

KÜSIMUS

Kas kasutada kombineeritud hormonaalset kontratseptiivi või muud kontratseptiivi vähendada soovimatut koosmõju?	
SIHTRÜHM:	vähendada soovimatut koosmõju
SEKKUMINE:	kombineeritud hormonaalset kontratseptiivi
VÕRDLUS:	muud kontratseptiivi
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalsed vs mittehormonaalsed meetodid ; Epilepsiahoogude sagedus: rasestumisvastase meetodi valik (katkestatud suguühe, barjäärimeetod, hormonaalne, ESV, steriliseerimine); Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs ensüüme mitte indutseerivad antiepileptikumid (levetiratsetaam, zonisamiid, gabapentiin, topiramaat (≤200 mg ööpäevas), lakosamiid, klobasaam, pregabaliin, tiagabiin); Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs ensüüme indutseerivad antiepileptikumid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, topiramaat (>200 mg ööpäevas); Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs lamotrigiin; Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs valproaat; Kliiniliselt oluline koosmõju: Esogabiin vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv; Kliiniliselt oluline koosmõju: Lakosamiid vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv; Kliiniliselt oluline koosmõju: Eslikarbasepiin vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv; Kliiniliselt oluline koosmõju: Brivaratsetaam (400mg) vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv; Kliiniliselt oluline koosmõju: Brivaratsetaam (100mg) vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv; Kliiniliselt oluline koosmõju: Lamotrigiin vs progestiine sisaldavad kontratseptiivid; Koosmõju: naatriumvalproaat ja kontratseptiivid ; Koosmõju: karbamasepiin ja kontratseptiivid; Koosmõju: okskarbasepiin ja kontratseptiivid; Koosmõju: fenütoiin ja kontratseptiivid; Koosmõju: topiramaat ja kontratseptiivid;
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem		
Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Epilepsiaga fertiilses eas naised kasutavad sarnaselt tervete naistega erinevaid rasestumisvastaseid meetodeid - hormonaalset kontratseptsiooni, emakasiseseid vahendeid, barjäärimeetodit või kombinatsioone eelnimetatutest. Hormonaalsed vahendid võivad olla kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid, ainult gestageeni sisaldavad pillid, intramuskulaarselt manustatavad ravimid, implantaadid, transdermaalsed plaastrid, hormooni sisaldavad emakasisesed vahendid ja vaginaalrõngad. Suurem osa epilepsiaga naise kasutab epilepsia raviks antikonvulsante. Teatud antikonvulsandid vähendavad hormonaalsete kontratseptiivide toimet, mille tulemuseks võib olla soovimatu rasestumine. Mõned hormonaalsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud antikonvulsantide taset seerumis, mistõttu võib suurened epileptiliste hoogude tõenäosus. (1) On leitud, et peaaegu pooled (46%) epilepsiadiagnoosiga fertiilses eas naistest kasutavad kontratseptiive, millel võivad olla kliiniliselt olulised koostoimed antikonvulsantidega (2). Koostatava epilepsia käsitluse fertiilses eas naistel ja rasedatel ravijuhendi (RJ) jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga viis Euroopa või rahvusvahelise erialaorganisatsiooni poolt koostatud RJ-t, et leida töörühma poolt püstitatud kliiniliste küsimustega haakuvad soovitusel ja nende aluseks olev teaduslik tõendusmaterjal. Antikonvulsantide ning kontratseptiivide koostoimet on käsitletud kolmes rahvusvahelises ravijuhendis: 1) National Institute for Health and Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. 2012, viimane uuendus 2021. 2) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Epilepsy in Pregnancy. Green-top Guideline. 2016, viimane uuendus 2018. 3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. 2015, viimane uuendus 2018.	
Soovitud mõju		
Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

