

# Farmakologisk behandling af astma under graviditet

Iram Akram<sup>1</sup>, Charlotte Suppli Ulrik<sup>1</sup> & Claus Rikard Johnsen<sup>2</sup>



## STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Amager-Hvidovre Hospital  
2) Allergiklinikken, Gentofte-Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2016;178:V01160065

Astma er en af de hyppigste kroniske sygdomme hos kvinder i den fødedygtige alder, og op mod 10% af alle graviditeter i Danmark kompliceres af lidelsen. Prævalensen af astma er stigende på verdensplan [1], og generelt ses der en stigende morbiditet ved astma [2]. Forekomsten af astma er højest blandt overvægtige, i lavindkomstgrupper og hos personer med kort uddannelse [3-5], og disse forhold bidrager væsentligt til udfordringerne i behandlingen af sygdommen.

Det er særdeles velbeskrevet, at graviditet har betydning for de kliniske manifestationer af astma [3, 6]. I graviditeten ses der oftest en tredeling, således at en tredjedel oplever forværring, en tredjedel oplever bedring, og den sidste tredjedel rapporterer om samme grad af symptomer som før graviditeten [3, 6].

Stigende sværhedsgrad af astma er associeret med en stigende risiko for forværring af astmaen i en graviditet [3, 6]. Ligeledes gælder det, at kvinder med meget svær astma også har en høj forekomst af symptomer i perioden omkring fødslen, specielt hvis den forebyggende behandling ikke justeres i forhold til sygdomsaktiviteten i graviditeten [3].

## UDFORDRINGER I BEHANDLINGEN AF GRAVIDE MED ASTMA

Behandling af gravide kvinder med astma er af flere årsager en udfordring. Et stort, nyligt publiceret koreansk studie [7] med 3.357 gravide med astma og 50.355

ikkegravide med astma viste et stort fald i forbrug af korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (SABA), inhalationssteroid (ICS), langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (LABA), theophyllin og systemisk kortikosteroid under graviditeten blandt kvinder med astma.

Desuden viste undersøgelsen en gradvis stigning i forbruget af de nævnte lægemidler i en periode på to år efter graviditeten. Raten af astmarelaterede indlæggelser var samtidig højere for gravide med astma end for ikkegravide med astma. I overensstemmelse med resultater af tidligere undersøgelser er det derfor nærliggende at antage, at den højere rate af astmarelaterede indlæggelser er betinget af faldet i brugen af astma-medicin i graviditeten [7].

Et amerikansk studie, der var baseret på recept-udskrivelse, viste et mindre forbrug af SABA, ICS og systemisk kortikosteroid forud for og i forbindelse med akutte forværringer i første trimester, med det største fald i forbrug af de sidstnævnte to lægemiddelgrupper [8]. Frygt for skadelige påvirkninger af fosteret kan være årsagen til et fald i adhærens med den forebyggende behandling. Således har en spørgeskemaundersøgelse med kvinder, der havde astma og var i den fødedygtige alder, vist, at hovedparten (82%) af dem, der var i ICS-behandling udtrykte frygt for skadelige medicin-påvirkninger af fosteret [9]. I en artikel om gravide med astma beskrives ligeledes en sammenhæng mellem nedsat medicinkomplians og de gravides frygt for skadelige påvirkninger af fosteret [10].

Et amerikansk retrospektivt studie [11] har vist, at signifikant færre gravide end ikkegravide kvinder med akut forværring i astma bliver behandlet med systemisk steroid i akutmodtagelsen og får en recept på en peroral steroidkur efter udskrivelse. Der blev ligeledes blandt de gravide fundet fire gange større risiko for fornyet henvendelse i akutmodtagelsen med forværring i astma inden for to uger efter udskrivelsen. Forskellen i behandlingen af de to grupper må tolkes som et udtryk for frygt for skadelige virkninger på fosteret, primært blandt behandlerne.

