

Lungesygdomme og graviditet – 2018; 1. version

Arbejdsgruppens medlemmer

Charlotte Brix Andersen, obstetrisk overlæge, Aalborg Sygehus,
Universitetshospital/Regionshospitalet Nordjylland, Thy
Elisabet Juul Gade, kursist, RH/Næstved Sygehus
Anita Sylvest Andersen, obstetrisk overlæge, Herlev Hospital
Lærke Marijke Nørholk, reservelæge, Medicinsk Afdeling M, Glostrup
Charlotte Suppli Ulrik, professor, Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre
Louise Schreiber Pedersen, ph.d.-studerende, Herlev
Morten Rosenborg Eskildsen, introlæge, Hillerød
Lotte Harmsen, kursist, Hvidovre
Marianne Johansen, overlæge, Rigshospitalet (Tovholder), mj@dadlnet.dk /
marianne.johansen@regionh.dk

COI for arbejdsgruppen: se appendix 1 (s. 38)

Status

Første udkast: 17.12.2017
Diskuteret af Sandbjerg dato: 19.01.2018
Korrigeret udkast dato: 03.04.2018
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review

Guideline gennemgået af Julie Lyngsø og Line Kolding forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 19.01.2018.
COI for referees: se appendix 1 (s. 38)

Afgrænsning af emnet

Vi har betruet os på bredt at dække alle lungelidelser, som kan påvirke graviditens forløb og omvendt. Medicin er omtalt under hvert delafsnit.
Lungeemboli, pneumothorax, pleuritis og uspecifikke brystsmertter samt lungecancer er ikke omfattet af denne guideline. Lungeemboli er dækket i anden guideline fra 2016.
<https://dsog.squarespace.com/s/160416-Vens-tromboemboliske-lidelser-ver-50-Sandbjerg-2016.pdf>
[Der er primært søgt i PubMed med fritekstsøgning. Desuden er nationale guidelines fra tilgrænsende specialer forsøgt integreret.](#)

Litteraturgennemgang

Randomiserede undersøgelser indenfor emnet eksisterer ikke. Vores litteraturgennemgang baserer sig derfor primært på retrospektive case-control studier, case reports og kohorte studier, lærebogskapitler og ekspert udsagn. Det lungemedicinske speciale er repræsenteret i arbejdsgruppen. Derudover har vi konsulteret flere tilstødende specialer med fagspecifikke spørgsmål.

Acknowledgements

Overlæge Tania Pressler, Cystisk fibrose enheden, Rigshospitalet
Klinikchef, overlæge, dr.med. Åse Bengård Andersen og overlæge, dr.med. Ole Kirk,
Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet

Evidensgradering

Oxford Gradering

Indholdsfortegnelse

Forkortelser	3
Guideline - Kliniske rekommandationer	4
Fysiologiske ændringer og dyspnø	4
Astma	4
KOL / bronkiektasier	6
Allergisk rhinokonjunctivitis (høfeber)	7
Infektioner	8
Pneumonier	8
Tuberkulose	9
Sjældne tilstande	10
Sarkoidose	10
Cystisk fibrose	10
Svær restriktiv lungesygdom	11
Pulmonal hypertension	12
Baggrundsmateriale	12
Fysiologiske ændringer og dyspnø	13
Astma	14
KOL / bronkiektasier	21
Allergisk rhinokonjunctivitis (høfeber)	22
Infektioner	23
Pneumonier	23
Tuberkulose	27
Sjældne tilstande	28
Sarkoidose	28
Cystisk fibrose	31
Svær restriktiv lungesygdom	34
Pulmonal hypertension	35
Appendices	38
1. COI for arbejdsgruppens medlemmer og opponenterne	38
2. Vejledende skema ved udredning af dyspnø i graviditet	39
3. Diagnostiske kriterier for astma	41
4. Grundlæggende principper for behandling af astma fra Astma-Allergi forbundet	42
5. Lægemidler til behandling af gravide med allergisymptomer	44
6. Vejledning vedrørende pneumoni fra Dansk Infektionsmedicinsk Selskab	45
7. Retningslinier for håndtering af influenza fra Dansk Infektionsmedicinsk Selskab	49

