

Behandling av astma hos gravide

SAMMENDRAG

Bakgrunn og hensikt

God astmakontroll hos gravide er viktig ettersom dårlig behandlet astma kan påvirke utfallet av svangerskapet negativt. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kunnskapsoppdatering om behandling av astma hos gravide, med fokus på sikkerheten ved bruk av astmamidler i svangerskapet.

Materiale og metoder

Oversikten er basert på et skjønnsmessig utvalg av artikler etter litteratursøk i PubMed og Embase med en definert søkestreng supplert med gjennomgang av artiklenes referanselister. Relevante oppslagsverk, nasjonale og internasjonale retningslinjer er gjennomgått.

Resultater og diskusjon

Litteraturen er tydelig på at det ikke er grunnlag for å fraråde bruk av nødvendig astmabehandling til gravide kvinner. Legemidler til inhalasjon utgjør hoveddelen av astmabehandling og det anses som lite sannsynlig at slik lokal administrasjon med påfølgende lav systemisk eksponering, skal kunne påvirke fosteret. Selv om enkelte studier har funnet en økt risiko for fosterskader, har andre studier igjen vist betryggende resultater. Det kan ikke utelukkes at astma som underliggende sykdom, kan være årsaken til de enkelte funnene av fosterskader. Samlet sett er det ikke holdepunkter for skadelige effekter av astmamidler ved bruk hos gravide i vanlige doser. Fordelene med behandling for å opprettholde god astmakontroll, overstiger derfor den eventuelle risikoen knyttet til bruk av astmamidler.

Konklusjon

Litteraturen er samstemt om at gravide med astma skal behandles som andre voksne og at nytten av astmamidler overveier potensiell risiko. Det synes å være en generell enighet om at ukontrollert astma øker perinatal risiko, mens velkontrollert astma reduserer denne risikoen.

Tina Bakkebo¹, Kristine Heitmann¹ og Birger N. Lærum^{2,3}

1. Regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS) Vest, Haukeland universitetssjukehus, Bergen

2. LHL-klinikken Bergen

3. Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen

E-post: tina.bakkebo@helse-bergen.no

HOVEDBUDSKAP

Astma hos gravide skal behandles som hos andre voksne.

Det er ikke holdepunkter for skadelige effekter av astmamidler ved bruk hos gravide i vanlige doser.

Det anses tryggere for gravide å bruke nødvendige astmamidler enn å utsette seg for risikoen forbundet med dårlig behandlet astma og forverring.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Astma er blant de vanligste kroniske lidelsene i svangerskapet (1, 2). Tall fra Norge viser at rundt 4 % av gravide bruker astmamedisiner (3). Svangerskapet kan medføre en endring i symptombildet for den gravide astmatikeren. En tredjedel blir verre, en tredjedel blir bedre, mens den siste tredjedelen ikke opplever noen endring. Symptomforverring er spesielt vanlig i siste halvdel av svangerskapet med unntak av de siste ukene før termin (4–6). Dette kan skyldes både mekaniske og hormonelle forandringer, eller suboptimal bruk av astmamidlene på grunn av bekymring hos den gravide eller behandleren (4, 5).

God astmakontroll er viktig både for den gravide og fosteret. Alvorlig, ukontrollert astma er assosiert med negative effekter, som økt risiko for preeklampsi, prematuritet, lav fødselsvekt og økt perinatal dødelighet (1, 4, 5, 7, 8). Det diskuteres også om astma kan gi en svak økning i enkelte misdannelser, men dataene her er motstridende (7, 9).

Hos kvinner med velkontrollert astma synes ikke risikoen for graviditets- og fødselskomplikasjoner å være økt sammenliknet med friske kvinner (1, 4, 5). Likevel avslutter i underkant av en tredjedel av gravide astmatikere sin behandling uten avtale med behandler (5). En tilsvarende andel av både allmennleger og spesialister er også vist å ikke følge

gjeldende retningslinjer for behandling av gravide astmatikere (5). Bakgrunnen for dette kan være at felleskatalogtekstene og preparatomtalen (SPC) fra legemiddelproduzentene, som er bundet av juridiske forhold og myndighetskrav, ofte er restriktive med å anbefale bruk under graviditet og amming. Dette til tross for at det foreligger betryggende dokumentasjon i vitenskapelig litteratur for øvrig. Felleskatalogen og preparatomtalen er generelt lite egnede kilder til informasjon om legemiddelbruk under graviditet og amming (10). I Norge er det funnet at 20 % færre kvinner brukte astmamedisiner under graviditeten sammenliknet med før graviditeten (3). Dette er i tråd med vår erfaring om at både gravide kvinner og deres behandlere synes å være engstelige for skadelige effekter av astmamidler, hvilket ofte resulterer i seponering og sykdomsforverring.

