

Küsimus: Kas epilepsia diagnoosiga sünnitanud naisele, kes tarvitab antikonvulsanti, soovitada imetamist või mitte soovitada, et vältida antikonvulsandi mõju imikule?

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Kognitiivne areng: IQ tase 3. eluaastal

1 ¹	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Käesoleva prospektiivse mitme-keskuselise USA ja UK uuringuga (NEAD nimeline uuring) on hinnatud AER ravil olevate emade laste kognitiivset arengut 3. eluaastal. Uuringusse on kaasatud 194 ema ja nende 199 last, kes on sündinud aastatel 1999-2004. Uuritavad tarvitasid monoteerapiiana karbamasepiini, lamotrigiini, fenütoiini või valproaati. Rinnaga imetamine ei mõjutanud AER ravil olevate laste kognitiivset võimekust 3. eluaastal. Keskmine kohandatud IQ tulemus kõikide AER puhul oli järgnev: rinnapiima toidul olevate emade lastel 99 (95% CI 96-103), rinnapiima mitte saanud lastel 98 (95% CI 95-101). Ka eraldi AER hinnates ei olnud statistiliselt olulist seost rinnapiima saanud ja mitte saanud laste IQ tulemuste vahel.	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--------------------	---------

Kognitiivne areng: IQ tase 6. eluaastal

1 ²	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Käesoleva prospektiivse mitme-keskuselise USA ja UK uuringuga (NEAD nimeline uuring) on hinnatud AER ravil olevate emade laste kognitiivset arengut 6. eluaastal. Uuringusse on kaasatud 177 ema ja nende 181 last, kes on sündinud aastatel 1999-2004. Uuritavad tarvitasid monoteerapiiana karbamasepiini, lamotrigiini, fenütoiini või valproaati. Rinnaga imetatud laste kohandatud IQ tase oli keskmiselt neli punkti kõrgem kui rinnapiima mitte saanud laste IQ tase (p=0,04). Keskmine kohandatud IQ tulemus kõikide AER puhul oli järgnev: rinnapiima toidul olevate emade lastel 108 (95% CI 105-111), rinnapiima mitte saanud lastel 104 (95% CI 101-106). AER eraldi hinnates ei olnud statistiliselt olulist seost rinnapiima saanud ja mitte saanud laste IQ tulemustes.	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--------------------	---------

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Emal tarvitatud antiepileptilise ravimi kontsentratsioon lapse vereseerumis

1 ³	jälgimisuuringud	suur ^b	väike	väike	suur ^c	puudub	<p>Käesoleva prospektiivse USA mitme-keskuselises (MONEAD nimeline uuring) uuringus on hinnatud AER ravil olevate emade laste ravimite vereseerumi kontsentratsioone. Uuringusse on kaasatud 164 ema-lapse paari analüüsi, mis on kogutud aastatel 2012-2016. Uuritavad olid mono- (82,2%) või polüteraapial ning tarvitasid järgnevaid ravimeid: karbamasepiini, lamotrigiini, levetiratsetaami, okskarbasepiini, topiramaati, valproaati või zonisamiidi. 49,3% lastest ei olnud AER kontsentratsioonid vereseerumis (<i>plasma equivalent lower limits of quantification</i>) määratavad. Karbamasepiini, okskarbasepiini, valproaadi või topiramaadi ravil olevate naiste laste vereseerumis ei olnud võimalik määrata ravimi kontsentratsiooni. 71,4% levetiratsetaami ja zonisamiidi ravil olevate naiste lastel ei olnud võimalik määrata ravimi kontsentratsiooni vereseerumis. Võrdluseks 88,6% lamotrigiini ravil olevate naiste lastel oli ravimi kontsentratsioon vereseerumis mõõdetav.</p>	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	---------

Valproaat: Rinnapiima imendumine

1 ⁴	jälgimisuuringud	suur ^d	väike	väike	väga suur ^e	puudub	<p>Uuringusse on kogutud 30 valproaat-ravil oleva naise andmed, mis on kogutud Tšehhis 1996.-2017. aastatel. Analüüse koguti naise ja lapse vereseerumist ning naise rinnapiimast keskmiselt 7 päeva jooksul lapse 6.-32. elupäeval. Analüüsid võeti hommikul enne naise esimest ravidoosi. Naised olid nii mono- kui ka polüteraapia ravil. Andmete analüüsimisel selgus, et rinnapiima/naise vereseerumi suhe oli 0,03 - 0,25 vahemikus (keskmiselt 0,03 +- 0,06). Ravimi kontsentratsioon lapse vereseerumis oli 1,0 - 17,5 mg/l (keskmiselt 4,2 +- 4,3 mg/l). 67% rinnapiima ja 33% vastsündinu vereseerumi analüüsides oli valproaadi kontsentratsioon alla määratavat hulka. Ühegi rinnapiima ega lapse vereproovi ravimi kontsentratsioon ei olnud raviväärtuses.</p>	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	------------------------	--------	--	--------------------	---------

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Karbamasepiin: Rinnapiima imendumine

