

Küsimus: Kas rasedal epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel, kes tarvitab suure teratogeensusega antikonvulsanti, tuleb see asendada antikonvulsandiga lamotrigiin või levetiratsetaam või mitte asendada, et vähendada rasedusaegsete epileptiliste hoogude ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendus aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavandid	Nihke tõenäosus	Tõendus ebakõla	Tõendus kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	vahetatud antikonvulsandi ks lamotrigiin või levetiratsetaam	jätkatud suure teratogeensusega antikonvulsant	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

#### EMA generaliseerunud toonilis-kloonilised hood raseduse ajal (hinnatud millega:: N (%))

1 <sup>1</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>a</sup>	väike	väike	suur <sup>b</sup>	puudub	38 patsienti vahetasid valproaathappe (VPA) muu ravimi vastu esimese trimestri jooksul, 1588 patsienti jätkasid VPA tarvitamist esimese trimestri ajal. Generaliseerunud toonilis-kloonilised hood esinesid raseduse jooksul <b>28,6%</b> VPA välja vahetanud naisel (N=11, UV 15,9-44,1%) ja <b>16,3%</b> VPA jätkanud naisel (N=257, UV 14,5-18,1%), erinevus pole statistiliselt oluline. Epileptilist staatus ei olnud mitte ühelgi inimesel 38-st VPA vahetamise grupis ning oli 8-l inimesel 1588-st VPA jätkajate grupis.			⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--------------------	----------

#### EMA: hood raseduse ajal (hinnatud millega:: N (%))

1 <sup>2</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>c</sup>	väike	suur <sup>d</sup>	väike	puudub	73/158 (46.2%)	130/422 (30.8%)	<b>riskitiheduste suhe (HR) 0.412</b> (0.190 kuni 0.892)	<b>17 vähem / 100</b> (24 vähem kuni 3 vähem)	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	-----------------	---	--	--------------------	----------

#### EMA: status epilepticus (hinnatud millega:: N (%))

1 <sup>3</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>a</sup>	väike	suur <sup>e</sup>	suur <sup>f</sup>	tugev seos	See haigusjuhtude seeria koostati nende epilepsiaga rasedate haiguslugudest, kes olid Lääne Hiina Haiglas Chengdus vahemikus jaanuarist 2013 kuni juulini 2015: neid oli 281 naist, kellest 67 (23.8%) tarvitasid raseduse eel valproaati. <b>Kokku 6 patsiendil tekkis raseduse ajal epileptiline staatus, neist 4 (66,7%) eelnevalt valproaadi ravi muutnute seas</b> (1 generaliseerunud epilepsia, 3 fokaalset epilepsiat). Neist 2 lõpetasid valproaadi tarbimise kolm kuud enne rasedust, 1 pärast nelja rasedusnädalat ning 1 vähendas doosi pärast kaheksat rasedusnädalat.			⊕○○○ Väga madal	IMPORTANT
----------------	------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	------------	---	--	--	--------------------	-----------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendusaste	Olulisus
Uuringutearv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	vahetatud antikonvulsandiks lamotrigiin või levetiratsetaam	jätkatud suure teratogeensusega antikonvulsant	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**EMA epileptilise hoo risk (raseduseelne)**

1 <sup>4</sup>	jälgimisuuringud	väike	väike	väga suur <sup>g</sup>	suur <sup>f</sup>	puudub	Selles uuringus osalejate seas oli 28 patsienti, kes vahetasid valproaadi välja raseduse planeerimise tõttu. Neist <b>71,4%</b> (20) seisund halvenes ravimi vahetamise järel (enamusel tekkis hoog 2-3 kuu jooksul) ning 11 patsienti (39.3%) hakkasid pärast järelkontrolli uuesti valproaati võtma. Võrreldes viimast ravimivahetuse järgset ülevaatust ja ravimi vahetamise eelnenud aega, oli patsientidel üldine remissiooni saavutamise määr oluliselt väiksem (15/28 vs 24/28, $P=0,01$ ) ning generaliseerunud kloonilis-tooniliste hoogude esinemine oluliselt sagedasem (5/28 vs 0/28, $P=0,05$ ).	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	-------	-------	------------------------	-------------------	--------	---	--------------------	----------