Hensikten med denne artikkelen er å gi en kunnskapsoppdatering om behandling av astma hos gravide, med spesielt fokus på hva vi vet om sikkerheten ved bruk av astmamidler i svangerskapet.

MATERIALE OG METODER

Oversiktsartikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av artikler publisert de siste ti årene identifisert gjennom søk i databasene PubMed og Embase. I databasene ble det søkt med emneordene «asthma/drug therapy» eller «anti-asthmatic agents», og «Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities», «Embryonic and Fetal Development», «Pregnancy Complications», «Abortion, Spontaneous», «Fetal Death», «Fetal Diseases» eller «Stillbirth». Disse søkeordene ble kombinert med aktuelle legemiddelgrupper og virkestoffnavn. Søket ble begrenset til de siste ti årene og humanstudier. Litteratursøket ble utført i juni 2018.

To av forfatterne utførte litteratursøket separat, for så å sammenlikne resultat, og deretter å enes om et utvalg. Kun norsk- og engelskspråklige artikler er inkludert, og vi har fortrinnsvis gjennomgått og

sammenstilt resultater fra oversiktsartikler og metaanalyser med støtte i relevante originalstudier. Ytterligere artikler ble identifisert gjennom referanselistene til de utvalgte artiklene. I tillegg benyttet vi relevante oppslagsverk samt norsk og internasjonal retningslinje for behandling av astma (4, 11). Utvalg av artikler, samt fortolkning og sammenstilling er gjort med utgangspunkt i forfatterne egne erfaringer fra klinisk arbeid og med rådgivning om legemiddelbruk hos gravide.

RESULTATER OG DISKUSJON

Astma hos gravide skal behandles som hos ikke-gravide

Internasjonale retningslinjer, som norsk astmaveileder for allmennpraksis i stor grad baserer seg på, anbefaler at astma hos gravide behandles som hos ikke-gravide med mål om å oppnå og opprettholde god astmakontroll (4, 11). Litteraturen er samstemt om at fordelene av behandling for å opprettholde god astmakontroll overstiger den eventuelle risikoen knyttet til bruk av astmamidler (1, 2, 4–6, 12, 13). Legemidler til inhalasjon utgjør en stor andel av astmabehandling. Ettersom slik lokal administrasjon gir lokal effekt og lave systemiske doser (1, 13), anses det generelt som lite sannsynlig at inhalasjonsmidler vil påvirke fosteret. Se tabell 1 for en oversikt av legemidler ved astma og bruk hos gravide.

Inhalasjonssteroider

Glukokortikoider til inhalasjon (inhalasjonssteroider) er en hjørnestein i behandlingen av astma, også under graviditet (1, 5, 6, 14). Inhalasjonssteroider reduserer risikoen for symptomforverring forbundet med svangerskap og bedrer lungefunksjonen hos mor (1, 4, 12).

Den samlede dokumentasjonen tilsier at det ikke er en klar assosiasjon mellom bruk av inhalasjonssteroider og økt risiko for fosterskader – både totalt sett og for spesifikke misdannelser (1, 4, 6, 14–17). Enkelte studier har rapportert om negative effekter ved bruk av inhalasjonssteroider (18–22). Som et eksempel kan det nevnes at et fåtall studier blant annet har funnet en økt risiko for analatresi (18, 20, 21). En metaanalyse av tre kohortstudier rapporterte en odds ratio på 3,4 (99 % KI 1,15–10,04) (20). Analatresi forekommer imidlertid sjelden og har i Norge en forekomst på omtrent 0,3 promille (23). Dette sammen med den beskjedne relative risikøkningen, fører til at den absolutte risikoen eventuelt vil være lav. Det kan heller ikke utelukkes at astma

Tabell 1. Legemidler ved astma og bruk hos gravide.