1 ⁵	jälgimisuuringud	suur ^f	väike	väike	väga suur ^g	puudub	Uuringusse on kogutud 66 karbamasepiin-ravil oleva naise andmed, mis on kogutud Tšehhis aastatel 1990.-2017. Analüüse koguti naise ja lapse vereseerumist ning naise rinnapiimast keskmiselt 7 päeva jooksul lapse 6.-29. elupäeval. Analüüsid võeti hommikul enne naise esimest ravidoosi. Naised olid nii mono-(58% uuritavatest), kui ka poliüteraapia ravil. Andmete analüüsimisel selgus, et rinnapiima/naise vereseerumi suhe oli vahemikus 0,13 - 1,5 (keskmiselt 0,44). Ravimi kontsentratsioon lapse vereseerumis oli 0,5 - 2,6 mg/l (mediaan 0,5 mg/l). 65% vastsündinute vereseerumi analüüsides oli karbamasepiini kontsentratsioon alla määratavat hulka ning ühelgi lapsel ei olnud ravimi vereseerumitase terapeutilises väärtuses.	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	------------------------	--------	--	--------------------	---------

Lamotrigiin: Rinnapiima imendumine

1 ⁶	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väga suur ^h	puudub	Uuringusse on kogutud 43 lamotrigiin-ravil oleva naise andmed, mis on kogutud Tšehhis 2002. -2017. aastatel. Analüüse koguti naise ja lapse vereseerumist ning naise rinnapiimast keskmiselt 7 päeva jooksul lapse 6.-33. elupäeval. Analüüsid võeti hommikul enne naise esimest ravidoosi. Naised olid nii mono-(73% uuritavatest), kui ka poliüteraapia ravil. Andmete analüüsimisel selgus, et rinnapiima/ naise vereseerumi suhe oli 0,18 - 0,74 vahemikus. Ravimi kontsentratsioon lapse vereseerumis oli < 0,66 - 6,9 mg/l. 84% vastsündinute vereseerumi analüüsides oli lamotrigiini kontsentratsioon alla ravimi terapeutilist kontsentratsiooni. 16% lastest oli ravimi kontsentratsioon veres terapeutilises väärtuses.	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	--	--------------------	---------

Levetiratsetaam: Rinnapiima imendumine

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ⁷	jälgimisuuringud	suur ⁱ	väike	väike	väga suur ^j	puudub	<p>Iisraelis läbiviidud uuringusse on kogutud 20 levetiratsetaam-ravil oleva naise andmed. Analüüsi koguti naise vereseerumist ning naise rinnapiimast. Rinnapiima analüüsid on võetud ühel korral enne ravimi võtmist ning viiel korral peale ravimi võtmist: 1,3,6,9 ja 12 h peale ravimi võtmist. Naised olid nii mono- kui ka polüteraapia ravil. 76% lastest oli täielikul rinnapiimatoidul, samal ajal kui 24% lastest olid rinnapiima ja piimasegu menüül. Andmete analüüsimisel selgus, et rinnapiima/ naise vereseerumi suhe oli keskmiselt 0,98 +- 0,2 (0,46 - 1,48). Arvutuslikult oli keskmine levetiratsetaami annus rinnapiima toidu lastel 5,39 +- 1,96 mg/kg/päevas ning osalisel rinnapiima toidu lastel 2,70 +- 0,98 mg/kg/päevas. Kolmel lapsel, kelle emade päevased ravidoosid olid 1500 mg, 3000 mg ja 3750 mg, esines uimasust, mis taandus osalisele piimasegu toidule üleminekul.</p>	⊕○○○ Väga madal	OLULINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Autorid toovad välja uuringuga seotud piiranguid: väike osalejate arv, patsientide loobumine uuringust erinevate etappide ajal, randomiseerimise puudumine, rinnaga imetamise täiendatud anamneesi puudumine, AER kontsentratsioonide puudumine rinnapiimas ja laste vereseerumis.
- Rinnapiima AER kontsentratsioon on teadmata, seega ei ole võimalik teostada ka lapsele mõjuva ravimdoosi arvutusi (relative infant dosage calculation). Lastelt on võetud vaid üks vereseerumi analüüs, seega puudub analüüs ravimi kontsentratsiooni muutustest ajas. Naise ja laste vereseerumeid on analüüsitud erinevates laborites.
- Uuritavate hulk on väike.
- Naiste ravimi päevased annused olid varieeruvad.
- Uuritavate hulk on väga väike.
- Rinnapiima päevane kogus ja toitumise ajastus ei ole uuringugrupile teada.
- Uuritavate hulk on väga väike.
- Uuritavate hulk on väga väike.
- Emad vastutasid ise oma rinnapiima õigeaegse külmutamise ja transpordi eest. Lastelt ei kogutud analüüse.
- Uuritavate hulk on väga väike.

Viited

- 1.Meador KJ, Baker GA,Browning N,et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*; 2010.
- 2.Meador KJ, Baker GA,Browning N et al. Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs: Cognitive Outcomes at Age 6 Years. *JAMA Pediatr*; 2014.
- 3.Birnbaum AK, Meador KJ,Karanam A et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol.*; 2020.
- 4.Kacirova I, Grundmann M,Brozmanova H. Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy. *Epilepsy & Behavior*; 2019.
- 5.Kacirova I, Grundmann M,Brozmanova H. Therapeutic monitoring of carbamazepine and its active metabolite during the 1st postnatal month: Influence of drug interactions. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 2021.
- 6.Kacirova I, Grundmann M,Brozmanova H. A Short Communication: Lamotrigine Levels in Milk, Mothers, and Breastfed Infants During the First Postnatal Month. *Ther Drug Monit*; 2019.
- 7.Dinavitser N, Kohn E,Berlin M et al. Levetiracetam in lactation: How much is excreted into human breast milk?. *BJCP*; 2021.