## MÅL FOR MONITORERING OG BEHANDLING AF ASTMA HOS GRAVIDE

Der foreligger p.t. to internationale guidelines, hvori behandling af astma hos gravide indgår: Global Initiative for Asthma (GINA) [1] og National Asthma Education

## FAKTABOKS

- ▶ Forværring af astma i graviditeten øger risikoen for komplikationer, inkl. lav fødselsvægt, præeklampsi og for tidlig fødsel.
- ▶ Suboptimal adhærens med forebyggende behandling er en meget væsentlig årsag til forværring af astma i graviditeten.
- ▶ Effekt af højdosering ICS bør undersøges nærmere.
- 3. Langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist skønnes at være sikkert som *tillæg* til behandling med ICS hos gravide, der ikke opnår tilfredsstillende astmakontrol med ICS i monoterapi.

- ▶ Kur (ti dage) med systemisk kortikosteroid anbefales ved akut forværring af astma.

- ▶ Ved mangelfuld astmakontrol trods ovennævnte behandlingsmæssige tiltag henvises til en specialist.

Anbefalinger af farmakologisk behandling af astma hos gravide:

1. Korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonist kan anvendes sikkert som anfaldsmedicin.
2. Inhalationssteroid (ICS) i lav- og mideldosis er sikker, mens sikkerhed og

and Prevention Program (NAEPP) [2]. Der er god overensstemmelse mellem GINA- og NAEPP-guidelinene.

Behandlingsmål for gravide med astma er bedst mulig astmakontrol igennem graviditeten for at sikre den gravides helbred, livskvalitet samt normal modning og fødsel af barnet [1, 2]. Monitorering og på baggrund heraf justering af behandlingen er ofte nødvendig for at opnå bedst mulig kontrol og dermed sikre de bedst mulige betingelser for fosterets vækst. Som for den ikkegravide patient med astma er kontrol defineret ved minimale eller ingen kroniske symptomer, ingen astmarelaterede begrænsning af fysisk aktivitet, bedst mulig lungefunktion, minimalt behov for SABA, ingen akutte eksacerbationer og minimale eller ingen bivirkninger af behandlingen [2].

### FARMAKOLOGISK BEHANDLING AF ASTMA I GRAVIDITETEN

Behandling af astma inddeles i to kategorier: anfaldsmedicin (oftest SABA) og forebyggende medicin (som udgangspunkt altid inkl. ICS). Anfaldsmedicin anvendes til lindring af akutte symptomer, mens forebyggende behandling anvendes dagligt mhp. at opnå og bevare bedst mulig astmakontrol [12]. Inhalationssteroid er, også hos gravide, hjørnестenen i behandlingen af astma.

Ved behandling af gravide med astma må der altid foretages en afvejning af sygdommens skadelige virkning på forløbet af graviditeten og mulige bivirkninger af behandlingen hos både den gravide og fosteret [13]. Dårlig astmakontrol hos gravide er associeret med en større risiko for lav fødselsvægt, for tidlig fødsel [1, 2, 14, 15], *small for gestational age* (SGA) [15] og præeklampsi [2, 15]. Foreliggende studier viser, at ukontrolleret astma er en større risiko for gravide og fostre end astmabehandling i vanlige doseringer [1, 2, 13, 16], og dermed opvejer fordelene den potentielle lille risiko ved behandlingen [1, 2, 13].

#### Korttidsvirkende $\beta_2$ -agonist

SABA er sikkert at anvende til behandling af akutte astmasymptomer ifølge NAEPP- og GINA-guidelines [1, 2], der er baseret på syv studier, heraf to i prospektivt design. I de foreliggende studier er der ikke fundet en sammenhæng mellem brug af SABA og større medfødte malformationer [17], præeklampsi [18], lav fødselsvægt [17], for tidlig fødsel [17, 18] eller SGA [17, 18].

#### Inhalationssteroid

I både GINA- og NAEPP-guidelinene vurderes ICS som sikker behandling under en graviditet [1, 2], og ICS er førstevalg ved behov for fast forebyggende behandling [1, 2]. Ved behandling med ICS reduceres risikoen for astmaeksacerbationer under graviditeten [1, 2], og lungefunktionen forbedres [2]. Der er ikke påvist sam-



menhæng mellem brug af ICS og medfødte misdannelser [1, 2] eller andre uønskede perinatale udfald [2].

