrI 1,18–549,60; NB! tavametaanalüüsi ei saanud teostada), valproaat (n = 2904, OR = 1,83; 95% CrI 1,04–3,45, NB! seos kaob tavametaanalüüsi puhul) ja 2 polüteraapiat (karbamasepiini + valproaati: n = 74, OR = 5,09; 95% CrI 1,35–16,79 NB! seos kaob tavametaanalüüsi puhul; fenütoiini + valproaati: n = 38, OR = 8,96; 95% CrI 1,77–37,95). Lamotrigiini, levettiratsetaami, karbamasepiini jt eksponeerimisel ei esinenud seost raseduse katkemise ja AERide vahel. AERide võrdlemisel lamotrigiini/levettiratsetaamiga ei esinenud statistiliselt olulist erinevust raseduse katkemise suhtes.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
-------	----------------	-------------------	------------------------	-------------------	--------------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

Enneaegne sünnitus: kõik antiepileptilised ravimid vs lamotrigiini/levettiratsetaami

172.k	vaatlusuringud	suur ^f	väga suur ^m	väike	suur ^g	puudub	Network metaanalüüsis uuriti kokku 17 kohortuuringut, 17133 vastsündinut ja 22 AERi + kontrolli. Neist ainult klobasaamile (vs lamotrigiini n = 918, OR = 3,27; 95% CrI 1,31–7,77. NB! seos kaob tavametaanalüüsi puhul) eksponeerimisel esines statistiliselt oluline seos enneaegse sünnituse ja lamotrigiini vahel. Samane statistiliselt oluline seos esines ka levettiratsetaami ja klobasaami vahel n = 956, OR = 0,25; 95% CrI 0,07–0,85. NB! seos kaob tavametaanalüüsi puhul). Teiste AERide ja lamotrigiini/levettiratsetaami vahel ei esinenud statistiliselt olulist seost.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
-------	----------------	-------------------	------------------------	-------	-------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

Lapse sünnijärgne intensiivravi vajadus: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiini või levetiratsetaami	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁵	vaatlusuuringud	väga suur ^{at}	väike	suur ^{as}	suur ^{as}	puudub	Sain leida ainult 1 uuringu intensiivravijaduse kohta. Soome prospektiivne uuring, kus uuriti kokku 24778 rasedust (rase epilepsiata) ja 179 rasedust, kus naisel oli epilepsia. 179-st oli AERidele eksponeeritud 127 rasedust. Neonataalse intensiivravijadus esines sagedamini AERidele eksponeeritud lastel (n = 17, OR = 1,98; 95% CI 1,17–3,34) võrreldes kontrollrühmaga ja AERidele mitteeksponeeritud lastega. Intensiivravijadus esines sagedamini karbamasepiinile (6 last), valproaat (5 last), okskarbasepiin (2), polüteraapia (5 last).		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE	

Lapse madal Apgari hinne: antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm

1 ⁶	vaatlusuuringud	väike ^{au}	väike	suur ^{as}	suur ^{as}	puudub	Taani kohortuuring, kus Taani registreeritud on uuritud kokku 677 021 last (neist 2906 AERidele eksponeeritud) perioodis 1997-2008a. Üldiselt AERidele eksponeerimisel esines statistiliselt suurem risk Apgari hinne < 7 tekkeks (korrigeeritud suitsetamise ja ema vanuse suhtes RR = 1,41; 95% CI 1,07–1,85) kui mitteeksponeeritud lastel. Apgari hinne < 7p esines statistiliselt sagedamini võrreldes kontrollrühmaga järgmistele AERidele (monoterapia kontekstis) eksponeerimisel: karbamasepiin (mittekorrigeeritud RR = 1,86; 95% CI 1,01–3,42), valproaat (RR = 1,85; 95% CI 1,04–3,30) ja topiramaat (RR = 2,97; 95% CI 1,26–7,01). Lamotrigiini, okskarbasepiini ja klonasepaami puhul ei esinenud seost.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
----------------	-----------------	---------------------	-------	--------------------	--------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

Üsisisene kasvupeetus: kõik antiepileptilised ravimid vs lamotrigiini/levetiratsetaami

16 ^{2,k}	vaatlusuuringud	suur ^t	suur ^m	väike	suur ^{as}	puudub	Network metaanalüüsis uuriti kokku 16 kohortuuringut, 18117 last ja 22 AERI koos kontrollrühmaga. Statistiliselt oluline seos lamotrigiiniiga oli leitud järgmistele AERidele eksponeerimisel: klobasaam vs lamotrigiini (n = 885, OR = 4,97; 95% CrI 1,74–12,78, topiramaat vs lamotrigiini (n = 2827, OR = 2,91; 95% CrI 1,67–4,97); ja lamotrigiini vs fenobarbitaal (n = 953, OR = 0,48; 95% CrI 0,26–0,88). Teist seost AERide ja lamotrigiini vahel ei leitud. Statistiliselt olulist seost levitiratsetaami ja teiste AERide vahel ei esinenud.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------	--------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

Lapse peaümberrõõtt sünnimomendil: antiepileptiline ravim vs lamotrigiini

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiini või levetiratsetaami	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁷	vaatlusuringud	väike	väike	suur ^{av}	väike	puudub	Rootsi registri andmetel baseeruv prospektiivne kohortuuring, kus uuriti kokku 6720 vastusündinut.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> • Karbamasepiinile eksponeeritud lastel oli peaübermõõt keskmiselt 0,2 standardhälvet (<i>standard deviations</i> e SDs) võrra väiksem (n=1883/2096, z-skoor -0,2, 95% CI -0,3 - -0,1) võrreldes lamotrigiiniile eksponeeritud rühmaga. • Levetiratsetaamile eksponeeritud lastel oli peaübermõõt keskmiselt 0,1 SDs võrra väiksem (n=206/2103, z-skoor -0,1, 95% CI -0,3 - 0,1) võrreldes lamotrigiiniile eksponeeritud rühmaga, kuid see ei olnud statistiliselt oluline. • Valproaadile eksponeeritud lastel oli peaübermõõt keskmiselt 0,2 SDs võrra väiksem (n=931/2059 z-skoor -0,2, 95% CI -0,2 - -0,1) võrreldes lamotrigiiniile eksponeeritud rühmaga. • Kõikide AERide kasutamisel ei esinenud statistiliselt sagedamini mikrotsefaaliat võrreldes lamotrigiiniile eksponeeritud rühmaga. 					

Lapse peaübermõõt sünnimomendil: kõrges annuses lamotrigiini vs madalas annuses lamotrigiini

1 ⁷	vaatlusuringud	väike	väike	suur ^{av}	väike	puudub	Rootsi registri andmetel baseeruv prospektiivne kohortuuring, kus uuriti kokku 6720 vastusündinut.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							Kõrges annuses lamotrigiiniile eksponeeritud lastel oli peaübermõõt sarnase suurusega (n=543/550, z-skoor 0,0, 95% CI -0,1 - 0,2) võrreldes madalas annuses lamotrigiiniile eksponeeritud rühmaga.					

