

DE VANLIGASTE SJUKDOMARNA hos kvinnor i fertil ålder är astma och allergi. Det innebär att många behöver behandling mot dessa sjukdomar under graviditet och amning. En risk är att kvinnan väljer att underbehandla sig för att hon är rädd att läkemedlen ska skada fostret.

Denna bok ger vägledning i vården av kvinnor med astma och allergi under graviditet och amning. Svenska specialistläkare och forskare har sammanställt den senaste forskningen på området och presenterar den tillsammans med sin egen gedigna erfarenhet. Frågor om vilka behandlingsmetoder och läkemedel som kan användas vid olika allergiska tillstånd, utan risk för fostret, besvaras. Boken riktar sig framför allt till läkare, sköterskor, barnmorskor och apotekspersonal.



Stiftelsen Astma- och Allergiförbundets Forskningsfond främjar vetenskaplig forskning rörande astma, allergi och annan överkänslighet. Varje år delar Forskningsfonden ut pengar till ett stort antal forskningsprojekt inom allergiområdet. Mer info www.astmaoallergiforbundet.se

ASTMA & ALLERGI

HANDBOK VID GRAVIDITET & AMNING

Astma & Allergi

HANDBOK VID
GRAVIDITET & AMNING



Astma & Allergi

HANDBOK VID
GRAVIDITET & AMNING

PRODUKTIONSFAKTA

UTGIVARE Stiftelsen Astma- och Allergiförbundets Forskningsfond

REDAKTÖR Hanna Vihavainen

REDAKTIONSKOMMITTÉ Leif Bjermer, Lars Gottberg och Sonja Werner

GRAFISK FORM Losita Design, www.lositadesign.se

TRYCK Åtta45 2009

BESTÄLLNING 08-506 28 213, www.astmaoallergiforbundet.se

ISBN-NR 978-91-978333-0-1

FÖRORD

Hos kvinnor i fertil ålder är allergi och astma de dominerande sjukdomsgrupperna. Att behandla kvinnor med dessa tillstånd under graviditet och amning utgör en speciell utmaning. Kvinnan har inte bara sin egen, utan också barnets, hälsa att tänka på. Vid astma finns en uppenbar risk för fostret om hon väljer att underbehandla sig i tron att oönskade effekter av läkemedlen utgör ett större hot än själva sjukdomen.

Det finns en stor osäkerhet inte bara bland patienter utan också inom professionen, som medför att patienter får divergerande råd om vad de bör och inte bör ta under sin graviditet. Saken blir inte bättre av att det kan finnas olika rekommendationer i FASS för synonyma preparat. Dessutom kan texten i FASS avvika från den i bipacksedlen. Ej heller är alltid FASS-texten tillräckligt uppdaterad. Patienter som fått förskrivit ett visst läkemedel av sin läkare kan i nästa stund, hos en annan doktor eller på apoteket, få rekommendationen att inte ta preparatet. All denna osäkerhet ger försämrad behandlingsfölsamhet och, särskilt vid dålig astmakontroll, risker för både modern och det ofödda barnet.

Boken riktar sig till alla de som idag är engagerade i behandling av kvinnor med allergi eller astma, under graviditet och amning, inkluderande läkare, sköterskor, barnmorskor och apotekspersonal.

Denna bok är resultatet av ett samarbete mellan experter inom området astma och allergisjukdomar, och Astma- och Allergiförbundets Forskningsfond. Boken är första utgåvan i forskningsfondens skriftserie där vetenskapliga underlag och rapporter presenteras. Detta är ett led i forskningsfondens arbete med att stödja forskning om allergiska sjukdomar inom områden där det saknas finansiärer eller andra intressenter.

Vi som planerat och redigerat boken vill rikta ett varmt tack till alla som entusiastiskt ställt upp och arbetat för att få en bok baserad på aktuell vetenskap och erfarenhet. Inställningen bland deltagarna har hela tiden varit mycket positiv och präglats av en vilja att komma fram till konsensus. Vi hoppas att den ger handfasta och värdefulla rekommendationer.

*Leif Bjermer
Lars Gottberg
Sonja Werner*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

- 3 FÖRORD
- 6 FÖRFATTARPRESENTATION
- 7 ASTMA – VAD KAN HÄNDA UNDER GRAVIDITETEN?
Karin Pettersson och Göran Wennergren
- 13 UNDERHÅLLSBEHANDLING AV ASTMA
Lars Gottberg
- 21 BEHANDLING AV SVÅR ASTMA OCH AKUTA ASTMAFÖRSÄMRINGAR
Leif Bjermer
- 27 BEHANDLING AV ALLERGISK RINIT
Mats Holmström
- 33 BEHANDLING AV EKSEM
Carl-Fredrik Wahlgren
- 43 IMMUNTERAPI
Ann Hammarlund
- 49 ANTIBIOTIKABEHANDLING OCH LÄKEMEDELSÖVERKÄNSLIGHET
Sonja Werner
- 57 ICKE FARMAKOLOGISK BEHANDLING
Ulla Nyström Kronander

- 63 KAN MAN FÖRHINDRA UPPKOMST AV ASTMA ELLER ALLERGI
HOS FOSTRET ELLER BARNET?
Magnus Aurivillius och Ulla Nyström Kronander
- 71 VÅRDNIVÅER VID ASTMA, RINIT OCH EKSEM
Björn Stållberg, Lars Gottberg, Mats Holmström och Carl-Fredrik Wahlgren
- 79 KLASSIFICERING AV LÄKEMEDEL I SAMBAND MED GRAVIDITET
Mats Nilsson och Lennart Dencker
- 85 REFERENSGRUPPER OCH REFERENSER
- 85 Referenser till kapitel 1
- 88 Referenser till kapitel 2
- 90 Referenser till kapitel 3
- 92 Referenser till kapitel 4
- 94 Referenser till kapitel 5
- 98 Referenser till kapitel 6
- 100 Referenser till kapitel 7
- 102 Referenser till kapitel 8
- 104 Referenser till kapitel 9
- 107 Referenser till kapitel 10
- 108 Referenser till kapitel 11

FÖRFATTARPRESANTATION

Magnus Aurivillius, överläkare
Barnallergimottagningen
Universitetssjukhuset MAS
magnus.aurivillius@skane.se

Leif Bjermer, professor, överläkare
VO Lung- och Allergisjukdomar, HLD
Universitetssjukhuset i Lund
leif.bjermer@med.lu.se

Lennart Dencker, professor
Institutionen för farmaceutisk
biovetenskap,
Avdelningen för toxikologi
Uppsala universitet
lennart.dencker@farmbio.uu.se

Lars Gottberg, överläkare
Allergimottagningen
Södersjukhuset
lars.gottberg@sodersjukhuset.se

Ann Hammarlund, överläkare
Öron-, näs- och halskliniken
Ängelholms sjukhus
ann.hammarlund@skane.se

Mats Holmström, docent, överläkare
Öron-, näs- och halskliniken
Akademiska sjukhuset Uppsala
mats.holmstrom@akademiska.se

Mats Nilsson, leg.apotekare, doktorand
Institutionen för farmaceutisk
biovetenskap,
Avdelningen för toxikologi
Uppsala universitet
mats.nilsson@farmbio.uu.se

Ulla Nyström Kronander, överläkare
Allergicentrum
Universitetssjukhuset i Linköping
ulla.nystrom.kronander@lio.se

Karin Pettersson, överläkare
Kvinnokliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge
karin.pettersson@karolinska.se

Björn Stållberg, distriktsläkare
Trosa Vårdcentral
b.stallberg@salem.mail.telia.com

Carl-Fredrik Wahlgren, professor,
överläkare
Hudkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset Solna
carl-fredrik.wahlgren@ki.se

Göran Wennergren, professor, överläkare
Avdelningen för pediatrik,
Göteborgs universitet
Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus, Göteborg
goran.wennergren@pediat.gu.se

Sonja Werner, överläkare
VO Lung- och Allergisjukdomar, HLD
Universitetssjukhuset i Lund
sonja.werner@med.lu.se

KAPITEL 1

ASTMA – VAD KAN HÄNDA UNDER GRAVIDITETEN?

Karin Pettersson och Göran Wennergren

Astma är den kanske vanligaste kroniska sjukdomen under graviditet. Från nyare undersökningar kan prevalensen skattas till uppemot 8–10 procent. I en befolkningsbaserad enkät uppgav elva procent av kvinnor i åldern 20–40 år i Stockholm år 2007 att de av läkare hade fått diagnosen astma och elva procent att de använde astmamedicin ⁽¹⁾. Motsvarande undersökning i Norrbotten år 2006 gav ännu högre siffror, 14 procent både för läkardiagnostiserad astma och för användande av astmamedicin ⁽²⁾. Vid inskrivningen till mödrahälsovården uppgav i medeltal 7,3 procent av kvinnorna under åren 2002–2006 att de hade astma eller annan lungsjukdom i sin sjukhistoria ⁽³⁾. I USA ligger prevalensen av självrapporterad astma under graviditet på 8–9 procent ⁽⁴⁾. Lindrig och välkontrollerad måttlig astma är som regel förenad med okomplicerat förlopp både för modern och fostret ⁽⁵⁾. Vid svår eller dåligt kontrollerad astma finns dock en ökad risk för graviditetshypertoni, preeklampsi, intrauterin tillväxthämning, för tidig födsel och behov av kejsarsnitt ⁽⁵⁾. Den gravida kvinnan ska må så bra som möjligt i sin astma, både för sin egen och för fostrets skull.

LUNGFUNKTIONENS UTVECKLING

Den växande livmodern lyfter diafragma ungefär fyra cm vilket leder till en minskning av den funktionella residualkapaciteten. Under graviditetens sista veckor ställer barnet in sig och tränger ofta ner i bäckenet varvid residualkapaciteten ökar. Däremot minskas inte under normal graviditet den forcerade vitalkapaciteten (FVC), peak expiratory flow rate (PEFR) eller den forcerade exspiratoriska volymen på en sekund (FEV₁) ^(5,6). Luftvägsresistansen minskar, vilket tyder på ökad luftrörskaliber.

Det finns också data som tyder på att luftrörsreaktiviteten mätt med metakolinprovokation, minskar under graviditeten ⁽⁷⁾. Bröstkorgens sagittala diameter ökar vilket ger thorax ett mer tunnformat utseende.

Graviditet påverkar andningssystemet relativt mindre än det kardiovaskulära systemet. Under graviditeten ökar ventilationen med cirka 40 procent (från cirka 7,5 till 10,5 l/min) och syrekonsumtionen stiger med cirka 18 procent (från ca 250 till 300 ml/min). Även koldioxidproduktionen ökar. Dock kan minutventilationen öka tiofaldigt under träning⁽⁸⁾.

Ökningen i minutventilation är större än ökningen i koldioxidproduktion (vilken anses progesteronutlöst) vilket innebär att arteriellt PCO₂ sjunker och arteriellt PO₂ ökar jämfört med icke-gravida värden. Ventilationsökningen ökar andningsarbetet vilket kan förklara att många kvinnor under graviditet känner sig kortandade både i vila och vid lätt ansträngning, så kallad fysiologisk dyspné⁽⁶⁾. Olika lungvolymförändringar under graviditet illustreras i figur 1a och b, på sidan 11.

NÄR ÄR RISKEN FÖR EXACERBATIONER STÖRST?

Traditionellt har sagts att astmasjukdomens svårighetsgrad under graviditet förblir oförändrad hos en tredjedel av kvinnorna, ökar hos en tredjedel och minskar hos den resterande tredjedelen⁽¹⁰⁾. Det är inte möjligt att i det enskilda fallet förutspå hur graviditeten kommer att påverka astmasjukdomen. Dock visar prospektiva studier att det är kvinnorna med svår astma som har störst risk för försämring av sjukdomen under graviditeten⁽¹¹⁾. Hos gravida kvinnor med svår astma sågs exacerbationer hos drygt hälften medan enbart en tiondel av kvinnorna med lindrig sjukdom hade exacerbationer^(12,13). Liknande resultat har rapporterats i andra studier, det vill säga att astman som regel förblir oförändrad under graviditeten medan svår astma ofta försämras⁽¹⁴⁾.

Exacerbationer kan komma när som helst under graviditeten men tenderar att vara vanligast i slutet av andra trimestern, eller mellan 24:e och 36:e graviditetsveckan^(10,13,15). Under graviditetens avslutande fyra veckor brukar astman förbättras⁽¹¹⁾.

I en aktuell amerikansk multicenterstudie fann man att så många som 20 procent av gravida med astma hade exacerbationer som krävde medicinsk intervention⁽¹²⁾ och siffran för sjukhusinläggning på grund av astma under graviditet har uppskattats till sex procent⁽¹⁵⁾. Allvarliga exacerbationer var associerade med ökad risk för låg födelsevikt hos barnet medan man inte fann koppling till för tidig födsel eller preeklampsi⁽¹⁵⁾.

Även andra studier har funnit en koppling mellan svår astma och intrauterin tillväxthämning⁽¹⁶⁾. I denna amerikanska kohort sågs en ökad risk för preeklampsi hos gravida med dagliga astmasymtom⁽¹⁷⁾.

De vanligaste utlösande faktorerna för astmaförsämring var luftvägsviroser (förkylningar) vilka svarade för en tredjedel av exacerbationerna, respektive att man inte hade tagit sin inhalationssteroid vilket svarade för 30 procent av försämringarna⁽¹³⁾. Omvänt visar data att användande av inhalationssteroider minskar risken för astmaförsämring och att förhindrande av exacerbationer är viktigt både för modern och fostret⁽¹⁵⁾.

Perioden efter förlossningen är inte förenad med ökad förekomst av astmaförsämringar och hos kvinnor som försämrats under graviditeten återgår astman till ursprungsläget inom tre månader efter förlossningen^(10,11).

RISK FÖR HYPOXI

Sambandet mellan svår astma och intrauterin tillväxthämning har tolkats som möjligen återspeglade fosterhypoxi vid dåligt kontrollerad astma⁽¹⁶⁾. En maternell syrgassaturation understigande 90 procent kan innebära påtaglig hypoxi för fostret⁽⁵⁾. Man bör sträva efter en syremättnad på > 95 procent, se kapitel 3. Därför är aggressiv behandling av svåra astmaattacker under graviditeten nödvändig. Om däremot den akuta astmaattacken är lindrig och behandlas snabbt behöver man inte befara någon påverkan på graviditet eller foster⁽¹⁸⁾. Adekvat behandling med inhalationssteroider är det bästa skyddet mot akuta astmaförsämringar⁽¹⁸⁾.

ASTMANS PÅVERKAN PÅ FOSTRET

Det har länge funnits oro över att astma kan påverka graviditet och foster. Stora epidemiologiska studier har beskrivit en viss ökad risk för prematuritet, preeklampsi, låg födelsevikt och missbildningar men riskökningen förefaller mycket liten och främst kopplad till svår och dåligt kontrollerad astma. Riskerna ska inte överdrivas i samtalet med patienten.

I en australisk studie baserad på data från 611 gravida kvinnor, varav 340 med astma fann man ingen ökad risk för graviditetsdiabetes, komplikationer vid förlossning eller neonatalt, medan graviditetshypertoni var vanligare hos kvinnorna med astma⁽¹⁴⁾.

Baserat på data från 4593 graviditeter hos kvinnor med astma, registrerade i tre stora hälsodatabaser i Quebec, sågs dock ingen ökad risk för graviditetshypertoni eller preeklampsi hos kvinnor som använde inhalationssteroider⁽¹⁹⁾. Däremot fanns en koppling mellan orala steroider, som tecken på okontrollerad och svår astma, och graviditetshypertoni eller preeklampsi.

På liknande sätt fann man i en amerikansk multicenterstudie, med 2 123 gravida med astma, en koppling mellan försämrad lungfunktion och ökad förekomst av graviditetshypertoni och för tidig födsel⁽²⁰⁾. Detta tolkades kunna återspegla dålig astmakontroll eller andra faktorer kopplade till svår astma. I studien sågs även ett samband mellan orala steroider och för tidig födsel (gestationsålder < 37 veckor) samt med låg födelsevikt (< 2500 gram)⁽²¹⁾.

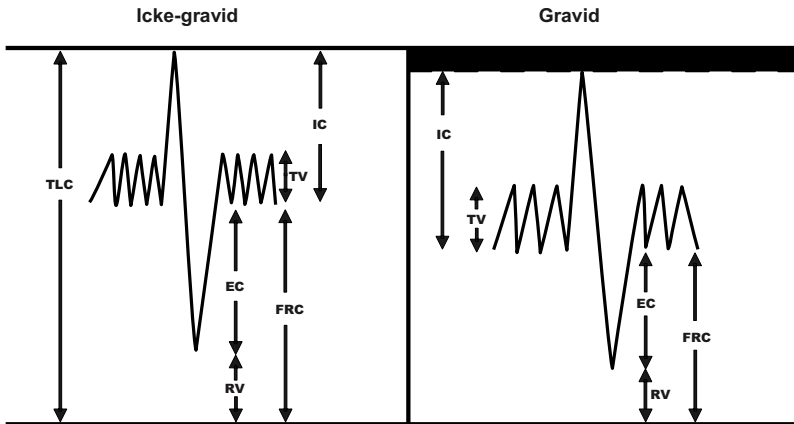
Ökad risk för för tidig födsel och låg födelsevikt har också rapporterats från Sverige baserat på data från 1984 – 1995 från Medicinska födelseregistret (MFR)⁽²²⁾. Även här fanns tecken på samvariation med ökad svårighetsgrad hos astmasjukdomen. Sambandet mellan å ena sidan ökande svårighetsgrad hos astmasjukdomen och å andra sidan måttligt ökad risk för komplikationer som graviditetsdiabetes och preeklampsi samt kejsarsnitt, för tidig förlossning, låg födelsevikt och tillväxthämning, sågs också i ett material från åren 1995 – 2004^(23,24). Sannolikt sker en viss underrapportering till MFR, oklart men fullt möjligt att det är framför allt lindriga fall av astma som inte registreras.

Även amerikanska och brittiska studier redovisar en ökad frekvens av kejsarsnitt i gruppen med måttlig eller svår astma^(25,26), liksom en studie baserad på det svenska medicinska födelseregistret⁽²⁷⁾. Vid svår astma och efter astmatacker finns, förutom ökad frekvens kejsarsnitt, också en måttligt ökad risk för missfall⁽²⁶⁾. Bland kvinnorna med både inhalationssteroid och orala steroider i tidig graviditet, det vill säga kvinnorna med svårast astmasjukdom, var frekvensen av kejsarsnitt dubbelt så hög som i normalpopulationen.

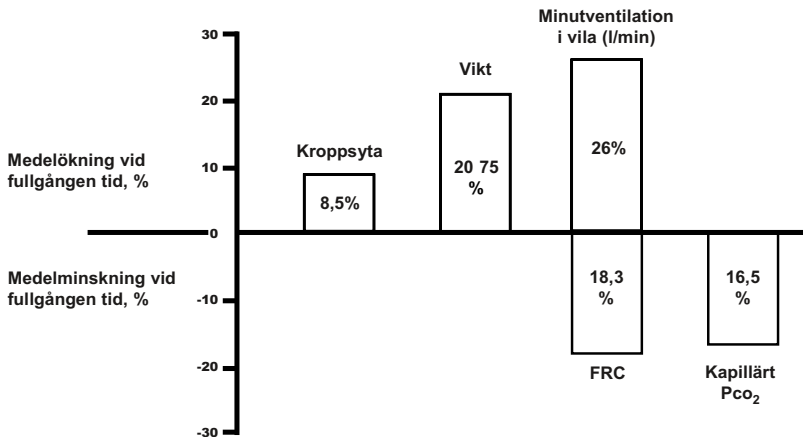
Förlossningen påverkas inte av astma och handläggs som hos icke astmatiker. Prostaglandin F₂ och ergotamin bör dock undvikas på grund av risk för bronkokonstriktion. Oxytocin kan användas. Epiduralanestesi, ryggbedövning, har fördelen att minska syrgaskonsumtion och minutventilation under värdarbetet.

KONTROLLER UNDER GRAVIDITET

Kvinnor med välkontrollerad astma kan följa basprogrammet för MVC. Vid inskrivning ska barnmorskan påpeka vikten av fortsatt medicinering. MVC bör alltid rekommendera en kontakt med behandlande läkare för bedömning av behovet av extra kontrollbesök. Det är mycket sällsynt att astma under graviditet kräver extra kontroller på specialist-MVC. Någon generell rekommendation kring sjukskrivning på grund av astma under graviditet finns inte utan får avgöras från fall till fall.



Figur 1a. Sammanställning av de genomsnittliga förändringarna i andningen under graviditeten. Total lungkapacitet (TLC), expiratorisk kapacitet (EC), inspiratorisk kapacitet (IC), tidalvolym (TV), funktionell residualkapacitet (FRC) och residualvolym (RV). *Bilden återgiven med tillstånd från ⁽⁹⁾.*



Figur 1b. Kroppsyta, vikt, minutventilation, funktionell residualkapacitet (FRC) och PCO₂ vid fullgångetid beräknat från mätvärden från 32 första-gångsgravida kvinnor. Procentsiffrorna jämför värdena vid fullgångetid med värdena i den icke-gravida situationen. *Bilden återgiven med tillstånd från ⁽⁹⁾.*



HUVUDBUDSKAP

- Lindrig och välkontrollerad måttlig astma är som regel förenad med okomplicerat förlopp både för modern och fostret.
- Vid svår eller dåligt kontrollerad astma finns dock en ökad risk för graviditetshypertoni, preeklampsi, intrauterin tillväxthämning, för tidig födsel och behov av kejsarsnitt.
- Optimal astmakontroll är därför viktig både för den gravida kvinnan och för fostret.
- Rökstopp är extra viktigt för en gravid kvinna med astma.
- Svår eller svårkontrollerad/labil astma under graviditet bör skötas av obstetriker tillsammans med lungläkare, allergolog eller annan specialist med särskild kompetens inom astmasjukdomar.
- Risken för fostret vid obehandlad astma är klart större än de teoretiska risker som kan finnas med astmaläkemedel.



REFERENSER TILL KAPITEL 1, SID 85

KAPITEL 2

UNDERHÅLLSBEHANDLING AV ASTMA

Lars Gottberg

Primärvården är den naturliga kontakten för de flesta astmatiker även under graviditet, helst i form av särskilda astmamottagningar. Det föds omkring 100 000 barn varje år och därför kommer en familjeläkare varje år att möta kanske en till två gravida kvinnor med astma. Astma under graviditet är förenad med potentiellt allvarliga risker både för den gravida kvinnan och för barnet. Det är samtidigt viktigt att betona att graviditet och förlossning är naturliga händelser och att den största risken finns vid inadekvat omhändertagande av astman⁽¹⁾.

Under de senaste åren har det publicerats en flertal viktiga översikter och rekommendationer om astma, graviditet och läkemedel^(2,3,4,5,6). Den mest aktuella i Sverige är Läkemedelsverkets översikt från 2007⁽⁷⁾.

Graviditeten är ett utmärkt tillfälle att optimera medicineringen och att påpeka vikten av rökstopp. Samtliga auktoriteter är överens om att risken för fostret vid obehandlad astma är klart större än de teoretiska risker som kan finnas med astmaläkemedel⁽¹⁶⁾. De rekommendationer som finns för astma-behandling⁽⁷⁾ kan också följas när patienten är gravid. De flesta läkemedel ges med inhalator och det är viktigt att patienten använder rätt teknik.

