Autor(id): Marika Saar
Küsimus:
Kontekst:
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kombineeritud hormonaalset kontratseptiivi	muud kontratseptiivi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalsed vs mittehormonaalsed meetodid												
1[1]	jälgimisuuringud	väga suur[a]	väike	väike	väike	puudub	Uuringusse kaasati epilepsiaga naised (n=1144) ja uuriti epilepsiahoogude esinemist vastavalt erinevate nende poolt kasutatud rasestumisvastastele meetoditele. Rohkem naistest raporteeris hoogudest hormonaalsete (H) kui mittehormonaalsete (MH) meetoditega (366/1300, 28.2% versus 137/1412, 9.7%; X2 = 152.53, df = 1, p= 0.0001). RR hoogude suurenemise osas H grupil (243/1300, 18.7%) versus MH grupil (59/1412, 4.2%) oli 4.47 (3.40–5.89) (p= 0.0001). RR hoogude vähenemise osas H grupil (123/1300, 9.5%) versus MH grupil (78/1412, 5.5%) oli 1.71 (1.30-2.25), (p= 0.0001. Kuigi RR oli nii hoogude sagenemise kui vähenemise osas suurem H grupil, oli RR suurem hoogude sagenemise kui vähenemise hormonaalseid meetodeid kasutanud naistel (RR = 1.98 (1.61–2.42), p= 0.0001). Samas mittehormonaalseid meetodeid kasutanud naistel polnud statistiliselt olulist erinevust (RR = 0.76 (0.54–1.05), p = NS).				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Epilepsiahoogude sagedus: rasestumisvastase meetodi valik (katkestatud suguühe, barjäärimeetod, hormonaalne, ESV, steriliseerimine)												
1[1]	jälgimisuuringud	väga suur[a]	väike	väike	väike	puudub	Uuringusse kaasati epilepsiaga naised (n=1144) ja uuriti epilepsiahoogude esinemist vastavalt erinevate nende poolt kasutatud rasestumisvastastele meetoditele. Kõige vähem raporteerisid hoogude sagenemist barjäärimeetodit kasutavad naised (3%), kõige enam süsteemset hormonaalset rasestumisvastast meetodit kasutavatel naistel 19,9%). Hoogude sagenemise RR oli oluliselt kõrgem hormonaalset meetodit kasutavatel naistel võrreldes kõigi teiste meetoditega (p= 0.05).				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs ensüüme mitte indutseerivad antiepileptikumid (levetiratsetaam, zonisamiid, gabapentiin, topiramaat (≤200 mg ööpäevas), lakosamiid, klobasaam, pregabaliin, tiagabiin)												
1[1]	jälgimisuuringud	väga suur[a]	väike	väike	väike	puudub	Uuringusse kaasati epilepsiaga naised (n=1144) ja uuriti epilepsiahoogude esinemist vastavalt erinevate nende poolt kasutatud rasestumisvastastele meetoditele. Naistel, kes kasutasid ensüüme mitte indutseerivaid antiepileptikume, esines hoogusid statistiliselt oluliselt (p= 0.001) enam hormonaalse meetodi kasutajatel kui mittehormonaalse meetodi kasutajatel [27/232 (11.6%) versus 6/224 (2.7%)] . Olulist vahet gruppide vahel polnud hoogude vähenemise osas.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs ensüüme indutseerivad antieptileptikumid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, topiramaat (>200 mg ööpäevas)												
1[1]	jälgimisuuringud	väga suur[a]	väike	väike	väike	puudub	Uuringusse kaasati epilepsiaga naised (n=1144) ja uuriti epilepsiahoogude esinemist vastavalt erinevate nende poolt kasutatud rasestumisvastastele meetoditele. Naistel, kes kasutasid ensüüme indutseerivaid antiepileptikume, esines hoogusid statistiliselt oluliselt (p= 0.001) enam hormonaalse meetodi kasutajatel kui mittehormonaalse meetodi kasutajatel [53/311 (17%) versus 9/385 (2.3%). Samas selle ravimirühma kasutajatel oli võrreldes teiste antieptileptikumide kasutajatega kõige väiksem hoogude sageduse tõus hormonaalse meetodi kasutajate hulgas (11.6%) Olulist vahet gruppide vahel polnud hoogude vähenemise osas.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs lamotrigiin												