Ifølge de seneste NAEPP-guidelines [2] er budesonid førstevalg, da der her, baseret på otte kliniske studier, foreligger flest data om sikkerheden hos gravide [2]. I det største randomiserede, dobbeltblindede, prospektive, briteriske studie [19] undersøgte sammenhængen mellem lavdosisbudesonid ved mild til moderat persisterende astma og perinatale udfald hos gravide. Behandlingsinterventionen var 400 mikrogram budesonid dagligt eller placebo som tillæg til vanlig behandling hos patienter, der ikke tidligere havde været i fast ICS-behandling. Forekomsten af medfødte misdannelser, risiko for abort eller udvikling af forhøjet blodtryk under graviditeten var uafhængig af forbruget af budesonid. Et case-kontrol-studie fra 2005 viste ligeledes, at der ikke var signifikant association mellem ICS-behandling i graviditeten og hyppigheden af præeklampsi [20]. I et større canadisk kohortestudie [21] fra 2013, hvor 57% af 7.376 gravide med astma blev behandlet med ICS, kunne der ikke påvises nogen sammenhæng mellem brug af lavdosis-ICS ( $\leq 125$  mikrogram fluticason dagligt) og lav fødselsvægt, for tidlig fødsel og SGA. Ved højere doser af ICS blev der ikke observeret signifikant stigende prævalens af disse udfald, men antallet af gravide, der blev behandlet med højere doser af ICS, var lavt, og derfor kan der ikke drages sikre konklusioner [21]. En tilsvarende manglende association mellem ICS-forbrug under graviditeten og ovennævnte perinatale udfald er påvist i et stort prospektivt studie, dog er ICS-dosis ikke rapporteret [22].

Behandling med lav- og middeldosis-ICS vurderes at være sikker iht. både guidelines og nyere studier [16]. Sikkerhed – og effekt – af behandling med højdosis-ICS bør undersøges yderligere [16].

#### Langtidsvirkende $\beta_2$ -agonist

Behandling med LABA, som tillæg til ICS, under graviditet vurderes ifølge NAEPP-guidelines at være sikker [2]. GINA-guidelines udelukker en association mellem

brug af LABA under graviditeten og medfødte misdannelser hos barnet [1]. De to LABA salmeterol og formoterol har været længst på markedet og bør derfor som udgangspunkt anvendes til behandling af gravide [2]. Anbefalingerne i begge guidelines er dog baseret på sparsomme data.

Siden publiceringen af NAEPP-guidelinene er der i et stort studie [21] ikke påvist sammenhæng mellem brug af LABA i kombination med ICS og lav fødselsvægt, for tidlig fødsel eller SGA. I et nyere retrospektivt kohortestudie bekræftes det, at brug af LABA i kombination med ICS ikke øger risikoen for større medfødte misdannelser [23].

LABA vurderes at kunne anvendes sikkert som tillæg til behandling med ICS hos gravide, der ikke opnår tilfredsstillende astmakontrol med ICS i monoterapi.

### Theophyllin

Baseret på udgivelsen af GINA- [1] og NAEPP- [2] guidelinene siden den senest publicerede oversigtsartikel om gravide med astma i Ugeskrift for Læger [10] kan vi konkludere at p.o. theophyllin kan anvendes sikkert som tillæg til behandlingen, hvis der hos patienter med moderat til svær astma ikke opnås tilstrækkelig astmakontrol med ICS i kombination med LABA. Behandlingen af denne lille gruppe patienter må anses for at være en specialisopgave. Ved behandling med mere end lavdosis-theophyllin anbefales monitorering af serumkoncentration pga. risiko for toksicitet (terapeutisk interval: 5-12 mikrogram/ml) [2].

### Systemisk kortikosteroid

Kortvarig behandling (ti dage) med systemisk kortikosteroid anbefales ved akut forværring af astma [1, 2], hvorimod fast behandling med systemisk kortikosteroid hos patienter med astma er en specialisopgave.

I NAEPP-guidelinene angives, at det er svært at skelne mellem uønskede effekter af behandling med systemisk steroid og svær ukontrolleret astma på risikoen for præeklampsi, præterm fødsel og lav fødselsvægt. Ifølge NAEPP tyder det på, at behandling med systemisk kortikosteroid i første trimester øger risikoen for læbe-gane-spalte og vækstretardering hos fosteret. Det skal dog anføres, at NAEPP-guidelinene på dette punkt er baseret på studier med få gravide kvinder samt mangelfuld angivelse af dosis, varighed og tidspunkt for systemisk steroid-behandling [2]. I to store senere publicerede studier, der var justeret for konfoundere og havde tilstrækkelig power, har man ikke kunnet påvise en signifikant association mellem behandling med systemisk kortikosteroid under en graviditet og større medfødte misdannelser hos barnet [22, 24].