Lapse peaübermõõt gestatsiooninäda kohta: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm

1 ⁸	vaatlusuringud	väike ^{av}	väike	suur ^{av}	suur ^{av}	puudub	Anmed on saadud prospektiivselt registreeritud Norra registrist (<i>Opplandi</i>) perioodis 1989–2012. Kokku uuritud 287 last, kelle emal oli epilepsia ja kontrollrühmana oli 40553 last, kelle emal polnud epilepsia. Statistiliselt oluline seos esines karbamasepiinile (n = 61, keskmine peaübermõõt 34,7cm, p = 0,01) ja topiramaadile (NB! n = 3, keskmine peaübermõõt 33 cm, MD = 2,3 cm) eksponeerimisel. Valproaadile, lamotrigiiniile, levetiratsetaamile eksponeerimise ja väikse peaübermõõdu vahel ei esinenud statistiliselt olulist seost.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	----------------	---------------------	-------	--------------------	--------------------	--------	---	--	--	--	--------------------	------------

Lapse peaübermõõt gestatsiooninäda kohta: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiini või levetiraseteam	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁹	vaatlusuuringud	väike	väike	suur ^{9a}	suuri	puudub	Norra kohortuuring, kus võrreldi 2600 AERidele eksponeeritud last ning 771 412 mitteeksponeeritud last, kelle emal ei olnud epilepsiat. Topiramaadi peaümberrõõd oli keskmiselt 1,5 cm (n = 90; 95% CI 1,1–1,9cm; p < 0,001) võrra väiksem kui kontrollrühmas. Samuti esines topiramaadile eksponeerimisel kõrgem risk mikrotsefaalia tekkeks võrreldes kontrollrühmaga (11,4 vs 2,4%; OR = 4,8; 95%CI 2,5–9,3). Mikrotsefaalia tekkeks suurem risk esines samuti karbamasepiinile eksponeeritusel (n = 783, OR = 2,0 (95% CI ja p-väärtus ei ole toodud)). Lamotrigiini, levetiraseteami, valproaadi kasutamine polnud seotud mikrotsefaalia või väiksema peaümberrõõduga.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE	

Reproduktiivne düsfunktsioon: valproaat vs lamotrigiini (jälgimisperiood 1 aasta)

1 ¹⁰	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{9a,9b}	puudub	Prospektiivne uuring, kus uuriti kokku 34 valproaatraviga naist ja 32 lamotrigiinraviga naist 1 aasta jooksul. Pikaajalisel valproaadi kasutamisel esines statistiliselt sagedamini menstruaaltsükli häired (p = 0,02), PCOS (p = 0,001) ja hirsutism (p = 0,06) võrreldes lamotrigiini kasutajatega. 32%-l naistest esines ülekaal enne valproaatravi, aasta pärast oli 47% naistest ülekaalulised (p = 0,03). Ülekaalul esineb positiivne korrelatsioon menstruaaltsükli häirete (p = 0,006), seerumi testosterooni taseme (p = 0,02) ja PCOSiga (p = 0,03).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	----------------------------	--------	--	--	--	--------------------	------------

Polütsüstiliste munasarjade sündroom: hüperandrogenismi või ovulatoorse düsfunktsiooni teke lamotrigiini vs valproaat (jälgimisperiood 1 aasta)

1 ¹¹	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^{9a}	väike	väike	väike	puudub	Lamotrigiini kasutasid 170 naist (13-40a) ja valproaadi kasutasid 176 naist (13-40a). Lamotrigiini kasutamisel esines harvemini hüperandrogenism või ovulatoorne düsfunktsioon (OR = 0,516; 95% CI, 0,311–0,856; p = 0,010) - statistiliselt oluline . PCOS (hüperandrogenism+ovulatoorne düsfunktsioon) tekkis 2%-l lamotrigiini kasutajatest ja 9%-l valproaadi kasutajatest (p = 0,007). Valproaadi negatiivne mõju tekkis sagedamini, kui ravi valproaadiga alustati enne 26. eluaastat			⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	---------------	------------

Polütsüstiliste munasarjade sündroom: karbamasepiin vs levetiraseteam

1 ¹²	vaatlusuuringud	suur ^{9a}	väike	väike	väga suur ^{9b}	puudub	PCOS esines statistiliselt sagedamini karbamasepiini tarvitajatel (44%) kui levetiraseteami tarvitamisel (16%) (n=50/50, p=0,02).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	--------------------	-------	-------	-------------------------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Polütsüstiliste munasarjade sündroom: valproaat vs muu antiepileptiline ravim

10 ^{13,14}	vaatlusuuringud	suur ^{9d}	suur ^{9e}	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatatus ¹⁴	Metaanalüüs esines sagedamini PCOS valproaadi kasutamisel võrreldes teiste AERide (karbamasepiin, lamotrigiini, fenütoiin, klonasepaam, okskarbasepiin, primidoon) kasutamisel (p < 0,05, OR = 3,04, 95% CI 2,09–4,43) - statistiliselt oluline seos.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
---------------------	-----------------	--------------------	--------------------	-------	-------	---	--	--	--	--------------------	------------

Polütsüstilised munasarjad (UH alusel diagnoositud): karbamasepiin vs kontrollrühm

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiin või levetiratsetaam	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ¹⁴	vaatlusuuringud	väga suur ^{9a}	väike	suur ^{9a}	väga suur ^m	puudub	Karbamasepiini ja kontrollrühma kasutamise vahel ei esinenud statistilist olulist erinevust polütsüstiliste munasarjade tekkeks (karbam. 10/50 ja kontroll 20/100, p = 1,00. PCOS tekkis 3 inimesel 50-l karbamasepiini tarvitajatest. Ei olnud võimalik leida täpseid andmeid, milline oli PCOSi esinemissagedus kontrollrühmas ning kes kontrollrühma kuulusid.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE	

Seksuaalne düsfunktsioon ASEX skaala järgi (huvi, erutus, vaginaalne lubrikatsioon, rahulolu, orgasm): karbamasepiin, lamotrigiin, levetiratsetaam vs kontrollrühm (naised ilma epilepsiata)

1 ¹⁵	vaatlusuuringud	väike ^h	väike	suur ^{9a}	väike	puudub	Levetiratsetaami (n = 26) ja lamotrigiini (n = 40) kasutamisel oli ASEX skaala statistiliselt väiksem kui kontrollrühmaga (n = 59) (ASEX skaala järgi vastavalt 11,2 punkti (SD 2,3), 11,4 punkti (SD = 2,8) ja 14,6 (SD = 4,1); p < 0,01). See tähendab, et lamotrigiini ja levetiratsetaami kasutajatel oli parem seksuaalne funktsioon võrreldes kontrollrühmaga. Karbamasepiini (n = 30; 14,8 punkti (SD = 4,8) puhul ei esinenud statistilist olulist erinevust kontrollrühmast (võimalikuteks segavateks faktoriteks olid pikaajaline epilepsia anamnees ja partsiaalne epilepsia olemasolu).		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
-----------------	-----------------	--------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	--	--------------------	--	------------

Seksuaalne düsfunktsioon: topiramaat

3 ^{16,b1}	vaatlusuuringud	väike ^{9j}	väike	väga suur ^{9k}	väike ^{9l}	puudub	Uuriti seksuaalse düsfunktsiooni esinemist topiramaadi kasutajatel (peamiselt migreeniga naised või epilepsiaga mehed), leiti kolme vaatlusuuringu põhjal, et topiramaadi tarvitamisel võivad tekkida libiido langus (9,0%) ja anorgasmia (2,6%) (viimane sagedamini naistel).		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
--------------------	-----------------	---------------------	-------	-------------------------	---------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