Underbehandling av astma under graviditet är sannolikt vanligt. I en studie minskade antalet som använde inhalationskortison med 36 procent under graviditeten. Bland dem som aldrig hade använt inhalationskortison, varken före eller under graviditeten, ökade antalet akutbesök med 27 procent⁽⁸⁾. Underbehandling medför ökad sjuklighet och innebär potentiella risker för både modern och barnet⁽⁹⁾. Gravida kvinnor har en ökad risk att drabbas av svåra astmaskov. I en studie såg man svåra försämringsskov hos 8 procent av kvinnorna med lindrig astma, 47 procent hos kvinnor med medelsvår astma och 65 procent vid svår astma⁽³⁸⁾.

Principen för underhållsbehandling följer i mycket de rekommendationer som i dag finns för underhållsbehandling av astma i stort⁽⁷⁾ (se figur 1, nästa sida).

Figur 1. Underhållsbehandling av astma.

Primärvård			Specialmottagning	Specialistklinik
Steg 1	Steg 2	Steg 3	Steg 4	Steg 5
Astmautbildning, kontroll av omgivning/exponering, följsamhet till ordination				
Vid behovsbehandling				
Vid behovsbehandling med snabbverkande bronkdilaterare	Lågdos ICS	Låg – medelhög dos ICS + LABA Andrahandsalternativ ICS+LTRA	Medelhög – hög dos ICS samt LABA Ev. ytterligare tillägg med LTRA o/l teofyllin	Orala CS o/l omalizumab

Från Farmakologisk behandling av astma. Läkemedelsverket 2007.

o/l = och/eller.

CS= kortison.

ICS = inhalationskortison.

LABA = långverkande beta-2-agonist.

LTRA = antileukotrien.

BEHANDLING AV TILLFÄLLIG FÖRSÄMRING

Vid tillfällig försämring ökas i första hand dosen av inhalationskortison. Kortare kur med systemiska steroider kan också ges. För närmare diskussion om behandling av svåra exacerbationer hänvisas till kapitel 3.

BEHANDLING AV ASTMA UNDER FÖRLOSSNINGEN

Akut försämring av astma under förlossningen är ovanlig men kan innebära en betydande risk för modern och barnet ⁽¹⁰⁾. Den gravida kvinnan ska fortsätta att ta sina astmamediciner under förlossningen. Akut astmaförsämring vid förlossningen ska behandlas på samma sätt och lika aktivt som hos icke-gravida ^(3,5).

BEHANDLING AV ASTMA UNDER AMNING

Astmabehandlingen under amning skiljer sig inte från den som rekommenderas under graviditet ⁽¹¹⁾. Amning bör uppmuntras och många studier finner att amning minskar risken för tidiga astmabesvär ^(12,13). Det finns också studier som talar för att amning minskar risken för även andra atopiska manifestationer som eksem ⁽¹⁴⁾, medan andra studier inte funnit sådan effekt ⁽¹⁵⁾.

Koncentrationen av astmaläkemedel i bröstmjök (inklusive orala steroider) är så låg att risken för påverkan på barnet är osannolik ^(16,17). Astmamedicinering ska därför fortsättas under amningen ⁽¹⁶⁾.

BEHANDLING AV ALLERGISK OCH ICKE-ALLERGISK RINIT

Rinit/rinosinuit har ett nära samband med astma och kan bidra till försämring av astma. Behandling av rinosinuit ingår därför i astmabehandlingen. Se också kapitel 4.

BEHANDLING AV INFLAMMATIONEN

Inhalationskortison ska användas som normalt under graviditet ⁽⁴⁾. Behandling med inhalationskortison minskar risken för akuta astmaattacker under graviditeten och risken för nya akutbesök och återinläggningar ^(18,37). Inga hittills publicerade studier har visat någon koppling mellan användning av inhalationskortison och missbildningar ^(8,19).

I en svensk studie analyserades data från det svenska medicinska födelseregistret för kvinnor som tagit budesonid under graviditeten och man fann inte någon risk för missbildningar ⁽²⁰⁾. I en annan undersökning från samma databas såg man ingen ökning av antalet dödfödda barn vid graviditeter där budesonid hade använts ⁽²¹⁾. Beträffande födelsevikten fann man en tendens till högre födelsevikt, ju längre budesonid hade använts under graviditeten ⁽²¹⁾. I en annan studie fann man däremot hos dem som inte hade använt inhala-

tionskortison ett ökat antal fall av fetal död, för tidig förlossning, svaga värkar och fostervattenavgång.

Gravida kvinnor med astma, som har ställts på leukotrienantagonister före graviditeten och som har uppvisat en signifikant förbättring, kan fortsätta med denna behandling ^(22,23). Eftersom tillgängliga data för människa är begränsade bör leukotrienantagonister, om en försämring av astman inte kan behandlas på annat sätt, för närvarande inte nyinsättas under graviditet ⁽³⁾. De uppföljningsstudier för montelukast som förs kontinuerligt av tillverkaren har dock inte gett anledning till oro liksom inte heller djurstudier. Inte heller i det svenska medicinska födelseregistret har man funnit någon ökad missbildningsdiagnos ⁽¹¹⁾.

Användningen av natriumkromoglikat för astmabehandling är numera mycket begränsad eftersom det vanligtvis finns effektivare alternativ. Man har inte kunnat påvisa någon koppling mellan användning av natriumkromoglikat och missbildningar eller avvikande perinatalet resultat ^(24,25).

Peroralt kortison kan användas på vanliga indikationer under graviditet ⁽⁴⁾. Man får aldrig försumma att sätta in kortisonabletter på grund av graviditet. Den samlade bedömningen av olika studier pekar på att kortisonabletter inte har någon teratogen effekt hos människa. I en studie på 1950-talet fann man hos vissa musstammar en risk för att ungarna skulle få läppgomspalt om de gravida mushonorna utsattes för mycket höga mängder peroralt kortison ⁽²⁸⁾. Moderna data från det svenska medicinska födelseregistret för barn som fötts med läppgomspalt har dock inte visat någon signifikant risk om mödrarna tagit peroralt kortison under första trimestern ⁽¹¹⁾.

Det har visats att gravida kvinnor med akuta astmaskov mindre ofta får behandling med kortisonabletter än icke-gravida ⁽³⁵⁾. Detta medför en risk för förlängning av skoven och även direkta risker för modern och barnet. I en undersökning av personer som utsatts för betametason runt förlossningen fann man vid uppföljningen 31 år senare ingen påverkan på lungfunktion, kognitiva funktioner, minnesfunktioner, psykiatrisk sjuklighet eller livskvalitet ^(27,28).

JÄMFÖRELSE MELLAN OLIKA KORTISONPREPARAT

Beklometason, budesonid, flutikason och mometason är alla preparat som har använts av ett stort antal gravida kvinnor. Budesonid är det preparat som har bäst dokumentation och rekommenderas därför i första hand. Det finns emellertid inget som tyder på att vare sig flutikason eller mometason skulle vara behäftade med någon ökad risk ⁽⁷⁾.

BEHANDLING AV LUFTRÖRSFÖRTRÄNGNINGEN

Kortverkande beta-2-agonister kan användas som normalt under graviditet ⁽³⁾. Man har inte kunnat påvisa någon koppling mellan användning av kortverkande beta-2-agonister och missbildningar. I en prospektiv studie av gravida kvinnor med astma jämfördes en grupp som stod på kortverkande beta-2-agonister med en grupp som inte stod på dessa, samt med en kontrollgrupp som inte hade astma. Man fann då inga skillnader i prematuritet, missbildningar, mortalitet, födelsevikt, eller förlossningskomplikationer ^(23,24,29,30).

Den farmakologiska och toxikologiska profilen för långverkande beta-2-agonister avviker principiellt inte från kortverkande beta-2-agonister, med undantag för den tidsmässigt förlängda effekten i luftrören ⁽⁷⁾. Långverkande beta-2-agonister kan således användas som normalt under graviditet ^(4,31). I en studie fann man snarare lägre frekvens av missbildningar, spontanaborter och tidig förlossning hos gravida kvinnor med astma som tog långverkande beta-2-agonister jämfört med kvinnor som inte hade astma ⁽³²⁾.

Användningen av antikolinergika för astmabehandling är mycket begränsad eftersom det finns effektivare alternativ. Det saknas data för användningen av antikolinergika under graviditet hos människa. Djurstudier har dock inte kunnat påvisa några risker ⁽³³⁾.

Användningen av teofyllinpreparat för astmabehandling är numera mycket begränsad eftersom det vanligtvis finns effektivare alternativ. Teofyllin har också ett mycket smalt terapeutiskt behandlingsområde. Peroralt och intravenöst teofyllin kan dock användas som normalt under graviditet. Proteinbindningen sjunker under graviditet, vilket ger en högre andel av fritt läkemedel. Den terapeutiska nivån bör således ligga lägre under graviditet än hos icke-gravida ^(3, 25).

JÄMFÖRELSE MELLAN OLIKA KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

Det finns inget som tyder på att vare sig kombination med tillägg av formoterol eller salmeterol medför någon ökad risk ^(4,7,31,32). Samma sak gäller tillägg av leukotrienantagonist och teofyllamin. Alla kombinationsalternativen har använts på ett stort antal gravida kvinnor. Kombination med långverkande luftrörsvidgande rekommenderas i första hand då dessa uppfattas ha en något bättre dokumentation än leukotrienantagonist.

VACCINATION MOT INFLUENZA

Data från ett begränsat antal influensavaccinerade gravida kvinnor tyder inte på skadliga effekter på graviditeten eller på fostret ⁽³⁴⁾. Influensavaccinering kan övervägas från andra trimestern. För gravida kvinnor, som av medicinska skäl löper risk för komplikationer vid en influensainfektion, rekommenderas vaccinering även i tidig graviditet.

Figur 2. Rekommenderad underhållsbehandling av astma vid graviditet och amning.

<i>Preparat</i>	Vid nyinsättning	Vid fortsatt behandling	Vid försämring
Kortverkande luftrörsvidgande	✗	✗	✗
Långverkande luftrörsvidgande		✗	✗
Inhalationskortison	✗	✗	✗
Kortisontabletter			✗
Antileukotrien		✗	✗

Figur 3. Läkemedel vid underhållsbehandling.

INHALATIONSKORTISONER

<i>Generiskt namn</i>	<i>Handelsnamn</i>
Beklometason	AeroBec, Beclomet, Becotide
Budesonid	Giona, Pulmicort
Flutikason	Flutide
Mometason	Asmanex

KOMBINATIONSPREPARAT

<i>Generiskt namn</i>	<i>Handelsnamn</i>
Beklometason + formoterol	Innovair
Budesonid + formoterol	Symbicort
Flutikason + salmeterol	Seretide

ANTILEUKOTRIEN

<i>Generiskt namn</i>	<i>Handelsnamn</i>
Montelukast	Singulair

KORTISONTABLETTER

<i>Generiskt namn</i>	<i>Handelsnamn</i>
Betametason	Betapred
Prednisolon	Prednisolon

KORTVERKANDE LUFTRÖRSVIDGANDE

<i>Generiskt namn</i>	<i>Handelsnamn</i>
Salbutamol	Airomir, Buventol, Ventoline
Terbutalin	Bricanyl

LÅNGVERKANDE LUFTRÖRSVIDGANDE

<i>Generiskt namn</i>	<i>Handelsnamn</i>
Formoterol	Foradil, Oxis
Salmeterol	Serevent



HUVUDBUDSKAP

- Astma under graviditet ska behandlas minst lika aktivt som hos icke-gravida. Läkemedel för astma kan i princip användas som hos icke-gravida. Risken för påverkan på barnet av en inadekvat behandling överväger eventuella mindre risker av läkemedlen.
- De grundläggande målen är att nå optimal astmakontroll, att bevara normal lungfunktion, att förhindra exacerbationer och att förebygga komplikationer hos modern och fostret. Det kan kräva ett nära samarbete mellan patient, familjeläkare, specialistläkare, barnmorskor och all annan sjukvårdspersonal som möter patienten.
- Det är viktigt att rätt diagnos har ställts redan tidigt under graviditeten, att mamman får adekvat medicinering och god information och att utvecklingen följs noggrant under hela graviditeten.



REFERENSER TILL KAPITEL 2, SID 88

KAPITEL 3

BEHANDLING AV SVÅR ASTMA OCH AKUTA ASTMAFÖRSÄMRINGAR

Leif Bjermer

Med svår astma menas i detta kapitel gravida som trots behandling i enlighet med kapitel 2 (underhållsbehandling av astma) ej uppnår acceptabel astmakontroll och har en ökad risk för att utveckla en akut och svår försämring av sin astma, svår astmaexacerbation (SAE). Incidensen av SAE är generellt ökad bland astmatiska gravida och har i kontrollerade studier visat på en incidens kring 6-8 procent. Samma incidens har också noterats bland dem som initialt upplever att deras astma blir bättre i samband med graviditeten. Förklaringen till denna ökade frekvens kan vara en sämre följsamhet till behandling. En annan bidragande förklaring kan vara att den gravida, framför allt under den senare delen av graviditeten, lungfunktionsmässigt har minskade marginaler att klara en ytterligare försämring^(1,2). Astmaexacerbationer uppträder också något oftare under den senare delen av andra trimestern när fostret har vuxit, då de respiratoriska reserverna är som lägst^(1,3).

Virusinfektioner är en vanlig triggerfaktor men den vanligaste förklaringen är troligen dålig följsamhet och underbehandling av grundsjukdomen. Förebyggande behandling är därför absolut viktigast. Om man trots detta får en exacerbation bör denna behandlas på samma sätt som hos den icke gravida kvinnan. Vid misstanke om bakteriell exacerbation och behov av antibiotika bör speciella hänsyn tas. Detta belyses i kapitel 7.

OKONTROLLERAD ASTMA – ÖKAD KOMPLIKATIONSRIK

I en studie med drygt 140 000 graviditeter hade 6,5 procent av kvinnorna astma. I denna grupp fann man en signifikant ökad prevalens av graviditetskomplikationer som diabetes, preeklampsi samt placentakomplikationer ($p < 0.001$ för alla)⁽⁴⁾. Vidare fann man att barn till mödrar som blivit inlagda på sjukhus på grund av en astmaexacerbation hade en signifikant lägre födelsevikt än de med astma men som inte haft en akut exacerbation.

Astmaexacerbationer, framför allt om de uppträder under den första trimestern, då fostret anlägges, har visat sig vara associerat med en lätt ökad risk för ökad mängd milda missbildningar⁽⁵⁾. I en födelsekohort bestående av 4 344 barn till astmatiska mödrar fann man att 9,2 procent hade minst en missbildning, och man fann en signifikant ökad risk hos de barn där mamman haft en exacerbation under första trimestern¹. I materialet fann man också en tendens till ökad risk för allvarigare (major) kongenitala missbildningar även om man här inte uppnådde statistisk signifikans². När man sedan delade in materialet i dem som använt orala steroider för att behandla sin exacerbation fann man förvånande att de som inte använt steroider för att kupera sin exacerbation hade en dubbelt ökad risk att få barn med allvarlig missbildning³.

Från denna studie kan man dra slutsatsen att det inte finns några hållpunkter för att orala steroider som exacerbationsbehandling i sig innebär en ökad risk. Däremot förefaller försämringen i sig att vara det. Detta ger ytterligare argument för att man bör ha en optimal kontroll under graviditeten, inte minst under den första delen. Andra födelsekohortstudier ger stöd till denna tanke, där kronisk behandling med inhalationssteroider, långverkande beta-2-agonister eller antileukotriener, inte har visat sig vara associerade med någon risk för prematuritet eller ökad mängd missbildningar hos fostret⁽⁶⁾.

En annan risk med dålig astmakontroll är prematur födsel med låg födelsevikt⁽⁷⁾. Denna risk har visat sig vara signifikant ökad hos gravida astmatiker och risken ökar med sjukdomens svårighetsgrad. Däremot har man inte kunnat finna något samband mellan risk för prematur födsel samt användandet av systemiska steroider.

Tvärtom har man visat att tillförsel av systemiska steroider till astmatiska mödrar med hotande prematuritet minskar risken för respiratoriska komplikationer hos fostret⁽⁸⁾. Höga doser under längre tid ger, liksom hos modern, binjuresuppression hos fostret och det finns skäl att misstänka att binjurarnas förmåga till återhämtning kan vara något lägre hos fostret än hos mamman. Man bör således alltid överväga ett eventuellt behov av övergående substitution till det nyfödda barnet när mamman fått steroider helt fram till partus⁽⁹⁾.

Vid val av perorala steroider bör man välja prednisolon framför betametason då prednisolon i betydligt mindre grad passerar placentabarriären⁽¹⁰⁾.

¹Odds ratio 1.48 95 procent CI 1.04-2.09

²Odds ratio 1.36 95 procent CI 0.88-2.08

³Odds ratio 1.95 95 procent CI 1.03-3.72

BEHANDLING AV SVÅR OKONTROLLERAD ASTMA

Sammantaget bör således den gravida modern under en exacerbation behandlas på samma sätt som en icke gravid. Viktigt är emellertid att tänka på att följa blodsocker hos kvinnan då en ökad steroidbelastning kan demaskera en graviditetsdiabetes, något som är vanligare förekommande hos gravida astmatiker ⁽⁴⁾. Vidare bör man följa O₂-saturationen som inte bör understiga 95 procent samt vara observant på andra tänkbara komplikationer som blodtrycksstegring och störd placentafunktion ⁽¹¹⁾.

Hypoxi hos mamman har visat sig vara förknippad med en ökad risk för placentadysfunktion som inte bara påverkar fostrets syresättning men också kan ge metabol störning liksom öka risken för preeklampsi ⁽¹²⁾. Syrgastrycket (PO₂) i venerna i navelsträngen är 4-5 kPa, vilket är lägre än i venerna som går till placenta. Fostret tillväxer ändå genom olika kompensationsmekanismer bland annat högre hemoglobinhalt och ökad bindning för syrgas hos fetalt hemoglobin.

Eftersom det redan föreligger en optimal kompensation för ett lågt syrgastryck innebär det att fostret är extra känsligt för ytterligare reduktion. Djurstudier indikerar också att fostret är betydligt känsligare för hypoxi, framför allt tidigt i graviditeten ⁽¹³⁾. Hos mamman som visat tecken till desaturation är det extra viktigt att Hb hålls på en acceptabel nivå, det bör helst inte understiga 110 g/l ⁽¹⁴⁾.

UNDERHÅLLSBEHANDLING AV SVÅR ASTMA

Svår, delvis steroidrefraktär, astma är ett heterogent tillstånd med många möjliga etiologier. Den vanligaste orsaken till ”behandlingsresistent” astma är troligen dålig följsamhet samt dålig miljökontroll. Obstruktiv sömnapné syndrom (OSAS), framför allt hos den överviktiga mamman, är också en vanligt förbisedd faktor som kräver speciell icke farmakologisk intervention ⁽¹⁵⁾. Dessa faktorer bör noggrant utvärderas innan man beslutar sig för att använda sig av andra medel än de som idag rekommenderas upp till steg tre på behandlingstrappan, det vill säga kortikosteroider, beta-2-agonister samt antileukotriener.

När dålig följsamhet och kontrollerbara miljöfaktorer inte kan förklara svårighetsgraden bör man överväga ökad medicinsk behandling, allt i avsikt att förhindra okontrollerade eller svåra exacerbationer. Hos en del kvinnor kan man behöva en regelbunden peroral steroidbehandling. Kvinnan och det nyfödda fostret bör i så fall följas noggrant med tanke på en lätt ökad risk för

steroidkomplikationer hos modern samt möjligheten av binjuresuppression hos det nyfödda fostret.

Teofyllamin har inte visat sig vara förknippat med en ökad risk för fosterpåverkan ^(16,17) och kan därför användas, inte minst med tanke på möjligheten att minska behovet av kroniskt bruk av systemiska steroider. Vid användandet av teofyllamin bör serumkoncentrationen noggrant kontrolleras då clearance (filtrationshastigheten) kan variera, med en tendens till minskad clearance framför allt mot slutet av graviditeten ⁽¹⁸⁾. Vid svår allergisk astma kan man möjligen överväga anti-IgE behandling, även om dokumentationen för denna typ av behandling är bristfällig (se kapitel 6).

Stor försiktighet rekommenderas avseende bruk av cytostatika, till exempel methotrexat eller azathioprin och dessa medel bör inte användas under den första trimestern då risken för teratogena störningar är högst. I praktiken innebär detta att man bör vara ytterst återhållsam vid behandling av fertila kvinnor som inte är sterila eller har en mycket säker antikonception.

Även under senare del av graviditeten rekommenderas stark återhållsamhet med cytostatika, även om studier av gravida kvinnor med annan kronisk sjukdom, som Crohn eller reumatoid artrit, visat på en ganska ringa riskökning för prematuritet och/eller låg födelsevikt ^(19,20). I en nyligen publicerad dansk studie hävdar man att själva grundsjukdomen var den största riskfaktorn och att man, när man justerade för denna, inte kunde finna någon ökad risk ⁽²¹⁾.

SAMMANFATTNING

Exacerbationer bör så långt möjligt undvikas under graviditet då dessa i sig innebär en klart ökad risk för komplikationer hos fostret i form av prematuritet och låg födelsevikt och, om exacerbationerna inträffar tidigt under graviditeten, ökad risk för kongenitala missbildningar.

Rekommenderade behandlingsalternativ till och med steg 3 (inhalationssteroider, Beta-2-agonister samt antileukotriener) kan användas utan förbehåll. Vid behov av systemiska steroider bör man betänka att den gravida astmatiska kvinnan har en något ökad risk för graviditetsdiabetes samt hypertension som kräver noggrann uppföljning. Möjligheten av obstruktiv sömnapné bör noggrant övervägas vid tecken till hypertension, framför allt vid samtidig övervikt.

Om en exacerbation inträffar trots optimal behandling, ska denna behandlas i avsikt att få snabb kontroll enligt samma princip som gäller för icke

gravida. Utöver blodtryck samt sockerkontroll bör man vara observant på Hb samt undvika hypoxi. Syrgassaturationen bör ej understiga 95 procent och absolut inte 90 procent. Detta för att förhindra akut eller kronisk placentadysfunktion, som i sin tur kraftigt kan påverka både mamma samt foster negativt^(11,12).

Följsamheten är dokumenterat dålig bland astmatiker i gemen och detta problem torde vara något större bland gravida astmatiker som utöver sig själva också är oroliga för fosterbiverkningar⁽²²⁾. Det är därför av största vikt att dessa faktorer beaktas innan man överväger kompletterande behandling med andra immunsupprimerande farmaka. Komorbiditet, som till exempel samtidig rinit, ska alltid behandlas i avsikt att underlätta astmakontrollen.

Vid svår astma där kombination av steroid, långverkande beta-2-agonist samt antileukotrienbehandling inte är tillräcklig kan man i första hand lägga till teofyllamin. Vid svår allergisk astma kan anti-IgE behandling övervägas. Däremot rekommenderas stor återhållsamhet vid bruk av annan immunsupprimerande behandling, till exempel methotrexat eller azathioprin.



HUVUDBUDSKAP

- Risken för astmaexacerbationer är generellt ökad hos gravida astmatiker, även hos dem som upplever att astman initialt blir bättre under graviditeten – var observant på bristande följsamhet.
- Det är viktigt att mamman tidigt informeras om att en huvudmål-sättning är att ha optimal kontroll med minimal risk för att få exacerbation.
- Svår astmaförsämring tidigt i graviditeten ökar risken för kongenitala missbildningar. Denna risk är mindre hos dem som får aktiv behandling.
- Svår astmaförsämring sent i graviditeten ökar risken för prematur födsel.
- Svår astma har en ökad risk för preeklampsi, diabetes och placenta-dysfunktion.
- Det akuta astmaanfallet behandlas på samma sätt som hos icke gravida, inklusive systemsteroidbehandling.