1[1]	jälgimisuuringud	väga suur[a]	väike	väike	väike	puudub	Uuringusse kaasati epilepsiaga naised (n=1144) ja uuriti epilepsiahoogude esinemist vastavalt erinevate nende poolt kasutatud rasestumisvastastele meetoditele. Naistel, kes kasutasid lamotrigiini, esines hoogusid statistiliselt oluliselt (p= 0,001) enam hormonaalse meetodi kasutajatel kui mittehormonaalse meetodi kasutajatel [53/291 (18,2%) versus 12/344 (3,5%). Olulist vahet gruppide vahel polnud hoogude vähenemise osas.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Epilepsiahoogude sagedus: hormonaalne / mittehormonaalne meetod vs valproaat												
1[1]	jälgimisuuringud	väga suur[a]	väike	väike	väike	puudub	Uuringusse kaasati epilepsiaga naised (n=1144) ja uuriti epilepsiahoogude esinemist vastavalt erinevate nende poolt kasutatud rasestumisvastastele meetoditele. Naistel, kes kasutasid valproaati, esines hoogusid statistiliselt oluliselt (p= 0.001) enam hormonaalse meetodi kasutajatel kui mittehormonaalse meetodi kasutajatel [25/85 (29.4%) versus 2/79 (2.5%)]. Olulist vahet gruppide vahel polnud hoogude vähenemise osas.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Kliiniliselt oluline koosmõju: Esogabiin vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv												

1[2]	jälgimisuuringud	väike	väike	väga suur[b]	väike	puudub	Avatud I faasi kliiniline uuring tervetel vabatahtlikel (n=30), kus hinnati 750mg esogabiini (EZG) mõju kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (1mg noretindroon + 0,035mg etünüülöstradiool) farmakokineetikale ning kontratseptiivi mõju EZG farmakokineetikale. EZG suurendas noretindrooni AUC 28% võrra, muutmata maksimaalset plasmakontsentratsiooni (Cmax). Etinüül estradiooli Cmax oli 21% madalam, kuid AUC ei muutunud.	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Kliiniliselt oluline koosmõju: Lakosamiid vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv									
1[3]	jälgimisuuringud	väike	väike	väga suur[b]	väike	puudub	Avatud uuring tervetel vabatahtlikel naistel (n=40) hindamaks lakosamiidi mõju suukaudse hormonaalse kontratseptiivi (0,03mg etünüülöstradiooli+ 0,15mg levonorgestreeli) farmakokineetikale ja farmakodünaamikale. Hinnati mõlema ravimi kõveraalust pindala (AUC), maksimaalset ravimi kontsentratsiooni (Cmax) ja aega maksimaalse plasmakontsentratsioonini (tmax). Etünüülöstradiooli AUC üksi vs koos lakosamiidiga oli 1,067 ± 404 versus 1,173 ± 330 pg h/ml. Vastavad Cmax väärtused olid 116,9 ± 48,8 versus 135,7 ± 28,6 pg/ml. Levonorgestreelil eraldi oli AUC 74,2 ± 21,4 versus 80,9 ± 18,5 ng h/ml koos lakosamiidiga. Vastavad Cmax väärtused olid 6,7 ± 1,9 versus 7,4 ± 1,5 ng/ml. Lakosamiidi farmakokineetika kombinatsioonis kontratseptiiviga oli sarnane kui varasemates uuringutes ainult lakosamiidiga.	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Kliiniliselt oluline koosmõju: Eslikarbasepiin vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv									