Virkestoff	Handelsnavn (eksempler)	Bruk i svangerskapet
MIDLER TIL INHALASJON		
Inhalasjonssteroider (ICS)		
Beklometason	AeroBec, Beclomet	Ja
Budesonid	Giona, Pulmaxan, Pulmicort	Ja
Flutikason	Flutide	Ja
Mometason	Asmanex	Ja#
Ciklesonid	Alvesco	Ja*
Beta₂-agonister		
Korttidsvirkende (SABA)		
Salbutamol	Airomir, Buventol, Ventoline	Ja
Terbutalin	Bricanyl	Ja
Langtidsvirkende (LABA)		
Salmeterol	Serevent	Ja
Formoterol	Oxis	Ja
Kombinasjoner (LABA og ICS)		
Salmeterol og flutikason	Airflusal, Salmex, Seretide, Serkep	Ja
Formoterol og budesonid	Bufomix, DuoResp, Symbicort	Ja
Formoterol og beklometason	Inuxair	Ja
Vilanterol og flutikasonfuorat	Relvar	Ja*
Formoterol og flutikason	Flutiform	Ja
Antikolinergika		
Ipratropiumbromid	Atrovent, Ipraxa	Ja
SYSTEMISKE MIDLER		
Prednisolon	Prednisolon	Ja**
Montelukast	Singulair	Ja
Teofyllin	Nuelin, Theo-Dur	Ja
Omalizumab	Xolair	Ja*
Mepolizumab	Nucala	***
Reslizumab	Cinqaero	***

Betyrggende data for annen lokal bruk, men lite erfaring med inhalasjon.

* Ingen holdepunkter for uheldige effekter, men nye legemidler med begrenset erfaring og/eller svært lite til ingen dokumentasjon.

** I anbefalte doser og varighet ved forverring.

*** Erfaring eller dokumentasjon er foreløpig ikke publisert.

som underliggende sykdom, kan være årsaken til de enkelte funnene av fosterskader (1, 14, 20). Oppsummert er litteraturen tydelig på at dokumentasjonen samlet sett er betryggende (1, 6, 14).

En studie fant også en sammenheng mellom bruk av inhalasjonssteroider i høy dose og fosterskader (24), men ettersom forverring i seg selv har blitt assosiert med økt risiko for fosterskader (9), kan det ikke utelukkes at underliggende sykdomsforverring forklarer dette funnet. Det er derfor foreløpig ikke holdepunkter for at det er store forskjeller mellom lav-, medium- og høydoseinhalasjonssteroider og risiko for fosterskader (25).

Blant de enkelte substansene fremheves budesonid som et førstevalg i flere kilder på

bakgrunn av mest dokumentasjon (1, 5, 6, 12). Selv om datagrunnlaget varierer for de andre inhalasjonssteroidene, argumenterer flere kilder for at alle kan brukes dersom den gravide har hatt god effekt av behandlingen (1, 4–6, 12, 14).

Beta₂-agonister

Også for beta₂-agonister tilsier den samlede dokumentasjonen at det ikke er en klar assosiasjon mellom bruk under graviditet og økt risiko for fosterskader (1, 4, 6, 14–17, 26). Enkelte observasjonsstudier har funnet en økt risiko for ulike misdannelser som blant annet gastroschise, omfalocoele, øsofagusatresi, hjertemisdannelser, renal dysplasi, ganespalte og autisme ved bruk av beta₂-agonister under graviditet (18–20,

26–28). Hvilke misdannelser som har gitt signifikante funn varierer mellom studiene, og den tidvis manglende reproduktibiliteten av studiefunnene svekker tyngden resultatene kan tillegges. Tolkningen av resultatene er videre utfordrende ettersom bruk av beta₂-agonister kan være en markør for dårlig kontrollert astma som uavhengig bidrar til økt risiko for komplikasjoner (1, 5, 6). Skulle det foreligge en reell økt risiko ved bruk av beta₂-agonister, vil den absolutte risikoen uansett være lav. Dette fordi de enkelte misdannelsene som er rapportert forekommer sjelden, og den relative risikøkningen har vært lav med odds ratio-estimat hovedsakelig omkring 2 eller lavere (1, 2, 5, 18–20, 26–28). Når det gjelder riehemmende effekt av beta₂-agonister, forventes systemisk biotilgjengelighet etter inhalasjon av anbefalte doser å være for lav til at livmoraktiviteten hemmes (16, 17, 29).