**LAPS: suured kaasasündinud malformatsioonid (hinnatud millega:: N (%))**

1 <sup>5</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>a</sup>	väike	suur <sup>b</sup>	väike	puudub	VPAd kasutas esimese trimestri ajal 380 naist, teise ja kolmanda trimestri jooksul neist 6.8% lisati teine ravim, 10.8% suurendati doosi, 66.8% ei muudetud ravimikasutust, 8.6% vähendati doosi ning 6.3% lõpetati ravimite kasutamine. Võrreldes lapse malformatsioonide esinemist nendel rasedatel, kellele esimese trimestri järel lisati teine ravim või suurendati doosi (67) nendega, kelle ravimikasutust ei muudetud, vähendati või lõpetati (313), <b>ei leitud statistiliselt olulist erinevust (6% (N=4) vs 10.2% (N=32), <math>p=0.201</math>)</b> . Erinevust ei leitud ka ühegi teise ravimi vahetamise kohta esimese trimestri järel.	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	---	--------------------	----------

**LAPS: malformatsioonide esinemine (hinnatud millega:: N (%))**

1 <sup>2</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>c</sup>	väike	suur <sup>d</sup>	väike	puudub	7/156 (4.5%)	46/422 (10.9%)	<b>riskitiheduse suhe (HR) 1.500</b> (1.203 kuni 1.870)	<b>50 rohkem / 1,000</b> (21 rohkem kuni 85 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	--------------	----------------	--	--	--------------------	----------

**LAPS: areng (hinnatud millega:: Development Quotient, DQ)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendusaste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	vahetatud antikonvulsandiks lamotrigiin või levetiratsetaam	jätkatud suure teratogeensusega antikonvulsant	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>5</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>a</sup>	väike	suur <sup>b</sup>	väike	puudub	Keskmise arengukoefitsient (DQ) ei erinenud oluliselt esimese trimestri järel VPA doosi vähendanud, kasutamise lõpetanud või ravi muutmata jätkanud rasedustest sündinud lastel (87,14) võrreldes doosi suurendanud või teise ravimi lisanud rasedust sündinud lastega (80,07, p=0,343).		⊕○○○	Väga madal	CRITICAL	

#### Ravimi vahetamise edukus (hinnatud millega:: N (%))

1 <sup>6</sup>	jälgimisuuringud	väike	väike	väga suur <sup>i</sup>	väike	puudub	Retrospektiivselt koguti andmed viljakas eas naiste kohta (vanuses 15-49), kes ühes Taiwani haiglas vahetasid valproaadi levetiratsetaami vastu vahemikus jaanuar 2002 kuni detsember 2018. Leiti 24 vastavat patsienti, neist vahetas edukalt ravimi <b>83.3%</b> (20). Eduka ravimivahetuse grupis oli keskmine ravimivahetuse aja pikkus 19.5 kuud.		⊕○○○	Väga madal	IMPORTANT
----------------	------------------	-------	-------	------------------------	-------	--------	--	--	------	------------	-----------

#### Expert opinion

0 <sup>7</sup>							Kui epilepsiaga naisel, kes tarvitab valproaati, on tekkinud planeerimata rasedus: kaalu valproaadi doosi vähendamist või tarvitamise lõpetamist, kui generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude risk on väga madal.		-		NOT IMPORTANT
----------------	--	--	--	--	--	--	---	--	---	--	---------------