REFERENSER TILL KAPITEL 3, SID 90

KAPITEL 4

BEHANDLING AV ALLERGISK RINIT

Mats Holmström

Frågan om hur allergisk rinit ska behandlas under graviditet kan inte begränsas till endast rekommendation om val av medicinering. Först är det på sin plats med en kort genomgång av hur graviditeten påverkar nässlemhinnan. Graviditet per se medför nämligen en ökad risk för fysiologisk och hormonell svullnad av kroppens organ och vävnader. Denna svullnad påverkar även nässlemhinnan med ökad grad av nästäppa hos ett stort antal gravida kvinnor. Detta förhållande innebär att besvär av allergisk rinit kan förvärras under graviditeten. Under graviditet kan även luktsinnet påverkas med ökad känslighet i tidig fas av graviditeten och försämrat luktsinne i senfas. Om detta är en direkt effekt på sensoriet eller betingat av variationer i slemhinnans svullnadsgrad är osäkert.

GRAVIDITETSRINIT

Cirka 25 procent av alla gravida kvinnor utvecklar symtomgivande nästäppa under minst sex veckor som försvinner inom två veckor efter förlossningen⁽⁵⁾. Täppans orsak är sannolikt hormonellt relaterad även om man inte kunnat fastlägga vilket hormon som är viktigast. Vi vet dock att p-piller med höga östrogendoser ger upphov till nästäppa⁽⁶⁾ och att nässlemhinnan är mer histaminkänslig i samband med ägglossning då östrogennivån är hög i blodet⁽⁷⁾. En annan möjlig orsak till graviditetsrinit är höga nivåer av placentatillväxthormon⁽⁸⁾.

Graviditetsorsakad nästäppa är också något vanligare hos kvinnor med kvalsterallergi, men ökad risk föreligger ej för övrigt vid atopisk sjukdom⁽⁹⁾. Däremot innebär graviditetsrinit en påtaglig försämring av livskvaliteten, sannolikt på grund av försämrad sömn⁽¹⁰⁾ med tillhörande dagtrötthet, koncentrationsproblem och inlärningssvårigheter. Om den gravida patienten har allergisk rinit och samtidigt graviditetsrinit är givetvis situationen extra bekymmersam.

Det är också en risk att graviditetsrinit kan vara inkörsport till näsdropps- eller nässpraymissbruk (rhinitis medicamentosa) vilket kan medföra fortsatta problem med nästäppa efter förlossningen. Adrenerga nässprayer som exempelvis oximetazolin (Nezeril) och xylometazolin (Otrivin) är mycket effektiva behandlingsalternativ vid svullna slemhinnor. De är dessutom lättillgängliga och receptfria.

Överförbrukning av adrenerga nässprayer medför en ökad tolerans mot nässpray, tilltagande svullnad och hyperreaktiv slemhinna. Detta kan öka den täppa som orsakats av graviditeten och riskerar dessutom att kvarstå efter förlossningen. Behandling av rhinitis medicamentosa består i att man slutar med den adrenerga sprayen, som ersätts med kortisonspray. Ofta får denna användning bero till efter avslutad graviditet.

Vad gäller graviditetsrinit finns inga evidensbaserade behandlingsrekommendationer. Kortisonspray kan prövas men den enda placebokontrollerade studie som publicerats visade ingen effekt av denna behandling⁽¹¹⁾. I en annan studie har effekt på nästäppa vid graviditet påvisats med fenylpropanolamin (Rinexin)⁽¹²⁾. Fenylpropanolamin är klassat i kategori A i samband med graviditet, men risk för förhöjt blodtryck föreligger om högre dos än 50 mg två gånger dagligen ges.

BEHANDLING AV ALLERGISK RINIT

Generella råd

Vid problem med nästäppa bör man, oavsett om man är gravid eller inte, med hjälp av några stadiga böcker höja huvudändan till 15 graders lutning så att huvudet kommer ovanför horisontalplanet. Ju lägre huvudet ligger desto mer ökar det hydrostatiska trycket i slemhinnan. Vidare kan näsvingevidgande splintar (Nozovent och Näsvid) prövas vilka kan köpas på apoteket, liksom näsplåster (Breathe Right), som hindrar näsvingarna från att falla samman mot nässkiljeväggen.

Natriumkromoglikat lokalt i näsan

Natriumkromoglikat (Lomudal Nasal) har funnits på marknaden under flera decennier utan att teratogena biverkningar har rapporterats. I det Medicinska Födelseregistret finns uppgifter att preparatet använts av 1 432 gravida⁽¹³⁾. Det finns inte heller rapport om missbildningar vid behandling med andra beredningsformer (inhalation, ögondroppar eller kapslar) av natriumkromoglikat.

Preparatet är klassificerat i kategori A i FASS men dess plats i modern behandling av allergisk rinit är tveksam då effekten är ringa.

Antihistaminer per oralt och lokalt i näsan

Systemisk behandling (per oralt) med antihistamin, är ofta basen vid behandling av allergisk rinit. Klemastin (Tavegyl) och dexklorfeniramin (Polaramin) har ofta rekommenderats vid graviditet då preparaten är klassade i kategori A i FASS. Denna klassificering bygger dels på mångåriga kliniska erfarenheter, och i det Medicinska Födelseregistret redovisas 4 396 barn, vilka exponerats för klemastin utan att någon säkerställd risk för missbildningar har setts. Problemet med dessa preparat är emellertid att de tillhör första generationens antihistamin som är behäftade med uttalad trötthet som biverkan. Detta kan vara en olycklig additionseffekt vid allergisk rinit eftersom sjukdomen per se medför ökad risk för trötthet. Preparaten rekommenderas därför ej längre vid behandling av allergisk rinit.

Moderna antihistaminer (så kallade andra generationens antihistamin) omfattar loratadin, desloratadin, ceterizin, fexofenadin och ebastin. Behandling med dessa preparat medför ingen, eller endast ringa, sedation. I FASS är alla klassificerade i kategori B:1-3 utifrån uppgifter att erfarenhet från människa är bristfällig, och utfallet i djurstudier avgör således placeringen i undergrupp 1-3. Ur Medicinska Födelseregistret kan dock utläsas att av moderna antihistaminer finns störst erfarenhet av behandling under graviditet med loratidin (5446 behandlade) och cetirizin (3 911 behandlade) där säkerhetsdata ger tillräckligt underlag för rekommendation⁽¹⁴⁾.

Antihistamin kan även ges som lokal behandlingsform i näsan i form av spray levokabastin som klassificeras i kategori B:3 i FASS. Detta preparat kan liksom per orala antihistaminer rekommenderas vid graviditet om indikation föreligger. Angående antihistaminer kan sålunda sammanfattas att om man har en fungerande terapi med antihistamin finns det ingen anledning att ändra medicineringen vid graviditet.

Kortikosteroider lokalt i näsan

När de lokala steroiderna introducerades fanns en viss oro för teratogena effekter då man hos känsliga musstammar på 1950-talet sett en ökad risk för gompalt. Trots att nasala steroider varit i bruk sedan 1970-talet finns fortfarande inga rapporter om ökad teratogen risk vid bruk hos människa. Baserat på Källéns studier av Medicinska Födelseregistret i Sverige finns ett gott underlag att hävda uppfattningen att budesonid nasalt är en säker behand-

ling utan ökad risk för fosterskadande effekter, eller andra negativa effekter (prematyr födsel, fosterdöd, låg födelsevikt) under graviditeten ^(15,16). Dessa studier har resulterat i att budesonid för nasalt bruk är klassad i kategori A i samband med graviditet i FASS.

Det faktum att övriga nasala steroider är klassificerade i kategori B:3 baseras sålunda på att för dessa är erfarenhet från gravida kvinnor bristfällig, samt ovan nämnda studie med högdosexponering för budesonid på möss. Klassificeringen innebär att det inte finns ett tillräckligt stort underlag för att utesluta en risk med preparaten på populationsnivå, men hittills har inga skadliga effekter observerats i samband med graviditet. Den låga biotillgängligheten hos moderna steroider, exempelvis flutikason (Flutide) och mometason (Nasonex) bör rimligen innebära en låg risk då mindre än 0,5 procent av dessa preparat är systemiskt biotillgängligt, vilket kan jämföras med 30 procent för budesonid. Min rekommendation är densamma som Janusinfo i Stockholms Läns Landsting ger, nämligen att nödvändig terapi med lokal steroid inte ska undandras patienter med allergisk rinit utan patienten ska fortsätta samma behandling som före graviditet.

Kortikosteroider systemiskt

Knappt 4 000 barn har fötts vars mödrar har intagit systemiska steroider under graviditeten och frekvens av missbildningar (3,6 procent) motsvarade förväntat antal. Negativa effekter av steroider är påverkan på placentatillväxt och fostrets födelsevikt, vilket också givits viss misstanke om i Medicinska Födelseregistrets resultat. Det är dock oklart om detta är en effekt av behandling eller av sjukdomen i sig. Självklart ska alltid lägsta möjliga behandlingsdos eftersträvas, inte minst mot slutet av graviditeten då även risk för hämning av fostrets binjurebark föreligger.

Det är ganska sällan per orala steroider behöver användas vid allergisk rinit och indikationen är sviktande behandlingsresultat med lokal steroidspray samt antihistamin. Om indikation föreligger så kan per oral steroid sålunda användas även under graviditet på samma sätt som vid astma ⁽¹⁷⁾. Detta innebär att systemiska steroider sätts in då andra alternativ ej ger önskad effekt.

SNARKNING OCH SÖMNPAPNÉ

Det är ett välkänt förhållande att gravida har sömnproblem ⁽¹⁾. Orsakerna här till kan givetvis vara många men näsans roll bör ej underskattas. Vi vet att snarkning, som hos kvinnor före graviditet ej var mer uttalad än hos en

kontrollgrupp, blev signifikant mer uttalad under graviditet⁽²⁾. En annan prospektiv studie har visat att sömnrelaterade symtom som apnéer och dagtrötthet ökar under graviditet och cirka 10 procent utvecklar bild av sömnapné med tilltagande bild under senare fas av graviditeten⁽³⁾. Det förefaller som att överviktiga kvinnor med stort nackomfång löper extra stor risk att utveckla aggraverad sömnapné under graviditet. Sömnapné som debuterar i samband med graviditet, och som är åtföljd av blodtrycksförhöjning, kan framgångsrikt behandlas med positiv övertrycksandning (nasal CPAP)⁽⁴⁾. Vi vet dock att behandling med CPAP kan medföra besvär med torr nässlemhinna som i sin tur kan kräva behandling med mjukgörare och koksalt.

RISK FÖR UNDERBEHANDLING

Patienter med allergisk rinit bör, även under graviditet, behandlas med elimination av symtomframkallande allergen. Det finns inga vetenskapliga skäl att avstå från aktiv farmakologisk terapi på samma indikationer och med samma preparat som används vid allergisk rinit utanför graviditet. Denna rekommendation avviker till viss del från Läkemedelsverkets rekommendationer från 2003 som endast ger klartecken till behandling med natriumkromoglikat och menar att i brist på kliniska studier kan inte annan terapi rekommenderas utan man överläter till läkare att besluta från fall till fall. Detta blir även ofta det råd som patienten erhåller på apoteket med risk för underbehandling som följd. Detta är ur ett patientperspektiv olyckligt.

Om man avstår behandling kommer patientens nästäppa och därmed livskvalitet att försämrans. Försämrad näsandning nattetid medför ökad apnérisk och sämre sömn. Dessutom medför underbehandling av allergisk rinit att patienter med samtidig astma riskerar försämring i astmasjukdomen med ytterligare risker för såväl patient som foster⁽¹⁸⁾.

Faktaruta 1. Produkter som kan rekommenderas vid nästäppa och graviditet.

Antihistamin

Loratadin, t.ex. Clarityn.

Cetirizin, t.ex. Zyrlex.

Levokabastin, t.ex. Livostin.

Näsvingevidgare

Nozoment, Näsvid, Breathe Right.

Koksaltsköljning

Nasaline.

Cortisonspray

Budesonid, t.ex. Rhinocort Aqua.



HUVUDBUDSKAP

- Vid behandling av astma under graviditet ska även näsan utvärderas för optimal behandling av hela luftvägen.
- Om behandling av allergisk rinit med antihistamin är insatt före graviditet och med adekvat effekt finns det ingen anledning att avsluta denna behandling på grund av graviditet.
- Loratidin och cetirizin är förstahandspreparat under graviditet.
- Sederande antihistaminer bör undvikas.
- Om behandling med nasal kortisonspray är insatt före graviditet och med adekvat effekt finns det ingen anledning att avsluta denna behandling på grund av graviditet. Av glukokortikoider för inhalation är erfarenheten i samband med graviditet störst för budesonid.
- Om allergisk rinit debuterar under graviditet ska samma behandlingsrutiner följas som vid icke graviditet.
- Om stark medicinsk indikation föreligger kan peroral steroid användas även under graviditet.



REFERENSER TILL KAPITEL 4, SID 92

KAPITEL 5

BEHANDLING AV EKSEM

Carl-Fredrik Wahlgren

Eksem är en folksjukdom. Cirka tio procent av befolkningen har någon gång under ett års tid handeksem⁽⁵⁾. Kvinnor drabbas oftare än män (12 procent jämfört med 7 procent)⁽⁵⁾. Incidensen är högst för kvinnor mellan 20 och 29 års ålder⁽⁶⁾. Atopiskt eksem förekommer hos cirka två till tio procent av vuxna⁽⁷⁾. I en färsk tysk studie med syfte att kartlägga punktprevalensen av hudsjukdomar hos vuxna i arbetslivet undersöktes 48 665 personer av hudläkare. Punktprevalensen för kontakteksem var 8,9 procent, för seborroiskt eksem 3,4 procent och för atopiskt eksem 1,4 procent⁽⁸⁾.

Prevalensen och incidensen av eksem under graviditet är okänd. I en engelsk prospektiv studie av 200 kvinnor, som remitterades till hudklinik på grund av hudproblem under graviditeten, var atopiskt eksem den vanligaste hudsjukdomen⁽⁹⁾. Så många som 36 procent fick denna diagnos, varav endast 28 procent lämnade anamnes på tidigare atopiskt eksem i barndomen eller före graviditeten.

En senare retrospektiv europeisk studie av 505 kvinnor med kliande utslag under graviditet har bekräftat dessa fynd; 49,7 procent fick diagnosen atopiskt eksem och endast 21 procent av dessa hade tidigare haft atopiskt eksem⁽¹⁰⁾. De övriga hade emellertid en ”atopisk bakgrund”, men hur man i studien definierade denna är oklart. Eksemet gav sig tillkänna i första trimestern hos 36 procent och i andra hos 40 procent. 34 procent av dem med tidigare graviditet rapporterade att de även då haft eksembesvär⁽¹⁰⁾.

MAJORITETEN FÖRSÄMRAS

Graviditet kan påverka svårighetsgraden hos ett pågående atopiskt eksem. Majoriteten (52 procent) har rapporterats bli sämre, medan en stor minoritet (24 procent) förbättras⁽¹¹⁾. Försämringen inträder oftast under de första graviditetsveckorna. En förklaring till detta är måhända att en graviditet i sig innebär en förskjutning av T-cellsmedierad immunitet mot en TH₂-inriktning⁽¹²⁾,

vilket också är fallet med den tidiga eksemlesionen vid atopiskt eksem ^(13,14). Hur andra former av eksem påverkas av graviditet är dåligt känt.

Atopiskt eksem, liksom andra inflammatoriska hudsjukdomar såsom psoriasis, påverkar inte fertiliteten hos kvinnor ^(15,16) eller graviditetens utfall ⁽¹⁵⁾.

BEHANDLING AV EKSEM UNDER GRAVIDITET

Hörnstenarna vid behandling av eksem, även under graviditet, är att undvika den eller de faktorer som utlöser/försämrar eksemet, samt att använda mjukgörande och antiinflammatorisk lokalbehandling. I det följande kommenteras de behandlingar som nämns i Läkemedelsverkets rekommendationer för behandling av atopiskt eksem ⁽¹⁷⁾.

Medel mot torr hud

Mjukgörande medel används mot torr hud. Dessa kan köpas i dagligvaruhandeln, över internet eller på Apoteket. De produkter som förskrivs på recept innehåller oftast en tillsats av två till tio procent karbamid (till exempel Calmuriil, Canoderm, Caress, Fenuril, Karbasal, Monilen), 20 procent propylen-glykol (till exempel Propyderm, Propyless, Propysal) eller 20 procent glycerin (Miniderm). De tillhör samtliga kategori A, det vill säga det finns inga kända risker att använda dem under graviditet. Det är värt att notera att de mjukgörande medel som finns i FASS, till skillnad från andra medel, genomgått toxikologisk bedömning.

Lokala glukokortikoider

Lokala glukokortikoider (kortison för utvärtes bruk) indelas efter potens i grupp I, svaga (till exempel Hydrokortison CCS, Mildison Lipid), grupp II, medelstarka (till exempel Emovat, Locoid), grupp III, starka (till exempel Betnovat, Elocon, Flutivate) samt grupp IV, extra starka (Dermovat, Diprolen).

Preparaten i grupp I tillhör kategori A och kan enligt FASS ges under graviditet ⁽¹⁸⁾. De övriga (grupp II-IV) tillhör grupp C ⁽¹⁸⁾. I FASS-texten för grupp II-IV-glukokortikoider rekommenderas att behandling av större kroppsytor under längre tid i samband med graviditet i första hand bör ske med ”låg-potenta steroider” ⁽¹⁸⁾. Bakgrunden är att systemiskt givna glukokortikoider, även hydrokortison, i djurförsök på möss, råttor och kanin visat sig vara teratogena och kunna ge upphov till gomspalt ⁽¹⁹⁻²²⁾. Dessa fynd har dock tveksam klinisk relevans för människa. Studier har visat olika resultat, både en ökad och en icke ökad risk för gomspalt ⁽²³⁾.

Systemiska glukokortikoider i högre dos under längre tid under första trimestern har i en studie rapporterats ge ökad risk för missfall, prematura födslar och låg födelsevikt⁽²⁴⁾. Behandlingsindikationen i studien varierade och var inte alltid känd, vilket försvårar möjligheten att separera huruvida effekten beror på glukokortikoidbehandlingen i sig eller på moderns sjukdom. Mediantiosen var 25 mg prednisolon per dag och mediantiden för behandling 8,5 veckor, vilket för de flesta med eksem är en relativt hög dos under lång tid. Vid systemisk långtidsbehandling finns risk för binjurebarkshämning hos det nyfödda barnet.

De teratogena effekterna av perorala eller lokala glukokortikoider har undersökts i en stor populationsbaserad fallkontrollstudie baserad på ett femtonårsmaterial från det ungerska nationella missbildningsregistret⁽²⁵⁾. 1,55 procent av 20 830 missbildade barn och 1,41 procent av 35 727 friska nyfödda kontroller hade exponerats för perorala glukokortikoider under graviditeten, medan motsvarande siffror för lokala glukokortikoider var 0,35 procent respektive 0,33 procent. Man fann att den absoluta risken med glukokortikoider under graviditet var låg, även under den andra och tredje gestationsmånaden, när risken att åstadkomma medfödda missbildningar är som störst. Författarnas slutsats är att behandling med perorala och lokala glukokortikoider under graviditet inte nämnvärt ökar risken för medfödda missbildningar hos människa⁽²⁵⁾.

I en studie av risken för läpp-/gomspalter, utförd på den internationella MADRE-databasen dit missbildade barn (n=11150) som exponerats för läkemedel under första trimestern inrapporterats, fann man en ökad risk för läppspalt med/utan gomspalt med systemiska glukokortikoider (OR 2,59; 95 procent CI 1,18-5,67), men inte med glukokortikoider för utvärtes bruk⁽²³⁾.

I en prospektiv israelisk studie av 311 gravida exponerade för systemiska glukokortikoider (perorala, i.m., i.v.) under första trimestern fann man ingen signifikant ökad risk för allvarliga missbildningar jämfört med kontroller⁽²⁴⁾. Inget fall av läpp-/gomspalt inträffade. Studien var utformad för att kunna hitta en 2,5-faldig ökning av frekvensen missbildningar. Slutsatsen är att glukokortikoider inte innebär någon väsentlig teratogen risk hos människa.

Mot ovanstående bakgrund synes behandling med svaga, medelstarka och starka lokala/utvärtes glukokortikoider vara säker under graviditet. Extra starka glukokortikoider bör dock användas med viss restriktivitet, liksom hos icke-gravida, på grund av risken för hudatrofi och systembiverkningar; förbrukning av mer än 50 g per vecka kan ge binjurebarkshämning⁽¹⁸⁾.

Lokala kalcineurinhämmare

Lokala kalcineurinhämmare, såsom pimekrolimus (Elidel) och takrolimus (Protopic) används som andrahandsval hos vissa med atopiskt eksem, där behandling med lokala glukokortikoider inte fungerar eller inte kan ges. Elidel hör till kategori B:2 och Protopic till kategori B:3. Tillverkaren av Elidel avråder från användning under graviditet och tillverkaren av Protopic slår fast att medlet kan användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt ⁽¹⁸⁾.

Tillförlitliga data från Elidelbehandling av atopiskt eksem hos gravida saknas. Djurstudier av utvärtes behandling tyder inte på fosterskadande effekter, medan reproduktionstoxicitet har påvisats vid oral behandling i prekliniska studier ⁽¹⁸⁾. Den perkutana absorptionen vid behandling av eksem med pimekrolimuskräm är minimal ⁽²⁶⁾, varför den teratogena risken vid behandling av gravida med eksem måste vara mycket liten.

Även för Protopic salva saknas data från behandling av gravida. Djurstudier har visat embryofetal toxicitet ⁽¹⁸⁾. Risken för systemisk absorption vid utvärtes behandling av atopiskt eksem med takrolimus är emellertid liten ⁽²⁷⁾. I kliniska prövningar har mellan 89 och 95 procent av takrolimuskoncentrationerna vid medelsvårt till svårt atopiskt eksem varit <1 ng/mL ⁽²⁸⁾. Hos vuxna njur- eller levertransplanterade patienter som behandlas peroralt med takrolimus (Prograf) för att förhindra avstöttningsreaktioner ligger de maximala blodkoncentrationerna på 24-69 ng/mL ⁽²⁹⁾. Vid systembehandling med takrolimus av transplanterade gravida är prematurfödelse och låg födelsevikt ett problem ⁽³⁰⁾, liksom risk för hyperkalemi hos det nyfödda barnet ⁽³¹⁾. I en rapport av systembehandlade levertransplanterade gravida kvinnor finns dock ingen missbildning rapporterad ⁽³²⁾.

Erfarenheten av behandling av atopiskt eksem med lokala kalcineurinhämmare under graviditet är visserligen begränsad, men mot bakgrund av ovanstående utgör medlen ett alternativ för utvalda fall där behandling med mjukgörare, lokala glukokortikoider och ljus inte fungerat, under förutsättning att endast begränsade hudytor smörjs ⁽³³⁾.

Lokala tjärpreparat och naturmedel

Tjära används numera mycket sparsamt i behandlingen av atopiskt eksem. Tjära är ett potentiellt teratogen och polycykliska aromatiska kolväten kan mätas i både blod och urin efter tjärapplikation ⁽³⁴⁾. Djurstudier har visat varierande teratogenicitet. Tjära bör för säkerhets skull undvikas under graviditet. Beträffande naturmedel bör dessa undvikas under graviditet, eftersom de inte

genomgått toxikologisk bedömning. Exempelvis har allvarliga biverkningar beskrivits vid behandling av atopiskt eksem med kinesiska örtmedel ⁽³⁵⁾.