1[4]	randomiseeritud uuringud	suur[c]	väike	väga suur[b]	väike	puudub	Randomiseeritud läbilõikeuuring fertiilses eas tervetel vabatahtlikel naistel (n=20) hindamaks eslikarbasepiini (800mg ja 1200mg 1x päevas) (ESL) mõju suukaudse hormonaalse kontratseptiivi (0,03mg etünüülöstradiooli+ 0,15mg levonorgestreeli) (EE ja LN) farmakokineetikale. Hinnati järgmisi parameetreid: AUC 0—∞, AUC 0—24 ja Cmax. Arvutati 90% konfidentsusintervall (90%CI) geomeetriliste keskmiste suhtele (GMR). Bioekvivalentsus on tagatud, kui 90% CI on vahemikus 90-120%. ESL vähendas olulisel määral nii EE kui LN biosaadavust. 1200mg ESL manustamise järgselt oli EE AUC0—24 GMR (90%CI) 68% (64%; 71%) ja 800mg ESL manustamise järgselt 75% (71%; 79%). 1200mg ESL manustamise järgselt oli LN GMR (90%CI) AUC0—24 76% (68%; 86%) ja 800mg ESL manustamise järgselt 89% (82%; 97%).	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Kliiniliselt oluline koosmõju: Brivaratsetaam (400mg) vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv									
1[5]	randomiseeritud uuringud	suur[c]	väike	väga suur[b]	suur[d]	puudub	Randomiseeritud läbilõikeuuring fertiilses eas tervetel vabatahtlikel naistel (n=23) hindamaks birivaratsetaami (400mg päevas) (ESL) mõju suukaudse hormonaalse kontratseptiivi (0,03mg etünüülöstradiooli+ 0,15mg levonorgestreeli) (EE ja LN) farmakokineetikale ja farmakodünaamikale. Hinnati järgmisi parameetreid: AUC, tmax ja Cmax. Uuritavatel täheldati EE ja LN AUC väärtuste vastavalt 27% ja 23% vähenemist ilma mõjuta ovulatsiooni pärssimisele.	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Kliiniliselt oluline koosmõju: Brivaratsetaam (100mg) vs kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv									
1[6]	randomiseeritud uuringud	suur[c]	väike	väga suur[b]	väike	puudub	Randomiseeritud platseebokontrollitud ristläbilõikeuuring fertiilses eas tervetel vabatahtlikel naistel (n=28) hindamaks brivaratsetaami (100mg päevas) (ESL) mõju suukaudse hormonaalse kontratseptiivi (0,03mg etünüülöstradiooli+ 0,15mg levonorgestreeli) (EE ja LN) farmakokineetikale ja farmakodünaamikale. Hinnati järgmisi parameetreid: AUC, tmax ja Cmax. Bioekvivalentsuse vahemik oli 0,80-1,25. Samuti hinnati brivaratsetaami baaskontsentratsiooni päevadel 20 ja 29. Cmax ja AUC suhe brivaratsetaam vs platseebo (90% CI) oli EE-l 0.96 (0.88–1.04) ja 0.90 (0.86–0.95) ja LN-l 0.95 (0.91– 0.99) ja 0.92 (0.88–0.97), mis mahtusid lubatud bioekvivalentsuse vahemikku (0.80–1.25). Brivaratsetaami baaskontsentratsioonid olid sarnased nii 20. kui 29. päeval (suhe 1.08; 90% CI 0.98–1.18).	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Kliiniliselt oluline koosmõju: Lamotrigiin vs progestiine sisaldavad kontratseptiivid									

1[7]	jälgimisuuringud	suur[e]	väike	suur[b]	väike	puudub	Prospektiivne läbilõike kohortuuring, mis viidi läbi epilepsiahaigete naiste (n=20) hulgas, kes kasutasid nii lamotrigiini (LTG) monoteraapiat kui kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (KOK). Kontrollgrupiks olid terved KOK kasutavad naised (n=14). Uuriti KOK-des sisalduvate erinevate progestiinide mõju lamotrigiinile ja vastupidi, lamotrigiini mõju gestageenidele menstruaaltsükli vältel. Vereanalüüs võeti uuringugrupi naistelt pillivaba nädala lõpus (S1) ja mõlemalt grupilt kolmandal nädalal (S2). leiti, et LTG seerumikontsentratsioonid S1 olid oluliselt kõrgemad kui S2 drospirenooni