 ○ Tühine ○ Väike ○ keskmine ○ Suur ● Varieerub ○ Ei oska öelda	Antikonvulsandid jaotatakse vastavalt nende farmakokineetiliste parameetritele maksaensüüme indutseerivateks või mitteindutseerivateks. Esimesed neist indutseerivad tsütokroom P450 ensüüme, UDP-glükuronüültransferaasi ensüüme või mõlemaid, kiirendades seeläbi suguhormoonide metabolismi, mille tagajärjeks on nii östrogeenide kui gestageenide taseme langus. (3) Rasestumisvastase meetodi valik sõltub eelkõige naise poolt kasutatavast antikonvulsandist, täpsemalt ravimi(te) mõjust maksaensüümidele (1). Vt tabel 1. Süstemaatilises ülevaates, kuhu olid kaasatud terved naised, kes kasutasid kombineeritud suukaudseid kontratseptiive ei leitud muutusi hormoonide tasemes levetiratsetaami, gabapentiini, zonisamiidi, vigabatriini ja tiagabiini kasutamisel, seega ei ole nende ravimite vahel kliiniliselt olulist mõju ning sellest tulenevaid soovimatut rasedust või hoogude esinemise tõusu. (1) Topiramaat ei avaldanud mõju suukaudsetele kontratseptiividele (noretisteroon ja etünnüülöstradiool) annustes vähem kui 200mg päevas. Suuremaid topiramaadi annuseid (200-800mg päevas) kasutanutel täheldati mõõdukat etünnüülöstradiooli kliirensi kasvu. (4) Tervetel vabatahtlikel läbiviidud farmakokineetika uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist koosmõju lakosamiidi (5), brivaratsetaami, esogabiini (6) ja kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide vahel. Võib eeldada, et lamotrigiini võib kasutada koos ainult gestageene sisaldavaid pille, implantaate, süsteid või levonorgestreeri sisaldavaid emakasisesed vahendeid, kuna puuduvad andmed, et lamotrigiini kontsentratsioon väheneks neil naistel, kes kasutavad eelnimetatud kontratseptsiooni meetodeid. (1)	Soovitud mõju suuruse hindamine on selle teema puhul keeruline -- ei saa kindlalt eelistada hormonaalset kontratseptiivi, sest eelistus sõltub kasutatavast ravimist ja selle koosmõjust rasestumisvastase vahendiga. Seega märkis töörühm soovitud mõju varieeruvaks.
--	---	---

Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
 ○ Suur ○ keskmine ○ Väike ○ Tühine ● Varieerub ○ Ei oska öelda	Veebipõhisesse uuringusse kaasati epilepsiaga naisi (n = 1144), kellel uuriti epilepsiahoogude esinemist ning hinnati seda vastavalt erinevate nende poolt kasutatud rasestumisvastastele meetoditele ja antikonvulsantidele. Rohkem naistest raporteeris hoogudest hormonaalsete kui mittehormonaalsete meetoditega (366/1300, 28.2% vs 137/1412, 9.7%; p = 0,0001). Kõige suurem risk hoogude tekkeks hormonaalsete meetodite kasutajatel oli valproaati (RR = 2.80 (1,69–4.66), p = 0,0001) ja ensüüme indutseerivate antikonvulsante (RR = 1,56 (1,04–2,33), p = 0,03) saavatel naistel. (9) Ka varasemad andmed näitavad, et eeldatav suukaudse kontratseptsiooni ebaõnnestumise risk on 3 korda suurem (3,1 100 naise eluaasta kohta) ensüüme indutseerivaid antikonvulsante kasutavatel naistel võrreldes tavapopulatsiooniga (10, 11). Tervetel vabatahtlikel läbiviidud farmakokineetika uuringus eslikarbasepiiniga täheldati nii etünnüülöstradiooli kui levonorgestreeli biosaadavuse vähenemist. (12) Süstemaatilises ülevaates, kuhu olid kaasatud epilepsiat põdevad naised, kes kasutasid kombineeritud suukaudseid kontratseptiive, leiti, et nii etünnüülöstradiooli kui levonorgestreeli tase vähenes naistel, kes kasutasid karbamasepiini, okskarbasepiini ja felbamaati. Samas ülevaates raporteeriti planeerimata rasedustest naistel, kes samaaegselt kasutasid fenütoiini ja kombineeritud kontratseptiive (n = 4), hormoonspiraali (n=1) või levonorgestreeli sisaldavat implantaati (n = 1) (1). Ka karbamasepiini puhul on teada soovimatu rasestumine levonorgestreeli sisaldavat implantaati kasutanud naisel (1). Samasse ülevaatesse on kaasatud allikas, kus raporteeriti kahe soovimatu raseduse tekkest naistel, kes kasutasid samaaegselt primidooni ja kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (1). Soovimatust rasedustest (n=44) on raporteeritud erinevate antikonvulsantide kombinatsioonide (primidoon+fenütoiin; fenütoiin+karbamasepiin; fenütoiin+fenobarbitaal) ja kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel (1). Randomiseeritud uuringus täheldati karbamasepiini ja suukaudsete kombineeritud kontratseptiivide samaaegsel kasutamisel karbamasepiini grupis lisaks etünnüülöstradiooli ja levonorgestreeli taseme vähenemisele ka veritsuse esinemist ning ovulatsiooni tekke tõusu (13). Topiramaat ei avaldanud mõju suukaudsetele kontratseptiividele (noretisteroon ja etünnüülöstradiool) annustes vähem kui 200mg päevas. Suuremaid topiramaadi annuseid (200-800mg päevas) kasutanutel täheldati mõõdukat etünnüülöstradiooli kliirensi kasvu, mis võib viia kontratseptsiooni ebaõnnestumiseni ja kaasa tuua soovimatu rasestumise. (4) Kuigi lamotrigiin pole ensüüme indutseeriv antikonvulsant, võivad ka selle kasutamisel tekkida koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega (KOK) tekkida koostoimed, kuna kontratseptiivid võivad indutseerida UGT1A4 ensüümi kaudu lamotrigiini metabolismi. Epilepsiaga naistel, kes kasutasid KOK ja lamotrigiini, vähenes kooskasutamisel lamotrigiini kliirens: 126 L/24 h (KOK kasutajad) vs. 49 L/24 h (KOK mittekasutajad), p = 0,001. Samuti raporteeriti hoogude tekkest KOKi kasutajate hulgas (14). 2020. aastal läbiviidud prospektiivses kontrollgrupiga uuringus lamotrigiini ja KOK kasutavatel epilepsiaga naistel leiti, et lamotrigiini tase erines oluliselt aktiivse ja inaktiivse pillide kasutamise faasis (p= 0,004), erinevus oli nii drospirenooni (p = 0,018) kui levonorgestreeli (p = 0,068) kasutajatel, aga mitte gestodeeni (p= 0,593) kasutajatel. Autorite hinnangul võivad selle põhjuseks olla erisused erinevate gestageeni põlvkondade farmakokineetikas (15). Ei leitud uuringud kannabidiooli koostoimete kohta kontratseptiividega. On teada, et kannabidiool inhibeerib ensüüme UGT1A9 ja UGT2B7. Nimetatud ensüümid on aga etünnüülöstradiooli substraadiks ja seetõttu võivad esineda koostoimed, kui neid ravimeid samaaegselt manustada (7). Oluline on arvestada sellega, et ensüümi indutseeriv toime võib kesta 14–28 päeva pärast antikonvulsandi lõpetamist (8).	Soovimatu mõju suuruse hindamine on selle teema puhul keeruline -- ei saa kindlalt eelistada hormonaalset kontratseptiivi, sest eelistus sõltub kasutatavast ravimist ja selle koosmõjust rasestumisvastase vahendiga. Seega märkis töörühm soovimatu mõju varieeruvaks.

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Antikonvulsantide ja kontratseptiivide koosmõju on hinnatud jälgimisuuringutes, mis on viidud läbi ühes või mitmes keskkuses. Andmed antikonvulsandi ja kontratseptiivide koosmõjust põhinevad enamasti väga väikese uuritavate hulgaga jälgimisuuringutest tervetel vabatahtlikel (5, 12, 16, 17). Vähem on uuemaid andmeid epilepsiaga naistel läbiviidud uuringutest (15). Kirjanduses ei ole publitseeritud ühtegi meta-analüüsi, mis hindaks antiepileptilisel ravil olevate fertiilses eas naistel antikonvulsantide ja kontratseptiivide koosmõju tulemusena kas epileptiliste hoogude sageduse kasvu või soovimatut rasedust. Antud kliinilise küsimuse kontekstis oli tõendusmaterjal väga madala kvaliteediga.	