Menstruaaltsükli häired: kõik AERid

1 ¹⁷	vaatlusuuringud	suur ^{9m}	väike	väga suur ⁹ⁿ	väga suur ⁹	puudub	Kokku uuriti 271 epilepsiaga naist. Neist esinesid menstruaaltsüklihäired 78-l (28,8%). Menstruaaltsükli häired esinesid statistiliselt sagedamini klonasepaami kasutamisel (vs klonasepaami raviga naised, kellel oli regulaarne menstruatsioon, n=13, OR=5,36; 95%CI 1,48–19,45, p=0,010). Teiste antiepileptiliste ravimite (karbamasepiin, klobasaam, etosuksimiid, gabapentiin, lakosamiid, lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasetiin, fenobarbitaal, fenütoin, primidoon, tiagabiin, topiramaat, valproaat, vigabatrin) kasutamisel ei esinenud erinevust.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
-----------------	-----------------	--------------------	-------	-------------------------	------------------------	--------	---	--	--------------------	--	------------

Menstruaaltsükli häired: valproaat vs karbamasepiin

1 ¹⁸	vaatlusuuringud	väga suur ^{9o}	väike	suur ^{9s}	väga suur ^{9p}	puudub	Valproaadi kasutamise (62%, n = 21) puhul esines statistiliselt sagedamini menstruaaltsükli häired kui karbamasepiini puhul (37,2%, n = 59) (p = 0,045). Menstruaaltsükli häired esinesid sagedamini polüteraapia puhul (62%) kui monoterapias (45%).		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
-----------------	-----------------	-------------------------	-------	--------------------	-------------------------	--------	---	--	--------------------	--	------------

Infertiilsus: epilepsiaga AERidele mitteeksponeeritud naised vs epilepsiaga AERidele eksponeeritud naised (jälgimisperiood 10 aastat)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiini või levetiratsetaam	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ¹⁹	vaatlusuuringud	väike	väike	suur ^{2a}	väga suur	puudub	Prospektiivne uuring, mis uuris kokku 345 epilepsiaiga naist. Infertiilsus esines 7,1% epilepsiaiga naistest, kes ei olnud eksponeeritud AERidele. Võrreldes mitteeksponeeritud naistega esines statistiliselt sagedamiini infertiilsus AERidele eksponeeritud naistel ($p < 0,001$) (31,8% kui 1 AER, 40,7% kui 2 AERi ja 60,3% kui 3 või rohkem Naised olid sagedamiini infertiilsed, kui tarvitasid mono/polüteraapiat fenobarbitaaliga ($n = 50$, $p = 0,002$; $OR = 1,43$; 95% CI 1,09–1,87. Sellist trendi ei olnud valproaadi, lamotrigiini, karbamasepiini, topiramaadi, okskarbasepiini, klonasepaami või klobasaami puhul. Polüteraapia (3 või rohkem AERi) oli statistiliselt oluline riskiga infertiilsuse tekkeks ($OR = 17,9$; 95% CI 2,14–149,48). Autorid pakuvad, et ensüüm-indutseerivad AERid (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) võivad põhjustada suguhormoonide kontsentratsiooni muutuste kaudu menstruaalhäireid ja seega infertiilsust.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE	

Infertiilsus: epilepsiaiga AERidele eksponeeritud naised vs epilepsiaiga AERidele mitteeksponeeritud naised

1 ²⁰	vaatlusuuringud	väga suur ^{2a}	väike	suur ^{2a}	väike	puudub	Kokku on saadud 978 vastust epilepsiaiga naistelt nende reproduktiivsuse kohta. Epilepsiaig naised jagati 6-ks erinevaks rühmaks: 1) kes ei tarvita AERi, 2) kes tarvitasid ensüüm-indutseerivat AERi (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, topiramaat >200mg), 3) kes tarvitasid glükuroniseeritud AERi (lamotrigiini), 4) kes tarvitasid mitteindutseerivat AERi (levetiratsetaam, zonisamiid, gabapentiin, topiramaat <200mg j), 5) kes tarvitasid ensüüm-inhibeerivat AERi (valproaat), 6) kes tarvitasid polüteraapiat. Infertiilsuse (1 aasta jooksul naine ei saanud raseduda) levimus epilepsiaiga naistel, kes ei tarvitanud AERe oli 4,2% ning kes tarvitas mingi AERi 10,3% - kuid see oli statistiliselt mitteoluline . Epilepsiaiga naiste infertiilsuse levimus oli 9,2% (95% CI 6,7 - 12,4%), üldpopulatsiooni infertiilsuse levimus on 6,4% (6,0-7,4%) - üldpopulatsiooni levimus on antud võrdlemiseks, otsene analüüs pole tehtud. Kõik võrdlused rühmade vahel olid statistiliselt mitteolulised, välja arvatud ensüüm-inhibeerivate ja glükuroniseeritud AERide vahel. Elussündid/abortimata raseduste suhe oli statistiliselt kõrgem lamotrigiini tarvitajatel (41/46, 89,1%) kui valproaadi tarvitajatel (19/30, 63,3%) ($RR = 1,41$; 95% CI 1,05–1,88; $p = 0,02$).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-------------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Lasoksamiid

1 ²¹	vaatlusuuringud	väga suur ^{2a}	väike	väga suur ^{2a}	väike	puudub	Prospektiivne uuring, kus kokku raporteeriti 3 lakosamiidile eksponeeritud rasedust. Keskmine lakosamiidi annus oli 400mg päevas. Kõik vastusündinud olid sündinud ajalisesena. Nendel puudusid suured ja väikesed kaasasündinud malformatsioonid. Keskmine Apgar hinne 1. ja 5. minutil oli vastavalt 9 ja 10 punkti. Vastsündinute arengutähised olid eakohased (Jälgimine 18-36 kuu jooksul).Lakosamiid oma väikse kaalu tõttu tungib rinnapiima, mistõttu vastsündinud said lakosamiidi imetamise ajal. Kuid antud uuringu puhul ei tekkinud mingid kõrvaltoimed vastsündinutel.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-------------------------	-------	-------------------------	-------	--------	--	--	--	--------------------	------------

Esikarbasepiin

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiini või levoflatsetaami	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
122	vaatlusuuringud	väga suur ^{at}	väike	väga suur ^{bn}	väike	puudub	Uuringus otsiti andmebaasidest (EMBASE, MEDLINE) uuringud eslikarbasepiinilise ekspositsiooni raseduste kohta, mis ilmusid 2017.aastani. Kokku on leitud 79 rasedust (neist 28 kliinilist katset ja 51 8-aastast <i>post-marketing surveillance</i>). 79-st rasedusest 30 olid elussünnid, 25 olid veel rasedusperioodis, 3 teadmata lõppega rasedust, 18 aborti (8 indutseeritud (suured malformatsioonid ei ole reporteeritud) ja 10 spontaanset (siin oli mitu segavat faktorit, nagu teised AERid, kaasuvad haigused, ema vanus). Esines 5 rasedust, kus lootel olid suured kaasasündinud malformatsioonid. Neist 2 malformatsiooni ei olnud seotud eslikarbasepiiniga, 3 juhtumit võisid olla seotud, aga kindlat seost ei ole (esinesid 18. kromosoomi <i>de novo</i> defekt; ühendatud kaksikud ja spontaanne abort; kompjalgsus). Kõigis 3-s juhtumis ei kasutatud eslikarbasepiini monoteerapiana.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE	