Forkortelser

AB	Antibiotisk behandling
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ASD	Atrie Septum Defekt
CF	Cystisk Fibrose
CNS	Central nerve systemet
CTG	Cardio toco grafi
DVT	Dyb venøs trombose
EKG	Ekkocardiografi
EKKO	Ekkokardiografisk undersøgelse
FEV ₁	Forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund
FVC	Forceret vital kapacitet
FRC	Funktionel residual kapacitet
GA	Gestationsalder
GDM	Graviditetsbetinget diabetes mellitus
KOL	Kronisk obstruktiv lungesygdom
LE	Lungeemboli
LFU	Lunge funktions undersøgelse
NO	Nitrogen oxid
NSAID	Non-steroide antiinflammatoriske midler
OGTT	Oral Glucose Tolerans Test
PE	Præeklamsi
PEF	Peak Flow måling
PF	Peakflow
PH	Pulmonal hypertension
SGA	Small for Gestational Age
SLE	Systemisk Lupus Erytematosus
TB	Tuberkulose
TLC	Total Lunge Kapacitet
UE	Underekstremitet
UL	Ultralyd
VSD	Ventrikel Septum Defekt
VT	Tidal volumen
VZV	Varcella Zoster Virus

Guideline – kliniske rekommandationer

Fysiologiske ændringer og dyspnø

Dyspnø er et hyppigt rapporteret symptom hos gravide (70%) og indtræder ofte allerede i 1. trimester, formentlig som følge af den tidligt indtrædende øgning i tidalvolumen. Differentialdiagnostisk kan det derfor være vanskeligt at skelne mellem den fysiologiske dyspnø og den dyspnø, som udløses af patologiske tilstande. Vejledende i den videre udredning af dyspnø hos gravide har vi udformet et skema (appendix 2, s. 39).

Fysiologiske ændringer i graviditeten:

Fysiologisk variabel	Ændring	Graden og tidspunkt
Iltforbrug	↑	20%
Basal stofskifte	↑	15%
Hvile minut ventilation	↑	40-50%
Tidal volumen	↑	
Respirations frekvens	→	
Funkt. res. kapacitet (FRC)	↓	3. trimester
Total lungekapacitet (TLC)	→	
FEV ₁ og Peak Flow (PF)	→	
PaO ₂	↑	
PaCO ₂	↓	4,0 kPa/30 mm Hg
Arterie pH	↑	7,44

Astma

Anbefalinger	Rekommandationsgrad
Astma patienter bør allerede ved ønske om graviditet opfordres til at konsultere egen læge og ved moderat til svær astma henvises til astma-specialist mhp. kontrol/ optimering af den medicinske astma behandling forud for graviditet.	1A
Ved velbehandlet mild astma kan den gravide som udgangspunkt følges med vanlige svangrekontroller hos egen læge og jordemoder. Ved forværring af astmaen i løbet af graviditeten skal pt henvises til obstetrisk opfølgning og lungemedicinsk vurdering.	5
Gravide med moderat til svær astma, som er i behandling med inhalationssteroid, anbefales obstetrisk kontrol tidligt i	

graviditeten mhp. at optimere den medicinske behandling og øge adherence med den forebyggende behandling.	2B
Gravide med moderat til svær astma, mangelfuld symptomkontrol eller akut forværring i graviditeten bør følges i et tværfagligt samarbejde mellem obstetrikere og lungemedicinsk speciallæge, og tilbydes tilvækstskanning i GA 28-30 og 36-37.	5
Behandling af astma i graviditeten følger de samme retningslinjer som for ikke-gravide.	
Behandlingsmålet under graviditet er velreguleret astma samt forebyggelse af eksacerbationer mhp. at reducere risikoen for maternelle og føtale komplikationer såsom præeklampsi, præterm fødsel, lav fødselsvægt, perinatal mortalitet og neonatal hypoxi.	1A 1A
Ved behov for indlæggelse til behandling pga. eksacerbation af astma foretages CTG fra GA 26 og frem, særligt ved svær respiratorisk påvirkning af den gravide. Indlæggelsen bør oftest være på lungemedicinsk afdeling.	5
Tæt monitorering af den gravide med astma med vurdering af symptomer, spirometri og måling af NO (F_ENO) i ekspirationsluften reducerer risikoen for komplikationer.	2A
Der er sjældent alene pga. astma indikation for igangsætning eller anden form for elektiv forløsning.	2B

Behandling af astma

Non-medikamentel behandling

Det er vigtigt, at den gravide er velinformeret om sin sygdom og i vigtigheden af god adherence med den forebyggende behandling. Derudover tilrådes sanering af nærmiljøet med eliminering af faktorer (allergener, erhvervsekspositioner), som kan forværre astmasymptomerne, herunder ophør med aktiv og/eller passiv rygning, samt tilbud om influenzavaccination i henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinier:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/vaccinationer/influenzavaccination/er-du-gravid>

Medikamentel behandling

Gravide gives samme behandling som ikke-gravide, både med hensyn til forebyggende behandling og i forbindelse med eksacerbation. Risikoen associeret med underbehandling opvejer langt de potentielle, meget beskedne risici, som er forbundet med den medicinske behandling (Se endvidere appendix 4, s. 42-43).