For korttidsvirkende beta₂-agonister (SABA) finnes det mest dokumentasjon for salbutamol, mens salmeterol er den best dokumenterte langtidsvirkende beta₂-agonisten (LABA) (1, 5, 14–17). Som for inhalasjonssteroidene, gjelder det at også andre beta₂-agonister enn de best dokumenterte kan brukes dersom den gravide har hatt god effekt av behandlingen, selv om datagrunnlaget er mer sparsomt (6).

Adrenergika i kombinasjon med glukokortikoider

Til tross for utstrakt bruk, er kombinasjonspreparater med langtidsvirkende beta₂-agonister og inhalasjonssteroider lite undersøkt hos gravide (2). På bakgrunn av det som er kjent for de enkelte legemiddelgruppene vurderer vi imidlertid at slike kombinasjonspreparater kan brukes av gravide.

En studie sammenliknet risiko for fosterskader mellom ulike terapeutiske astmaregimer. Kombinasjon av LABA og inhalasjonssteroid ble sammenliknet med monoterapi med inhalasjonssteroid i en høyere dose. Det ble ikke funnet forskjeller i risiko for fosterskader mellom de ulike gruppene. Ved behov for behandlingsintensivering indikerer dette at tillegg av LABA eller økt dose inhalasjonssteroid er likeverdige alternativ med tanke på sikkerhet hos gravide (2, 25).

Antikolinergika

Antikolinergika brukes i liten grad ved mild til moderat astma. Ved mer alvorlig astma kan langtidsvirkende antikolinergika være aktuelt i tillegg til inhalasjonssteroider og beta₂-agonister. Det er sparsomt med data for bruk av ipratropiumbromid hos gravide,

men inhalasjon gir lave systemiske nivåer. Hos pasienter der bruk av antikolinergika vurderes som nødvendig, anses dette som forenlig med graviditet (14–17).

Systemiske glukokortikoider

Noen gravide kan oppleve akutte forverringer der bruk av systemiske glukokortikoider blir nødvendig. Enkelte studier har funnet uheldige effekter ved bruk av systemiske glukokortikoider under svangerskapet. En liten økt risiko for leppe-/ganespalte har vært rapportert, men flere studier er nødvendig for å kunne fastslå en sammenheng (14–16, 30, 31). Uheldig påvirkning av fostervekst og for tidlig fødsel har også vært rapportert, men heller ikke her er det vist noen sikker sammenheng (14, 15, 31).

Risikoen en alvorlig, ukontrollert astma medfører for både den gravide og fosteret, vurderes som større enn den potensielle risikoen forbundet med bruk av systemiske glukokortikoider (1, 5, 6). Vi vurderer derfor at systemiske glukokortikoider i anbefalt dose og behandlingsvarighet, kan brukes under svangerskapet dersom dette er indisert ved episoder med forverring.

Montelukast

Det foreligger noe begrenset, men betryggende dokumentasjon vedrørende bruk av montelukast under graviditet. Det er samlet sett ikke noe som tyder på en økt risiko for fosterskader (4, 14–16, 32). Ifølge flere kilder kan montelukast brukes av gravide dersom det foreligger indikasjon for dette og andre, bedre dokumenterte legemidler ved bruk under graviditet ikke gir tilfredsstillende effekt (14–16).

Teofyllin

Teofyllin har liten plass ved astmabehandling i Norge (11). Det er begrenset dokumentert erfaring med bruk av teofyllin til gravide, men flere kilder åpner for bruk i svangerskapet dersom dette vurderes som et terapeutisk alternativ (4, 14–17). Bivirkninger er imidlertid sett hos nyfødte etter mors bruk av teofyllin under svangerskap. Det anbefales derfor at lavest mulig effektive dose tilstrebes og at nyfødte observeres med tanke på mulige effekter som irritabilitet, dårlig søvn og takykardi (14–17).