I et større prospektivt amerikansk studie observeredes en signifikant øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt ved brug af systemisk steroid under gravi-

diteten, også efter justering for sværhedsgrad af astma, inkl. månedlig måling af lungefunktion [22]. I et andet studie, der var justeret for astmakontrol, observeredes en signifikant sammenhæng mellem behandling med systemisk steroid og lavere fødselsvægt [25].

Da det er vanskeligt sikkert at justere for astmasværhedsgrad og niveau af astmakontrol, kan det ikke afklares, om præmaturitet er betinget af behandling med systemisk steroid eller astmasværhedsgrad og/eller ukontrolleret astma under graviditeten.

### ANBEFALING

SABA kan anvendes sikkert til behandling af akutte astmasymptomer hos gravide. ICS i lav- og middeldosis kan anvendes sikkert som forebyggende behandling, mens der mht. sikkerhed og effekt af højdosisbehandling er behov for yderligere undersøgelser. LABA i form af formoterol og salmeterol kan anvendes sikkert som tillæg til inhalationssteroid hos gravide, der ikke opnår tilfredsstillende astmakontrol med inhalationssteroid alene; alternativt kan man forsøge tillæg af lavdosis theophyllin, men henvisning til en specialist anbefales. En kort kur med systemisk kortikosteroid anbefales ved akut forværring af astma hos gravide.

### SUMMARY

Iram Akram, Charlotte Suppli Ulrik & Claus Rikard Johnsen:  
Pharmacological therapy of asthma during pregnancy

Ugeskr Læger 2016;178:V01160065

Asthma is one of the most frequent chronic diseases which complicate pregnancy. Well-controlled asthma during pregnancy reduces the risk of for exacerbations and, consequently, the risk of adverse pregnancy outcome. Pharmacological therapy for pregnant women with asthma is a challenge, not least due to suboptimal adherence with controller therapy and pregnant women's concerns about harmful effects of medication on the fetus. This review provides an update on the safety of asthma medication during pregnancy, based on recent clinical studies and international guidelines.

**KORRESPONDANCE:** Iram Akram. E-mail: iram\_akram@hotmail.com

**ANTAGET:** 3. maj 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. juni 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2015. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (31. dec 2015).
2. National Asthma Education and Prevention Program. Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment. Update 2004. [www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/lung/astpreg\\_full.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/lung/astpreg_full.pdf) (31. dec 2015).
3. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:283-8.
4. Louik C, Schatz M, Hernandez-Diaz S et al. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:110-17.

5. Bracken MB, Triche EW, Belanger K et al. Asthma symptoms, severity and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynaecol* 2003;102:739-52.
6. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5-12.
7. Kim S, Kim J, Park SY et al. Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1215-23.
8. Enriquez R, Wu P, Griffin MR et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 2006;195:149-53.
9. Chambers K. Asthma education and outcomes for women of child-bearing age. *Case Manager* 2003;14:58-61.
10. Porsbjerg CM, Backer V. Astma hos gravide. *Ugeskr Læger* 2003; 165:4545-9.
11. McCallister JW, Benninger CG, Frey HA et al. Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department. *Respir Med* 2011;105:1434-40.
12. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:737-44.
13. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32:93-110.
14. Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011;32:189-97.
15. Murphy VE, Namazy JA, Powell H et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in woman with asthma. *BJOG* 2011;118:1314-23.
16. Gregersen TL, Ulrik CS. Safety of bronchodilators and inhaled corticosteroids during pregnancy: what we know and what we need to do better. *J Allergy Asthma* 2013;6:117-25.
17. Schatz M, Zeiger RS, Harden K et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 301-6.
18. Bracken MB, Triche EW, Belanger K et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:739-52.
19. Silverman M, Sheffer A, Diaz PV. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:566-70.
20. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:1-6.
21. Cossette B, Forget A, Beauchesne MF et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013;68: 724-30.
22. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1040-5.
23. Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF et al. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting b2-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:123-30.
24. Tata LJ, Lewis SA, Mckeever TM et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008;63:981-7.
25. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M et al. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:503-9.