Perorala antihistaminer

Behandling med perorala antihistaminer används ganska ofta för att lindra klåda vid atopiskt eksem, trots att systematiska genomgångar av litteraturen inte ger övertygande vetenskapligt stöd för denna terapi ⁽³⁶⁾. För dessa preparat hänvisas till avsnittet om rinit (kapitel 4).

Antibiotika och antivirala medel

Sekundärinfekterat atopiskt eksem behandlas som regel systemiskt med antibiotikum med effekt på streptokocker och stafylokocker. Penicillin (till exempel flukloxacillin) och cefalosporin kan alltid ges under graviditet (kategori A) ⁽³⁷⁾. Om dessa preparat är kontraindicerade, eller inte kan ges av annan anledning, är klindamycin (kategori B:1) ett alternativ. Erytromycin och andra makrolider ska inte ges under första trimestern på grund av risk för hjärtkärlmissbildningar ⁽³⁸⁾. Eczema herpeticum innebär att ett atopiskt eksem blir infekterat med herpes simplexvirus. Aciclovir och valaciclovir är antivirala medel med god effekt på detta tillstånd. De tillhör visserligen kategori B:3, men teratogena effekter har inte påvisats hos människa ⁽³⁹⁾. Eftersom eczema herpeticum under graviditet kan få mycket allvarliga konsekvenser får nyttan med antiviral behandling med dessa preparat anses överväga den potentiella risken med att ge dem ^(39,40).

Systemisk antiinflammatorisk behandling

Systembehandling av eksem hos gravida bör skötas av hudläkare i samråd med förlossningsläkare och patienterna bör dokumenteras noggrant för att möjliggöra senare uppföljning.

Hos icke-gravida används oftast korttidsbehandling med glukokortikoider eller längre tids behandling med ciklosporin, azatioprin eller metotrexat ⁽⁴¹⁾. I svåra fall kan peroral korttidsbehandling med prednisolon ges till gravida (se avsnittet om lokala glukokortikoider i detta kapitel samt kapitlet om astma).

Erfarenheten av behandling med ciklosporin (kategori C), en calcineurinhämmare, under graviditet är begränsad, men medlet tycks inte vara teratogent givet i lägsta effektiva dos ⁽¹⁸⁾. Däremot ger det under graviditet en ökad risk för prematura födselar och låg födelsevikt hos barnet ⁽³¹⁾. Medlet ska därför ges med stor restriktivitet under graviditet.

Azatioprin (kategori D) är ett immunsuppressivt cellgift som interagerar

med nukleinsyrasyntesen och som är fosterskadande hos djur ⁽⁴²⁾. Medlet och dess metaboliter passerar placenta. Erfarenheten av behandling av gravida kvinnor är begränsad. I doser mellan 50 och 100 mg/dag har man funnit en ökad risk för prematura födslar, lägre födelsevikt och påverkan på blodbildningen neonatalt ⁽⁴²⁾. Medlet är dessutom potentiellt teratogent och ska därför ges med största restriktivitet under graviditet.

Metotrexat (kategori D) är en folsyreantagonist med immunsuppressiv och cytostatisk effekt. Medlet kan orsaka en rad fosterskador, till exempel intrauterin tillväxthämning, bristande skelettutveckling, extremitetsdefekter och mental retardation ⁽⁴³⁾. Kvinnor i fertil ålder ska inte behandlas med metotrexat förrän graviditet uteslutits och medlet ska sättas ut 3-12 månader före graviditet ⁽¹⁸⁾.

Ljusbehandling (fototerapi)

Om olika förebyggande åtgärder samt lokalbehandling med mjukgörare och lokala glukokortikoider inte fungerar tillfredställande brukar man till äldre barn, tonåringar och vuxna lägga till fototerapi, i dagligt tal kallat ljusbehandling. Olika våglängder inom det ultraviolettera (UV) spektrumet kan användas: bredbands-UVA (320-400 nm), UVA₁ (340-400 nm), bredbands-UVB (290-320 nm), bredbands-UVA + bredbands-UVB (UVAB) eller smalbands-UVB (311-313 nm) ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. PUVA är en fotokemisk behandling där bredbands-UVA kombineras med psoralentabletter eller -bad ⁽⁴⁶⁾. UVB-behandling betraktas som säker under graviditet ^(33,34,47). Psoralener är mutagena och därför potentiellt teratogena (kategori C-preparat), varför graviditet är en kontraindikation för PUVA ⁽³⁴⁾, även om man inte funnit någon ökad spädbarnsdödlighet eller medfödda missbildningar efter PUVA-exponering före eller under graviditet ⁽⁴⁸⁾.

BEHANDLING AV EKSEM VID AMNING

Amning vid eksem bör uppmuntras. Behandling med mjukgörare, lokala glukokortikoider och UVB sköts som hos icke-gravida ⁽³³⁾. Beträffande lokala kalcineurinhämmare saknas fortfarande studier av amning. I väntan på bättre kunskap bör medlen därför undvikas under amning ⁽³³⁾. Detta gäller även lokalbehandling med tjära och naturmedel. Systemiska glukokortikoider är inte kontraindicerade vid amning ⁽⁴⁹⁾. Ciklosporin passerar över i bröstmjölk, varför preparatet ska undvikas vid amning ⁽³³⁾. Azatioprin kommer givetvis ifråga endast i mycket speciella fall, men preparatet tycks vara relativt säkert vid amning ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Metotrexat är kontraindicerat vid amning ^(33, 51).

Eksem på eller runt bröstvårtan utgör ett särskilt problem vid amning med tanke på risken att lokalt applicerade medel då kan överföras till barnet. Incidensen i populationen av sådant eksem är okänd, men det har rapporterats hos upp till 1,7 procent av dem med kontakt med sjukvård ⁽⁵³⁾. Oftast rör det sig om ett atopiskt eksem eller ett irriterande kontakteksem. Klåda och smärta är vanliga symtom och den trasiga huden kan bli ingångsport för sekundärinfektion. Det är viktigt att behandla detta eksem så att kvinnan kan fortsätta att amma. Svaga och medelstarka glukokortikoider samt mjukgörare kan användas ^(33,53). Eksemområdet på/runt bröstvårtan smörjs omedelbart efter att barnet har ammat. Inför nästa amning tvättas eventuella krämrester bort, gärna med lite bröstmjölk, varvid irriterande vatten- och tvålkontakt undviks ⁽⁵³⁾. Bakteriell sekundärinfektion i eksemet behandlas med peroralt antibiotikum, såsom flukloxacillin, som kan ges till ammande kvinnor.

”Paget’s disease of the nipple”, en ovanlig form av bröstcancer med intraepidermal utbredning ⁽⁵⁴⁾, kan kliniskt likna eksem och utgör därmed en viktig differentialdiagnos. Även om de flesta som drabbas är över 50 år kan sjukdomen förekomma hos yngre. Vid ensidigt ”eksem” som inte svarar på lokalbehandling bör därför hudbiopsi tas.

SAMMANFATTNING

Prevalensen och incidensen av eksem under graviditet är bristfälligt studerad. Eftersom det rör sig om en folksjukdom kan man utgå från att många gravida har pågående eksem. Majoriteten av dem med atopiskt eksem försämras under graviditet. Det finns inte några data som tyder på att eksem i sig påverkar graviditetens utfall. Gravida med eksem behandlas i likhet med icke-gravida genom att utlösande och försämrande faktorer om möjligt undviks, samt genom smörjning av huden med mjukgörande medel och lokala glukokortikoider främst tillhörande grupp I-III (svaga, medelstarka, starka).

Om detta inte räcker kan behandlingen kompletteras med UVB. PUVA ges inte under graviditet. Lokala kalcineurinhämmare kan övervägas till utvalda fall där behandling med mjukgörare, lokala glukokortikoider och ljus inte fungerat, under förutsättning att endast begränsade hudytor smörjs. Behandling med tjära och naturmedel undviks. I svårare fall kan korttidsbehandling med perorala glukokortikoider ges. Systembehandling med ciklosporin och azatioprin ges med största restriktivitet. Metotrexatbehandling får inte ges. Bakteriella hudinfektioner behandlas med penicillin eller cefalosporin och eczema herpeticum med aciclovir eller valaciclovir.

Amning vid eksem bör uppmuntras. Behandling med mjukgörare, lokala glukokortikoider och UVB sköts som hos icke-gravida. På grund av brist på studier av lokala calcineurinhämmare vid amning bör dessa undvikas. I svåra fall kan systemiska glukokortikoider ges. Azatioprin kan ges efter särskilt övervägande. Ciklosporin och metotrexat ska inte ges.

Eksem på/runt bröstvårtan behandlas med medelstarka till svaga glukokortikoider, samt mjukgörare.



HUVUDBUDSKAP

BEHANDLING AV EKSEM UNDER GRAVIDITET

- Eksem är en folksjukdom och drabbar många gravida.
- Eksem påverkar inte graviditetens utfall, men skapar stort lidande.
- Basbehandlingen av gravida med eksem är att eliminera/minimera utlösande faktorer, samt att smörja huden med grupp I-III glukokortikoider och mjukgörare.
- Grupp IV-glukokortikoider (extra starka) ska, liksom hos icke gravida, användas med viss restriktivitet.
- Om basbehandling är otillräcklig görs tillägg med ljusbehandling.
- Lokala kalcineurinhämmare kan övervägas till utvalda fall där behandling med mjukgörare, lokala glukokortikoider och ljus inte fungerat, under förutsättning att endast begränsade hudytor smörjs.
- Behandling med tjära och naturmedel undviks.
- Bakteriella hudinfektioner behandlas med penicillin eller cefalosporin.
- Eczema herpeticum behandlas med aciclovir eller valaciclovir.
- Systembehandling av eksem hos gravida bör skötas av hudläkare i samråd med förlossningsläkare och patienterna bör dokumenteras noggrant för att möjliggöra senare uppföljning. I svårare fall kan korttidsbehandling med perorala glukokortikoider ges. Systembehandling med ciklosporin eller azatioprin ges med största restriktivitet. Metotrexat får inte ges.

Fortsättning nästa sida



HUVUDBUDSKAP

BEHANDLING AV EKSEM VID AMNING

- Amning vid eksem bör uppmuntras.
- Behandling med mjukgörare, lokala glukokortikoider och UVB sköts som hos icke-gravida, icke-ammande.
- På grund av brist på studier av lokala kalcineurinhämmare vid amning bör dessa undvikas.
- I svåra fall kan systemiska glukokortikoider ges.
- Azatioprin kan ges efter särskilt övervägande.
- Ciklosporin och metotrexat ska inte ges.
- Eksem på/runt bröstvårtan har rapporterats hos upp till 1,7 procent av ammande kvinnor, oftast på basen av atopisk eksem eller irriterande kontakteksem. Detta eksem behandlas med svaga till medelstarka glukokortikoider, samt mjukgörare, så att kvinnan kan fortsätta att amma och för att minska risken för sekundärinfektion.



REFERENSER TILL KAPITEL 5, SID 94

KAPITEL 6

IMMUNTERAPI

Ann Hammarlund

Redan 1911 publicerade Noon en artikel i Lancet som hette ”förebyggande inokulation mot hösnuva”⁽¹⁾. 1949 kom den första kontrollerade studien som visade god effekt av hyposensibilisering mot pollenutlöst hösnuva och astma⁽²⁾. Begreppet immunterapi började användas på 1960-talet och det var 1967 som Gunnar Johansson och medarbetare kunde påvisa IgE-antikropparnas betydelse vid den allergiska reaktionen⁽³⁾. På 1970-talet började man standardisera extrakten och sedan 1990 räknas de som läkemedel.

Allergenspecifik immunterapi (ASIT) med allergivaccin riktar sig mot IgE-förmedlade sjukdomar såsom allergisk rinokonjunktivit, allergisk astma samt bi- och getingallergi. Behandling kan ges vid allergi mot lövträd (björk), gräs (timotej), gråbo, kvalster (pteronyssinus och farinae), katt, hund samt bi och geting. Målet med immunterapin är att minska de allergiska symtomen, minska den symtomatiska farmakologiska behandlingen samt att förbättra livskvaliteten för patienten⁽⁴⁾.

Innan behandlingen startar måste en allergologisk utredning ske⁽⁵⁾. Denna innefattar en noggrann anamnes där man bland annat värderar patientens symtom och besvärsggrad. Det måste även finnas ett tydligt samband mellan de allergiska besvären och exponeringen för aktuellt allergen för att ASIT ska ges. För att ASIT ska bli aktuellt krävs även en positiv pricktest och/eller positiv specifik IgE-antikropp (RAST eller motsvarande) mot aktuellt allergen.

Vid lindrig allergi är det sällan indicerat med immunterapi men vid medelsvår till svår allergi kan ASIT erbjudas patienten. Detta gäller främst om olika miljöåtgärder inte ger önskat resultat eller om besvär föreligger trots adekvat farmakologisk behandling.

Indikationer för ASIT finns således om patienten är känslig för sådana allergen som är svåra att undvika eller sanera bort och om patienten har dagligt behov av farmaka under längre period eller under hela året. Om patienten har otillräcklig effekt av sin farmakologiska behandling eller om patienten får biverkningar av denna stärker detta indikationen för immunterapi. Om

en patient med rinokonjunktivitbesvär utvecklar astma ska ASIT övervägas. Indikation finns även vid livshotande/allvarlig reaktion efter bi- eller getingstick. Vid kraftigt försämrad livskvalitet trots adekvat behandling kan ASIT också bli aktuellt.

Kontraindikation för ASIT föreligger vid samtidig svår immunologisk sjukdom, malignitet eller kronisk infektion. Vid svår hjärt-kärlsjukdom är ASIT inte aktuellt med undantag av om det föreligger en svår insektsallergi. Även vid svår astma med FEV₁ < 70 procent av förväntat värde ska man avstå från ASIT liksom vid dålig patientföljsamhet.

Relativa kontraindikationer för att starta immunterapi är om patienten in- tar beta-blockerare eller ACE-hämmare samt vid svår atopisk dermatit.

START OCH UNDERHÅLLSBEHANDLING AV ASIT

ASIT sker på specialistmottagningar där det finns läkare och sjuksköterskor med stor kunskap av behandlingen samt där det finns säkra rutiner och resurser att kunna behandla eventuella reaktioner. Anafylaxi är den allvarligaste reaktionen vid ASIT som snabbt måste behandlas, men även urtikaria, astma och rinit kan uppstå och alla dessa tillstånd måste ansvarig personal kunna handlägga ⁽⁶⁾.

Behandlingen sker i två faser; uppdoseringsfas och underhållsfas. Uppdosering kan ske enligt olika modeller men vid den konventionella uppdoseringen ges subcutana injektioner av allergenen i ökande mängd en gång per vecka upp till fulldos eller högsta tolererade dos under 12-16 veckor. Vid ett allergen i taget kan sjuveckors schema användas. Underhållsbehandlingen ges med 6-8 veckors intervall. Behandlingstidens längd är 3-5 år under förutsättning att positiv effekt av behandlingen uppnås. Resultat kan ofta ses redan efter några månader men om patienten efter två år inte märkt av någon effekt på symtomen eller minskat behov av medicinering avslutas behandlingen.

EFFEKT AV IMMUNTERAPI

ASIT är en väldokumenterad och väletablerad behandling vid allergisk rinokonjunktivit ⁽⁷⁾ och vid allergisk astma ⁽⁸⁾. Det är även visat att effekten kvarstår många år efter avslutad behandling ⁽⁹⁾. Vidare har man sett att ASIT förhindrar uppkomsten av nya sensibiliseringar mot andra allergen samt att behandlingen minskar risken för astma hos barn ⁽¹⁰⁾. Syftet med ASIT vid astma är inte att ersätta övrig farmakologisk behandling utan istället att uppnå en

bättre kontroll och att förebygga försämringar vid ofrivillig eller oundviklig allergenexponering.

GRAVIDITET OCH IMMUNTERAPI

Immunterapi ska inte påbörjas under graviditet på grund av den risk för allvarliga systembiverkningar som alltid finns vid behandlingen och som därmed ökar risken för patient och foster^(11,12). Påbörjad immunterapi kan dock fortsätta under graviditeten om underhållsfasen uppnåtts utan allvarliga eller frekventa reaktioner^(13,14,15,16). Detta ska ske efter en diskussion mellan behandlande läkare och patient som gemensamt utvärderar behandlingen. Det är viktigt att patienten har fått noggrann information och är införstådd med terapins effekt och riskerna med den.

Immunterapi under graviditet är en säker behandling om man följer de rutiner som föreligger. I en studie erhöll 121 gravida kvinnor immunterapi⁽¹⁷⁾. Kontrollgrupp var 147 atopiska kvinnor som inte hade fått immunterapi. Man noterade ingen ökad risk för missfall, prematuritet, spädbarnsdödlighet eller missbildningar jämfört med kontrollerna.

I en annan studie fick gravida mödrar med astma ASIT-behandling⁽¹⁸⁾. Bland dessa 109 graviditeter såg man ingen risk för vare sig moder eller barn. Tvärtom var risken större för komplikationer i den atopiska kontrollgruppen (82 stycken) som inte fick ASIT. Här såg man en större risk för missfall, prematuritet och missbildningar i jämförelse med den ASIT-behandlade gruppen. 60 barn följdes upp och man såg inte någon ökad risk för allergiska symptom hos dem⁽¹⁸⁾.

Fler studier har undersökt allergiutvecklingen hos de barn vars mödrar har fått immunterapi under graviditeten. I en studie fann man ingen ökad eller minskad incidens av allergi hos barnen⁽¹⁷⁾. I en annan studie följde man 78 barn i upp till 36 år och fann inte heller här någon påverkan på astma/rinit utvecklingen eller frekvensen positiva pricktester jämfört med kontrollerna⁽¹⁹⁾.

SUBLINGUAL IMMUNTERAPI (SLIT)

Ett alternativ till subcutan immunterapi är den sublinguala immunterapin (SLIT). I Sverige finns det idag en produkt registrerad, Grazax, som är en frys-torkad tablett av pollen från timotejgräs. Tabletten läggs under tungan. Indikationen är gräspollenorsakad rinokonjunktivit och tabletten ska tas dagligen i tre år med början minst fyra månader före pollensäsongen. Utredning

som föregår starten av behandlingen är densamma som för den subcutana immunterapin. Indikationerna och kontraindikationerna är också desamma som vid den subcutana immunterapin.

Vid graviditet är den kliniska erfarenheten av den sublinguala behandlingen mycket begränsad. I FASS står Grazax i kategori B:1. Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada men behandling med sublingual immunterapi ska inte inledas under graviditet. Om patienten blir gravid under pågående behandling ska allergiläkaren kontaktas för en diskussion om eventuellt avslutande av behandlingen. Dock kan man fortsätta, men först efter noggrann bedömning av patientens allmäntillstånd och reaktioner på tidigare administration. Om patienten har samtidig astma som försämras under graviditeten ska behandlingen avslutas. Patienter med samtidig astma ska kontrolleras noggrant under graviditeten ⁽²⁰⁾.

ANTI-IGE-BEHANDLING VID GRAVIDITET

Anti-IgE-behandling är en relativt nyligen introducerad form av terapi vid allergisk sjukdom där humaniserade antikroppar mot IgE injiceras subcutant och binder sig till cirkulerande IgE-antikroppar. På så sätt förhindras att IgE-antikropparna kan bindas till IgE-receptorer på mastceller och därmed stoppas den allergiska kaskadreaktionen. Anti-IgE-behandling kan bli aktuellt vid svår allergisk astma med nedsatt lungfunktion ($FEV_1 < 80$ procent av förväntat) där patienten har frekventa symtom med svåra exacerbationer trots behandling med högdos inhalationssteroider. Preparatet ges som en subkutan injektion med två till fyra veckors intervall.

Omalizumab (Xolair) finns registrerad i Sverige och har kategori B:1 vid graviditet. Preparatet passerar placentabariären och den potentiella risken för fosterskada är inte känd. I reproduktionsstudier på apor såg man ingen embryotoxicitet eller teratogenicitet efter subcutana doser upp till 75 mg/kg, men tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor saknas ⁽²¹⁾. Det finns ännu inga publicerade fallrapporter av omalizumab-behandling under graviditet. I USA pågår dock en observationsstudie som undersöker användning och säkerhet av omalizumabbehandling under graviditet. Fram till mars 2008 har 52 patienter inkluderats i registret. Rekommendationen är att Anti-IgE endast ska användas under graviditet då det är absolut nödvändigt i väntan på ytterligare studier ⁽²²⁾. Ett utsättande av behandlingen ska värderas i relation till riskerna för akuta svåra exacerbationer.



HUVUDBUDSKAP

- Immunterapi ska inte påbörjas under graviditet.
- Påbörjad immunterapi kan dock fortsätta under graviditeten om underhållsfasen uppnåtts utan allvarliga eller frekventa reaktioner.
- Behandling med subcutan och sublingual immunterapi under graviditet ska ske på specialistmottagning.
- Begränsad erfarenhet finns av behandling med sublingual immunterapi (till exempel Grazax). Allergispecialist ska därför alltid konsulteras för bedömning huruvida behandlingen ska avslutas.
- Vid samtidig astma, som visar tecken på att försämras, ska ASIT avslutas.



REFERENSER TILL KAPITEL 6, SID 98

KAPITEL 7

ANTIBIOTIKABEHANDLING OCH LÄKEMEDELSÖVERKÄNSLIGHET

Sonja Werner

Frågan om vilka läkemedel som är säkra att ta under graviditet och amning ställs ofta av kvinnor med astma och allergi. Många gånger kommer antibiotika på tal, mest för behandling av luftvägs- och urinvägsinfektioner, som är de vanligaste, liksom hos fertila kvinnor i allmänhet. Det är antibiotika mot dessa tillstånd som kommer att beröras i detta kapitel. På en astma/allergimottagning kommer av naturliga skäl luftvägsinfektionerna att ligga i fokus.

Ett specifikt problem uppstår vid läkemedelsöverkänslighet under graviditet, vilket diskuteras i slutet av kapitlet.

ANTIBIOTIKA UNDER GRAVIDITET

Antibiotika ska, som alltid, ges på strikt indikation. Som vid all läkemedelsbehandling under graviditet tillkommer att vinster och risker för fostret måste vägas in. Å ena sidan kan fosterutvecklingen hämmas av en otillräckligt behandlad infektion. Å andra sidan finns möjlig fosterskadande effekt av givet antibiotikum. Dessa omständigheter kan ge en osäkerhet om vad som är bästa behandlingen.

För att få en säker, riktad terapi bör man under graviditet vara extra friskostig med odlingar. I remissen till laboratoriet är det bra att havandeskapet nämns, så att resistensbestämning utförs mot preparat som är lämpliga att ta under graviditet.

Nedan följer en genomgång av antibiotikaval under graviditet. Se även faktaruta 1, sid 52. Redovisningen bygger, när inget annat anges, på data från Medicinska födelseregistret (MFR), som sammanställts och kommenterats bland annat i dokument från LäkeMedelsverket ⁽¹⁾, från Janus ⁽²⁾, och från Strama i SLL ⁽³⁾. Fakta kan komma att ändras allteftersom fler fall tillkommer i MFR, i vilket man sedan 1994 på ett världsunikt sätt kan koppla konstaterade missbildningar till uppgifter om läkemedel som givits tidigt under graviditeten.