#### Expert opinion

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringut e arv	Uuringukavan d	Nihke tõenäosu s	Tõendus e ebakõla	Tõendus e kaudsus	Tõendus e ebatäpsu s	Muud kaalutluse d	vahetatud antikongulsandi ks lamotrigiin või levetiratsetaam	jätkatud suure teratogeensuseg a antikongulsant	Suhteline (95% CI)	Absoluutn e (95% CI)		
0 <sup>8</sup>							<input type="checkbox"/> Kui patsient avastab, et ta on rase, on üldine reegel jätkata ravi valproaadiga.	<input type="checkbox"/> Valproaadi kasutamise lõpetamist hea hookontrolliga patsiendil peaks algatama ainult juhul, kui sellega kaasnevad riskid on patsiendile vastuvõetavad, ja kui riskid nii emale kui lootele on hoolikalt läbi kaalutud. See juhtub tavaliselt vaid siis, kui nõustatakse, et ravi ei ole vaja rahuldava hookontrolli saavutamiseks.	<input type="checkbox"/> Valproaadi doosi vähendamist saab kaaluda, kui vastavad riskid on patsiendile vastuvõetavad. See juhtub tavaliselt vaid siis, kui varasem kogemus viitab, et doos on suurem kui on vajalik rahuldava hookontrolli saavutamiseks.	<input type="checkbox"/> Ravimi vahetamine valproaadilt muule antiepileptilisele ravimile ei ole üldjuhul raseduse ajal soovitatav, kui patseindil on valproaadi abil hea hookontroll.	-	NOT IMPORTAN T

**CI:** usaldusintervall; **HR:** ohumäär

### Selgitused

- Vaatlusuuring, grupid ei pruugi olla võrreldavad (tõenäoline valikunihe, võimalik pimendamise puudumisest tekkiv erinev käsitlemine)
- Lai usaldusvahemik (väikse valimi tõttu)
- Vaatlusuuring, grupi moodustumine vabatahtlikuse alusel
- Võrdleb enne rasedust valproaadi doosi vähendanud ja ravi lõpetanud patsiente kõigi teiste juhtudega (valproaadi skeemi ei muudetud või tarvitati juba algselt muud ravimit)
- Kaasab nii raseduse ajal kui rasedusele eelnevalt valproaadi ravi muutnud patsiendid
- Väike juhtumine hulk
- Ravimi vahetamine enne rasedust
- Grupid ei vasta meid huvitavale (pole VPA vahetanud vs jätkanud)
- Ravimivahetuse edukus pole meil tulemusnäitaja. Kaastati valproaati väljavahetavad patsiendid sõltumata raseduse olemasolust.

### Viited

1. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*; 2016.
2. Vajda FJE, Terence JO, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Pregnancy after valproate withdrawal - Fetal malformations and seizure control. *Epilepsia*; 2020.
3. Wu M, Hao N, Yan B, Chi X, Zhou D. Status epilepticus in pregnant women with epilepsy after valproate adjustment: A case series. *Seizure*; 2016.
4. Irelli EC, Morano A, Cocchi E, Casciato S, Fanella M, Albini M, Avorio F, Basili LM, Fisco G, Barone FA, Mascia A, D'Aniello A, Manfredi M, Fattouch J, Quarato P, Giallonardo AT, Di Gennaro G, Di Bonaventura C. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. *Epilepsia*; 2019.
5. Asranna A, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. Do Anti-Epileptic Drug modifications after first trimester of pregnancy influence fetal malformation or cognitive outcome?. *Epilepsy Res*; 2018.
6. Kuo CY, Liu YH, Chou IJ, Wang HS, Hung PC, Chou ML, Lin JJ, Lan SY, Hsieh MY, Wang YS et al. Shifting Valproic Acid to Levetiracetam in Women of Childbearing Age With Epilepsy: A Retrospective Investigation and Review of the Literature. *Front Neurol*; 2020.
7. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, Jedrzejzak J, Thomas RH, Salas-Puig J, Biraben A, Schmitz B. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience — a European perspective. *J Neurol*; 2020.
8. Torbjörn Tomson, Anthony Marson, Paul Boon, Maria Paola Canevini, Athanasios Covanis, Eija Gaily, Reetta Kälviäinen, Eugen Trinka. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*; 2015.