

KÜSIMUS

Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel määrata juba enne rasestumist foolhappe või mitte määrata, et vähendada lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?

Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel määrata juba enne rasestumist foolhappe või mitte määrata, et vähendada lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?

SIHTRÜHM:

fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdruk või naine

SEKKUMINE:

foolhappe kasutamine

VÕRDLUS:

foolhappe mitte kasutamine

PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:

Autislikud jooned 18. elukuul. (Ilma foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal); Autislikud jooned 36. elukuul. (Ilma foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal); Autislikud jooned 18. elukuul. (Ilma foolhappe profülaktikata epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvita antiepileptilist ravi vs foolhappe profülaktikaga epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvitanud antiepileptilist ravi); Autislikud jooned 36. elukuul. (Ilma foolhappe profülaktikata epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvita antiepileptilist ravi vs foolhappe profülaktikaga epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvitanud antiepileptilist ravi); Autislikud jooned. Foolhappe tarvitamise ajastatus: rasestumise eelselt vs hilisemal rasedusnädalal; Foolhappe annuse ja plasmakontsentratsiooni mõju autistlike joonte ilmumisele; Kõnearengu mahajäämus 18. elukuul. (Ilma foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs ilma foolhappeta terved emad); Ekspressiivse kõnearengu mahajäämus 36. elukuul. (Foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappeta terved emad); Kõnearengu mahajäämus 18. elukuul. (Foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega terved emad); Ekspressiivse kõnearengu mahajäämus 36. elukuul. (Foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega terved emad); Kõnearengu mahajäämus 18. ja 36. elukuul. (Ilma foolhappeta epilepsia diagnoosiga emad, kes raseduse ajal ei tarvitanud ka antiepileptilist ravi vs ilma foolhappeta terved emad); Kõnearengu mahajäämus. Foolhappe tarvitamise ajastatus (enne rasestumist ja I trimestril vs foolhappe mitte tarvitamine) ja foolhappe päevane annus; Kõnearengu häire esinemine 5. ja 8. eluaastal ja selle seos foolhappe tarvitamisega enne rasedust ja selle ajal; Kognitiivne võimekus 6. eluaastal (IQ tase); Kognitiivne võimekus 3. ja 6. eluaastal (kõneareng, mitte-verbaalne suhtlemine ja täidesaatvad funktsioonid); Raseduse

katkemine ja suured kongenitaalsed väärendid, mis tuvastati esimese eluaasta jooksul; Spontaanne raseduse katkemine. (Foolhapet mitte tarvitanud emad vs foolhapet tarvitanud emad); Suured kaasasündinud väärendid, mis tuvastati esimese eluaasta jooksul; Kaasasündinud väärendite tekkimise risk seoses foolhappe päevase annuse suurusega. (Foolhappe päevane annus 1 mg vs päevane annus 5 mg; hinnatud antiepileptilisel ravil olevate emade rühmas); Kaasasündinud väärendite hulga seos foolhappe tarvitamisega; Neuraaloru defektiga sündinud lapsed (Foolhapet tarvitanud antiepileptilisel ravil emad vs foolhapet mitte tarvitanud antiepileptilisel ravil emad); Kaasasündinud väärendite seos foolhappe päevase annuse suurusega (vähemalt 5 mg foolhapet päevas vs foolhappe mitte tarvitamine või <5 mg päevas); Suured kaasasündinud väärendid, mis tuvastati sünnil või esimese kuue elunädala jooksul ja mis vajasis (kirurgilist) ravi. (Foolhapet enne rasestumist tarvitanud emad vs foolhapet enne rasestumist mitte tarvitanud emad); Kaasasündinud väärendite seos foolhappe päevase annuse suurusega (4 või 5 mg/päevas vs 0,4 mg/päevas või foolhappe mitte tarvitamine); Kaasasündinud väärendid ;

TAUST:

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Epilepsia diagnoosiga naiste ravi raseduse ajal sõltub mitmetest teguritest. Raseduse ajal ei ole soovitatav lõpetada epilepsia ravimite tarvitamist, kuid epilepsiaravimid võivad olla loote jaoks teratogeense toimega. Lisaks eelnevale võivad osad AER-id mõjutada foolhappe taset vereseerumis, mis võib veelgi suurendada tõenäosust kaasasündinud väärendite ja teiste terviserikete tekkeks. Foolhappe tarvitamine raseduse eelselt ja selle ajal võib vähendada sündimata lapse terviseriske.</p> <p>Koostatava epilepsia käsitluse fertiilses eas naistel ja rasedatel ravijuhendi (RJ) jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instumendiga viis Euroopa või rahvusvahelise erialaorganisatsiooni poolt koostatud RJ-t, et leida töörühma poolt püstitatud kliiniliste küsimustega haakuvad soovitused ja nende aluseks olev teaduslik tõendusmaterjal. Foolhappe kasutamine epilepsia diagnoosiga naiste raseduse ajal on käsitletud kolmes rahvusvahelises ravijuhendis:</p> <p>1) <i>National Institute for Health and Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management.</i> 2012, viimane uuendus 2021.</p>	

	<p>2) <i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Epilepsy in Pregnancy.</i> Green-top Guideline. 2016, viimane uuendus 2018.</p> <p>3) <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults.</i> 2015, viimane uuendus 2018.</p>	
<p>Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?</p>		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tühine <input type="radio"/> Väike <input type="radio"/> keskmine <input checked="" type="radio"/> Suur <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Raseduse I trimestril on foolhappel oluline roll. Raseda naise madala foolhappe kontsentratsiooni korral veres suureneb risk loote neuraalsete defekti tekkeks. Selliste väärendite vältimiseks on soovitatud tervetel naistel tarvitada raseduse esimese 12 nädala jooksul igapäevaselt 400 mcg foolhapet. Epilepsiaravimeid tarvitaval naistel võib olla foolhappe tase veres tavapärasest madalam, mis võib tõsta kaasasündinud väärendite esinemise tõenäosust.</p> <p>Uuringutes on analüüsitud epilepsiaravimite mõju üsasiseselt koos ja ilma foolhappe profülaktikata. Lisaks sellele on uuritud ka foolhappe päevaste kõrgemate annuste mõju järglaste soovimatute haiguste ja terviseseisundite ärahoidmiseks.</p> <p>Enamus teadusliku kirjanduse uuringutest keskendub prospektiivsetele jälgimisuuringutele. Kirjanduses ei ole publitseeritud ühtegi metanalüüsi, mis hindaks epilepsiaravimeid tarvitavate rasedate naiste tarvitatud foolhappe mõju lootele.</p> <p>Spontaanne raseduse katkemine ja enneaegne sünn</p> <p>Pittschieler kolleegidega on uuritud foolhappe mõju epilepsiaravimeid tarvitavate rasedate naiste loodetele ning nad leidsid, et foolhappe mitte tarvitamisel raseduse eelselt ja I trimestril oli raseduse katkemise šanss 2,6 korda suurem (OR 2,7, 95%CI: 1,2–5,6) võrreldes foolhappe tarvitamisega. Tingituna väikesest uuritavate hulgast ei tuvastatud statistiliselt olulist tulemust foolhappe tarvitamise ja enneaegse sünni ärahoidmise vahel.</p> <p>Üllatava tulemusena esinesid foolhapet tarvitanud rasedate naiste kohordis raseduse katkemised just selles grupis, kes tarvitas kõrgemat foolhappe päevast annust (5 mg päevas). Uurijate hinnangul võis tulemus olla</p>	

mõjutatud madalama foolhappe päevase annuse (400 mcg päevas) tarvitajate väiksest hulgast. (8)

Kaasasündinud väärarendid

Uuringute tulemused, milles on hinnatud foolhappe mõju lootele raseda naise epilepsiaravimite tarvitamise ajal, on olnud vastakad. 1990. aastatel leiti üldpopulatsiooni uuringutest, et foolhappe tarvitamine ennetab kaasasündinud kesknärvisüsteemi väärarendeid. (9), (10), (11). Uuringute tulemusena hakati soovutama regulaarset foolhappe tarvitamist kõikidele rasedust planeerivatele naistele. Hilisemad uuringud on püüdnud tõestada, et epilepsiaravimeid tarvitavate naised võiksid väärarendite ennetamiseks alustada foolhappe tarvitamist varem ning kasutada foolhappe suuremaid doose. Foolhappe tarvitamise positiivseid mõjusid on avaldatud Morrow uuringus. (2).

Hilisemad uuringud aga ei ole leidnud foolhappe tarvitamise ja kaasasündinud väärarendite ennetamise vahel statistiliselt olulist seost. (12), (13), (14). Samuti on uuringuid, kus ei ole tõestatud foolhappe kõrgemate dooside paremat ennetavat toimet (12), (14), (15), (1).