Betalaktamer

Penicilliner och cefalosporiner är väl beprövade och säkra att ge under hela graviditeten.

I synnerhet för betalaktamer bör man ta hänsyn till den ändrade farmakokinetiken under graviditet. De utsöndras via njurarna och då clearance (filtreringshastigheten) ökar, bör man åtminstone vid svåra infektioner höja doserna och förkorta doseringsintervallet ^(4,5).

Fluorokinoloner

Data ur MFR tyder ej på någon teratogen effekt av kinoloner givna tidigt i graviditet, men djurstudier visar att broskbildningen störs hos växande ungar och ledsador efter behandling av barn har rapporterats, varför viss restriktivitet under graviditet rekommenderas.

Linkosamider

Erfarenheten av denna preparatgrupp är begränsad, men det finns inga hållpunkter för fosterskadande effekt.

Makrolider

Erytromycin i tidig graviditet misstänks ge ökad risk för hjärtfel ⁽⁶⁾. Orsaken till denna missbildning kan vara att erytromycin, i likhet med övriga makrolider, blockerar en specifik kaliumkanal som reglerar hjärtrytmen. Human-data för övriga makrolider är få, men djurstudier tyder på att klaritromycin har en teratogen effekt, varför även detta preparat bör undvikas under första trimestern.

Nitrofurantoin

Det finns motstridiga data, där vissa pekar på att nitrofurantoin kan medföra ökad missbildningsrisk, men det kan inte uteslutas att urinvägsinfektionen i sig är orsaken. Vid det ovanliga tillståndet glukos-6-fosfatdehydrogenas-(G6PD)-brist är nitrofurantoin kontraindicerat i slutet av graviditeten eftersom det kan ge neonatal hemolys.

Sulfa

Sulfa, tillfört under sista trimestern, medför risk för kärnikterus och är kontraindicerat under denna period. Sulfa förekommer som läkemedel numera endast tillsammans med trimetoprim.

Tetracyklin

Tetracyklinpreparat kan efter graviditetsvecka 13 inlagras i benstommen och i tandemaljen med missfärgning och ska därför inte ges efter första trimestern.

Trimetoprim

Trimetoprim påverkar folsyrametabolismen, vilket ger teoretisk risk för neuralrörsdefekter och preparatet bör därför undvikas under första trimestern. Om det ändå måste ges rekommenderas tillägg av folsyra.

ANTIBIOTIKA UNDER AMNING

Liksom vad gäller de flesta läkemedel passerar mycket små mängder av antibiotika över i bröstmjölken, varför risken för påverkan av barnet är liten. Antibiotika kan dock ha en viss inverkan på barnets tarmflora och man kan inte heller utesluta att allergisk sensibilisering mot läkemedel givna via bröstmjölken kan uppstå.

De allra flesta ovan nämnda antibiotika kan ges under amning, se faktabild 2, sid 53. Åtminstone gäller detta begränsade kurer.

Undantaget är fluorokinoloner, som misstänks kunna orsaka ledsador och annan toxisk påverkan även via bröstmjölken och därför inte bör ges. För ciprofloxacin har dessutom rapporterats pseudomembranös kolit. Även för Dalacin finns frågetecken på grund av risk för Clostridiumutlöst diarré. Risken anses dock låg.

Som alltid, men kanske just perinatalt, bör bredspektrumanibiotikum inte ges i onödan. En speciell aspekt är att tarmfloran hos det nyfödda barnet kan ha betydelse för immunsystemets utmognad inklusive utveckling av allergi (hygienhypotesen).

Faktaruta 1

ANTIBIOTIKA	FASS-KATEGORI	FÖRSTA TRIMESTERN (VECKA 1-12)	ANDRA – TREDJE TRIMESTERN
Betalaktamer (penicilliner och cefalosporiner)	A	Godkända	Godkända
Erytromycin	D	Något ökad risk för hjärtfel	Godkänt
Fluorokinoloner	B:3	Sannolikt riskfritt	Ev. risk för leddskador hos barnet
Linkosamider	B:1	Sannolikt riskfritt	Sannolikt riskfritt
Nitrofurantoin	C	Sannolikt riskfritt	Godkänt utom vid G6PD-brist
Tetracykliner	D	Godkända	Risk för tandmissfärgning
Trimetoprim	B:3	Ev. risk för neuralrörsdefekter	Godkänt
Trimetoprim-sulfa	C	Ev. risk för neuralrörsdefekter	Risk för kärnikterus av sulfa under sista trimestern.

Faktaruta 2

ANTIBIOTIKA	AMNING TILLÅTEN	KOMMENTAR
Betalaktamer (penicilliner och cefalosporiner)	Ja	
Fluorokinoloner	Nej	Risk för ledsador
Linkosamider	Ja, men se kommentar	Viss försiktighet, möjlig risk för Clostridium-diarré
Makrolider	Ja	
Nitrofurantoin	Ja	
Tetracykliner	Ja	Teoretisk risk för missfärgning av tänder
Trimetoprim	Ja	
Trimetoprim-sulfa	Ja, men se kommentar	Ej till prematura barn eller barn med hyperbilirubinemi eller G6PD-brist

ANTIBIOTIKAÖVERKÄNSLIGHET, I SYNNERHET PENICILLINALLERGI

Misstanke om överkänslighet mot antibiotika, i synnerhet mot penicillin, är vanlig och kan utgöra ett problem även under graviditet. Hos de flesta har reaktionen som föranlett misstanken varit lindrig och ingen äkta allergi föreligger, varför behandling kan ges som planerat. Vid osäkerhet kan i regel alternativt antibiotikum väljas och utredning blir i praktiken sällan aktuell under pågående graviditet.

Efter svåra reaktioner med hållpunkter för IgE-mekanism med anafylaxi, tidigt eller snabbt uppträdande urtikaria/angioödem eller andningsbesvär är behandling kontraindicerad, liksom efter serumsjukebild samt mukokutant syndrom eller annan blåsdermatos.

I tveksamma fall med misstänkt penicillinallergi, men klar indikation för just penicillinbehandling, kan man på sedvanligt sätt utreda med analys av specifika IgE-antikroppar mot huvudallergen, penicilloyl. Vid negativt blodprov kan man utföra vidare utredning med hudtest på allergimottagning med pricktest och intrakutantest med penicillindeterminanter⁽⁷⁾, till exempel med den så kallade DAP-metoden (Determinanter för Allergi mot Penicillin). Detta test innehåller förutom penicilloyl även så kallade Minor allergens, som trots namnet kan ligga bakom även svåra reaktioner. Testet har hög negativ prediktivitet avseende IgE-förmedlade penicillinallergiska reaktioner, man kan alltså efter negativt utfall tryggt ge penicillin⁽⁸⁾.

Man kan också vid tvingande behov utföra peroral provokation, men med lägre startdos och fler dossteg än man normalt använder hos den icke havande. Risken för anafylaktisk reaktion måste nämligen minimeras, då blodtrycksfall och hypoxi kan vara skadligt för fostret, trots att mamman klarar sig utan följd tillstånd.

I desperata lägen då alternativ till penicillin ej finns och en IgE-förmedlad penicillinallergi föreligger kan snabbdesensibilisering genomföras⁽⁹⁾.

För övriga antibiotika finns ej några etablerade utredningsmetoder i form av blodanalyser eller hudtest. Man får förlita sig på anamnesen och, om behandling absolut måste ges, trots misstanke om överkänslighet utföra stegvis försiktig provokation. I regel kan dock alternativa preparat väljas och utredning under graviditet blir, som för penicillin och andra betalaktamantibiotika, sällan nödvändig.

ANNAN LÄKEMEDELSÖVERKÄNSLIGHET

Näst efter penicillinallergi är NSAID-intolerans den vanligaste formen av läkemedelsöverkänslighet. Detta är sällan ett problem under graviditet, särskilt som man avråder från användning av dessa preparat under graviditet på grund av rapporter om möjlig hjärtmissbildning efter intag under tidig graviditet och blödningsrisk under sen graviditet⁽¹⁰⁾. ASA-behandling i lågdos, upp till 100 mg, är dock riskfritt. Om behandling är indicerad trots samtidig misstänkt intolerans, kan försiktig peroral provokation/desensibilisering utföras.

Liknande resonemang som ovan gäller för andra läkemedel när problematiken är närbesläktad. Utredning med eventuell hudtest samt provokation sker alltså enligt gällande rutin för läkemedlet. Det kan till exempel i enstaka fall bli aktuellt att utreda befärad överkänslighet mot lokalbedövningsmedel, med pricktest och subkutan provokation. Dock är IgE-förmedlad allergi mot dessa medel extremt ovanlig. Det förekommer fall av heparinöverkänslighet, lågmolekylära varianter brukar då tålas, men skulle så inte vara fallet finns ytterligare alternativa preparat, som kan användas vid behov av antikoagulation⁽¹¹⁾.

Insulinallergi kan uppträda vid graviditetsdiabetes. Ibland kan problemet hanteras med byte av preparat och tillförselregim⁽¹²⁾, men om detta inte skulle fungera finns möjligheten att genomföra en desensibilisering⁽¹³⁾.

LATEXALLERGI

Några ord är på plats även om latexallergi som vid några tillfällen orsakat anafylaxi under graviditet i samband med gynekologundersökning. Reaktion har även inträffat vid partus och då i synnerhet vid kejsarsnitt⁽¹⁴⁾, varvid det i det akuta skedet ibland varit svårt att avgöra att det inte i stället rört sig om överkänslighet mot givna narkosmedel⁽¹⁵⁾. Det viktigaste vid latexallergi är att undvika exponering. På de flesta sjukhus kan man nu hålla förlossningssalar fria från latex och på vissa är detta genomfört för hela förlossningsvården.

Det bör finnas en medvetenhet om latexallergi och dess yttringar såsom korsallergi mot födoämnen, till exempel banan, avokado, kiwi (även björkrelaterat) och kastanj. Vid anamnes på sådan födoämnesöverkänslighet och vid klåda av latexhandskar, ballonger, kondomer eller andra latexinnehållande produkter bör man misstänka allergi, strikt undvika exponering och i lugnt skede göra en allergiutredning med blodprov och pricktest som kan avslöja specifika IgE-antikroppar.



HUVUDBUDSKAP

- Som vid all läkemedelsbehandling under graviditet bör man väga för- och nackdelar med antibiotika: å ena sidan kan en obehandlad infektion utgöra en risk för fostret, som å andra sidan kan påverkas i sin utveckling av läkemedel.
- Penicillin och andra betalaktamantibiotika är säkra att ge under hela graviditeten.
- För vissa övriga antibiotika kan det vara motiverat med återhållsamhet under första trimestern (vecka 1-12), medan det är riskfritt med behandling under andra och tredje trimestern enligt faktaruta 1.
- För tetracyclin är det tvärtom säkert att behandla under första trimestern (trots FASS-kategori D) medan behandling senare i graviditeten kan ge tandmissfärgning.
- Under amning kan de flesta antibiotika ges. Se faktaruta 2.
- Läkemedelsöverkänslighet kan i regel hanteras genom att ge alternativa preparat.
- Vid stark indikation att ge ett preparat trots misstänkt allergi kan utredning utföras enligt gängse metoder, dock bör in vivo-testning utföras med extra försiktighet, detta gäller i synnerhet provokation.
- Latexallergi är ett viktigt observandum under graviditet, exponering bör strikt undvikas vid känd allergi.



REFERENSER TILL KAPITEL 7, SID 100

KAPITEL 8

ICKE FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Ulla Nyström Kronander

För att kontrollera astma och allergi kan förutom farmakologisk behandling också andra åtgärder behövas, till exempel förändringar i den dagliga miljön då detta är möjligt. Sådana råd kan naturligtvis också ges till gravida kvinnor med astma och allergi.

Att försöka undvika de allergen som ger symtom, liksom att minska exponeringen för luftvägsirriterande ämnen, kan tyckas som självklara råd men är inte alltid så lätta att följa i det verkliga livet. Gravida kvinnor följer bättre än andra patienter råd om rökstopp⁽¹⁾ och möjligen kan graviditeten göra dem mer benägna att undvika även andra utlösande faktorer för att minska sina symtom och sitt behov av medicinering. Vårdpersonal på mödravårdcentraler, liksom inom primärvården och specialistvården, bör därför ta sig tid att diskutera dessa åtgärder med den blivande modern.

SBU gjorde år 2000 en utvärdering av astmabehandling. Det var svårt att bedöma effekten av icke farmakologisk behandling. De effektvariabler som SBU använde sig av var 1) *Dödlighet*, 2) *Försämring i sjukdom ledande till ökad medicinering, akutbesök eller inläggning på sjukhus*, 3) *Hälsorelaterad livskvalitet*, 4) *Symtomskalor eller symtompoäng*. Studierna skulle innehålla minst en av dessa effektvariabler och vara randomiserade och kontrollerade eller vara en kvalitetsgranskad översikt över sådana studier och dessutom ha en behandlingstid på minst tre månader. Av de icke farmakologiska behandlingsmetoderna vid astma var det bara studier angående användning av luftrenare, kvalstersanering och undvikande av passiv rökning som uppfyllde SBU:s krav. Av dessa var det endast sanering av passiv rökning som bedömdes ha visad effekt⁽²⁾.

Således är de flesta av de råd som erfarenhetsmässigt hjälper många med allergisjukdomar bedömda som inte tillräckligt utvärderade. Detta innebär inte att de är verkningslösa, men att effekten av dem är svår att studera.

TOBAKSRÖKNING

Tobaksrök är den viktigaste luftvägsirritanten för de allra flesta med astma. Både egen rökning och rök i omgivningen, så kallad passiv rökning, kan ge ökade astmasymtom⁽³⁾. Rökning är en av de faktorer som kan ligga bakom dålig astmakontroll. Förutom att rökning förvärrar patientens symtom ger rökning också en minskad effekt av behandlingen med inhalationssteroider⁽⁴⁾.

Att undvika tobak är också den viktigaste åtgärden för den blivande modern för att skydda sitt barn mot dålig lungfunktion och obstruktiva besvär⁽⁵⁾. Motivationen att sluta röka är stor hos den gravida kvinnan då hon vet att det påverkar barnet negativt och dessutom finns ett stort socialt tryck att sluta röka vid graviditet⁽⁴⁾. Gravida kvinnor slutar att röka i större omfattning än icke-gravida. I studier anges att upp till 60 procent av rökande gravida kvinnor slutar röka, oftast under tidig graviditet. Många börjar dock röka igen efter förlossningen⁽⁴⁾. Att ge stöd för rökstopp under graviditet, men också efter barnets födsel, måste vara en prioriterad uppgift för mödravårdscentraler och barnavårdscentraler.

Nikotinersättningsmedel bör undvikas under graviditet då nikotin kan ge upphov till neuroteratogena effekter hos fostret. De kan emellertid användas om inte kvinnan, trots motivationssamtal, klarar att sluta röka utan dem. Nikotintuggummi föredras i så fall framför plåster. Observera dock att det är den totala nikotindosen som avgör risken, till exempel i fall där nikotin tillförs både i form av rökning och nikotinersättning. Andra farmaka som bupropion (Zyban) och vareniklin (Champix) ska inte användas under graviditet⁽⁶⁾.

FUKT OCH MÖGEL

Fukt i byggnader ger ökad risk för hosta, pip i luftrören och astma⁽⁷⁾, varför en god, välventilerad inomhusmiljö bör eftersträvas för alla. Varför fukt i byggnader ökar risken för luftvägsbesvär är oklart men sambandet är så tydligt att vi måste arbeta för att förebygga fukt i bostäder, skolor och på arbetsplatser. Fuktskador kan komma från yttre källor, såsom dålig dränering eller läckage från tak. Byggmaterial kan dessutom utsättas för väta under konstruktionen. Inre källor till fukt i byggnader är läckage från rör eller dålig ventilation, tillsammans med fuktgivande aktiviteter som dusch och torkning av tvätt. En fuktig inomhusmiljö ger risk för mögelväxt som anses kunna frisätta luftvägsirriterande ämnen. Fuktigt byggmaterial kan också avge luftvägsirriterande kemikalier utan att vara mögelskadat. I en fuktig miljö riskerar man dessutom att få tillväxt av kvalster vilka är viktiga luftvägsallergen.

Vid misstanke om dålig inomhusmiljö kan man få hjälp med bedömning av bostaden av allergikonsulent eller kommunens miljökontor. En viktig åtgärd är att kontrollera att ventilationen fungerar. Mögellukt, fuktfläckar och kondens på sovrumsfönster under vinterhalvåret är indikatorer på dålig ventilation.

Synlig fukt ska åtgärdas och mögel ska tas bort, inte bara behandlas med mögelgifter.

MINSKAD EXPONERING FÖR ALLERGEN

Pälsdjur är ett vanligt inomhusallergen som kan vara svårt att undvika helt. Särskilt kattallergen, som är litet och håller sig svävande lätt, finns nästan överallt och är svårt att städa bort. Djurägare bär med sig allergen i kläderna och känsliga individer kan få besvär av sådan indirekt kontakt. Byte av kläder efter djurkontakt och noggrann städning innan den allergiske personen besöker djurägare kan vara till hjälp. Det saknas dock studier som visar tydlig positiv effekt av allergensanering i hemmet.

De som är pälsdjursallergiska och får symtom av pälsdjur bör informeras om att de inte ska ha sådana djur hemma. Den som är pälsdjursallergisk anger ganska ofta att de inte får besvär av det egna pälsdjuret, men daglig exponering kan sannolikt ändå underhålla en hyperreaktivitet i luftvägarna. Det kan ta flera månader för allergennivåerna att sjunka efter att man har avlägsnat husdjuret ⁽³⁾.

Exponering för *pollen* under sommarhalvåret är omöjligt att helt undvika. För den som är pollenallergisk kan halterna av pollen inomhus möjligen minskas genom att hålla dörrar och fönster stängda under dagtid och att inte torka tvätt utomhus. Att idrotta ute under dagar med höga pollenhalter är också mindre lämpligt eftersom man vid hastig andning exponeras för större pollenmängder. Pollenprognoser kan man ta del av i olika media och även få direktrapporter om till sin e-post eller mobiltelefon ⁽³⁾.

Kvalster trivs där luftfuktigheten är över 50 procent. Genom en god ventilation kan detta undvikas på de flesta platser i Sverige. Om patienten är kvalstersensibiliserad bör man mäta kvalsterförekomsten i sängen för att kunna ge råd om sanering av bädden. Det finns kvalsterskydd till kudde och madrass och man kan också ge råd om tvättning av textilierna. Enbart kvalstersanering av bädden har dock inte någon säker effekt på allergisymtomen hos vuxna, men däremot finns det en studie på barn som visar en viss effekt ^(8,9).

LUFTRENARE

Luftrenare har, än så länge, inte kunnat visas ha effekt på allergisymtom från kvalster och pälsdjur ⁽²⁾. Studier med nyare typer av luftrenare som ger en ren luft i andningszonen pågår ⁽¹⁰⁾.

UTOMHUSMILJÖ

Ozon, hög partikelförekomst och andra luftföroreningar kan för patienten med dåligt kontrollerad astma ge ökande symtom, medan det för välkontrollerade patienten sällan ger bekymmer. Vissa patienter försämras av fuktig väderlek, andra av kyla eller värme. Patienter med svårkontrollerad astma bör undvika att motionera vid höga halter av luftföroreningar eller den väderlek som ger besvär ⁽³⁾. Mot kyla finns andningsskydd (Lungplus) som värmer upp och fuktar inandningsluften och på så sätt minskar retningen i nedre luftvägarna ⁽¹¹⁾.

ÖVERVIKT

Övervikt har visats vara associerat till astma. Personer med högt BMI (body mass index) och/eller stort midjeomfång har en ökad risk för astma ⁽¹²⁾. Övervikt föregår ofta astmautvecklingen och det finns ett dos-respons samband, ju högre BMI desto större risk för astma. Graden av övervikt påverkar astmans svårighetsgrad, ju högre BMI desto sämre astmakontroll, sämre livskvalitet och fler vårdtillfällen ^(13,14). Viktminskning leder till mindre astmasymtom.

Vad det är som ligger bakom sambandet mellan övervikt och astma är oklart. Lungfysiologiska förändringar, proinflammatoriska mediatorer i fettväven eller kostförändringar som leder till viktökning och samtidigt ger ökad astmarisk är några orsaker som diskuterats, liksom ett genetiskt samband.

Hur viktökning vid graviditet påverkar astma har ännu inte studerats.

NÄSSKÖLJNING

Vid kronisk rinosinuit har man visat viss symtomlindrande effekt av nässköljning med hyper- eller isoton koksaltlösning. Vid allergisk rinit saknas evidens men klinisk erfarenhet talar för god effekt ⁽¹⁵⁾.

En mikroemulsion av vatten och fetter finns tillgänglig som nässpray (Renässans pollen). Genom att bilda en skyddande hinna i näsan ska den förhindra att allergen kommer i kontakt med slemhinnan och därigenom för-

hindra en allergisk reaktion. Hittills finns endast en studie om effekten publicerad⁽¹⁶⁾.

Det finns också ett cellulospulver som man kan applicera i näsan för att minska allergenets kontakt med nässlemhinnan (Nasaleze). Pulvret har i några studier visats minska snuva och nysningar⁽¹⁷⁾.

LJUSBEHANDLING

Vid kronisk urticaria, liksom vid svårt atopiskt eksem, kan ljusbehandling bli aktuellt. Både UVA och UVB används. Ljuset har en inflammationsdämpande effekt och dessutom viss bakteriostatisk effekt, vilket har betydelse vid atopiskt eksem som ofta är infekterat av stafylokocker. Ljusbehandlingen kompletterar den farmakologiska behandlingen och ges i serier om cirka 25 behandlingar, högst två gånger per år. Viss ökad risk för hudcancer finns⁽¹⁸⁾.

ALTERNATIVA BEHANDLINGSMETODER

Under graviditet är kvinnan ofta orolig för att de mediciner hon använder ska påverka barnet negativt. Att då använda sig av alternativa behandlingsformer kan falla sig naturligt.

Vid SBU:s kunskapsgenomgång år 2000 av astmabehandling undersöktes också alternativa behandlingsmetoder. Det var svårt att hitta studier som uppfyllde kvalitetskriterierna.

Därför saknas för närvarande underlag för att bedöma om alternativa behandlingar har effekt vid astma⁽²⁾.



HUVUDBUDSKAP

- Den gravida kvinnan är ofta mer benägen att göra ändringar i livsstil än icke gravida. Därför bör icke farmakologiska åtgärder mot allergi och astma diskuteras med den blivande modern.
- Att förhindra rökning är en av de viktigaste förebyggande åtgärderna. Nikotinersättningsmedel bör undvikas men om inte stödjande samtal är tillräckligt föredras nikotintuggummi framför plåster.



REFERENSER TILL KAPITEL 8, SID 102

KAPITEL 9

KAN MAN FÖRHINDRA UPPKOMST AV ASTMA OCH ALLERGI HOS FOSTRET ELLER BARNET?

Magnus Aurivillius och Ulla Nyström Kronander

Den gravida kvinnan frågar sig gärna om hon kan göra något för att förhindra att allergier och astma uppkommer hos barnet. Detta är en fråga som många inom allergologin vill ha svar på, och därav följer att mer eller mindre vetenskapliga spekulationer och teorier vida överträffar de fakta som är säkerställda på vetenskaplig bas.

Primärprevention innebär strategier för att förhindra att allergier och astma alls grundläggs hos fostret eller barnet. Sekundärprevention innebär att förhindra fortsatt sjuklighet hos ett barn som redan fått allergi eller astma.