Biologiske legemidler

Biologiske legemidler er et nyere behandlingsalternativ for pasienter som bekreftes å ha alvorlig, ukontrollert astma. Både manglende dokumentasjon og lite klinisk erfaring ved alvorlig astma hos gravide tilsier tilbakeholdenhet med bruk av de nyeste biologiske astmamidlene (14, 15). Valg av slike legemidler til denne pasient-

gruppen forbeholdes lungeleger med spesiell astmakompetanse.

Omalizumab, mepolizumab og reslizumab er IgG-antistoffer, rettet mot henholdsvis IgE (omalizumab) og IL-5 (15, 16, 29). For omalizumab har en pågående studie som i 2012 hadde inkludert 169 svangerskap med kjent utfall, ikke vist sikker risikøkning for alvorlige misdannelser, lav fødselsvekt, barn som er for små for gestasjonsalder, spontanabort, for tidlig fødsel eller dødfødsel (33). Foreløpig anses risikoen for fosterskader som lav. For mepolizumab og reslizumab finnes ingen data på bruk hos gravide. Fosterskadelige effekter vurderes som lite sannsynlig, men foreløpig er dokumentasjonsgrunnlaget for lite til at dette kan utelukkes (15).

PRAKTISKE RÅD OG OPPFØLGING

Blant inhalasjonsmidler anbefaler noen kilder enkelte virkestoff fremfor andre i samme gruppe, med bakgrunn i bedre dokumentasjon hos gravide. Dette kan tas hensyn til ved behandlingsoppstart i svangerskapet, men hos kvinner som har god effekt av legemidlene de allerede bruker, er det etter vår mening ikke nødvendig å bytte over til bedre dokumenterte legemidler. Dette gjelder spesielt om man mistenker at det å endre behandling vil medføre økt risiko for symptomforverring. Et bytte vil også bety skifte til en annen inhalator og fare for redusert etterlevelse av behandlingen.

Det er anbefalt at gravide astmatikere følges tett av lege, gjerne med månedlige besøk og/eller telefonkonsultasjoner. Eventuell nedtrapping av astmabehandlingen bør ha lav prioritet under graviditeten (4). Forverringer bør behandles aggressivt og luftveisinfeksjoner behandles adekvat.

Ved å kartlegge og adressere eventuelle bekymringer den gravide astmatikeren har knyttet til sin bruk av astmamidler, har leger, farmasøyter og annet helsepersonell involvert i behandlingen, en mulighet for sikre riktig bruk av astmamidler i svangerskapet. Dette er tema som også kan tas opp under en eventuell inhalasjonsveiledning i apotek. Et viktig budskap er at det er tryggere for gravide med astma å bruke nødvendige astmamidler enn å oppleve ukontrollert astma eller forverring (4).

KONKLUSJON

Litteraturen er samstemt om at gravide med astma skal behandles som andre voksne og at nytten av astmamidler overveier potensiell risiko. Det synes å være en generell enighet om at ukontrollert astma øker perinatal risiko, mens velkontrollert astma reduserer denne risikoen.

Oppgitte interessekonflikter: Birger N. Lærum har mottatt forskningsstipend og honorar for kurs og foredrag inklusive relevante reisetilskudd fra en rekke legemiddelselskap (GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, MSD, Boehringer Ingelheim, Teva, Chiesi m.fl.) som har preparater innen lungesykdommer. Han har ingen binding eller forpliktelser til selskaper innen Legemiddelindustrien.