kasutajatel (n = 7; 3.1 ± 1.2 [2.9; 1.6–4.8 vs. 1.6 ± 0.7 [1.4; 0.9–2.8] µg/mL; p = 0.018). Sama tendents oli ka levonorgestreeli grupis (n = 7; 8.1 ± 4.7 [7.1; 3.5–17.1] vs. 4.2 ± 4.6 [2.1; 0.0–10.6] µg/mL; p = 0.068). Olulist erinevust ei olnud gestodeeni grupis (n = 6; 9.8 ± 7.9 [6.3; 1.1–21.3] vs. 8.6 ± 12.4 [1.9; 1.0–22.9] µg/mL; p = 0.593). LTG grupis leiti oluliselt madalamad progestiini tasemed S1 võrreldes S2 levonorgestreeli kasutajatel (median [range] 0.0 [0.0-0.0] vs. 5.3 [3.1–10.2] ng/mL; p = 0.042), samuti drospirenooni kasutajatel (2.9 [0.0–6.1] vs. 22.3 [11.8–27.4] ng/mL; p = 0.018). Erinevust polnud gestodeeni kasutajatel (0.0 [0.0-.4.0] vs. 4.3 [3.9–7.9] ng/mL; p = 0.109). Progestiini kontsentratsioonid ei erinenud uuritavate gruppides S2 analüüsis, samuti polnud erinevust muudes parameetrites (hoogude sagedus, epilepsia kestus, ravi kestus).	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Koosmõju: naatriumvalproaat ja kontratseptiivid									
4[8,f]	jälgimisuuringud	suur[g]	väike	suur[b]	väike	puudub	Ülevaatesse on kaasatud 4 allikat, kus hinnati valproaadi (VAL) ja kontratseptiivide koosmõju epilepsiaga naistel: 1) Crawford 1990. 6 naisel ei leitud ei muutusi etünüülõstradiooli ega levonorgestreeli AUC ega baaskontsentratsioonis VAL kasutajatel 2) Galimberti 2006. 9 naist, kes kasutasid hormonaalset TDP, väga madalas või madalas annuses kombineeritud kontratseptiive (KOK), jälgiti 1 tsükli jooksul. VAL tase langes olulisel määral (p=0,01). 3) Herzog 2005. 1 patsiendil, kes kasutas madalas annuses KOK, suurenes hoogude sagedus KOKi kasutamise ajal vs mittekasutamise ajal (5-kuuline jälgimisperiood). 4) Herzog 2009. 12 patsiendiga uuring näitas, et VAL kontsentratsioon langes 23,4% KOKi kasutamise ajal vs mittekasutamise ajal (p=0,01)	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Koosmõju: karbamasepiin ja kontratseptiivid									
3[8,f]	jälgimisuuringud	suur[g]	väike	suur[b]	väike	puudub	Ülevaatesse on kaasatud 3 allikat, kus hinnati karbamasepiini (KAR) ja kontratseptiivide koosmõju nii epilepsiaga naistel kui tervetel vabatahtlikel: 1) Doose 2003. 10 tervet vabatahtlikku kasutasid madalas annuses kombineeritud kontratseptiive (KOK) ja lisaks KAR ühe tsükli vältel. AUC ja kliirens langesid nii noretisteroonil (42% and 127%, p<0,05) kui etünüülõstradioolil (EE) (58% and 69% p<0,05). 2) Back 1980. 5 raske epilepsiaga naist, kes kasutasid KAR ja kõrges annuses KOK - nii EE kui levonorgestreeli tase langes alla normaalset (tavapopulatsioonis nende ravimite kasutajad) 3) Scindlbeck 2006. Juhtumikirjeldus epilepsiapatsiendist, kes kasutas KAR ja etonogestreeli sisaldavat vaginaalrõngast ning rasestus.	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Koosmõju: okskarbasepiin ja kontratseptiivid									
1[8,f]	jälgimisuuringud	suur[c,e]	väike	väike	väike	puudub	Ülevaatesse on kaasatud 1 allikas, kus hinnati okskarbasepiini (OKS) ja kontratseptiivide (kõrgdoosis KOK (50 mcg EE/250 mcg LNG)) koosmõju tervetel vabatahtlikel: 1) Fattore 1999. Randomiseeritud, topeltpime uuring (n=16), hinnati EE ja LNG AUC, Cmax ja T1/2. OKS samaaegsel kasutamisel vähenesid nii EE kui LNG AUC vastavalt 47% and 46%, samuti Cmax vastavalt 35% ja 24%	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Koosmõju: fenütoiin ja kontratseptiivid									