Säkerställd kunskap om primärprevention är ett mycket tunt kapitel. Tyvärr får man också konstatera att den rådgivning som tidigare förekommit från hälso- och sjukvårdens sida ibland vilat på alltför lösa grunder. Man har helt enkelt konstaterat att barn kan bli allergiska mot exempelvis pälsdjur, komjölk, ägg eller jordnötter, och därmed har man sagt att barnen nog bör undvika sådant i tidig ålder för att inte bli sjuka. Man har exempelvis gett gravida kvinnor rådet att undvika nötter i kosten för att inte barnet ska löpa risk för nötallergi, och gett så kallade ”högriskfamiljer” råd att göra sig av med pälsdjur. Tyvärr utan någon riktigt säker vetenskaplig bas. De råd vi ger måste vara väl underbyggda och eftersom vår kunskap ständigt ökar bör vi vara medvetna om att råden sannolikt kommer att behöva förändras i takt med nya forskningsresultat.

Vi utsätts redan direkt från födseln för mängder av främmande substanser, såväl via mag-tarmkanalen, som via luftvägarna och på huden. De allra flesta av dessa främmande substanser lär vi oss att tolerera, och denna toleransutveckling är inte något slumpmässigt fenomen. Den första frågan är om tidig exponering för en främmande substans medför att det utvecklande immunsystemet känner igen och tolererar substansen ifråga, eller om exponeringen medför risk för tidig utveckling av allergisk sjukdom. Den andra frågan är om fortsatt exponering genom barnaåren underhåller en tolerans, eller bygger upp en allergi.

För att förklara de senaste decenniernas ökande förekomst av allergi har man studerat vilka förändringar som skett i vårt samhälle under samma tid och som skulle kunna medverka till ökningen av allergierna. Man har intresserat sig för vår omgivningsmiljö, både de yttre levnadsbetingelserna, med förändrat infektionsmönster, och den inre miljön i form av den mikrobiella miljön i tarmen. Detta brukar kallas hygienhypotesen. Man menar att de virus och bakterier som barnet tidigt utsätts för, liksom de bakterier som ingår i tarmfloran, påverkar hur immunsystemet mognar och påverkas av allergener; det vill säga om tolerans eller allergi kommer att utvecklas ⁽¹⁾.

Samtidigt med ökningen av allergisjukdomarna har vår livsstil också förändrats mycket. Födointagets storlek och innehåll har förändrats. Graden av fysisk aktivitet har minskat, liksom mängden solljus vi utsätts för. Övervikt har blivit vanligare.

Prenatala faktorer anses ha betydelse för sjukdomar som uppkommer först i vuxen ålder, såsom hjärtsjukdomar och hypertoni. Då det gäller allergi och astma, som ofta debuterar tidigt under livet, är den prenatala miljön kanske ännu viktigare. När de preventiva insatserna sker verkar vara viktigt. Det är en utmaning för forskningen att finna det tidsmässiga ”fönster” där toleransinduktion tycks ske. Hur miljön påverkar den enskilda individen beror på individens genetiska förutsättningar. Kanske kommer allergiförebyggande råd i framtiden att variera utifrån vilken genetisk förutsättning barnet har ⁽²⁾.

RISKFaktorER OCH FRISKFaktorER

Genom att först identifiera riskfaktorer för utveckling av astma och allergi kan man studera om sjukdomarna minskar om man undviker dessa riskfaktorer. Man har dock alltmer börjat prata om friskfaktorer, det vill säga faktorer som kan vara skyddande för allergiutveckling ⁽³⁾.

Vad vet vi då egentligen?

RÖKNING

Rökning är idag en definierad riskfaktor vad gäller utveckling av astma hos barnet. Detta gäller såväl moderns egen rökning redan från tidig graviditet (primärprevention) som exponering för passiv rökning under småbarnsåren (sekundärprevention).

Exponering för tobaksrök under fostertiden tycks ha störst betydelse. Moderns rökning under graviditeten påverkar barnets tillväxt, men också bar-

nets lungutveckling. Ju mer modern rök under graviditeten, desto större är påverkan på barnets lungfunktion ^(4,5,6). Moderns rökning ökar risken för att barnen får sämre lungfunktion ända upp i skolåldern och risken för astma i senare tonåren är korrelerad till passiv rökning tidigt i livet ⁽⁷⁾.

Passiv rökning under spädbarnstiden, det vill säga rökande föräldrar, ökar också risken för tidiga besvär av obstruktivitet hos barnet ⁽⁸⁾. Så kallad ”hän-synsfull rökning” (under köksfläkt, på balkong eller liknande) är inte bra nog, då studier har påvisat alltför hög exponering för barnet även under sådana former. Det enda som verkligen hjälper är att bägge föräldrarna helt slutar röka redan innan graviditeten påbörjas.

Då det gäller allergi har det tidigare varit oklart om rökning påverkar risken för sjukdom. Nyligen har det publicerats en stor undersökning som visar att föräldrarnas rökning under spädbarnstiden ökar risken att barnet är sensibiliserat mot inomhusallergen och födoämnen vid fyra års ålder ⁽⁹⁾. Sensibilisering ökar risken för astma och allergiska symtom senare i livet. Möjli-gen påverkas slemhinnorna hos barnet av den passiva rökningen så att de blir känsligare för allergiframkallande ämnen. Störst risk är det om barnet utsätts för rökning under de allra första månaderna ⁽⁹⁾.

AMNING

Enbart bröstuppfödning under de första levnadsmånaderna rekommenderas till alla barn oavsett ärftlighet för allergi. I Sverige rekommenderas full amning i 4-6 månader medan WHO:s rekommendationer är full amning i sex månader. WHO:s längre rekommenderade tid beaktar att amningen ger ett bra skydd mot tarminfektioner, vilket är av värde i utvecklingsländer ⁽¹⁰⁾.

Amning överför ett visst mått av försvar mot virusinfektioner i barnets luftvägar, således ett skydd mot tidiga astmaliknande besvär. Huruvida amning också skyddar mot utveckling av allergier är alltså oklart, olika studier pekar i olika riktningar.

I prospektiva observationsstudier tycks amning i 3-6 månader kunna ge en minskad risk för astma och obstruktiva bronkiter ^(11,12). Den skyddande effekten har setts upp till fyra års ålder. Då det gäller eksem finns det studier som visar att amning ger ett skydd mot eksemutveckling ⁽¹³⁾ och andra som inte har visat ett sådant skydd ⁽¹⁴⁾. Längre amning än sex månader kan öka risken för eksem och födoämnesallergier ⁽¹⁵⁾.

Sannolikt beror skyddseffekten av amning på om barnet har en atopisk hereditet eller inte. I en litteraturoversikt från 2003 anges att amning ger störst

skydd hos barn med atopisk hereditet ⁽¹⁶⁾ medan det i de nyare studierna verkar vara barnen utan atopisk hereditet som har bäst skydd av amningen ⁽¹¹⁾.

Bröstmjölkens innehåll av allergen eller immunmodulerande faktorer som fettsyror och antioxidanter, vitaminer och spårämnen kan också påverka den allergiförbyggande effekten, det vill säga moderns kost under amningsperioden kan ha betydelse ⁽¹⁰⁾. Detta kan vara en anledning till att studierna om amning går isär.

MODERNS KOST

Moderns kost är föremål för intensiv forskning ur många olika synvinklar. Kostens innehåll av nötter, jordnötter, fisk och skaldjur under graviditeten har spekulativt beskrivits som riskfaktorer för utveckling av allergi mot respektive födoämne. Detta har emellertid inte kunnat ledas i bevis.

Eftersom modern inte kan minska risken för allergi hos det väntade barnet genom att undvika viss föda under graviditeten ^(17,18) har man istället undersökt om man genom att tillföra vissa näringsämnen till den gravida kvinnan kan minska risken för allergi hos barnet. Det kan rent av vara så att tidig exponering för exempelvis jordnöt, leder till framtida tolerans hos barnet.

Långa fleromättade fettsyror, så kallade PUFA eller Omega n-3 och n-6 fettsyror, påverkar immunsystemet på flera olika sätt ⁽¹⁹⁾ och det finns mindre undersökningar som visar att ett stort intag av dessa fettsyror hos modern kan minska allergierna hos barnet. Om riskminskningen sker under graviditet eller via bröstmjolk är ännu inte klarlagt ⁽²⁰⁾. Flera andra enskilda näringsämnen har också studerats. Man har sett att hög förekomst av antioxidanter i moderns kost, såsom i medelhavsdiet, skulle kunna vara skyddande mot allergiutveckling ^(21,22).

Tillskott av så kallade probiotika (laktobaciller, bifidobakterier), har tillskrivits möjlig skyddseffekt mot allergiutveckling hos barnet. Probiotikan antas stärka tarmens mucosabarriär och genom en ökad nedbrytning av macromolekyler påverka tarmens immunsystem till toleransutveckling. Atopiska barn har en tarmflora som skiljer sig från icke atopiska barns, de har färre anaeroba tarmbakterier som laktobaciller och bifidobakterier.

Här föreligger många intressanta studier, men tillsvidare saknas konklusiva data från stora prospektiva studier. Sannolikt har det betydelse vilken stam av laktobaciller man använder, när och hur länge man ger interventionen; till den blivande mamman, till den ammande mamman eller till det födda barnet ^(23,24,25,26,27).

Tills vidare bör man dock uttala sig med försiktighet om möjligheten att skydda barnet genom kostmodifikationer.

Rådet till den blivande modern blir således att äta en näringsriklig och varierad kost, och att inte utesluta några speciella födoämnen med hänsyn till framtida allergi hos barnet.

BARNETS KOST

Tidig exponering för komjolk anses kunna öka risken för komjölksallergi hos högriskbarn (spädbarn i familjer med åtminstone två familjemedlemmar med omfattande och behandlingskrävande allergisk sjukdom; inte enbart pollensnuva). Om de får komjolkshydrolysat vid behov av tillägg före fyra månaders ålder minskar risken för eksem och komjölksallergi, men risken för senare atopiska manifestationer tycks inte påverkas ⁽²⁸⁾.

Man har försökt skjuta upp allergiska manifestationer genom att undvika att ge vissa födoämnen under barnets första år. Detta har inte gett färre allergier. Introduktion av fast föda under samtidig amning vid 4-6 månaders ålder enligt gängse rekommendationer från BVC anses nu av vissa vara det bästa ur toleransutvecklingsynpunkt ⁽²⁹⁾.

PÄLSDJUR

Pälsdjur i hemmet innebär inte bara exponering för pälsdjursallergen, utan också ökad exponering för bakteriella produkter såsom endotoxiner. Här har vi således inte bara själva djuret att ta med i beräkningen utan också det faktum att hemmiljön blir mera smutsig. Detta anknyter till frågan om ”hygienhypotesen”, att vi skulle få mer allergier om vår uppväxtmiljö är alltför ren. Det är emellertid mycket vanskligt att förutsäga om pälsdjursinnehav är en riskfaktor för den enskilda individen. Barnets egna genetiska förutsättningar kommer att avgöra om barnet utvecklar tolerans eller allergi. Rådet blir således att familjen inte nödvändigtvis behöver göra sig av med pälsdjur innan barnet föds. Skulle barnet emellertid senare utveckla allergisk sjukdom relaterad till pälsdjur, så måste djuret försvinna och bostaden saneras noga från kvarvarande allergen.

Allergiska sjukdomar är mindre vanliga om man vuxit upp på en bondgård eller i ett antroposofiskt hem. Moderns exponering för stora mängder mikrober under graviditeten såsom på en lantgård med många djur, har visat sig minska risken för allergisk rinokonjunktivit och astma hos barnet. Man ser

en minskad IgE-produktion hos barnen i skolåldern, det vill säga man tycks få en långvarig effekt av prenatal exponering ⁽³⁰⁾. I den svenska delen av studien fick man inte detta resultat och man har spekulerat i om detta kan bero på en mindre intensitet i exponeringen för djur i Sverige. Vi har inte djurstall och boningshus sammanbyggda på det sätt som är vanligt i vissa andra länder i Europa. Den skyddande effekten av att modern bor på lantgård är större vid exponering under graviditet än under amning ⁽³¹⁾.

FUKT

Ventilationen i bostaden bör uppfylla gällande normer och fukt- och mögelskador bör åtgärdas för att minska risken för hosta och astmabesvär.

Den yttre miljön med luftföroreningar i form av hög partikelförekomst eller koloxid under graviditeten eller tidig uppväxt kan påverka barnets lungfunktion negativt och öka risken för sensibilisering mot utomhusallergen ^(32,33).



HUVUDBUDSKAP

- Var noga med att varna för tobaksrökning, och erbjud gärna rökavvänjning.
- Uppmana modern att amma. Det säkra rådet är att amning förebygger infektioner och astmaliknande besvär i livets början. Man bör emellertid avvakta med att uttala sig om samband mellan amning och allergi, eller samband med astmautveckling på lång sikt.
- Ge inte råd att den blivande modern ska utesluta eller inkludera några särskilda födoämnen, men håll samtidigt ett öga på den vetenskapliga utvecklingen på området.
- Eventuella risker med pälsdjursinnehav går inte att generalisera, förutsättningarna att bli allergisk eller tolerant är individuella.
- Barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi utarbetar och uppdaterar råd för förebyggande åtgärder mot astma och allergi som finns på www.barnallergisektionen.se



REFERENSER TILL KAPITEL 9, SID 104

KAPITEL 10

VÅRDNIVÅER

Björn Stållberg, Lars Gottberg, Mats Holmström och Carl-Fredrik Wahlgren

Astma, eksem och allergiska sjukdomar tillhör idag våra stora folksjukdomar. Primärvården utgör därför basen för diagnostik, behandling och uppföljning av dessa sjukdomar. Detta gäller också under graviditeten då majoriteten av patienterna kan skötas i primärvården. Det kan dock i vissa fall uppkomma frågeställningar som kräver nära samarbete med och även bedömning på specialistklinik. Vid svåra sjukdomstillstånd kan patienten behöva skötas helt på specialistklinik.

Avgörande för om omhändertagandet bör ske i primärvården eller på annan specialistmottagning är den behandlande allmänläkarens kunskap, erfarenhet och intresse för dessa sjukdomar. Även mottagningens resurser avseende till exempel utrednings- och uppföljningsmöjligheter, tillgång till astma/KOL-sjuksköterska samt läkarbemanning har betydelse. Lokala förutsättningar inom varje sjukvårdsområde, geografiska avstånd och tillgång till specialister inom ämnesområdet kommer också att vara en viktig faktor för val av vårdnivå. De synpunkter som ges nedan avseende vårdnivåer måste därför betraktas som rekommendationer och bör modifieras efter lokala förhållanden och behandlande läkares kunskap och erfarenhet.

VÅRDNIVÅER

I nedanstående tabeller avses med allmänläkare att läkaromhändertagandet sker i primärvården. Astma/KOL-sjuksköterskan i samverkan med patientens egen läkare i primärvården är en viktig resurs när omhändertagandet behöver intensifieras, särskilt för patienter med astma. Utredning av misstänkt astma eller andra allergiska besvär kan i de flesta fall ske i primärvården. Det är givetvis särskilt viktigt att dessa patienter får en korrekt diagnos och behandling samt en bra uppföljning enligt gängse rekommendationer.

För den gravida kvinna med astma, eksem och andra allergiska besvär har MVC också ett stort ansvar vad gäller bedömning och hänvisning till lämplig

vårdnivå. MVC bör alltid rekommendera att patienter med astma kontakter sin behandlande läkare för bedömning av behovet av extra kontrollbesök. Detta gäller särskilt patienter med aktuella astmasymtom eller de som behandlas med inhalationssteroider regelbundet, alternativt i perioder.

Förekomst av flera samtidiga allergiska sjukdomar hos den enskilda patienten har också betydelse för val av vårdnivå och vid svårare multialleri finns en klar anledning för remiss till allergolog. Utredning av misstänkt anafylaxi hos gravida bör alltid ske hos allergolog eller annan särskilt allergikunnig läkare.

Vid komplicerad födoämnesöverkänslighet och oklarhet kring diagnos bör man överväga specialistremiss och även remiss till allergikunnig dietist för att säkerställa adekvat nutrition.

För mer utförlig bakgrundstext om respektive sjukdomsgrupp hänvisas till respektive kapitel.

VÅRDNIVÅER VID ASTMA

Astma är ett vanligt tillstånd även under graviditet. De grundläggande målen är att nå optimal astmakontroll, att bibehålla normal lungfunktion, att förhindra exacerbationer och att förebygga komplikationer hos modern och fostret. För att lyckas är det nödvändigt att ställa rätt diagnos redan tidigt under graviditeten, sätta in adekvat medicinering, ge omsorgsfull information och följa förloppet noggrant. Detta kräver ett nära samarbete mellan patient, familjeläkare, specialistläkare, barnmorskor och all annan sjukvårdspersonal som kommer i kontakt med patienten. Primärvården är den naturliga kontakten för de flesta patienter med astma och det gäller även under graviditet. Bäst sker detta i form av de särskilda astma/KOL-mottagningar som finns på många håll i primärvården och enligt de rekommendationer som tagits fram av SFAMs nätverk för astma- och allergiintresserade allmänläkare och ASTA⁽¹⁾.

Tillstånd som kan medföra kontakt och remittering till allergolog/lungläkare är framför allt när astman inte är välkontrollerad trots adekvat medicinering, vid upprepade exacerbationer, när det är aktuellt med regelbunden behandling med perorala steroider och vid osäkerhet om orsaken till patientens andningsbesvär. Se närmare i tabell 1.

För ytterligare information och referenser se kapitel 2 och 3.

Tabell 1. Vårdnivåer vid astma.

RÅDGIVNING FRÅN T.EX. SJKSKÖTER- SKA/MVC /APOTEK	ALLMÄN- LÄKARE	ÖVERVÄG SPECIALIST- REMISS TILL ALLERGOLOG /LUNGLÄKARE	ALLERGOLOG/ LUNGLÄKARE
<p>Patienter med enbart bronk-dilaterare som vid behovsmedi-cinering.</p> <p>Patienter med återkommande astmasymtom eller inhalations-steroid behand-ling hänvisas till behandlande läkare.</p>	<p>Diagnostik av astma.</p> <p>Underhålls-behandling på steg 1-3.</p> <p>Patienter välkontrollerade på steg 4.</p> <p>Akutbehandling av exacerbatio-ner.</p>	<p>Otillräcklig astmakontroll trots behandling på steg 3.</p> <p>Där nyinsättning av Singulair övervägs.</p>	<p>Upprepade exacerbationer.</p> <p>Otillräcklig astmakontroll trots behandling på steg 4.</p> <p>Vid regelbunden behandling med perorala steroider.</p> <p>Osäkerhet om diagnos och/eller medicinering.</p> <p>Pågående immunterapi.</p> <p>Misstanke om yrkesutlöst astma.</p> <p>Andra komplice-rande sjukdoms-tillstånd.</p>

Steg 1–4. Se figur 1, kapitel 2, sidan 14.

VÅRDNIVÅER VID RINIT

Nästäppa är vanligt i samband med graviditet även om inte samtidig allergi föreligger. Eftersom mer än 20 procent av gravida kvinnor har så kallad graviditetsrinit och nästan lika många har allergisk rinit utgör gruppen en stor volym i sjukvården. En absolut majoritet av dessa fall kan och skall handläggas inom primärvården.

Behandlingsprinciper vid allergisk rinit ska följa de vårdprogram som gäller tillståndet oavsett om graviditet föreligger. Det finns inga vetenskapliga skäl att avstå från aktiv farmakologisk terapi på samma indikationer och med samma preparatgrupper som används vid allergisk rinit utanför graviditet. Framgångsrik behandling kräver korrekt diagnostik, vilket omfattar undersökning av näsan efter avsvällning. Eftersom astma och allergisk rinit ofta förekommer samtidigt är kunskap om hela luftvägen av stort värde vilket utgör ett ytterligare skäl till att primärvården är den naturliga vårdnivån. Samtidig behandling av hela luftvägen (näsa och lungor) är av stort värde för det totala behandlingsresultatet.

Remiss till ÖNH-läkare kan vara indicerat vid terapivikt, oklarhet i diagnostik, vid ensidiga besvär eller långdragen bakteriell rinosinuit. Se närmare i tabell 2. Graviditet innebär också en ökad risk för näsdroppsmisbruk och aggravering av snarkning/sömnapné vilket kan föranleda diskussion med specialinriktad vårdenhet.

För ytterligare information och referenser se kapitel 4.

Tabell 2. Vårdnivåer vid rinit.

RÅDGIVNING FRÅN T.EX. SJKSKÖTERSKA/ MVC/APOTEK	ALLMÄN- LÄKARE	ÖVERVÄG SPECIALIST- REMISS	ALLERGOLOG/ ÖNH- SPECIALIST
<p>Patienter som enbart behandlas med receptfria nasala steroider och/eller receptfria antihistaminer.</p>	<p>Symtom trots behandling med receptfria nasala steroider och receptfria antihistaminer.</p> <p>Tveksamhet från patienten angående receptfri medicinering.</p> <p>Graviditetsrinit.</p> <p>Risk för ”näsdropsmissbruk”.</p> <p>Oro hos patienten.</p>	<p>Svår graviditetsrinit.</p> <p>Svårt ”näsdropsmissbruk”.</p> <p>Ensidig nästäppa.</p>	<p>Svåra rinitssymtom trots behandling med nasala steroider i högdos och antihistamin.</p> <p>Sömnapné under graviditet.</p> <p>Återkommande bakteriell rinosinuit.</p>

VÅRDNIVÅER VID EKSEM

Prevalensen och incidensen av eksem under graviditet är bristfälligt studerad. Eftersom det rör sig om en folksjukdom kan man utgå från att många gravida har pågående eksem och därför söker hjälp. Flertalet kommer att kunna skötas genom rådgivning via till exempel apotek eller sjuksköterska eller genom besök hos allmänläkare. Systembehandling av eksem hos gravida bör skötas av hudläkare i samråd med förlossningsläkare och bör noggrant dokumenteras för att möjliggöra senare systematiska uppföljningar.

Tabell 3 sammanfattar vilka insatser olika vårdnivåer bör erbjuda gravida med eksem. För ytterligare information och referenser se kapitel 5.

Tabell 3. Vårdnivåer vid eksem.

RÅDGIVNING FRÅN T.EX. SJKSKÖTER- SKA/MVC/ APOTEK	ALLMÄN- LÄKARE	ÖVERVÄG SPECIALISTREMISS	HUDLÄKARE
<p>Patienter med lindrigt eksem, lokalbehandlat med hydrokortison (grupp I) samt mjukgörare (medel mot torr hud).</p>	<p>Patienter med okomplicerat eksem, lokalbehandlat med grupp I–III-glukokortikoider.</p> <p>Eksem med bakteriell sekundärinfektion.</p>	<p>Återkommande behov av lokalbehandling med grupp III-glukokortikoider eller starkare på större hudområden.</p> <p>Behov av lokalbehandling med calcineurinhämmare över större hudytor.</p> <p>Eczema herpeticum.</p> <p>Kraftig eksemförsämring av oklar genes.</p>	<p>Svårt eller utbredd eksem trots adekvat lokalbehandling.</p> <p>Behov av ljusbehandling.</p> <p>Behov av antiinflammatorisk systembehandling.</p>



KAPITEL 11

KLASSIFICERING AV LÄKEMEDEL I SAMBAND MED GRAVIDITET

Mats Nilsson och Lennart Dencker

Läkemedel delas in i kategorier utifrån risker med användning i samband med graviditet. De senaste decennierna har förutsättningarna för en enhetlig klassificering förändrats. Idag kan exempelvis originalläkemedel och dess ”kopior” (generika) vara klassificerade i olika kategorier trots att de innehåller samma aktiva substans. Detta betyder i själva verket inte att originalläkemedlet skulle utgöra en större risk än dess generikum (eller vice versa) i samband med graviditet. Skillnaden i klassificering har istället sin orsak i det regelverk som tillämpas i Sverige sedan inträdet i EU.