Vastupidiselt oodatule leidsid Morrow kolleegidega, et foolhappe tarvitamine enne rasedust võib tõsta kaasasündinud väärarendite esinemise tõenäosust võrreldes juhtudega, kus foolhapet ei tarvitatud. Ootamatu tulemuse põhjusena toodi välja liiga väike juhtude ja foolhapet enne rasedust tarvitanud naiste arv. (2)

Kjær kolleegidega (3) on analüüsinud oma uuringu raames põhjuseid, miks ei ole uuemates uurimustöodes leitud foolhappe ennetavat toimet väärarenditele. Üheks põhjuseks võib olla uuringute ülesehitus. Enamasti on järgitud jälgimisuuringute mitte randomiseeritud uuringute kavandit. Mõningates uuringutes ei ole kaasatud indutseeritud abortide juhtumeid ega surnult sündinud lapsi. Lisaks eelnevale on oluline hinnata uuringutes ka seda, kes on tarvitanud foolhappe kõrgemaid annuseid - rasedust planeerivad naised, kes järgivad tervislikku elustiili ja langetavad sellega samuti kaasasündinud väärarendite riski, võivad tarvitada foolhapet kõrgemas annuses ja regulaarsemalt. Teisalt on soovitatud kasutada foolhapet kõrgemas annuses just nendel juhtudel, kus on perekondlik risk kaasasündinud väärarendi tekkeks.

	<p>Kognitiivne arengu mahajäämus:</p> <p>Vastupidiselt eelnevale on kognitiivset võimekust hindavad uuringud tuvastanud statistiliselt olulisi tulemusi seoses foolhappe positiivse mõjuga. Uuringud on kirjeldatud, et foolhappe tarvitamine enne rasedust ja I trimestril vähendab autistlike joonte esinemise sagedust epilepsiaravimeid tarvitavate rasedate järglastel. Autistlike joonte hulk oli pöördvõrdelises seoses ema foolhappe tasemega veres ja foolhappe päevase annusega. (4)</p> <p>Husebye kolleegidega on uurinud foolhappe mõju epilepsiaravimeid tarvitavate naiste laste kõne arengule 18., 36. elukuul, 5. ja 8. eluaastal. Populatsioonipõhiste kohortuuringute tulemusena on leitud, et foolhappe tarvitamine raseduse eelselt ja esimesel neljal rasedusnädalal langetab kõnearengu mahajäämuse šanssi. (5), (6)</p> <p>Lisaks kõnearengu toetamisele on foolhappel mõju ka teistele kognitiivsetele võimetele, nagu näiteks mitteverbaalne kommunikatsioon ja tegevuste planeerimine. Meador ja kolleegid leidsid, et lastel, kelle emad tarvitasid enne rasedust ja I trimestri ajal foolhapet, oli IQ tase kõrgem võrreldes lastega, kelle emad foolhapet ei tarvitanud. (7)</p>	
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Suur <input type="radio"/> keskmine <input checked="" type="radio"/> Väike <input type="radio"/> Tühine <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Ravijuhendites on soovitatud kõikidel rasedust planeerivatel naistel tarvitada foolhapet raseduse eelselt ja I trimestril regulaarselt. Epilepsiaravimeid tarvitavate naiste ravijuhendites on märgitud soovitus tarvitada foolhappe suuremaid päevaseid annuseid. Uuringutes on leitud ka foolhappe kõrgemate dooside soovimatuid mõjusid (nt raseduse katkemine), kuid uuringu tulemusi võis mõjutada erinevate gruppide suurus. (8) Kohortuuringutes, mis hindavad foolhappe mõju lootele, ei ole toodud välja teisi soovimatuid mõjusid emale ega lootele.</p>	<p>Töörühm arutas kõrgema foolhappe doosi võimalikku kahjulikkust, mida on kajastatud Rahvusvahelise Epilepsiaavastase Liiga (ILAE) 2019. aastal Tomson ja kaaskolleegide avaldatud artiklis (16). Loomudelite põhjal teostatud uuringutes on leitud foolhappe võimalikku kahjulikku mõju, kuid need ei ole leidnud kinnitust epilepsia diagnoosiga ja epilepsiaravimeid tarvitavate naiste rühmas.</p>