Brivaratsetaam

123	vaatlusuuringud	väga suur ^{bu}	väike	väga suur ^{bn}	väike	puudub	Retrospektiivselt on uuritud 3 patsienti, kes on tarvitanud brivaratsetaami raseduse ajal (ühel oli kohe alguses brivaratsetaam, ühel vahetatud 6.nädalal valproaat brivaratsetaamile, ühel oli lisatud 20. nädalal lamotrigiini) Kõik 3 last olid sündinud komplikatsioonideta, ei esinenud suuri kaasasündinud malformatsioone, keskmine Apgar hinne oli 1. ja 5. minutil 9 ja 9 punkti. 2-l lapsel oli kokku 3 väikest kaasasündinud malformatsiooni (kongenitaalne dermaalne melanotsütoos + anküloglossia ning infantiline hemangiroom kehatalvel ja seljal).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----	-----------------	-------------------------	-------	-------------------------	-------	--------	--	--	--	--------------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: monoteerapia vs polüteerapia

59 ²⁴	vaatlusuuringud	väike	suur ^{bv}	suur ^{bw}	väga suur ^{cs}	puudub	Metaanalüüs hõlmas 59 uuringut, kus uuriti kokku 65533 epilepsiaiga naist ja 1817024 tervet naist. Suure kaasasündinud malformatsioonide esinemissagedus monoteerapia rühmas oli 10,12% (95%CI 1,96 - 18,28), polüteerapia rühmas 16,78% (95%CI 0,51-33,05) ja "tervete" naiste rühmas 2,28% (95% CI 1,46-3,10). Risk malformatsioonideks oli statistiliselt kõrgem valproaatmonoteerapia puhul ja veel kõrgem polüteerapia puhul, mis sisaldas valproaati, fenobarbitaali või fenütoiini. Tendents malformatsioonide tekkeks oli kõrgem polüteerapia rühmas kui monoteerapias. Kui ühe kindla AERI juurde lisati igasugust teist AERI, siis risk malformatsioonide tekkeks kahekordistus. Kõige kõrgem risk malformatsioonide tekkeks esines polüteerapias, kui lisaks valproaadile oli veel 2 AERI (25,00% (95% CI 5,97-44,03))			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	-----------------	-------	--------------------	--------------------	-------------------------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiini monoteerapia vs lamotrigiini polüteerapia

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiini või levitiraseteam	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ²⁵	vaatlusuringud	suur ^{ix}	väike	väike	suur ^v	puudub	Prospektiivne kohortuuring, kus uuriti 1441 lamotrigiiniiga monoteeraapiale ja 505 lamotrigiiniiga polüteeraapiale eksponeeritud rasedust. Ainult lamotrigiiniile eksponeeritud vastsündinutel oli suurte kaasasündinud väärarengute esinemissagedus 1,9% (n=1441), polüteeraapia puhul oli 3,6% (n=505). Võrreldes monoteeraapiaga esinesid sagedamini suured kaasasündinud väärarengud lamotrigiiniiga polüteeraapia rühmas (n=505; kohandatud OR = 1,7; 95% CI 0,9-3,1), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Malformatsioonide esinemissagedus sõltus lisatud antikongulsandist . Kui polüteeraapia sisaldas valproadi ja lamotrigiini , siis esinesid suured kaasasündinud malformatsioonid statistiliselt sagedamini (n=55; OR = 5,0; 95% CI 1,5-14,0). Kui polüteeraapia sisaldas lamotrigiiniile lisaks fenobarbitaali või karbamasepiini, siis suurte malformatsioonide tekke risk ei olnud kõrgem võrreldes lamotrigiinmonoteeraapiaga (vastavalt n=35, OR = 4,9; 95% CI 0,4-31,1 ja n=99, OR = 3,4; 95% CI 0,7-16,0).			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE	

Suured kaasasündinud malformatsioonid: levitiraseteamiga monoteeraapia vs levitiraseteamiga polüteeraapia

1 ²⁶	vaatlusuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{vy}	puudub	UK ja Iirimaa registri andmetel on analüüsitud 671 levitiraseteamile eksponeeritud rasedust. Neist oli 304 juhtumit, kus loode oli levitiraseteamiga monoteeraapiale eksponeeritud, ja 367 rasedust, kus loode oli levitiraseteamiga polüteeraapiale eksponeeritud. Suurte kaasasündinud malformatsioonide esinemissagedus oli monoteeraapia rühmas väiksem võrreldes polüteeraapia rühmaga (vastavalt 0,70%; 95% CI 0,19%-2,51% ja 95% CI 4,31%-9,60%). Malformatsioonide esinemissagedus sõltus lisatud antikongulsandist . Suured kaasasündinud väärarengud esinesid võrreldes "lamotrigiin + levitiraseteam" polüteeraapiaga (1,8%, 95% CI 0,5 -6,2) sagedamini polüteeraapia "valproaat + levitiraseteam" rühmas (6,9% (95% CI 1,9–22,0, RR = 1,41) ning polüteeraapia "karbamasepiin + levitiraseteam" rühmas (9,4% (95% CI 4,4–19,0, RR = 1,91)			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	----------------	-------	-------	-------	-------------------------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Suured kaasasündinud malformatsioonid: monoteeraapia lamotrigiiniiga vs polüteeraapia

1 ²	vaatlusuringud	suur ^{ix}	väike	väike	väike	puudub	Network metanalüüsis (NMA) võrreldi monoteeraapia lamotrigiiniiga ja erinevad polüteeraapiad (kokku 12 erinevat kombinatsiooni/kolmikravit, mis sisaldasid karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini, valproaati, primidooni, klobasaami). Kõigi 12 võrdluste puhul esinesid suured kaasasündinud malformatsioonid statistiliselt sagedamini polüteeraapiale eksponeerimisel kui lamotrigiiniile. Kuid oluline on märkida, et antud võrdlused olid teostatud NMA abil ning ei olnud "päris" uuringuid nende polüteeraapiate kohta.			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	----------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Infertiilsus: monoteeraapia vs polüteeraapia

1 ²⁰	vaatlusuringud	väga suur ^{ix}	väike	väike ^{ca}	väga suur ^{icb}	puudub	Infertiilsuse (1 aasta jooksul ei saanud raseduda + ei olnud anamneesis elussündi) levimus polüteeraapia rühmas oli 24,8% (33/133), monoteeraapia rühmas 19,9% (40/201) ja rühmas, kus epilepsiaga naine ei saanud AERi 13,9% (10/72). Esines kõrgem trend infertiilsuse suhtes polüteeraapia rühmas võrreldes ilma AERit rühmaga, kuid see seos ei olnud statistiliselt oluline (RR 1,79, 95% CI = 0,94 - 3,11, P = 0,08). Uuringus ei ole eraldi toodud monoteeraapia ja polüteeraapia võrdlust (infot, kas see analüüs on üldse tehtud, ei saanud leida)			⊕○○○ 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	antikonsulvanti lamotrigiini või levetiratsetaami	muud antikonsulvanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase monoteeraapia vs polüteeraapia