Vejledning for klinisk håndtering og medicinsk behandling af status astmaticus findes i baggrundsafsnittet s. 17-18, hvor der også findes en liste over obstetriske lægemidler og deres respektive interaktion med sygdommen/den medicinske behandling.

Særlige obstetriske problemstillinger ved astma

Planlægning af graviditet

Det er vist, at kvindelige astma patienter, uafhængigt af sværhedsgraden af sygdommen, har sværere ved at blive gravide end andre kvinder. Velreguleret astma i fertilitetsperioden og i den tidlige graviditet forbedrer sandsynligvis graviditetschancen og astma status i graviditeten.

Obstetrisk kontrol

Alle gravide med behandlingskrævende astma bør visiteres til obstetrisk vurdering tidligt i graviditeten mhp. en vurdering af sværhedsgraden af sygdommen samt status for aktuell medicinering. Derudover har samtalen til formål at optimere patientens adherence med den forebyggende behandling under graviditet gennem informationsniveau og patient empowerment.

Igangsætning af fødslen/forløsningsmåde

Kun i ganske særlige tilfælde kan det ved meget svær og ukontrollabel eksacerbation af astma omkring terminstidspunktet være indiceret at anbefale elektiv forløsning for at bedre den respiratoriske tilstand. Elektiv forløsning pga. astma samt forløsningsmåde bør bero på en individuel vurdering og bør træffes i et tværfagligt samarbejde mellem lungemedicinsk og obstetrisk speciallæge.

Astma og kirurgi

Gravide med astma har øget risiko for komplikationer i forbindelse med kirurgi, såsom atelektase, pneumoni samt akut bronkokonstriktion udløst af intubation, hypoxæmi og hyperkapni. Præoperativ optimering af patientens tilstand og den medicinske behandling er derfor essentiel og præoperativt anæstesitilsyn er velindiceret.

KOL og Bronkiektasier

KOL ses meget sjældent hos gravide, mens forekomsten af bronkiektasier er stigende.

Anbefalinger	Rekommandationsgrad
Behandling er pallierende mhp. symptomreduktion og forebyggelse af eksacerbationer. Se under behandlingsafsnittet for astma.	1A
Rygestop er essentielt.	1A

Behandlingen af KOL følger vanlige retningslinjer, inkl. behandling med langtidsvirkende bronkodilatorer.	5
Ved bronkiektasier er det essentielt at forebygge eksacerbationer, og ved behov hurtigt at opstarte antibiotisk behandling.	1A

Obstetrisk kontrol i graviditeten og fødsel

Gravide med KOL og/eller bronkiektasier bør følges på samme måde som svær astma. Afhængig af sværhedsgraden og forløbet under graviditeten tilbydes kontrol af fostertilvæksten efter individuel vurdering. For fødsel og evt. behov for elektiv forløsning gælder samme principper som for moderat til svær astma (se ovenfor).

Allergisk rhinokonjunktivitis (høfeber)

Ses hyppigt hos gravide (som hos ikke gravide), ca. hver fjerde har samtidig astma.

Anbefalinger	Evidensniveau / Rekommandationsgrad
Lokalbehandling foretrækkes hos gravide.	5
Kortvarig systemisk behandling (antihistamin og evt. prednisolon) kan dog være indiceret i sjældne refraktære tilfælde med svære symptomer og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling.	5
Indsprøjtninger med langtidsvirkende binyrebark hormoner anbefales (heller) <i>ikke</i> under graviditet.	5
Høfeber giver ikke <i>per se</i> anledning til ekstra kontroller i graviditeten.	5
Udredning af høfeber med provokationstest og/eller hudtest bør udsættes til efter fødslen.	5
Det frarådes at påbegynde hyposensibilisering (allergen immunterapi) under graviditet, da behandlingen i sjældne tilfælde kan udløse astmaanfald/anafylaksi. Allerede opstartet hyposensibilisering kan dog fortsætte under graviditet, såfremt patienten er optitreret til vedligeholdelsesdosis.	5

Symptomerne er varierende grader af kløende, røde, irriterede øjne, kløende og løbende næse med nyseture og vekslende tilstopning af næsen. Symptomerne kan bl.a. udløses af pollen, dyrehår, husstøvmider og skimmelsvampe. Ofte ses en klar årstidsvariation, der afspejler det pågældende allergen, den ramte reagerer overfor (1). Underbehandlet høfeber kan give træthed, søvnproblemer og påvirke indlærings- og arbejdsevnen. Derudover øges risikoen for sinusitis og otitis media (2)

Obstetrisk kontrol og medicinsk behandling

Egen læge vurderer patientens medicinering prækonceptionelt eller ved første svangreundersøgelse, og ændrer medicin til et præparat, der er foreneligt med graviditet (appendix 5, s. 45).