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute kohta, mis käsitlevad epilepsia diagnoosiga naiste väärtushinnanguid seoses peamiste tulemusnäitajatega, ei tehtud. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud	Kui patsient kasutab ensüüme indutseerivaid antikonvulsante, siis tema rasedumisvastaste vahendite valik on tunduvalt väiksem. Samas patsiendile on tähtis, et ei oleks raseduse ajal hoogusid ja et ta ei rasestuks, kui seda parajasti ei soovi, seega võiks olla patsient valmis teatavaks piiranguks rasedumisvastaste vahendite valikus.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus (tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Omavahel sobiva antikonvulsandi ja kontratseptiivi kasutamine aitab epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel hoida ära soovimatu raseduse ja vähendada epileptiliste hoogude tekke tõenäosust.	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☐ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☒ Ei oska öelda	Ressursse analüüsivaid uuringuid ei otsitud.	Töörühm arvas, et kontratseptiividega, sh SOS-vahenditega kättesaadavusega probleeme ei tohiks olla. Praktilisest aspektist ei ole emakasisene vahend kiireim meetod.
--	--	---

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut leidmaks uuringuid, mis käsitlevad ressursivajadust. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus ressursivajadusi käsitlevaid uuringuid ei leitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut leidmaks uuringuid, mis käsitlevad kulutõhusust. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei leitud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

VÖRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
○	○	○	○	●

JÄRELDUSED

Soovitus

Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naisi tuleb nõustada sobiva rasestumisvastase meetodi valikul. Nõustamine võiks eelistatult toimuda enne aktiivse seksuaalelu algust. Teatud epilepsiaravimid vähendavad hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, mille tulemuseks võib olla soovimatu rasestumine. Mõned hormonaalsed rasestumisvastased vahendid võivad mõjutada teatud epilepsiaravimite taset seerumis, mistõttu võib suureneda epileptiliste hoogude tõenäosus (1). On leitud, et eeldatav suukaudse rasestumisvastaste vahendite ebaõnnestumise risk on kolm korda suurem (3,1 100 naise eluaasta kohta) ensüüme indutseerivaid epilepsiaravimeid kasutavatel naistel võrreldes tavarahvastikuga (10, 11). Epilepsiaravimid jaotatakse vastavalt nende farmakokineetiliste parameetritele maksaensüüme indutseerivateks või mitteindutseerivateks (3). Vastav jaotus on esitatud Tabelis 1. Rasestumisvastase vahendi valik sõltub eelkõige naise poolt kasutatavast epilepsiaravimist (1).Tabel 1. Epilepsiaravimite jaotus vastavalt nende maksaensüüme mõjutavale toimeleTABELEpilepsia diagnoosiga tüdrukut ja naist, kes kasutab epilepsiaravimeid, informeerige võimalikest epilepsiaravimite ja rasestumisvastaste vahendite koostoimetest ning nõustage sobivate rasestumisvastaste vahendite valikul.Praktiline soovitusEpilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit, soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:- emakasisene vahend (nii vasega kui levonorgestreeli sisaldavad),- medroksüprogesteroonatsetaadi süstid.Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteEpilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit, ärge soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:- kombineeritud hormonaalsed suukaudsed rasestumisvastased vahendid, - ainult gestageeni sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased vahendid, - kombineeritud hormonaalsed transdermaalsed plaastrid, - kombineeritud hormonaalsed vaginaalrõngad, - gestageeni sisaldavad implantaadid.Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteEpilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme mitteindutseerivat epilepsiaravimit (v.a lamotrigiini), võite soovitada kõiki rasestumisvastaseid vahendid.Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteEpilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel, kes kasutab lamotrigiini, ärge soovitage kasutada kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteAndmed epilepsiaravimite ja rasestumisvastaste vahendite koosmõjust põhinevad enamasti väga väikese uuritavate hulga vaatlusuuringutest tervetel vabatahtlikel (5, 12, 17, 16). Väga vähe on uuemaid andmeid epilepsia diagnoosiga naistel läbiviidud uuringutest (15).Ensüüme indutseerivaid epilepsiaravimeid kasutavad naised peaksid rasestumisvastase vahendina kasutama kas emakasisest vahendit (nii vasega kui levonorgestreeli sisaldavad) või medroksüprogesteroonatsetaadi süsteid, kuna nende vahenditega soovimatu koosmõju puudub. Ensüüme indutseerivad epilepsiaravimid kiirendavad nii östrogenei kui gestageeni metabolismi ja seetõttu ei tohiks neid epilepsiaravimeid kasutada samaaegselt östrogenei ja/või gestageeni sisaldavate rasestumisvastaste vahenditega, sh kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega.Süsteematises ülevaates, kuhu olid kaasatud epilepsia diagnoosiga naised, kes kasutasid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, leiti, et nii etünnüülöstradioli kui levonorgestreeli tase vähenes naistel, kes kasutasid karbamasepiini, okskarbasepiini ja felbamaati. Samas ülevaates raporteeriti planeerimata rasedustest naistel, kes samaaegselt kasutasid fenütoiini ja kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid, hormoonspiraali või levonorgestreeli sisaldavat implantaati (1). Ka karbamasepiini puhul on teada soovimatu rasestumine levonorgestreeli sisaldavat implantaati kasutanud naisel. Samasse ülevaatesse on kaasatud allikas, kus raporteeriti kahe soovimatu raseduse tekkest naistel, kes kasutasid samaaegselt primidooni ja kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid (1). Juhuslikustatud kontrolluuringus täheldati karbamasepiini ja suukaudsete kombineeritud rasestumisvastaste vahendite samaaegsel kasutamisel karbamasepiini grupis lisaks etünnüülöstradioli ja levonorgestreeli taseme vähenemisele ka veritsuse esinemist ning ovulatsiooni tekke tõusu (13). Tervetel vabatahtlikel läbiviidud farmakokineetika uuringus eslikarbasepiiniga täheldati nii etünnüülöstradioli kui levonorgestreeli biosaadavuse vähenemist (12). Topiramaadi 200 mg ületavaid ööpäevaseid annuseid kasutanutel täheldati mõõdukalt etünnüülöstradioli kliirensi kasvu, mis võib viia rasestumisvastaste vahendite ebaõnnestumiseni ja kaasa tuua soovimatu rasestumise. Topiramaat ei avaldanud mõju suukaudsetele rasestumisvastastele vahenditele (noretisteroon ja etünnüülöstradiol) annustes vähem kui 200mg päevas (4). Kui ensüüme indutseerivaid epilepsiaravimeid kasutav epilepsia diagnoosiga naine või tüdruk siiski kasutab kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid või ainult gestageeni sisaldavaid rasestumisvastaste vahendite, tuleb täiendava rasestumisvastase vahendina kasutada ka barjäärimeetodit (18).Ensüüme mitteindutseerivaid epilepsiaravimeid kasutavatele naistele on soovitusel samad kui epilepsiaravimeid mittekasutavatel naistel. Süsteematises ülevaates, kuhu olid kaasatud terved naised, kes kasutasid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei leitud muutusi hormoonide tasemes levetiratsetaami, gabapentiini, zonisamiidi, vigabatriini ja tiagabiini kasutamisel, seega ei ole nende ravimite vahel kliiniliselt olulist mõju ning sellest tulenevaid soovimatut rasedust või hoogude esinemise tõusu (1). Tervetel vabatahtlikel läbiviidud farmakokineetika uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist koosmõju lakosamiidi (5), brivaratsetaami, esogabiini (6) ja kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahel. Kuigi lamotrigiini pole ensüüme indutseeriv epilepsiaravim, võivad ka selle kasutamisel tekkida koos kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite koostoimed, kuna rasestumisvastased vahendid võivad indutseerida UGT1A4 ensüümi kaudu lamotrigiini metabolismi. Epilepsia diagnoosiga naistel, kes kasutasid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid ja lamotrigiini, vähenes kooskasutamisel lamotrigiini kliirens. Samuti raporteeriti hoogude tekkest kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutajate hulgas (14). On näidatud, et lamotrigiini kontsentratsioon ei muutunud samaaegsel gestageeni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite, implantaadi ning emakasisese vahendi kasutamisel (1). Oluline on arvestada sellega, et ensüümi indutseeriv toime võib kesta 14–28 päeva pärast epilepsiaravimite kasutamise lõpetamist (8).Töörühm võttis soovitude koostamisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Soovituse tugevuse tõstmisel võeti arvesse seda, et oluliste soovimatute kõrvaltoimete (soovimatu rasedus, epileptiliste hoogude sagenemine) vältimiseks on need soovitusel teaduskirjanduse põhjal eelistatud. Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, soovitage hädabi rasestumisvastase vahendina:- vasega (mittehormonaalne) emakasisene vahend kuni 5 päeva jooksul,- topeltannuses (3mg) levonorgestreeli sisaldavad SOS-pillid kuni 72 tunni jooksul. Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteEpilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, ärge soovitage hädabi rasestumisvastase vahendina:- ulipristaaltsetaati sisaldavaid SOS-pille.Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteHädabi rasestumisvastaste vahendite valik sõltub samuti sellest, kas epilepsia diagnoosiga naine või tüdruk kasutab ensüüme indutseerivat või mitteindutseerivat epilepsiaravimit. Naised, kes tarvitavad ensüüme mitteindutseerivaid epilepsiaravimeid, võivad kasutada samu hädabi rasestumisvastaseid vahendeid kui epilepsia diagnoosita naised.Ensüüme indutseerivad epilepsiaravimid kiirendavad nii levonorgestreeli kui ulipristaaltsetaadi metabolismi ja võivad seetõttu viimaste toimet vähendada. Seetõttu tuleks neid epilepsiaravimeid kasutavatele naistele esmavaliku hädabi rasestumisvastase vahendina paigaldada vasega (mittehormonaalsel) emakasisene vahend viie päeva jooksul pärast vahetõrget ja vahetõrget ning vältida ulipristaaltsetaati ja levonorgestreeli sisaldavaid SOS-pille. Kui emakasisese vahendi paigaldamine pole võimalik või võtab aega kauem kui viis päeva, võib alternatiivina kasutada topeltannuses (3mg) levonorgestreeli sisaldavaid SOS-pille kuni 72 tunni jooksul pärast vahetõrget (18).Töörühm võttis soovitude koostamisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Soovituse tugevuse tõstmisel võeti arvesse seda, et oluliste soovimatute kõrvaltoimete (soovimatu rasedus, epileptiliste hoogude sagenemine) vältimiseks on need soovitusel teaduskirjanduse põhjal eelistatud.