33.cd	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Väikeste laste keskmist arengutaset uuriti 2 testi abil: Griffiths ja Bayley. Monoteeraapiale eksponeeritud laste keskmine arengutase Griffithsi testi järgi oli 96 (kokku 138 last). Polüteeraapiale eksponeeritud laste keskmine arengutase Griffithsi järgi oli 94 (kokku 30 last). Keskmine arengutase ei olnud statistiliselt erinev monoteeraapia ja polüteeraapia vahel (MD 2,00; 95% CI -4,08– 8,08). Metaanalüüsis uuriti Bayley testiga kokku monoteeraapiale eksponeeritud 292 last ja polüteeraapiale eksponeeritud 141 last. Keskmine väikeste laste arengutaseme erinevus monoteeraapia ja polüteeraapia vahel oli MD 8,80; 95% CI 3,44–14,17 – statistiliselt oluline (monoteeraapia puhul oli arengutase kõrgem).	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase monoteeraapia vs polüteeraapia

33.cd	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Metaanalüüsis uuriti monoteeraapiale eksponeeritud 182 last ja polüteeraapiale eksponeeritud 85 last 3-st uuringust. Keskmine IQ erinevus monoteeraapia ja polüteeraapia vahel oli 8,84; 95% CI 4,35–13,32 – statistiliselt oluline (monoteeraapia puhul IQ oli kõrgem).	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase valproaadiga polüteeraapia vs valproaadita polüteeraapia

23.cd	vaatlusuuringud	väike	väike	väga suur rd	suur rd	puudub	Metaanalüüsis uuriti valproaadiga polüteeraapiale eksponeeritud 34 last ja valproaadita polüteeraapiale eksponeeritud 30 last 2-st uuringust. Keskmine IQ erinevus valproaadita ja valproaadiga polüteeraapia vahel oli -8,74; 95% CI -15,70– -1,78 – statistiliselt oluline (valproaadita polüteeraapia puhul IQ oli kõrgem).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------	-----------------	-------	-------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

Enneaegne sünn: karbamasepiini/levetiratsetaami/valproaadiga polüteeraapia vs lamotrigiini polüteeraapia

17	vaatlusuuringud	suur rd ch	väike	väga suur rd	suur rd	puudub	Rootsi registri andmetel baseeruv prospektiivne kohortuuring, kus uuriti kokku 6720 vastusündinut. <ul style="list-style-type: none"> Karbamasepiini sisaldavale polüteeraapiale eksponeerimine ei olnud statistiliselt sagedamini seotud enneaegse sünniga võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteeraapiaga (n=167/336, OR 1,7, 95% CI 0,9 - 3,3) Levetiratsetaami sisaldavale polüteeraapiale eksponeerimine ei olnud statistiliselt sagedamini seotud enneaegse sünniga võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteeraapiaga (n=87/346, OR 1,0, 95% CI 0,4 - 2,7) Valproaati sisaldavale polüteeraapiale eksponeerimisel esinesid statistiliselt sagedamini enneaegsed sünnid võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteeraapiaga (n=115/299, OR 3,0, 95% CI 1,5 - 6,2) 	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----	-----------------	-----------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	--	--------------------	------------

Üsasisene kasvupeetus: karbamasepiini/levetiratsetaami/valproaadiga polüteeraapia vs lamotrigiini polüteeraapia

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiini või levetiratsetaami	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁷	vaatlusuringud	suur ^{ca} ch	väike	väga suur ^{rv}	väga suur ^{ri}	puudub	Rootsi registri andmetel baseeruv prospektiivne kohortuuring, kus uuriti kokku 6720 vastusündinut.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Karbamasepiini sisaldavale polüteraapiale eksponeerimisel esines statistiliselt sagedamini üsasise kasvupeetus võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n=167/339, OR 4,2, 95% CI 1,2 - 14,4) Valproaati sisaldavale polüteraapiale eksponeerimisel ei olnud statistiliselt sagedamini seotud üsasise kasvupeetusega võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n=116/302, OR 2,6, 95% CI 0,6 - 11,0) Võrdlust levitiratsetaamiga ei saanud teostada. 					

Lapse peaümbermoot sünnimomendil: karbamasepiini/levetiratsetaami/valproaadiaga polüteraapia vs lamotrigiiniaga polüteraapia

1 ⁷	vaatlusuringud	suur ^{ca} ch	väike	väga suur ^{rv}	suur ^{ri}	puudub	Rootsi registri andmetel baseeruv prospektiivne kohortuuring, kus uuriti kokku 6720 vastusündinut.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Karbamasepiini sisaldavale polüteraapiale eksponeeritud lastel oli peaümbermoot sünnimomendil statistiliselt väiksem võrreldes rühmaga, kes olid eksponeeritud lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n=155/329, z-skoor -0,6, 95% CI -0,8 - -0,4). Mikrotsefaalia tekke risk ei olnud statistiliselt suurem (OR 2,6, 95% CI 0,9 - 7,3). Levetiratsetaami sisaldavale polüteraapiale eksponeeritud lastel oli peaümbermoot sünnimomendil statistiliselt väiksem võrreldes rühmaga, kes olid eksponeeritud lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n=84/336, z-skoor -0,6, 95% CI -0,9 - -0,3). Mikrotsefaalia tekke risk ei olnud statistiliselt suurem (OR 2,7, 95% CI 0,7 - 9,6). Valproaati sisaldavale polüteraapiale eksponeeritud lastel oli peaümbermoot sünnimomendil statistiliselt väiksem võrreldes rühmaga, kes olid eksponeeritud lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n=107/292, z-skoor -0,5, 95% CI -0,7 - -0,2). Mikrotsefaalia tekke risk ei olnud statistiliselt suurem (OR 3,0, 95% CI 1,0 - 9,8). 					

Autismispektri häire lastel; topiramaat vs kontrollrühm (epilepsiaga emad, kes ei võtnud epilepsiaravimeid raseduse ajal)

1 ²⁷	vaatlusuringud	väike	väike	väike	väike ^{ca}	puudub	Põhjamaade rahvastikupõhine kohortuuring (SCAN-AED) Taani, Soome, Islandi, Norra ja Rootsi registriandmetel. Uuriti epilepsiaga epilepsiaravimeid võtnud emade lapsi epilepsiaga epilepsiaravimeid mitte võtnud emade lastega, kokku 4 494 926 last, kellest 16 170 lapse emal oli epilepsia. Leiti, et topiramaadiga puutus kokku 246 last. 8-aasta kumulatiivne risk oli 4,3% (95% CI 2,8-8,8) topiramaadi rühmas võrreldes 1,5% (1,3-1,7) epilepsiaga emade rühmas, kes ravimeid ei võtnud. HR = 2,77 (1,35-5,65).				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	----------------	-------	-------	-------	---------------------	--------	---	--	--	--	---------------	------------

