

KÜSIMUS

Kas kasutada rinnaga toitmine või mitte toitmine epilepsia diagnoosiga sünnitanud naine, kes tarvitab antikonvulsanti?

SIHTRÜHM:	epilepsia diagnoosiga sünnitanud naine
SEKKUMINE:	rinnaga toitmine
VÕRDLUS:	mitte toitmine
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Kognitiivne areng: IQ tase 3. eluaastal; Kognitiivne areng: IQ tase 6. eluaastal; Ema tarvitatud antiepileptilise ravimi kontsentratsioon lapse vereseerumis; Valproaat: Rinnapiima imendumine; Karbamasepiin: Rinnapiima imendumine; Lamotrigiin: Rinnapiima imendumine; Levetiratsetaam: Rinnapiima imendumine;
KONTEKST:	Kas epilepsia diagnoosiga sünnitanud naisele, kes tarvitab antikonvulsanti, soovitada imetamist või mitte soovitada, et vältida antikonvulsandi mõju imikule?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Imetava ema ravimisel tuleb mõelda ka vastsündinu ja imiku ohutusele. Ravimite imendumine rinnapiima sõltub mitmetest ravimi, imetava naise ja lapsega seotud teguritest. Käesoleva kliinilise küsimuse eesmärgiks on hinnata rinnaga toitmise ohutust lapsele epilepiaravimeid tarvitavate naiste seas. Koostatava epilepsia käsitlese 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 tööühma poolt püstitatud kliiniliste küsimustega haakuvad soovitusel ja nende aluseks olev teaduslik tõendusmaterjal. Rinnast imetamine epilepsia diagnoosiga naistel 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	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

☐ Tühine ☐ Väike ☒ keskmine ☐ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Rinnapiimal on mitmeid lapse tervist toetavaid omadusi. Ennekõike on tuvastatud rinnapiima häid toimeid infektsioonide, allergiliste haiguste, imikuea äkksurmade ja lapse ülekala ärahoidmisel (1, 2, 3, 4, 5). Samuti omab rinnaga imetamine positiivseid tervisemõjusid naisele. Rinnaga imetamine ennetab 2. tüüpi diabeedi, rinna- ja munasarjavähki ja ema sünnijärgset depressiooni (6). Epilepsiaravimite määramisel imetavale naisele on oluline olla teadlik ravimi rinnapiima imendumise võimalikkuse osas. Eksperdid on teadusuuringutes ja ülevaateartiklites pööranud tähelepanu teema keerukusele. Naise tarvitatud ravimi mõju lapsele sõltub ravimi päevasest annusest, tema imendumisest naise seedetraktis, ravimi biosaadavusest, eliminatsioonist, poolväärtusajast ning selle imendumisest rinnapiima, lapse tarvitatud rinnapiima kogusest, ravimi imendumisest lapse seedetraktis ja selle eliminatsioonist lapse kehas. Tegureid, mis võiksid vähendada ravimi kontsentratsiooni laste veres, on mitmeid. Lisaks on oluline teada, et mitmete krooniliste haiguste või ravile raskesti alluva epilepsia korral tarvitavad naised mitmeid erinevaid ravimeid, mis võivad üksteise imendumist ja eliminatsiooni mõjutada. Epilepsiaravimite uurimisel ja ekspertide ülevaateartiklites on leitud, et antiepileptilisel ravil olev naine võib imetada. Kuigi antiepileptilised ravimid imenduvad rinnapiima erinevas mahu, siis tihti on lapse vereseerumis ravimi kontsentratsioon alla määratavat taset. Ennekõike on eelnev tuvastatud karbamasepiini, okskarbasepiini, valproaadi, topiramaadi uurimisel (7)(8, Kacirova I, 2019, 9, 10). Teisalt levetiratsetaam, zonisamiid ning lamotrigiin on lapse vereseerumis mõõdetavad, kuid ei ületa piirväärtusi. (7)(11). Etosuksimiidi, primidooni, fenobarbitaali, fenüotiini, gabapentiini, eslikabamasepiini, diasepaami, midasolaami, klonasepaami, lorasepaami, bensodiasepiine, klobasaami ja zonisamiidi kohta on avaldatud vaid üksikjuhtumite analüüsid või puuduvad need sootuks. Eelnevast tulenevalt ei ole need allikad kaasatud tõendusmaterjalina. Epilepsia diagnoosiga naiste imetamise ohutust toetab ka asjaolu, et epilepsiaravimeid tarvitavate imetavate naiste lastel ei ole 3. ja 6. eluaastal tuvastatud kognitiivse arengu puudujääke võrreldes rinnaga mitte imetanud naiste lastega. (12, 13)	
--	--	--

Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ Suur ☐ keskmine ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Käesoleva kliinilise küsimuse tõendusmaterjalis ei ole viiteid epilepsiaravimeid tarvitavate naiste imetamise ohtlikkuse kohta lastel. Eelneva põhjuseks on ravimite kõrvaltoimete väga harv esinemine või nende harv teavitamine teadusartiklites. Informatsiooni ravimite imendumisest, toimest ja ohtudest rinnaga toitmise ajal võib vaadata LactMed andmebaasist (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/), kus on kirjeldatud epilepsiaravimite kõrvaltoimete üksikjuhtumeid.	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☒ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Kirjanduses ei ole publitseeritud ühtegi meta-analüüsi, mis hindaks epilepsiaravimeid tarvitavate naiste imetamise ohutust lastele. Teadaolevalt on avaldatud vaid üksikud jälgimisuurinud, mis kajastavad antiepileptilise ravi mõjusid lapsele juhtudel, kus emad on last imetanud rinnaga. Enamus kirjanduses avaldatud töödest on üksikjuhtumitel põhinevad artiklid. Antud kliinilise küsimuse kontekstis oli tõendusmaterjal väga madal.	
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi süstemaatilist otsingut epilepsia diagnoosiga naiste väärtushinnangute ja peamiste tulemusnäitajatega kohta ei tehtud. Kuigi läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud, siis on uuritud epilepsia diagnoosiga naiste imetamise harjumusi ning tavasid. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et väiksem hulk epilepsiaravimeid tarvitavatest naistest imetavad oma lapsi võrreldes emadega, kellel ei ole epilepsia diagnoosi. (12, 14, 15)	Patsientide väärtushinnangud võivad varieeruda. Emadel võivad olla erinevad hirmud, aga neid ei saa üheselt välja tuua.

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☒ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Rinnapiima positiivsed tervisemõjud on suuremad kui epilepsiaravimite võimalikud kõrvalmõjud, mida esineb harva.	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☒ mitteametav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud. Imetamiseks ei ole tarvis kasutada eraldi ressursse, samas piimasegule üleminek tooks kaasa rahalise kulu.	

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

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

Taust:
Rinnapiimal on mitmeid lapse ja ema tervist toetavaid omadusi. Ennekoike on tuvastatud rinnapiima häid toimeid infektsioonide, allergiliste haiguste, imikuea äkksurmade ja lapseea ülekaalu ärahoidmisel (1, 2, 3, 4, 5). Samuti on leitud, et imetamine ennetab 2. tüüpi diabeeti, rinna- ja munasarjavähki ja ema sünnijärgset depressiooni (6). Epilepsiaravimite määramisel imetavale naisele on oluline olla teadlik ravimi rinnapiima imendumise võimalikkusest. Oluline on mõelda ravi määramisel ka vastsündinu ja imiku ohutusele. Ravimi valikul tuleb kaaluda ravist oodatava kasu ja võimalike kõrvaltoimete suhet. Kõrvaltoimete tekkimise risk sõltub konkreetse ravimi farmakodünaamilistest ja -kineetilistest omadustest. Rolli mängivad ravimi poolväärtusaeg, metabolism ja seotus valkudega, rinnapiima imendumine, lapse seedetraktist imendumine ja teised tegurid. Epilepsia diagnoosiga epilepsiaravimeid tarvitavale naisele soovitage rinnaga toitmist. Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse asteTõendus rinnaga toitmise kohta epilepsia diagnoosiga naise puhul pärineb väikese valimiga vaatlusuuringutest (7, 8, 9, 10). Kokkuvõttes väga madala astme tõendus näitas, et rinnapiima imenduvas epilepsiaravimid põhjustavad harva vastsündinutel ja imikutel kõrvaltoimeid. Uuringutes on leitud, et imetamise ajal epilepsiaravimeid (lamotrigiin, levetiratsetaam) tarvitanud emade laste IQ tase on võrreldav lastega, keda ei imetatud (12, 13). Etosuksimiidi, primidooni, fenobarbitaali, fenütoiini, gabapentiini, eslikarbasepiini, diasepaami, midasolaami, klonasepaami lorasepaami, klobasaami ja zonisamiidi kohta on avaldatud vaid üksikjuhtumite kirjeldusi, seega pole nende ravimite kohta piisavalt informatsiooni rinnast imetamise soovitusel andmiseks. Töörühm soovis rõhutada, et lapsevanemad ja raviarstid peavad olema teadlikud, et epilepsiaravimid erituvad väikeses koguses rinnapiima ning epilepsiaravimi toksilise mõju kahtlusel on oluline määrata lapse verest ravimi kontsentratsiooni tase. Töörühm võttis soovitude andmisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Epilepsia diagnoosiga naiste nõustamine imetamise teemal on oluline vähendamaks nii naiste kui nende pereliikmete võimalikku muret ja ebakindlust imetamise osas.

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. McVea KL, Turner PD, Peppler DK. The role of breastfeeding in sudden infant death syndrome. J Hum Lact; 2000.
2. Gdalevich M, Mimouni D, David M et al. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Acad Dermatol; 2001.
3. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. Pediatrics; 2005.
4. American Academy of Pediatrics, . Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics; 2012.
5. Binns C, Lee M, Low WY. The long-term public health benefits of breastfeeding. Asia Pac J Public Health; 2016.
6. Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL. Breastfeeding and the benefits of lactation for women's health. Rev Bras Ginecol Obstet; 2018.
7. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. JAMA Neurol.; 2020.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Dinavits N, Kohn E, Berlin M et al. Levetiracetam in lactation: How much is excreted into human breast milk?. BJCP; 2021.
12. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. Neurology; 2010.
13. 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.
14. Centers for Disease Control and Prevention, . Breastfeeding report card. CDC; 2020.
15. Dyson L, McCormick F, Renfrew MJ. Intervention for promoting the initiation of breastfeeding. Cochrane Database Syst Rev; 2005.