Detta kapitel syftar framför allt till att förklara hur det kan komma sig att läkemedel som anses ”utbytbara”, ändå skiljer sig åt vad gäller information om risker med användning av läkemedlet i samband med graviditet. En avsikt är också att beskriva vad som praktiskt gjorts/görs för att förändra situationen. En detaljerad beskrivning av klassificeringssystemet finns i kapitlet Läkemedel i samband med graviditet och amning i senaste utgåvan av boken FASS (Farmaceutiska specialiteter i Sverige). Informationen finns också att få på www.fass.se.

LÄKEMEDELSFÖRETAGEN ANSVARAR FÖR KLASSIFICERINGEN

Ansvaret för klassificeringen har sedan systemet introducerades legat på läkemedelsföretagen och uppgiften sköttes initialt av FASS-redaktionen på LIF, tillsammans med en medicinsk expertgrupp knuten till LIF. Myndigheternas roll i sammanhanget har alltså inte i första hand varit att klassificera läkemedlen utan har istället varit att granska innehållet i FASS-texterna. Fram till EU-inträdet 1995 gjordes detta som ett samarbete mellan Läkemedelsverket och LIF ⁽¹⁾.

Efter EU-inträdet förändrades regelverket rörande godkännandet av läkemedel i Sverige. Läkemedelsverket upphörde i och med detta att granska FASS-texternas innehåll. Detta arbete gjordes endast av redaktionen på LIF

fram till 2004 då även deras granskningsverksamhet lades ned ⁽²⁾. Från och med 1 januari 2004 ansvarar de enskilda företagen helt och håller för innehållet i FASS-texten, vilket inkluderar klassificeringen av läkemedlet utifrån klassificeringssystemet som fortfarande praktiseras ⁽¹⁾.

EU VÅLLAR PROBLEM VID KLASSIFICERINGEN

I och med inträdet i EU upphörde FASS-texten att vara det officiella dokumentet. Den ersattes av en så kallad produktresumé (eng. summary of product characteristics, SPC) och bipacksedel (som följer med i läkemedelsförpackningen). Dessa två är idag de juridiska dokumenten som granskas och godkänns av Läkemedelsverket.

Proceduren genom vilken läkemedel godkänns har också förändrats efter EU-inträdet. Fram till 1998 var det möjligt att ansöka om ett godkännande hos respektive läkemedelsmyndighet i varje enskilt land inom EU (det vill säga samma tillvägagångssätt som gällde i Sverige före EU-inträdet). Sedan 1998 godkänns nya originalläkemedel istället via två olika procedurer – den *centrala* och den *ömsesidiga*. I den centrala proceduren ger ett godkännande av EU-kommissionen rätten till försäljning av läkemedlet i hela EU. Genom den ömsediga proceduren utreder först ett medlemsland (så kallat referensland) det nya läkemedlet. Efter ett godkännande tar sedan övriga länder ställning till referenslandets utredning, om läkemedelsföretaget begär att få läkemedlet registrerat i det landet. Det som är viktigt i sammanhanget med klassificering av läkemedel i samband med graviditet är att båda procedurerna ovan resulterar i en produktresumé och bipacksedel som är identisk i alla medlemsländer där läkemedlet blir godkänt ⁽³⁾.

För att få ett godkännande för generika tillämpas den ömsesidiga proceduren. En väsentlig skillnad från den ömsesidiga proceduren av originalläkemedel är att i fallet med generika kan resultatet istället bli olika produktresuméer för de enskilda preparaten.

När exempelvis tillverkare A ansöker om ett godkännande via referensland X så kommer produktresumén att spegla originalläkemedlet i referensland X. Den slutliga informationen i produktresumén fastslås sedan i förhandlingar mellan berörda länders myndigheter, vilket blir en jämkning av de olika produktresuméerna för originalpreparaten i respektive land. När nästa tillverkare, B, istället väljer land Y som referensland för sitt generikum, så kan det slutliga innehållet i produktresumén för generikum B skilja sig från generikum A då referensland och övriga berörda länder inte är de samma ⁽³⁾.

Följden av den ömsediga proceduren gällande generika kan således bli att läkemedel med olika produktresuméer introduceras på den svenska marknaden ⁽⁴⁾.

Om innehållet i produktresuméerna skiljer sig åt gällande graviditet kan det resultera i olika klassificeringar i FASS. Enligt regelverk får nämligen inte de delar i FASS-texten som har sin motsvarighet i produktresumén avvika från produktresumén. I praktiken skapas FASS-texten av ansvariga läkemedelsföretag genom att produktresumén laddas upp av företaget till FASS-databas, varefter de avsnitt från produktresumén som ska ingå i FASS-texten kopieras in maskinellt. Därefter lägger företagen till så kallad FASS-specifik information, som exempelvis graviditetskategori ⁽²⁾.

Säg att graviditetstexten för generikum A lyder; ”Inga kända risker i samband med graviditet”, och utifrån denna görs en placering i kategori A enligt klassificeringssystemet. Om graviditetstexten för generikum B istället lyder; ”Data från behandling av gravida kvinnor saknas. Djurstudier saknas vad gäller effekt på fosterutveckling”, varför en placering görs i kategori B:2 enligt klassificeringssystemet. På grund av gällande regelverk kan således två läkemedel innehållande samma aktiva substans klassificeras i olika kategorier. Hur ska man då veta vilken av produktresuméerna som ger den ”sanna” informationen?

PROBLEMET ÄR DELVIS ÖVERGÅENDE

På Läkemedelsverket är man medveten om problemet och har inom EU drivit frågan och förslagit olika lösningar. Ett förslag har varit att informationen i produktresumén är en nationell angelägenhet. Läkemedelsmyndigheten i varje enskilt land skulle då se till att texterna för originalläkemedel och generika stämmer överens. Ett annat förslag från Läkemedelsverket är att endast godkänna generika med en produktresumé som är identisk med den som finns godkänd i Sverige för originalläkemedlet.

Det första förslaget är emellertid inte förenligt med gällande europeisk lagstiftning och det andra förslaget skulle innebära färre generika på marknaden, vilket därmed minskar konkurrensen.

Ett tredje förslag från Läkemedelsverket har varit att de medlemsstater som godkänt ett originalläkemedel enas om en och samma produktresumé, en så kallad harmonisering, innan generika för detta läkemedel godkänns ⁽³⁾. På så vis skulle alla generika till originalläkemedlet få samma innehåll i produktresumén. En harmonisering för att fastställa standardtexter för några

utvalda läkemedel pågår. Arbetet med att skapa enhetliga texter är dock tidskrävande⁽⁵⁾. Läkemedelsverket menar att problemet med olika innehåll i produktresuméer är övergående och delvis kommer att försvinna. Eftersom alla originalläkemedel godkända efter 1998 har godkänts via den centrala eller den ömsesidiga proceduren, har de en gemensam produktresumé (se ovan). Generika till dessa originalläkemedel kommer därför ha samma innehåll när de godkänns och introduceras efter att patentet för originalläkemedlet slutat gälla. Efter 2008 förväntas problemet med skillnader i information att minska men problemet kommer dock att kvarstå för generika till äldre originalläkemedel⁽³⁾.

FORTLÖPANDE FÖRÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

Godkännande för försäljning av ett läkemedel gäller i fem år och måste sedan förnyas. Anledningen till detta är att när läkemedlet väl börjar användas så ökar erfarenheten av exempelvis negativa effekter (som biverkningar), effekter som inte upptäcks under tiden som den kliniska prövningen pågår⁽⁶⁾. Det är också möjligt att när läkemedlet introducerats på marknaden kommer andra grupper av människor att exponeras för läkemedlet än de som ingick i den kliniska prövningen – en sådan ”ny” grupp av exponerade är kvinnor i fertil ålder.

Av etiska (och juridiska) skäl är det ytterst ovanligt att gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder deltar i kliniska läkemedelsprövningar. Erfarenheter av läkemedelseffekter under graviditeten är därför något som vanligtvis uppkommer först efter att läkemedlet funnits en tid på marknaden. Uppfattningen om risker med användningen av ett läkemedel i samband med graviditeten ändras alltså över tid. Klassificeringen av ett läkemedel kan exempelvis ändras från Kategori B:1 till Kategori A ifall den ökade erfarenheten inte har visat på några risker för skadliga effekter på graviditeten. Eller motsatsen, det vill säga en mer riskfylld bedömning av läkemedlet i samband med graviditet.

Att en fortlöpande förändring av produktresumén sker under ett läkemedels ”livstid” är därför självklart. Emellertid är det inte lika självklart att en förändring sker simultant för originalläkemedel och dess generika. Idag sker inte detta automatiskt varför perioder av skillnader i produktresuméer (och därmed klassificering) kan uppstå även mellan originalläkemedel godkända efter 1998 och generika till dessa.

ANDRA KÄLLOR

Vad ska man då göra om informationen skiljer sig åt mellan olika läkemedel? Läkemedelsverkets råd är att titta på motsvarande avsnitt för originalläkemedlet ⁽⁵⁾. Läkemedelsverket framhåller att det trots skillnader i information inte föreligger några medicinska risker. Läkemedelsverket säger sig säkerställa att ett nytt generikum är likvärdigt originalet och att produktresumén inte är missledande. Det finns dock exempel på att så inte alltid är fallet när det handlar om information om läkemedlet i samband med graviditet (se fallet ovan med generika A och B ovan där det ena läkemedlet placeras i Kategori A och det andra läkemedlet placeras i Kategori B:2). Att risken är densamma för generika kan tyckas som självklar då dessa innehåller samma aktiva substans. Men det är olyckligt att informationen kan skilja sig åt så mycket, speciellt som det kan finnas en stark oro och rädsla hos kvinnor att barnet ska ta skada under graviditeten.

Utifrån det som beskrivits ovan kan det därför finnas ett behov att söka information i andra källor än FASS om man vill få en generell uppfattning om enskilda läkemedelsgrupper/-klasser och deras effekt på graviditeten. För att nämna några alternativ rekommenderas ett besök på www.janusinfo.se som drivs av Stockholms Läns Landsting. Informationen på sidan är till stor del hämtad från det svenska Medicinska födelseregistret, i vilket data från exponering av gravida kvinnor har insamlats prospektivt. Det kan också vara av intresse att titta närmare på *Drugs in Pregnancy and Lactation*, vilken innehåller information om effekter på människa och i djurstudier för över 1 000 läkemedelssubstanser ⁽⁷⁾.



HUVUDBUDSKAP

- Från 2004 ligger ansvaret för FASS-texten helt på läkemedelsbolagen. Detta omfattar även klassificering i samband med graviditet.
- Enbart produktresumén och bipacksedlarnas innehåll granskas och godkänns av läkemedelsverket i referenslandet inom EU där läkemedlet först godkändes.
- Denna produktresumé och bipacksedel är därefter identisk i alla EUs medlemsländer där läkemedlet blir godkänt.
- Eftersom generiska preparat kan godkännas i olika referensländer kan även produktresumén och bipacksedeln variera mellan olika preparat med samma substans.
- Det arbetas inom EU för en harmonisering så att alla preparat med samma substans ska få samma rekommendation.
- Bra, kompletterande information kan fås på www.janusinfo.se.



REFERENSER TILL KAPITEL 11, SID 108

REFERENSGRUPPER OCH REFERENSER

KAPITEL 1: ASTMA – VAD KAN HÄNDA UNDER GRAVIDITETEN?

Referensgrupp

Monica Arvidsson, överläkare

Astma- och Allergimottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Agneta Blanck Olerup, docent, överläkare

Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Gunilla Hedlin, professor, verksamhetschef

Astrid Lindgrens barnsjukhus och Centrum för allergiforskning,
Karolinska Institutet

Magnus Wickman, professor, överläkare

Sachsska Barnsjukhuset, Institutionen för miljömedicin,
Karolinska Institutet

Referenser

1. Ekerljung L, Andersson Å, Rönmark E, Larsson K, Lundbäck B. *No further increase in prevalence of respiratory symptoms 1996–2007 in Stockholm*. Eur Respir J. 2008; 32, Suppl: 351s (Abstract P2043, ERS 2008).
2. Lundbäck B, Hedman L, Sundberg S, Bjerg-Bäcklund A, Lindberg A, Nyström L, Rönmark E. *Decreased prevalence of respiratory symptoms in northern Sweden parallels to decrease in smoking – a report from the OLIN studies*. Eur Respir J. 2007; 30, Suppl 51: 231s (Abstract 1407, ERS 2007).
3. Gottvall K. Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen. *Personligt meddelande*.
4. Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. *The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms*. Immunol Allergy Clin North Am. 2006; 26: 29-62. Review.
5. Dombrowski MP. *Asthma and pregnancy*. Obstet Gynecol. 2006; 108: 667-81. Review.
6. Kelsen SG. *Asthma and pregnancy*. J Allergy Clin Immunol. 2003; 112: 268-70. Review.

7. Juniper EF, Daniel EE, Roberts RS, Kline PA, Hargreave FE, Newhouse MT. *Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study.* Am Rev Respir Dis. 1989; 140: 924-31.
8. de Swiet M. *Diseases of the respiratory system.* Medical disorders in obstetric practice, fourth edition 2002.
9. Alaily AB, Carrol KB. *Pulmonary ventilation in pregnancy.* Br J Obstet Gynaecol. 1978; 85: 518-24.
10. Rey E, Boulet LP. *Asthma in pregnancy.* BMJ. 2007; 334: 582-5. Review.
11. Gluck JC, Gluck PA. *The effect of pregnancy on the course of asthma.* Immunol Allergy Clin North Am. 2006; 26: 63-80. Review.
12. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, Newman RB, Hauth JC, Lindheimer M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Miodovnik M, Wapner RJ, Paul RH, Varner MW, O'Sullivan MJ, Thurnau GR, Conway D, McNellis D. *Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification.* J Allergy Clin Immunol. 2003; 112: 283-8.
13. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. *Severe asthma exacerbations during pregnancy.* Obstet Gynecol. 2005; 106: 1046-54.
14. Mihrshahi S, Belousova E, Marks GB, Peat JK; Childhood Asthma Prevention Team. *Pregnancy and birth outcomes in families with asthma.* J Asthma. 2003; 40: 181-7.
15. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. *Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes.* Thorax. 2006; 61: 169-76. Review.
16. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. *Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies.* Obstet Gynecol. 2003; 102: 739-52.
17. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. *Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia.* Obstet Gynecol. 2004; 104: 585-93.
18. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. *Acute asthma during pregnancy.* Thorax. 1996; 51: 411-4.
19. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, Blais L. *Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study.* BMJ. 2005; 330: 230.
20. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, Newman RB, Rouse DJ, Lindheimer M, Miodovnik M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Wapner RJ, Paul RH, O'Sullivan MJ, Varner MW, Thurnau GR, Conway DL; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma.* Am J Obstet Gynecol. 2006; 194: 120-6.

21. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, Newman RB, Hauth JC, Lindheimer M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Miodovnik M, Wapner RJ, Paul RH, Varner MW, O'Sullivan MJ, Thurnau GR, Conway DL; Maternal-Fetal Medicine Units Network, The National Institute of Child Health and Development; The National Heart, Lung and Blood Institute. *The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes*. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 1040-5.
22. Källén B, Rydhstroem H, Åberg A. *Asthma during pregnancy – a population based study*. Eur J Epidemiol. 2000; 16: 167-71.
23. Källén B, Otterblad Olausson P. *Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 1. Maternal characteristics, pregnancy and delivery complications*. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 363-73.
24. Källén B, Otterblad Olausson P. *Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations*. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 375-81.
25. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, Newman RB, McNellis D, Hauth JC, Lindheimer M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Miodovnik M, Wapner RJ, Paul RH, Varner MW, O'Sullivan MJ, Thurnau GR, Conway DL; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Asthma during pregnancy*. Obstet Gynecol. 2004; 103: 5-12.
26. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, West J, Hubbard RB. *A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma*. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 991-7.
27. Norjavaara E, de Verdier MG. *Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide*. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 736-42.

KAPITEL 2: UNDERHÅLLSBEHANDLING AV ASTMA

Referensgrupp

Leif Bjermer, professor, överläkare
VO Lung- och Allergisjukdomar, HLD, Universitetssjukhuset i Lund

Inger Dahlén, överläkare
Lungkliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala

Christer Janson, professor, överläkare
Lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala

Björn Stållberg, distriktsläkare
Trosa Vårdcentral

Referenser

1. Cockcroft DW. *Treatment of asthma during pregnancy*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:213-214.
2. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. *Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:137-43.
3. NAEPP Expert Panel Report. *Managing Asthma During Pregnancy. Recommendations for Pharmacologic Treatment – 2004 Update*. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:34-46.
4. GINA Report. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Updated December 2008. www.ginasthma.org
5. *British Guideline on the Management of Asthma*. British Thoracic Society. Revised edition May 2008. www.sign.ac.uk
6. Kircher S, Schatz M, Long L. *Variables affecting asthma course during pregnancy*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89:463-466.
7. *Farmakologisk behandling av astma*. Läkemedelsverket 2007. www.lakemedelsverket.se
8. Schatz M, Leibman C. *Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:234-238.
9. Cockcroft DW. *Treatment of asthma during pregnancy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:213-214.
10. Schatz M, Dombrowski MP, Wise P o a. *Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification*. J Allergy Clin Immunol 2003;112:283-288.

11. *Läkemedel och fosterskador. Läkemedel och amning*. Janusinfo. Stockholms läns landsting. www.janusinfo.org
12. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. *Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life*. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 755-60.
13. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius G, Åberg N, Wennergren G. *Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing*. *Pediatrics*. 2008; 121: 697-702.
14. Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. *Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema*. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 657-61.
15. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius G, Åberg N, Goksör E, Wennergren G. *Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants*. *Arch Dis Child*. 2009;94:11-15.
16. Dombrowski MP. *Asthma and pregnancy*. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 667-81. Review.
17. Powrie RO, Larson L, Miller M. *Managing asthma in expectant mothers*. *Treat Respir Med*. 2006; 5: 1-10.
18. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. *Asthma and pregnancy*. *Thorax* 1988;43:12-18.
19. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, Gibson JE, Hubbard RB. *Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: A United Kingdom population-based study*. *Thorax*. 2008;63:981-7.
20. Källén B, Rydhstroem H, Åberg A. *Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy*. *Obstet Gynecol*. 1999;93:392-395.
21. Norjavaara E, de Verdier MG. *Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide*. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:736-742.

KAPITEL 3: BEHANDLING AV SVÅR ASTMA OCH AKUTA ASTMAFÖRSÄMRINGAR

Referensgrupp

Gunnar Bylin, docent, f.d. överläkare
Lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Inger Dahlén, överläkare
Lungkliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala

Christer Janson, professor, överläkare,
Lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala

Karin Pettersson, överläkare
Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Referenser

1. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. *Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes*. Thorax 2006;61(2):169-76.
2. Sims CD, Chamberlain GV, de Swiet M. *Lung function tests in bronchial asthma during and after pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol 1976;83(6):434-7.
3. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W et al. *Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma*. Am J Obstet Gynecol 2006;194(1):120-6.
4. Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, Wu P, Cooper WO, Gebretsadik T et al. *Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes*. J Allergy Clin Immunol 2007;120(3):625-30.
5. Blais L, Forget A. *Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women*. J Allergy Clin Immunol 2008;121(6):1379-84 1384.E1.
6. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L et al. *Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: A United Kingdom population-based study*. Thorax 2008.
7. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. *Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101(2):137-43.

8. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. *Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2006;367(9526):1913-9.
9. Homar V, Grosek S, Battelino T. *High-Dose Methylprednisolone in a Pregnant Woman with Crohn's Disease and Adrenal Suppression in Her Newborn*. *Neonatology* 2008;94(4).
10. van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, Franx A, Bruinse HW. *The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome*. *Placenta* 2005;26(10):842-5.
11. Powrie RO, Larson L, Miller M. *Managing asthma in expectant mothers*. *Treat Respir Med* 2006;5(1):1-10.
12. Redman CW, Sargent IL. *Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View*. *Placenta* 2009;(ahead of print)
13. Ream M, Ray AM, Chandra R, Chikaraishi DM. *Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295(2):R583-95.
14. West JB. *Respiratory Physiology: The essentials*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
15. Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. *Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus*. *Chest* 2000;117(1):137-41.
16. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W et al. *The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(6):1040-5.
17. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W et al. *Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):737-44.
18. Carter BL, Driscoll CE, Smith GD. *Theophylline clearance during pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1986;68(4):555-9.
19. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O et al. *Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(10):696-701.
20. Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. *Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study*. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1406-13.
21. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Nørgård B, Sørensen HT. *Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(1):73-81.
22. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, Kessell CG, Clifton VL. *Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy*. *Eur Respir J* 2005;26(3):435-41.

KAPITEL 4: BEHANDLING AV ALLERGISK RINIT

Referensgrupp

Lars Olaf Cardell, professor
Öron-näsa-halskliniken och Allergicentrum
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Lars Lundblad, docent, överläkare
Öron-näsa-halskliniken och Allergicentrum
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Mats Nilsson, leg.apotekare, doktorand
Institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Avdelningen för toxikologi
Uppsala universitet

Referenser

1. Sahota PK, Jain SS, Dhand R. *Sleep disorders in pregnancy*. Curr Opin Pulm Med 2003; 9; 477-83.
2. Izci B, Martin SE, Dundas KC, Liston WA, Calder AA, Douglas NJ. *Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women*. Sleep Med 2005; 6(2); 163-9.
3. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. *Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy*. Sleep 2005; 28(10); 299-305.
4. Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. *Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in pre-eclampsia*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(1); 252-7.
5. Ellegård E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. *The incidence of pregnancy rhinitis*. Gynecol Obstetric Investig 2000; 49(2); 98-101.
6. Wolstenholme CR, Philpott CM, Oloto EJ, Murty GE. *Does the use of combined oral contraceptive pill cause changes in the nasal physiology in young women?* Am J Rhinol 2006; 20; 238-40.
7. Haeggström A, Östberg B; Stierna P, Graf P, Hallen H. *Nasal mucosal swelling and reactivity during a menstrual cycle*. ORL 2000; 62; 39-42.
8. Ellegård E, Oscarsson J, Bougoussa M, Iigout A, Hennen G, Edén S, Karlsson G. *Serum levels of placental growth hormone is raised in pregnancy rhinitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124; 439-43.
9. Ellegård E, Karlsson G. *IgE-mediated reactions and hyperreactivity in pregnancy rhinitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125; 1121-5.