Amning

Generelt gælder samme anbefalinger som under graviditet.

Referencer

1. Orlandi RR: International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209
2. Khan D, Allergy and Asthma Proceedings, 2014, Volume 35, Number 5, pp. 357-361.

Infektioner

Pneumoni

Der er ikke øget risiko for at udvikle pneumoni i graviditeten, men til gengæld har gravide øget risiko for komplikationer grundet de fysiologiske ændringer i graviditeten. 2/3 af pneumonier erhvervet udenfor sygehus er bakterielle (hyppigst streptococcus pneumoniae eller haemophilus influenza) og den sidste 1/3 fordeler sig ligeligt mellem atypiske og virale pneumonier. Ætiologisk agens påvises kun i ca. halvdelen af tilfældene. De fleste tilfælde af pneumonier - også hos gravide - behandles i almen praksis.

Anbefalinger	Rekommandationsgrad
Klinisk mistanke om pneumoni hos den indlagte gravide anbefales bekræftet med rtg. af thorax, da den kliniske us. har lav sensitivitet og specificitet.	B
Pneumoni i graviditeten medfører øget risiko for føtale komplikationer i form af preterm fødsel og lav fødselsvægt.	C
Mhp. at forebygge pneumoni i graviditeten anbefales bl.a. influenza vaccination til alle gravide, prækonceptionel pnemokokvaccination til immunosupprimerede og prækonceptionel varicella vaccination af non-immune	B-C

opfattes moderen som smitsom indtil 14 dage efter igangsæt behandling. Stillingtagen til evt. adskillelse af mor og barn versus profylaktisk behandling af barnet bør ske i samråd med infektionsmediciner/lunge-mediciner/pædiater.	5 / D
---	-------

Sjældne tilstande

Sarkoidose

Sarkoidose er en systemisk granulomatøs sygdom, hvor lunger og thorakale lymfeknuder hyppigst er involveret, men også øjne, hud, led, hjerte og hjerne kan være involveret. Aktiv sygdom under graviditet er sjælden, idet der er enighed om, at sarkoidose oftest bedres under graviditet. De alvorligste komplikationer ses ved ekstrapulmonal manifestation i hjerte og CNS.

Anbefalinger	Evidensniveau/Rekommandationsgrad
Behandling og kontrol af patienter med sarkoidose er primært en lungemedicinsk opgave; herfra koordineres behov for involvering af andre specialer, herunder obstetrisk speciallægevurdering.	4 / C-D
Immunmodulerende behandling skal stoppes minimum 3 måneder før konception og er kontraindiceret under graviditet og amning.	1c / A
Ingen supplerende D-vitamin under graviditeten grundet øget risiko for hypercalcæmi.	1c / A
Profylaktisk lavmolekylært heparin bør overvejes grundet øget risiko for tromboemboliske events.	2c / B

Cystisk fibrose (CF)

I takt med at behandlingen for cystisk fibrose bedres, stiger andelen af kvinder med CF i den fertile alder. De har tæt på normal fertilitet, hvorfor også antallet af gravide med CF er stigende.

Anbefalinger	Rekommandationsgrad
Behandling og kontrol af patienter med cystisk fibrose er en specialisopgave og foregår i et multidisiplinært samarbejde udgående fra Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet.	D
På grund af den øgede risiko for diabetes anbefales OGTT inden opnået graviditet eller alternativt i starten af graviditeten (<GA 20 og gentaget i GA 28, hvis negativ).	2b
Det anbefales, at kvinder med cystisk fibrose, der påtænker graviditet eller er tidligt gravide, udredes for anæmi og vitaminmangel og at dette gentages senere i graviditeten.	2c
På grund af risiko for malnutrition hos moderen anbefales tilvækstskanninger af fosteret i løbet af graviditeten (ex. GA 28, 32 og 36).	D

Restriktiv lungefunktionsnedsættelse

Klinisk betydende restriktiv lungefunktionsnedsættelse under graviditet er sjældent forekommende, da prævalens maksimum ligger år efter den reproduktive alder. Hyppigste årsager er kyphoskoliose og andre thorakale deformiteter, neuromuskulære sygdomme, sklerodermi og interstiell lungesygdom. Da de statistiske lungevolumina reduceres i graviditeten kan kvinder med restriktiv lungesygdom opleve komplikationer i graviditeten.