6[8,f]	jälgimisuuringud	suur[g]	väike	suur[h]	väike	puudub	Ülevaatesse on kaasatud 1 allikas, kus hinnati fenütoiini (FEN) ja kontratseptiivide koosmõju epilepsiaga naistel ning 6 allikat, kus FEN ja kontratseptiivide kooskasutamisel patsient rasestus: 1) Crawford 1990. 6 naisel, kes alustasid fenütoiini, anti 1x annus kõrgdoosis KOK (50 mcg EE/250 mcg LNG) ning teine annus 8-12 nädala möödudes antikonvulsandi alustamisest. Hinnati EE ja LNG AUC-d, enne ja pärast fenütoiini ravi. Nii EE kui LNG AUC vähenes (vastavalt 49% ja 42%) 2) Coulam 1979, Kovacs 1989, van den Graaf 1992.4 juhul on raporteeritud planeerimata rasedustest fenütoiini ja kombineeritud kontratseptiivide kasutamisel 3) Bounds 2002. 1 juhul on raporteeritud planeerimata rasedustest fenütoiini ja hormoonspiraali kasutamisel 4) Odlind 1986. 1 juhul on raporteeritud planeerimata rasedustest fenütoiini ja LNG sisaldava implantaadi kasutamisel	⨁◯◯◯ Väga madal	OLULINE
Koosmõju: topiramaat ja kontratseptiivid									

2[8,f]	jälgimisuuringud	suur[c]	väike	suur[b]	väike	puudub	Ülevaatesse on kaasatud 2 allikat, kus hinnati topiramaadi (TOP) ja kontratseptiivide (KOK) koosmõju nii epilepsiaga naistel kui tervetel vabatahtlikel: 1) Doose 2003. 45 tervet vabatahtlikku randomiseeriti erinvaid TOP annuseid saavatesse gruppidesse. Samaaegne TOP (50, 100 ja 200mg annused) ja KOK kasutamine ei muutnud oluliselt (p > 0,05) ei EE ega noredindrooni AUD-d. 2) Rosenfeld 1997. Epilepsiaga naistel (n=12) hinnati TOP (200-800mg) ja KOK (35 mcg EE/1 mg noretisteroon) 4 tsükli vältel. EE AUC vähenes 2-4 tsükli jooksul 18–30% (p=0,05) ja EE kliirens suurenes 14,7–33% (p=0,05).	⊕OOO Väga madal	OLULINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

a. Küsitlusuuring, grupid pole omavahel võrreldavad, erinevad suurused
b. Tõendus on kaudne, ei uuritud meid huvitavaid tulemusnäitajaid
c. Uuritavad pole meid huvitavast patsientide grupist (tegemist tervete vabatahtlikega)
d. Uuritavatel kasutati kõrgemat brivaratsetaami annust kui tavapraktikas
e. Uuritavate hulk on väga väike
f. Ülevaateartikkel, kuhu on koondatud PUBMEDi otsinuga leitud artiklid, mis koondavad infot antikonvulsantide ja kontratseptiivide koosmõju kohta
g. Kaasatud uuringutes on lühikesed jälgimisperioodid, uuritavate hulk väike
h. Mõnedes kaasatud uuringutes on tõendus kaudne, ei vaadatud meid huvitavaid tulemusnäitajaid

Viited

1.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.
2.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.
3.Cawello W, Rosenkranz B,Schmid B,Wierich W. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. Epilepsia; 2013.
4.Falcão A, Vaz-da-Silva M,Gamab H,Nunesb T,Almeidad L, Soares-da-Silvab P. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. Epilepsy Research; 2013.
5.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.
6.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.
7.Markus Rauchenzauner, Schirin Deichmann,Sabine Pittschieler,Melanie Bergmann,Manuela Prieschl,Iris Unterberger,Benjamin Rösing,Christoph Seger,Christina Moser,Ludwig Wildt,Gerhard Luef,. Bidirectional interaction between oral contraception and lamotrigine in women with epilepsy – Role of progestins. Seizure: European Journal of Epilepsy; 2020.
8.Gaffield ME, Culwella KR,Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. Contraception; 2011.