REFERANSER

- Schatz M, Weinberger SE. Management of asthma during pregnancy. Version 30.0. In: UpToDate. www.helsebiblioteket.no/ (Sist oppdatert: 7. mai 2018).
- Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. Asthma during Pregnancy: Exacerbations, Management, and Health Outcomes for Mother and Infant. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 160–73.
- Charlton RA, Pierini A, Klungsøyr K et al. Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *BMJ Open* 2016; 6: e009237.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. www.ginasthma.org.
- Namazy JA, Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 285–92.
- Namazy JA, Schatz M. Management of Asthma during Pregnancy: Optimizing Outcomes and Minimizing Risk. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 29–35.
- Murphy VE, Wang G, Namazy JA et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120: 812–22.
- Wang G, Murphy VE, Namazy J et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 934–42.
- Blais L, Kettani FZ, Forget A et al. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax* 2015; 70: 647–52.
- Widnes SF, Bakkebo T. Ikke bruk Felleskatalogen for informasjon om legemidler ved graviditet eller amming! *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2014; 9: 24–5.
- Astmaveileder for allmennpraksis, 2015. <http://legeforenningen.no/PageFiles/235031/151130%20Astma%20veileder.pdf>
- National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 34–46.
- Teratology Information specialists (OTIS). Fact Sheets. Asthma. www.mothersbaby.org/fact-sheets/asthma-and-pregnancy (Sist oppdatert: 1. desember 2017).
- Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Academic press 2015.
- Källén K, Winbladh B. Janusmed fosterpåverkan. Beklometason- för inhalation. Budesonid- för inhalation. Ciklesonid- för inhalation. Flutikason- för inhalation. Formoterol. Ipratropium- för inhalation. Mepolizumab. Mometason- för inhalation. Montelukast. Omalizumab. Prednisolon. Reslizumab. Salbutamol- för inhalation. Salmeterol. Teofyllin. Terbutalin. www.janusinfo.se/Beslutsstod/janusmed-fosterpaeverkan/ (Søk: 11. september 2018).
- Briggs GG, Freeman RK et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation (online). Beclomethasone. Budesonide. Ciclesonide. Fluticasone. Formoterol. Ipratropium. Mepolizumab. Mometasone. Montelukast. Omalizumab. Prednisolone. Albuterol. Salmeterol. Theophylline. Terbutaline. In: *Medicines Complete*. www.medicinescomplete.com (Søk: 12. september 2018).
- Micromedex® 2.0 (online). Beclomethasone. Budesonide. Ciclesonide. Fluticasone. Formoterol. Ipratropium. Mometasone. Prednisolone. Albuterol. Salmeterol. Theophylline. Terbutaline. (Reprorisk System, TERIS). www.helsebiblioteket.no/ (Søk: 12. september 2018).
- Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML et al. Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics* 2012; 129: e317–24.
- Garne E, Hansen AV, Morris J et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1496–1502.e7.
- Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J et al. Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy – a cohort linkage study. *BJOG* 2016; 123: 1609–18.
- Källén B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 383–8.
- Källén B. Maternal Asthma and Use of Antiasthmatic Drugs in Early Pregnancy and Congenital Malformations in the Offspring. *J Pulm Respir Med* 2014; 4: 166.
- Senter for sjeldne diagnose. Analatresi. <https://sjeldnediagnoser.no/?k=Analatresi> (Søk 8. november 2018).
- Blais L, Beauchesne MF, Lemièrre C et al. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1229–34.e4.
- Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF et al. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting β_2 -agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 123–30.
- Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 9–33.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I et al. In utero Exposure to β -2-Adrenergic Receptor Agonist Drugs and Risk for Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2016; 137: e20151316.
- Van Zutphen AR, Bell EM, Browne ML et al. Maternal asthma medication use during pregnancy and risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103: 951–61.
- Statens legemiddelverk. Preparatomtaler (SPC): Airomir, Xolair, Nucala, Cinqero. www.legemiddelsok.no (Søk: 14. september 2018).
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–92.
- UKTIS (UK teratology information service). Corticosteroids in pregnancy. www.toxbase.org/ Publisert: Desember 2016.
- Cavero-Carbonell C, Vinkel-Hansen A, Rabanque-Hernández MJ et al. Fetal Exposure to Montelukast and Congenital Anomalies: A Population Based Study in Denmark. *Birth Defects Res* 2017; 109: 452–9.
- Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407–12.

Manuskriptet ble mottatt 18. september 2018 og godkjent 12. april 2019.

Ekstra billig mobilabonnement for alle med strøm fra Fjordkraft

Medlemsfordel på strøm

Som medlem av Norges Farmaceutiske Forening får du spesialavtale på strøm fra Fjordkraft.

Les mer om strømavtalen og se alle fordelene med å være kunde på fjordkraft.no/farmaceutene eller ring **230 06100**.

Fjordkraft
Mer for pengene