10. Udaka T, Suzuki H, Fujimura T, Hiraki N, Shiomori T, Kitamura T, Ueda N, Inaba T, Fujino Y. *Relationships between nasal obstruction, observed apnea, and daytime sleepiness*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 137; 669-73.
11. Ellegård EK, Hellgren M, Karlsson NG. *Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis*. Clin Otolaryngol 2001; 26; 394-400.
12. Toll K, Graf P. *Phenylpropanolamine's decongestive effect on the nasal mucosa of pregnant women with nasal stuffiness*. Rhinology 2006; 44; 274-8.
13. Källén B. *Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002; 11; 146-52.
14. NAEPP Expert panel report. *Managing asthma during pregnancy. Recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update*. J Allergy Clin Immunol 2005; 115; 34-46.
15. Källén B, Rydström H, Åberg A. *Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy*. Obstet Gynecol 1999; 93; 392-5.
16. Norjavaara, de Verdier MG. *Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2 968 pregnant women exposed to budesonide*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111; 736-742.
17. GINA *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* 2006. www.ginasthma.org
18. ARIA. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. www.wheiar.org

KAPITEL 5: BEHANDLING AV EKSEM

Referensgrupp

Chris Anderson, professor, klinikchef
Allergicentrum, Universitetssjukhuset i Linköping

Peter Odebäck, distriktsläkare
Capio, Citykliniken Haga, Örebro

Victoria Strand, överläkare, verksamhetschef
Asthma & Allergimottagningen vid S:t Görans sjukhus

Sonja Werner, överläkare
VO Lung- och Allergisjukdomar, HLD, Universitetssjukhuset i Lund

Referenser

- 1–4. Referenserna har utgått.
5. Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, Seed PT, Black MM. *A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles.* Br J Dermatol 1999 Jul;141(1):71-81.
6. Ambros-Rudolph CM, Mullegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. *The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients.* J Am Acad Dermatol 2006 Mar;54(3):395-404.
7. Kemmett D, Tidman MJ. *The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis.* Br J Dermatol 1991 Jul;125(1):59-61.
8. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. *Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia.* Clin Exp Immunol 1999 Sep;117(3):550-5.
9. Leung DY. *Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases.* J Allergy Clin Immunol 1995 Sep;96(3):302-18; quiz 19.
10. Chen L, Martinez O, Overbergh L, Mathieu C, Prabhakar BS, Chan LS. *Early up-regulation of Th2 cytokines and late surge of Th1 cytokines in an atopic dermatitis model.* Clin Exp Immunol 2004 Dec;138(3):375-87.
11. Seeger JD, Lanza LL, West WA, Fernandez C, Rivero E. *Pregnancy and pregnancy outcome among women with inflammatory skin diseases.* Dermatology 2007;214(1):32-9.

12. Tata LJ, Hubbard RB, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. *Fertility rates in women with asthma, eczema, and hay fever: a general population-based cohort study.* *Am J Epidemiol* 2007 May 1;165(9):1023-30.
13. *Behandling av atopiskt eksem – behandlingsrekommendation.* Information från Läkemedelsverket 2005;16(2):16-22.
14. www.fass.se
15. Fraser FC, Fainstat TD. *Production of congenital defects in the off-spring of pregnant mice treated with cortisone; progress report.* *Pediatrics* 1951 Oct;8(4):527-33.
16. Pinsky L, Digeorge AM. *Cleft Palate in the Mouse: A Teratogenic Index of Glucocorticoid Potency.* *Science* 1965 Jan 22;147:402-3.
17. Walker BE. *Induction of cleft palate in rabbits by several glucocorticoids.* *Proc Soc Exp Biol Med* 1967 Aug-Sep;125(4):1281-4.
18. Walker BE. *Induction of cleft palate in rats with antiinflammatory drugs.* *Teratology* 1971 Feb;4(1):39-42.
19. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. *First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts.* *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003 Dec;67(12):968-70.
20. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. *Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study.* *Reprod Toxicol* 2004 Jan-Feb;18(1):93-101.
21. Czeizel AE, Rockenbauer M. *Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids.* *Teratology* 1997 Nov;56(5):335-40.
22. Langley RG, Luger TA, Cork MJ, Schneider D, Paul C. *An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1percent: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance.* *Dermatology* 2007;215 Suppl 1:27-44.
23. Rustin MH. *The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review.* *Br J Dermatol* 2007 Nov;157(5):861-73.
24. Krueger GG, Eichenfield L, Goodman JJ, Krafchik BR, Carlin CS, Pang ML, et al. *Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis.* *J Drugs Dermatol* 2007 Feb;6(2):185-93.
25. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. *Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation.* *Drugs* 2003;63(12):1247-97.
26. Jain AB, Reyes J, Marcos A, Mazariegos G, Egtesad B, Fontes PA, et al. *Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years.* *Transplantation* 2003 Sep 15;76(5):827-32.
27. Grimer M. *The CARI guidelines. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: pregnancy, lactation and calcineurin inhibitors.* *Nephrology (Carlton)* 2007 Feb;12 Suppl 1:S98-S105.
28. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. *Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients.* *Liver Transpl* 2006 Jul;12(7):1138-43.

29. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. *Eczema in pregnancy*. *Bmj* 2007 Jul 21;335(7611):152-4.
30. Tauscher AE, Fleischer AB, Jr., Phelps KC, Feldman SR. *Psoriasis and pregnancy*. *J Cutan Med Surg* 2002 Nov-Dec;6(6):561-70.
31. Ferguson JE, Chalmers RJ, Rowlands DJ. *Reversible dilated cardiomyopathy following treatment of atopic eczema with Chinese herbal medicine*. *Br J Dermatol* 1997 Apr;136(4):592-3.
32. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. *Systematic review of treatments for atopic eczema*. *Health Technol Assess* 2000;4(37):1-191.
33. *Antibiotikabehandling under graviditet – behandlingsrekommendation*. Information från Läkemiddelsverket 2006;17(3):12-5.
34. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. *Is erythromycin therapy teratogenic in humans?* *Reprod Toxicol* 2005 Jul-Aug;20(2):209-14.
35. Sauerbrei A, Wutzler P. *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy*. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007 Jun;196(2):89-94.
36. DiCarlo A, Amon E, Gardner M, Barr S, Ott K. *Eczema herpeticum in pregnancy and neonatal herpes infection*. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 2):455-7.
37. Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. *Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review*. *Acta Derm Venereol* 2007;87(2):100-11.
38. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, et al. *Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007 Oct;79(10):696-701.
39. Chapa JB, Hibbard JU, Weber EM, Abramowicz JS, Verp MS. *Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy*. *Obstet Gynecol* 2003 May;101(5 Pt 2):1104-7.
40. Midelfart K, Stenvold SE, Volden G. *Combined UVB and UVA phototherapy of atopic eczema*. *Dermatologica* 1985;171(2):95-8.
41. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. *Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2001 Jun 23;357(9273):2012-6.
42. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM, DeLeo VA. *Phototherapy of atopic dermatitis*. *Clin Dermatol* 2003 May-Jun;21(3):241-8.
43. Spuls PI, Bossuyt PM, van Everdingen JJ, Witkamp L, Bos JD. *The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque form psoriasis*. *Arch Dermatol* 1998 Dec;134(12):1591-6.
44. Gunnarskog JG, Kallen AJ, Lindelof BG, Sigurgeirsson B. *Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy*. *Arch Dermatol* 1993 Mar;129(3):320-3.
45. Dombrowski MP. *Asthma and pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2006 Sep;108(3 Pt 1):667-81.
46. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. *Azathioprine treatment during lactation*. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Nov 15;28(10):1209-13.

47. Mottet C, Juillerat P, Pittet V, Gonvers JJ, Froehlich F, Vader JP, et al. *Pregnancy and breastfeeding in patients with Crohn's disease*. *Digestion* 2007;76(2):149-60.
48. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. *Azathioprine and breastfeeding: is it safe?* *BJOG* 2007 Apr;114(4):498-501.
49. Barankin B, Gross MS. *Nipple and areolar eczema in the breastfeeding woman*. *J Cutan Med Surg* 2004 Mar-Apr;8(2):126-30.
50. Dalberg K, Hellborg H, Warnberg F. *Paget's disease of the nipple in a population based cohort*. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Sep;111(2):313-9.

KAPITEL 6: IMMUNTERAPI

Referensgrupp

Monica Arvidsson, överläkare
Astma- och Allergimottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Lars Olaf Cardell, professor
Öron-näsa-halskliniken och Allergicentrum
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Gunilla Hedlin, professor, verksamhetschef
Astrid Lindgrens barnsjukhus och Centrum för allergiforskning,
Karolinska Institutet

Victoria Strand, överläkare, verksamhetschef
Astma & Allergimottagningen vid S:t Görans sjukhus

Magnus Wickman, professor, överläkare
Sachsska Barnsjukhuset, Institutionen för miljömedicin,
Karolinska Institutet

Referenser

1. Noon L. *Prophylactic inoculation against hay-fever*. *Lancet* 1911; 1:1572-3.
2. Bruun E. *Control examination of the specific desensitization in asthma*. *Acta Allergol.* 1949; 2: 122-8.
3. Johansson SGO. *Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma*. *Lancet* 1967; 2:951.
4. WHO position paper. *Allergy* 1998;53:suppl.no 44.
5. EAACI position papers. *Allergy* 2006;61:suppl 82.
6. *Allergenspecifik Immunterapi. Behandlingsrekommendationer för läkare och sjuksköterskor*. www.sffa.nu 2009.
7. Frew Anthony et al. *Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-325.
8. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Allergen immunotherapy for asthma*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.

9. Jacobsen L, Niggeman B, Dreborg S et al. *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT-study.* Allergy 2007; 62: 943-48.
10. Möller C, Dreborg S, Ferousi HA, Halcken S, Host A, Jacobsen L, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study).* J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.
11. Schatz M. *Asthma during pregnancy: Interrelationships and management.* Ann Allergy 1992;68:123.
12. National Asthma Education Program (NAEP). *Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy: Management of asthma during pregnancy.* Bethesda,MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute,1993. Publication 96-141593
13. Metzger W J. *Indications for allergen immunotherapy during pregnancy.* Compr Ther.1990 Mar;16(3):17-26.
14. Schatz M, Hoffman CP, Zeiger RS, Falkoff R, Mellon M. *The course and management of asthma and allergic diseases during pregnancy,* in Middleton E (ed): Allergy-Principles and Practice, ed 3. St. Louis, Missouri, C. V. Mosby & Co., 1988,pgs- 1093-1155.
15. Naclerio RM. *Optimizing treatment options.* Clin Exp Allergy. 1998 Dec; 28 Suppl 6:54-9.
16. Alvarez- Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al.(red). *Subcutaneous immunotherapy. Published on behalf of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy 2006;62:5-13.
17. Metzger WJ, Turner E, Patteson R: *The safety of immunotherapy during pregnancy.* J Allergy Clin Immunol 1978; 61:268-272.
18. Shaikh. W.A. *A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy.* Clinical and Experimental Allergy, 1993, vol 23; 857-860.
19. Settupane RA, Chafee FH, Settupane GA. *Pollen immunotherapy during pregnancy: long-term follow up of offsprings.* Allergy Proc. 1988 Sep-Oct;9(5):555-61.
20. *Produktresumé Grazax.* Läkemedelsverket 2007; 18 (1).
21. *Produktresumé Xolair.* Läkemedelsverket 25.10. 2005.
22. Gottberg L. *Behandling av astma hos gravida.* Läkemedelverket 2007 Suppl 1; 72-76.

KAPITEL 7: ANTIBIOTIKABEHANLING OCH LÄKEMEDELSÖVERKÄNSLIGHET

Referensgrupp

Eva Lannerö, överläkare
Barnens sjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Mats Nilsson, leg.apotekare, doktorand
Institutionen för farmaceutisk bioteknologi, Avdelningen för toxikologi
Uppsala universitet

Peter Odebäck, distriktsläkare
Cario, Citykliniken Haga, Örebro

Sissel Saltvedt, överläkare
Kvinnokliniken, Södersjukhuset

Referenser

1. *Antibiotikabehandling under graviditet*. Behandlingsrekommendationer, Information från Läkemiddelsverket 3:2006, s 12–15, www.lakemedelsverket.se
2. Bengt Källén, *Läkemedel och fosterskador, Systemisk antibakteriell terapi*, www.janusinfo.se
3. Elisabeth Lindholm, *Antibiotika under graviditet och amning, ur vårdprogram formulerat av Strama i SLL*, www.janusinfo.se
4. Sandberg T, Ladfors L, *Antibiotika under graviditet, Principer för antibiotikabehandling med särskild hänsyn till gravida kvinnor*, www.infpreg.se
5. Heikkilä A, Erkkola R. *Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules*. Clin Pharmacokinet 1994;27:49-62.
6. Källén BAJ, Otterblad-Olausson P, Danielsson BR. *Is erythromycin teratogenic in humans?* Reprod Toxicol 2005;20:209–14.
7. Torres MJ, Blanca M et al *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy 2003;58:961–972.
8. Romano A., Bousquet P J, Demoly P et al. *A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of b-lactam hypersensitivity* Allergy 2007; 62: 53–58.
9. Solensky R, *Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics*. Clin Rev Allergy Immunol. 2003 Jun;24(3):201-20.

10. Borregaard Larsen, Thirstrup Pedersen *Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer- mulige risici ved anvendelse under graviditet* Ugeskr Læger 2006;168(43):3709.
11. Mazzolai L, et al. *Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy*. Blood, 2006 Sep 1;108(5):1569-70.
12. Durand-Gonzalez KN et al. *Allergy to insulin in a woman with gestational diabetes mellitus: transient efficiency of continuous subcutaneous insulin lispro infusion*. Diabetes Metab. 2003 Sep;29:432-4.
13. Wessbecher R I et al. *Management of insulin allergy*. Allergy 2001;56:919-20.
14. Gillis-Haegerstrand C, Lindblad U, Johansson S G O, Rösblad P-G. *Latex orsakade två fall av anafylaktisk chock vid kejsarsnitt*. Läkartidningen 2007; 26: 1987.
15. Draisci G et al. *Anaphylactic reactions during cesarean section*. International Journal of Obstetric Anesthesia (2007) 16, 63–67.

KAPITEL 8: ICKE FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Referensgrupp

Magnus Aurivillius, överläkare
Barnallergimottagningen, Universitetssjukhuset MAS

Gunnar Bylin, docent, f.d. överläkare
Lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Ann Hammarlund, överläkare
Öron-, näs- och halskliniken, Ängelholms sjukhus

Göran Wennergren, professor, överläkare
Avdelningen för pediatrik, Göteborgs universitet
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Magnus Wickman, professor, överläkare
Sachsska Barnsjukhuset, Institutionen för miljömedicin,
Karolinska Institutet

Referenser

1. McBride CM, Emmons KM and Lipkus IM. *Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation*. Health Education Research, 2003; 18(2): 156-170.
2. *Behandling av astma och KOL, En systematisk kunskapssammanställning*, SBU 2000. www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Behandling-av-astma-och-KOL
3. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2007*. Available from: <http://www.ginasthma.org>
4. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjermer L. *Achieving asthma control in practice: Understanding the reasons for poor control*. Respir Med. 2008 Sep 22.
5. Carlsen KH, Lodrup Carlsen K. *Passiv rökning og små barn, hvilken effekt har foreldres rökning på små barns luftveier?* Allergi i praksis 4/2007.
6. *Nikotinersättningsmedel under graviditet*. Meddelande från Läkemedelsverket 4 jan 2006.

7. C. G. Bornehag , J. Sundell , S. Bonini, A. Custovic, P. Malmberg, S. Skerfving, T. Sigsgaard , A. Verhoeff. *Dampness in buildings as a risk factor for health effects, EUROEXPO: a multidisciplinary review of the literature (1998–2000) on dampness and mite exposure in buildings and health effects.* *Indoor Air* 2004;14(4):243-257.
8. Simpson A, Custovic A. *The role of allergenavoidance in secondary prevention of atopic disorders.* *Cur Opin in Allergy and Clinical immunol* 2005; 5(3), 223-227.
9. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. *Effect of mattress and pillow encasing on children with asthma and house dust mite allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):169-76.
10. Pedroletti C, Millinger E, Zara K, Damm K, Dahlén B, Söderman P, Zetterström O. *Clinical effect of clean air administered directly to the breathing zone on perennial allergic asthma.* Poster ERS 2007.
11. Eiken O, Kaiser P, Holmér I, Baer R. *Physiological effect of a mouth-borne heat exchanger during heavy exercise in a cold environment.* *Ergonomics*, 1989 Jun;32(6):645-53.
12. Chinn S, Jarvis D, Burney P. *Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS.* *European Community Respiratory Health Survey.* *Thorax* 2002;57(12):1028-33.
13. Taylor B, Mannino D, Brown O. *Thorax. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey.* *Thorax.*2008 Jan;63(1):14-20.
14. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA Jr *The relationship between obesity and asthma severity and control in adults.* *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Sep;122(3):507-11.
15. Fokkens W, Lund V, Mullol J; *European Position Paper on rhinosinusitis and nasal Polyps group.* *Rhinol Suppl.* 2007;(20):1-136. Review. www.ep3os.org
16. Andersson M, Greiff L, Wollmer P. *Nasal treatment with a microemulsion reduces allergen challenge-induced symptoms and signs of allergic rhinitis,* *Acta Otolaryngol* 2008 Jun;128(6):666-9.
17. Emberlin JC, Lewis RA. *A double blind placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of Hay fever in adults.* *Curr Med Res Opin* 2006;22(2)275-85 och Emberlin JC, Lewis RA. *Double blind placebo controlled cross-over trial of Nasaleze by nasal provocation tests.*
18. *Behandling av atopiskt eksem, Behandlingsrekommendation.* Information från Läkemedelsverket 2:2005.

National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)
 Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy:
 Recommendations for Pharmacologic Treatment – Update 2004
<http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/astpreg.htm>

KAPITEL 9: KAN MAN FÖRHINDRA UPPKOMST AV ASTMA ELLER ALLERGI HOS FOSTRET ELLER BARNET?

Referensgrupp

Gunnar Bylin, docent, f.d. överläkare
Lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Ann Hammarlund, överläkare
Öron-, näs- och halskliniken, Ängelholms sjukhus

Göran Wennergren, professor, överläkare
Avdelningen för pediatrik, Göteborgs universitet
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Magnus Wickman, professor, överläkare
Sachsska Barnsjukhuset, Institutionen för miljömedicin,
Karolinska Institutet

Referenser

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. Available from: <http://www.ginasthma.org>
2. Hamelmann E, Herz U, Holt P, Host A, Lauener RP, Matricardi PM, Wahn U, Wickman M. *New visions for Basic research and primary prevention of pediatric allergy: an IPAC summary and future trends*. *Pediatric Allergy Immunol.* 2008 Aug;19 Suppl 19:4-6.
3. Metsälä J, Kilkkinen A, Tapanainen H et al. *Perinatal factors and the risk of asthma in childhood—a population-based register study in Finland*. *Am J Epidemiol* 2008 Jul;168(2):170-8.
4. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Bermann G. *Parental smoking, urinary cotinine and wheezing bronchitis in children*. *Epidemiology* 1995;6:289-93.
5. Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. *Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first year of life* (BAMSE) *Respir Res* 2006;7:3.
6. Wang C, Salam MT, Islam T et al. *Effects in utero and childhood tobacco smoke exposure and beta2-adrenergic receptor genotype on childhood asthma and wheezing*. *Pediatrics* 2008 Jul;122(1):e107-14.

7. Goksör E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. *The impact of pre- and post-natal exposure on future asthma and bronchial hyperresponsiveness.* Acta Paediatr. 2007 Jul;96(7):1030-5.
8. Strachan DP, Cook DG. *Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies.* Thorax. 1998 Mar;53(3):204-12.
9. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. *Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children.* Thorax 2008 Feb;63(2):172-6.
10. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, Arshad SH, Berg Av A, Carlsen KH, Duchén K, Eigenmann P, Hill D, Jones C, Mellon M, Oldeus G, Oranje A, Pascual C, Prescott S, Sampson H, Svartengren M, Vandenplas Y, Wahn U, Warner JA, Warner JO, Wickman M, Zeiger RS. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations.* Pediatr Allergy Immunol. 2004 Aug; 15(4):291-307. Review.
11. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Perhagen G, Wickman M. *Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life.* J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 755-60.
12. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius G, Åberg N, Wennergren G. *Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing.* Pediatrics 2008; 121: 697-702.
13. Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Perhagen G, Wickman M. *Breastfeeding reduces the risk for childhood eczema.* J Allergy Clin Immunol 2005 Sep; 116(3):657-61.
14. Alm B, Åberg N, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius G, Goksör, E, Wennergren G. *Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants.* Arch Dis Child. 2009 Jan; 94(1):11-5.
15. Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A, Siimes MA. *Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years.* Clin Exp Allergy, 2006 Aug; 36(8):1011-8.
16. Van Odijk J, Kull I, Borres M P et al. *Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations.* Allergy 2003 Sep; 58(9): 833-843.
17. Fälth Magnusson K. *Is maternal diet worthwhile?* Pediatr Allergy Immunol 1994;5 (Suppl1<9):29-32.

18. Kramer MS, Kakuma R. *Maternal dietary antigen avoidance. Turing pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child.* Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD000133. www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000133/frame.html
19. Gottstrand F. *Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune systems of infants.* J Nutr 2008 sep;139 (9):1807S-1812S.
20. Duchén K, Björkstén B. *Polyunsaturated n-3 fatty acids and the development of atopic disease.* Lipids. 2001 Sep; 36(9):1033-42. Review.
21. Chan-Yeng M, Becker A. *Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders.* Curr Opin in Allergy and Clinical Immunol 2006, 6(3); 146-151.
22. Shaheen S. *Prenatal nutrition and Asthma: hope or hype?* Thorax 2008; 63:483-485.
23. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, et al. *Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1174-1180.
24. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation.* Pediatrics. 2008 Apr; 12 (4):e850-6.
25. Osborn DA, Sinn JK *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity.* Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17; (4): CD006475.
26. Savilahti E, Kuitunen M, Vaarala O. *Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy.* Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;8(3):243-8.
27. Beti GI, Papadavid E, Falagas ME. *Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials.* Am J Clin Dermatol. 2008;9(2):93-103.
28. Host A et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19:1-4.
29. Prescott SL, Smith P, Tang M et al. *The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies.* Pediatr Allergy Immunol 2008; 19:375-380.
30. Ege MJ, Bieli C, Frei R et al. *Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children.* J Allergy Clin Immunol 2006 Apr ;117(4):817-23.
31. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C et al, *Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema* Eur Respir J. 2008 Sep;32(3):603-11.
32. Mortimer K, Neugebauer R, Lurmann F, Alcorn S, Balmes J, Tager I. *Early-lifetime exposure to air pollution and allergic sensitization in children with asthma.* J Asthma 2008 Dec ; 45(10): 874-81.
33. Lacasana M, Esplugues A, Ballester F. *Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood health effects.* Eur J Epidemiol. 2005;20(2):183-99.

KAPITEL 10: VÅRDNIVÅER VID ASTMA, RINIT OCH EKSEM

Referensgrupp

Agneta Blanck Olerup, docent, överläkare
Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Referenser

1. Kull I, Johansson G, Lisspers K, Jagorstrand B, Romberg K, Tilling B, Ställberg B. *Astma/KOL-mottagningar i primärvård ger effektivt omhändertagande.* Läkartidningen 2008;105:2937-2940.

KAPITEL 11:
KLASSIFICERING AV LÄKEMEDEL I SAMBAND MED GRAVIDITET

Referenser

1. *Information från Läkemedelsverket 2005*, 16: 8.
2. Manell P. 2006. *Skjut inte på budbäraren!* Läkartidningen. 103:2400-2401.
3. *Information från Läkemedelsverket. 2004*. 15: 3-4.
4. Bergström R. 2006. *Förändringar i Fass 2007*. Läkartidningen. 103:567.
5. *Information från Läkemedelsverket. 2002*. 13: 5-8.
6. Liliemark J, Salomonson T. *Godkännande av läkemedel. 2007*. I Läkemedelsboken. Sundbyberg: Apoteket AB. s 1138-1148.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. 2008. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.