Intellektipuue lastel; topiramaat vs kontrollrühm (epilepsiaga emad, kes ei võtnud epilepsiaravimeid raseduse ajal)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikonvulsanti lamotrigiin või levetiracetam	muud antikonvulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
127	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike ^a	puudub	Põhjamaade rahvastikupõhine kohortuuring (SCAN-AED) Taani, Soome, Islandi, Norra ja Rootsi registriandmetel. Uuriti epilepsiaiga epilepsiaravimeid võtnud emade lapsi epilepsiaiga epilepsiaravimeid mitte võtnud emade lastega, kokku 4 494 926 last, kellest 16 170 lapse emal oli epilepsia. Leiti, et topiramaadiga puutus kokku 246 last. 8-aasta kumulatiivne risk oli 3,1% (95% CI 1,2-8,2) topiramaadi rühmas võrreldes 0,8% (95% CI 0,6-1,0) epilepsiaiga emade rühmas, kes ravimeid ei võtnud. HR = 3,47 (1,40-8,63).		⊕⊕○○○ Madal		KRIITILINE	

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) lastel; topiramaat vs kontrollrühm (epilepsiaiga emad, kes ei võtnud epilepsiaravimeid raseduse ajal)

128	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	suur ^a	puudub	Põhjamaade prospektiivne rahvastikupõhine registriuuring (SCAN-AED). Kaasati lapsed (38 661) ja nende emad, kellel oli diagnoositud epilepsia. Lapsi jälgiti keskmiselt 7,5 aastat, kuni 22-aastaseks saamiseni. 16 458 last puutusid emaülas kokku epilepsiaravimitega, neist 290 topiramaadiga. Leiti, et nendel lastel oli suurem ATH risk (kohandatud riskimäärade suhe (aHR) = 2,38 (95% CI 1,4-4,06)).		⊕○○○○ Väga madal		KRIITILINE
-----	-----------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	---------------------	--	------------

Intellektipuue lastel; topiramaat vs kontrollrühm (epilepsiaiga emad, kes ei võtnud epilepsiaravimeid raseduse ajal)

128	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	suur ^a	puudub	Põhjamaade prospektiivne rahvastikupõhine registriuuring (SCAN-AED). Kaasati lapsed (38 661) ja nende emad, kellel oli diagnoositud epilepsia. Lapsi jälgiti keskmiselt 7,5 aastat, kuni 22-aastaseks saamiseni. 16 458 last puutusid emaülas kokku epilepsiaravimitega, neist 290 topiramaadiga. Leiti, et nendel lastel võib olla suurem intellektipuude risk (kohandatud riskimäärade suhe, aHR) = 2,23 (95% CI 0,9-5,50).		⊕○○○○ Väga madal		KRIITILINE
-----	-----------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	---------------------	--	------------

Autismispektri häire lastel; topiramaat vs kontrollrühm (epilepsiaiga emad, kes ei võtnud epilepsiaravimeid raseduse ajal)

128	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	suur ^a	puudub	Põhjamaade prospektiivne rahvastikupõhine registriuuring (SCAN-AED). Kaasati lapsed (38 661) ja nende emad, kellel oli diagnoositud epilepsia. Lapsi jälgiti keskmiselt 7,5 aastat, kuni 22-aastaseks saamiseni. 16 458 last puutusid emaülas kokku epilepsiaravimitega, neist 290 topiramaadiga. Leiti, et nendel lastel võib olla suurem autismispektrihäire risk (kohandatud riskimäärade suhe, aHR) = 1,93 (95% CI 0,95-3,94).		⊕○○○○ Väga madal		KRIITILINE
-----	-----------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	---------------------	--	------------

Neuroloogiline arenguhäire (neurodevelopmental disorders), topiramaat

129	vaatlusuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Ameerika Ühendriikide andmebaasid põhinev uurimus, N = 1,31 miljonit rasedust, millest leiti 2063 rasedust, mille ajal ema tarvitas topiramaati. Lapsi jälgiti 8-aastaseks saamiseni. Võrreldes selle rühmaga, kes epilepsiaravimeid ei võtnud, oli raseduse ajal topiramaati tarvitanud emade lastel neuroloogilise arenguhäire kohandatud riskitiheduste suhe (HR) = 1,26 (1,05-1,52), kohandamata HR 2,06 (1,78-2,38). Topiramaadi kasutamine raseduse hilises staadiumis oli seotud kahekordse neuroloogilise arenguhäire diagnooside riskiga lastel võrreldes topiramaadita rasedustega. Kuid seos näib olevat suuresti seletatav muude seotud teguritega.		⊕○○○○ Väga madal		KRIITILINE
-----	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	---------------------	--	------------

Suured kaasasündinud vääramendid: topiramaat vs kontrollrühm (emad, kes ei võtnud epilepsiaravimeid raseduse ajal)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	antikongulsanti lamotrigiini või levefratsetaam	muud antikongulsanti	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
130	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Rahvastikupõhine Põhjamaade (Taani, Soome, Island, Norra, Rootsi) registriuring. Kaasati rasedate ja nende laste andmed. Tulemusnäitaja oli kaasasündinud väärarend 1 eluaasta jooksul nende emade lastel, kes esimesel trimestril epilepsiaravimeid tarvitasid. 4,9 miljonist rasedast tarvitas 509 topiramaati. Kohandatud risk (aRR) oli 1,81 (95% CI 1,26-2,60). Madala doosiga ei nähtud seost, aga suurema doosiga oli suur risk (aRR): 0,79 (0,42-1,49) vs 2,69 (1,65-4,38)				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

Madal sünnikaal gestatsioonivanuse kohta; topramaat

131	vaatlusuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Põhja-Ameerika epilepsiaravimite ja raseduse registri andmetel põhinev uuring, kuhu kaasati 7473 epilepsiaravimeid võtvat naist ning 522 eksponeerimata naist. Tulemusnäitaja madal sünnikaal gestatsioonivanuse kohta defineeritud kui sünnikaal alla 10. protsentili, (<i>small for gestational age</i> , SGA); korrigeeritud vastavalt gestatsioonivanusele, stratifitseeritud soo järgi). Madala sünnikaalu risk (RR) oli 2,4 (95% CI 1,8-3,1) võrreldes lamotrigiiniga. Madala sünnikaalu levimus oli topiramaadi rühmas 18,5%, lamotrigiini rühmas 7,3% ning epilepsiaravimeid mittesaavatel epilepsia naistel 5%.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	--------------------	------------

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Selgitused

a. Australian (2003-2014); North American Register (2000-2014); UK Register (2006-2014); Suured kaasasündinud väärarengud on sünnist saadik keha või organite struktuursed kõrvalekalded, mis kahjustavad elujulisust ja vajavad märkimisväärset meditsiinilist sekkumist. Suurte malformatsioonide all kuuluvad neuraalorüü väärarengud, kardiaalsed väärarengud, oro-fatsiaalne lõhe (kraniofatsiaalsed väärarengud), skeleti/jäseme väärarengud)

b. Kõik andmed on kohortuuringutest või võetud registrist ning kõik uuringud on hinnatud artiklis nagu "kõrge nihke tõenäosusega". Kuid metaanalüüsi autorite arvamisel ei tohi see oluliselt mõjutada tulemusi (pärast nende kohandamist)

c. UK register, Australian, North American Registry: Pimendamata, väike andmete kadu, UK registris ja Australiani puhul ei olnud selektsiooni nihet protokollis, North American registris ei olnud selektiivse reporteerimise nihet publikatsioonid, kuid protokollid ei olnud. Esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk.