Põhjus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Gaffield ME, Culwella KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception*; 2011.
2. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, et al. Contraceptive practices of women with epilepsy: findings of the epilepsy birth control registry. *Epilepsia*; 2016.
3. Reimers A. . Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. 2016.
4. Dooze DR, Wang SS, Padmanabhan M, . Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*; 2003.
5. Cawello W, Rosenkranz B, Schmid B, Merich W. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. *Epilepsia*; 2013.
6. Crean CS, Tompson DJ, Buraglio M. The effect of ezogabine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive agent. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 2013.
7. Kocis PT, Vrana KE, . Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Drug-Drug Interaction. *Med Cannabis Cannabinoids*; 2020.
8. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D, . Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern?. *Epilepsia*; 2013.
9. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, et al. Differential impact of contraceptive methods on seizures varies by antiepileptic drug category: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy and Behaviour*; 2016.
10. Zupanc ML, . Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology*; 2006.
11. Beghi E, Cornaggia C, . RESt-1 Group. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results of a European cohort study. *Epilepsia*; 2002.
12. Falcão A, Vaz-da-Silva M, Gamab H, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. *Epilepsy Research*; 2013.
13. Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ, . Carbamazepine co-administration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia*; 2011.
14. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D, . Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology*; 2009.
15. Rauchenzauner M, Deichmann S, Pittschieler S, Bergmann M, Prieschl M, Unterberger I, Rösing B, Seger C, Moser C, Wildt L, Luef G. Bidirectional interaction between oral contraception and lamotrigine in women with epilepsy – Role of progestins. *Seizure: European Journal of Epilepsy* ; 2020.
16. Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: A randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Epilepsia*; 2014.
17. Stockis A, Rolan P. Effect of Brivaracetam (400 mg/day) on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Combination Oral Contraceptive in Healthy Women. *Journal of Clinical Pharmacology*; 2013.
18. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit, . Drug Interactions with Hormonal Contraception. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012.