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ● madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Epilepsiaravimi ja foolhappe mõju loote arengule on hinnatud jälgimisuuringutes, mis on viidud läbi ühes või mitmes keskuses. Kirjanduses ei ole publitseeritud ühtegi meta-analüüsi, mis hindaks epilepsiaravimeid tarvitavate rasedate naiste tarvitatud foolhappe mõju lootele.</p> <p>Antud kliinilise küsimuse kontekstis varieerus tõendusmaterjal madalast kuni väga madalani.</p>	
---	--	--

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute, mis käsitlevad epilepsia diagnoosiga naiste väärtushinnanguid seoses peamiste tulemusnäitajatega, kohta ei tehtud. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ● soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Foolhappe tarvitamine raseduse planeerimise ajajärgus ning selle jätkamine vähemalt raseduse I trimestril võib hoida lapsel ära soovimatuid kaasasündinud väärarenguid ja hilisemat arengu mahajäämust. Foolhappe regulaarne tarvitamine ei põhjusta emal ega lootel tervisekahjustusi.</p>	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ● mitteamvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Raseduse ajal on soovitatud tarvitada foolhapet lisaks. Eestis registreerimata foolhapet sisaldavaid ravimeid on 0,4 mg ja 5 mg suurustes ravivormides. Enamasti on nendeks toidulisandid, millele ei rakendu Haigekassa poolsed soodustused. Toidulisandite maksumust on raske üheselt hinnata kuna on mitmeid erinevaid toote pakkujaid.</p> <p>Ravimiregistrisse on registreeritud 3 müügiloga foolhappe toimeaine põhise ravimit, mis on 1 mg ja 5 mg suuruste annustena. 1 mg foolhappe sisaldusega ravimit ei turustata Eestis. Foolhappe 5 mg preparaati ei ole Haigekassa poolt hetkel kompenseeritav. Foolhappe 5 mg suuruse annuse korral on kolme kuu ravi 19,37 eurot (ühes pakendis on 100 tabletti, mis oleks ligi kolme kuu raviannus).</p>	<p>Töörühm arutas foolhappe kui ravimi lisanduvaid kulusid patsiendile. Väiksemad annused (alla 5 mg) on toidulisandid ning neid Haigekassa poolt ei kompenseerita. Samas ei ole töörühma hinnangul 20 eurot kolme kuu peale ülemäära suur summa. Sihtrühm - epilepsia diagnoosiga naine, kellel on neuraalorüü defektiga laps perekonnas - on väike ning töörühm ei pea vajalikuks teha haigekassale ettepanek lisada 5 mg soodusravimite loetellu.</p>
<p>Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?</p>		
<p>OTSUS</p>	<p>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</p>	<p>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut leidmaks uuringuid, mis käsitlevad ressursivajadust. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus ressursivajadusi käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	
--	---	--

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut leidmaks uuringuid, mis käsitlevad kulutõhusust. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut leidmaks uuringuid, mis käsitlevad võrdseid võimalusi. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus tervisevõimaluste võrdsust käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input checked="" type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut leidmaks uuringuid, mis käsitlevad antud küsimuse vastuvõetavust erinevatel osapooltel. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus erinevate osapoolte hinnangut käsitlevaid uuringuid ei leitud.	Koosolekul arutatud ja otsustatud, et vastuvõetavus on "pigem jah", arvestades ebaselgust päevase annuse osas.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut leidmaks sekkumise teostatavust käsitlevaid uuringuid. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus sekkumise teostatavust käsitlevaid uuringuid ei leitud.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

PROBLEEM	OTSUS						
	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda

	OTSUS						
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED 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 <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input checked="" type="radio"/>
--	--	--	--	---

JÄRELDUSED

Soovitus

KOPEERIDA WORDIST

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: Obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*; 2010.
2. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2009.
3. Kjær D, Horvath-Puho E, Christensen J, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG*; 2008.
4. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*; 2018 .
5. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, et al. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy. *Neurology*; 2018.
6. Husebye ESN, Gilhus NE, Spigset O. Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure in utero - the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *European Journal of Neurology*; 2020.
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*; 2013.
8. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol*; 2008.
9. Group, MRC, Vitamin, Study, Research. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*; 1991.
10. Ceizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*; 1992.
11. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China. *N Eng J Med*; 1999.
12. Meador KJ, Pennel PB, May RC, et al. Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. *Neurology*; 2020.
13. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*; 2018.
14. Vajda FKE, O'Brien TJ, Graham JE, et al. Folic acid dose, valproate, and fetal malformations. *Epilepsy Behav*; 2021.
15. Ban L, Fleming KM, Doyle P, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*; 2015.
16. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*; 2019.