d. Australian (2003-2014); Cassina 2013; Martinez Ferri 2009; Mawer 2010; Meador 2006; North American Register (2000-2014); UK Register (2006-2014);

e. Australian, UK registry, North American Registry ja Cassina 2013: Pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk; Mawer 2010 ja Meador 2006: pimendatud, väike andmete kadu, ei ole selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk Martinez Ferri 2009 - pole andmeid pimenduse kohta, väike andmete kadu, ei ole selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk

f. Australian (2003-2014); North American Register (2000-2014); UK Register (2006-2014);

g. Laiad usaldusvahemikud

h. Australian (2003-2014), Cassina 2013, Martinez Ferri 2009, Mawer 2010, Meador 2006, North American Register (2000-2014), UK Register (2006-2014)

i. However, children exposed to > 400 to 1000 mg/d of CBZ were significantly more likely to have a MCM than children exposed to < 300 mg of LTG (P = 0.0012), as were children exposed to > 1000 mg/d of CBZ (< 0.0001).

j. Usaldusvahemik on lai

k. Antud metaanalüüsis ei leitud viiteid, milliseid uuringuid analüüsiks kasutati (üldine analüüsitud viidete tabel on olemas)

l. Puudulikud andmed. Kuid metaanalüüsi autorite sõnul kõik kohortuuringud on kõrge kvaliteediga ning kohandatud metaanalüüsi jaoks

m. Ei saanud leida täpsemaid andmeid selle kohta

n. Tavametanalüüsis ei olnud tulemus statistiliselt oluline

o. Pimendamata, väike andmete kadu, UK registris ja Australiani puhul ei olnud selektsiooni nihet protokollis, North American registris ei olnud selektiivse reporteerimise nihet publikatsioonid, kuid protokoll ei olnud. Esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk. Väikse valimi (vähemalt ühes ravimgrupis) tõttu on kõrgem nihke tõenäosus.

p. Australian (2003-2014); Mawer 2010; Meador 2006; North American Register (2000-2014); UK register (2006-2014)

q. 5 kohortuuringut suhteliselt väikse valimiga, neist ainult 4 on võetud arvesse

r. Australian, UK registry, North American Registry: Pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk; Mawer 2010 ja Meador 2006: pimendatud, väike andmete kadu, ei ole selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk;

s. Australian (2003-2014), North American Register (2000-2014)

t. Kokku on 2 kohortuuringut. Okskarbasepiini valim on väike; Australian, UK registry, North American Registry: Pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk.

u. Australian (2003-2014); Cassina 2013; Martinez Ferri 2009; North American Register (2000-2014);

v. Australian, North American Registry ja Cassina 2013: Pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk; Martinez Ferri 2009 - pole andmeid pimenduse kohta, väike andmete kadu, ei ole selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk; Väike valim

w. Australian, North American Registry: Pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk

x. North American Register (2000-2014)

y. 1 kohortuuring väikse zonisamiidi valimiga

z. Liiga lai usaldusvahemik

aa. North American registry: pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk;

ab. Australian (2004-2014); Mawer 2010; UK Register (2006-2014);

ac. Australian, UK registry: Pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk; Mawer 2010: pimendatud, väike andmete kadu, ei ole selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk

ad. Kliinilises küsimuses sooviti uurida lamotrigiini võrdlust teiste ravimitega mitte kontrollrühmaga

ae. Australian, UK registry

af. Australian, UK registry: Pimendamata, väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihet ei olnud, esines teiste nihkete tõenäosuse kõrge risk;

ag. Võrreldakse AERe kontrollrühmaga, mis meid ei huvitanud

ah. NEAD study; kasutati väikste laste Bayley skaala

ai. NEAD study: pimendatud, andmete kadu ei esine, ei esine selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosus on väike; kuid esineb selektsiooni nihke kõrge risk

aj. Usaldusvahemik suhteliselt lai

ak. Brombley 2010, NEAD study; kasutati väikeste laste Bayley skaala

al. Brombley 2010 ja NEAD study: pimendatud, andmete kadu ei esine, ei esine selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosus on väike; kuid esineb selektsiooni nihke kõrge risk

am. lai usaldusvahemik, kitsas valim

an. Shallcross 2011, Griffithsi testi abil hinnatud

ao. Shallcross 2011: pimendamata (võib mõjutada tulemust), väike andmete kadu, selektiivse reporteerimise nihe pigem väike, teiste faktorite nihke tõenäosus on väike.

ap. Brombley 2010. Kasutati väikeste laste Griffithsi skaala. Koolilaste puhul IQ skaala.

aq. Bromley 2010: pimendatud, andmete kadu ei esine, ei esine selektiivse reporteerimise nihet, teiste nihkete tõenäosus on väike; kuid esineb selektsiooni nihke kõrge risk

ar. Puudulikud andmed; ainult 4 kohorti, suhteliselt väike valim. Kuid metaanalüüsi autorite sõnul kõik kohortuuringud on kõrge kvaliteediga ning kohandatud metaanalüüsid jaoks.

as. Meid ei huvitanud võrdlus valproaadiga

at. Mitterandomiseeritud, pimendamata uuring. Väga väike AERidele eksponeeritud valim. Võimalikud nihked ei ole hinnatud uuringus.

au. Mitterandomiseeritud, pimendamata uuring. Andmed võetud registrist, seetõttu võivad esineda segavad faktorid, ravimite kasutamise ebatäpsused (hinnati ainult retsepti väljaostmise järgi), võimalik Apgari hindamisel kerge nihe. Autorid lülitasid välja uuringust võimalikud faktorid, mis võiksid mõjutada Apgari hinnet (suitsetamine, teistele mõnedele ravimitele eksponeerimine jt).

av. Sihtrühm ei olnud ainult epilepsiaga naised (lisaks olid veel depressiooni, bipolaarse häire, migreeniga jt naised). Lisaks ei olnud võrdlust lamotrigiini sisaldava monoterapiaga, vaid polüteraapiaga

aw. Mitterandomiseeritud pimendamata uuring, valim on väike (ühest kitsast piirkonnast), andmed registrist

ax. Antud tulemusnäitaja puhul ei olnud teostatud RR/OR analüüsi ning pole toodud 95% CI, vaid hinnatud "p"-väärtuse abil

ay. Väike valim, suhteliselt suur arv osalejatest on lahkunud (11-15%) (kuid ebaselget osalejate kadu ei esine).

az. Uuring oli sponseeritud ravimifirma GlaxoSmithKline poolt. Ei ole pimendamatu. Võib esineda nihe ovulatoorse düsfunktsiooni osas, kuna need andmed olid retrospektiivsed ja patsientide sõnul. Ei saa täpselt aru, kust mõned tulemused tulevad ning mida täpselt tähendavad

ba. Retrospektiivne uuring

bb. Ei ole esitatud RR, OR ja 95% CI, esitatud ainult % ja p-väärtus

bc. Bauer et al., 2000; Bilo et al., 2001; Luef et al., 2002; Betts et al., 2003; El-Khayat et al., 2004; Mikkonen et al., 2004; Löfgren et al., 2007; Morrell et al., 2008; Gorkemli et al., 2009; Ilic, 2010

bd. Suhteliselt väikesed valimid üksikutes uuringutes. Kogu oluline informatsioon polnud võetud arvesse (nt vanus, epilepsia tüüp, valproaadi ravi kestus jt. Samuti PCOSi diagnoosi kriteeriumid olid erinevad

be. Sõltuvalt PCOSi definitsioonist tulemused varieerusid

bf. Teostatud visual inspection of the Begg's funnel plot, mille põhjal esines asümmeetriline OR paigaldamine, mis võib viidata publitseerimise nihkele

bg. Autor ise pakub mitu segavat faktorit, mis võiksid mõjutada lõpptulemust. Suhteliselt väikesed valimid. Mõnede andmete päritolu jäi arusaamatuks

bh. Mitterandomiseeritud, pimendamata uuring.

bi. Carpenter 2002, McElroy 2000, Saxena 2002

bj. Baseerub kolmel mitterandomiseeritud uuringul, kus valim oli väike. Samuti kasutasid osalejad teised psühhotroopsed preparaadid. Samuti informatsioon oli saadud "self-report"i kaudu, mitte otsese küsimustiku kaudu.

bk. Antud ülevaates sihtrühmaks olid pigem migreeniga naised ja epilepsiaga mehed

bl. Kuna siin ei olnud võrdlusrühma, siis ei saanud hinnata ebatäpsust

bm. Kõrge selektsiooni risk (väike valim, valim tertsiaarsest kliinikust, mis võib olla ei ole sarnane üldpopulatsiooniga, ei olnud kontrollrühma,), Kõrge segava faktori risk (ei ole hinnatud KMI, kaasuvad günekoloogilised haigused, teised kroonilised haigused), andmete kadu ei esinenud, ei olnud pimendatud.

bn. Meid huvitab võrdlus lamotrigiini. Samuti ei ole toodud võrdlus kontrollrühmaga

bo. Retrospektiivne küsimustiku alusel koostatud uuring. Ei ole esitatud RR, OR, esitatud ainult %. Väike valim. Tulemusnäitajad ei olnud konkreetselt selgitatud

bp. Pole usalduvahemikku või RR, OR, p-väärtus olemas

bq. Ei esine võrdlust lamotrigiini

br. Retrospektiivne uuring, baseerub online küsimustikul (vastasid pigem nooremad ja meedias aktiivsemad naised, samuti andmed ei olnud kontrollitud). Üldpopulatsiooni andmed on antud mitte otsese võrdluse jaoks, vaid orientiiriks.

bs. Rndomiseerimata, pimendamata uuring (uuringus ei ole välja toodud); väga väike valim (n=3). Uuringus ei ole toodud välja võimalikku nihke riski analüüsi

bt. Uuriti retrospektiivselt üksikud kliinilised juhud, suur andmete kadude risk

bu. Retrospektiivne uuring, väga väike valim (n=3)

bv. Metanalüüsis on toodud välja, et esines suur heterogeensus uuringute vahel

bw. Siin ei ole otsest monoterapiat võrdlust polüteraapiaga (ehk pole arvatud RR, OR, p-väärtus jt)

bx. Puudub uuringu võimalike nihkete kirjeldus.

by. Puuduvad suhtelisel riskil usaldusvahemikud

bz. Kuna antud analüüs oli teostatud võrgustiku metaanalüüsi arvutamistega, siis jääb suur tõenäosus nihke tekkeks

- ca. Antud uuringus ei ole teostatud analüüsi monoteeraapia ja polüteeraapia võrdlemiseks, seetõttu antud ainult protsendiline levimus.
- cb. Antud uuringus ei ole teostatud analüüsi monoteeraapia ja polüteeraapia võrdlemiseks, seetõttu antud ainult protsendiline levimus.
- cc. Griffithsi testi puhul: Brombley 2010; Bayley testi puhul: GERMAN study, Thomas 2008
- cd. GERMAN study, Thomas 2007, Gaily 2004
- ce. Nadebaum 2011, Brombley 2010
- cf. Töörühm soovis uurida monoteeraapia vs polüteeraapia erinevust. Siin otsustasin täpsustada, kas valproaadil on eriline mõju laste intelligentsusele või mitte.
- cg. AERide kasutamist uuriti retseptikeskuse abil, mistõttu ei saa olla täpselt kindel, et naine on võtnud õigel ajal ja õige s koguses ravimit, sellest võib esineda. Lisaks on jäänud vaatamata korrigeerimismeetoditele segadusseajavad faktorid.
- ch. Ei saanud täpselt leida, mida ja mitu ravimit sisaldas polüteeraapia
- ci. Ei tehtud mitmest kohandamist, suureneb 1. tüüpi vea risk. Suured usaldusvahemikud.
- cj. Kaasati ainult kindlustatud naised ning lapsi jälgiti ainult 8aastaseks saamiseni.
- ck. Andmed koguti prospektiivselt telefoniintervjuuga.

Viited

1. Weston J, Bromley R Jackson CF et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016.
2. Veroniki AA, Cogo E, Rios P et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Medicine; 2017.
3. Bromley R, Weston J, Adab N et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2014.
4. Veroniki AA, Rios P, Cogo E et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open; 2017.
5. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, et al. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. Epilepsia; 2006.
6. Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard MIS et al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. BMJ open; 2015.
7. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. PLOS ONE; 2019.
8. Farmen AH, Grundt J, Tomson T et al. Intrauterine growth retardation in fetuses of women with epilepsy. Seizure; 2015.
9. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. Journal of Neurology; 2014.
10. Sidhu HS, Srinivasa R, Sadhotra A. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study. Epilepsy Research; 2018.
11. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. Annals of Neurology; 2008.
12. Ogunjimi L, Yaria J, Makanjuola A, et al. Polycystic ovarian syndrome in Nigerian women with epilepsy on carbamazepine/levetiracetam monotherapy. Acta Neurol Scand; 2020.
13. Hu X, Wang J, Dong W et al. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. Epilepsy Research; 2011.
14. Viswanathan LG, Satishchandra P, Bhimani BC et al. Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs. Ann Indian Acad Neurol; 2016.
15. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. Epilepsy & Behavior; 2009.
16. Chen L, W-H, Chen M, Y-S, Chen K-Y et al. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review. Epilepsy & Behavior; 2017.
17. Bosak M, Slowik A, Turaj W. Menstrual disorders and their determinants among women with epilepsy. Neuropsychiatric Disease and Treatment; 2018.
18. Svalheim S, Taubøll E, Bjørnek T et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances?. Seizure; 2003.
19. Sukumaran SC, Sarma PS, Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. Neurology; 2010.
20. MacEachern DB, Mandle HB, Herzog AG. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. Epilepsia; 2019.
21. Lattanzi S, Cagnetti C, Foshi N, et al. Lacosamide during pregnancy and breastfeeding. Neurol Neurochir Pol; 2017.

22. Costa R, Magalhaes LM, Graca J, et al. Eslicarbazepine acetate exposure in pregnant women with epilepsy. *Seizure*; 2018.
23. Paolli SL, Pilato M, Rajasekaran V, et al. Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy. *Acta Neurol Scand*; 2020.
24. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy research*; 2008.
25. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, et al. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies. Different Risks From Different Drug Combinations. *Arch Neurol*; 2011.
26. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*; 2013.
27. Bjørk, M, Zoega, H, Leinonen, MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*; 2022.
28. Dreier, JW, Bjørk, M, Alvestad, S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*; 2023.
29. Hernandez-Diaz, S, Straub, L, Bateman, B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 2022.
30. Cohen, JM, Alvestad, S, Cesta, CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol*; 2023.
31. Hernández-Díaz, S, McElrath, TF, Pennell, PB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. *Ann Neurol*; 2017.