Anbefalinger	Rekommandationsgrad
Behandling og kontrol af patienter med restriktiv lungesygdom er en specialist opgave, som bør varetages multidisciplinært efter individualiseret kontrolprogram, bl.a. med tidlig udvidet lungefunktionsundersøgelse og ekkokardiografi (vurdering af eventuel pulmonal hypertension - dårlig prognose).	D
Regelmæssig CTG, tilvækst- og flowskanning fra andet trimester grundet risiko for intrauterin hypoksi.	C4

Pulmonal hypertension - (yderst sjældent)

Patienter med pulmonal hypertension har oftest invaliderende symptomer og reduceret levetid som følge af irreversible forandringer i det pulmonale kredsløb. Graviditet og fødsel er derfor forbundet med en høj risiko for maternel og føtal morbiditet og mortalitet.

Anbefalinger	Rekommandationsgrad
Behandling og kontrol af patienter med pulmonal hypertension er en specialisopgave og foregår i et multidisiplinært samarbejde udgående fra Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet.	D
Graviditet er kontraindiceret grundet høj mortalitet.	C4
Det anbefales, at kvinder med pulmonal hypertension får tidlig præventionsrådgivning og at sikker prævention etableres (Levonova eller Implanon).	C
Ved opnået graviditet anbefales abort, omend dette også er forbundet med stor mortalitet (dog væsentlig mindre end ved gennemført graviditet).	C

Baggrundsmateriale

Respirationsfysiologi og dyspnø

Respirationsfysiologi

Under graviditeten indtræder en række respirationsfysiologiske ændringer som følge af både biokemiske mekanismer og mekaniske forhold (1). Ændringerne i respirationen er ens for singleton og gemelli-graviditeter (2).

Hormonelle påvirkninger

Under graviditeten er det de hormonelle ændringer, der har den største indvirkning på respirationen. Progesteron stiger gradvist gennem graviditeten og øger følsomheden for kuldioxid i respirationscentret, således at respirationen gennem graviditeten stimuleres. Progesteron virker desuden afslappende på den glatte muskulatur i luftvejene, og virker derfor bronkodilatatorisk. Endelig giver det hyperæmi og ødem af slimhinderne, hvilket fører til mindsket nasal flow.

Østrogenniveauet stiger ligeledes gennem graviditeten og medfører en øgning i antallet og følsomheden af progesteronreceptorerne i respirationscentrene i hypothalamus og medulla.

Prostaglandiner stimulerer den glatte muskulatur i uterus under fødslen og er tilstede under hele graviditeten, hvor prostaglandin F(2alfa) virker bronkokonstriktorisk, mens prostaglandin E1 og E2 virker bronkodilatatorisk.

Mekaniske påvirkninger

Den voksende uterus er den mest betydende mekaniske faktor, der påvirker lungevolumina og respirationen under graviditeten. Det øgede intraabdominale tryk displacerer diafragma op i thorax (op mod 5 cm), hvilket øger det negative intrapleurale tryk. Herved kollapser de mindste alveoler, hvorved den funktionelle residualkapacitet (FRC) mindskes. Desuden mindskes højden på thoraxvæggen, mens thorax udvides i andre retninger, hvorved den totale lungekapacitet (TLC) opretholdes næsten uændret.

Lungefunktion

Lungefunktionen forbliver nogenlunde uændret gennem graviditeten. Således bevares FEV1, FVC og PF med enten de samme eller let forhøjede værdier, mens FEV1/FVC index er uændret.

Ventilation

Vejrtrækningen ændres og minutvolumen stiger gradvist i løbet af første trimester (op mod 48%). Dette sker gennem et større tidalvolumen (VT), mens respirationsfrekvensen er konstant. Det øgede tidalvolumen opnås primært gennem displacering af ribbenene, mens der stort set ikke er noget bidrag fra abdomen.

Iltforbrug, blodgasser og syre-base-balance

Forbruget af ilt stiger gennem graviditeten, og i kombination med den mindskede FRC, falder iltreserven hos den gravide. Som resultat af det øgede minutvolumen falder pCO₂-niveauet både alveolært og arterielt, mens pO₂ stiger arterielt. Den respiratoriske alkalose, der opstår som følge af dette, kompenseres metabolisk ved renal sekretion af bicarbonat, og pH holdes næsten konstant gennem graviditeten, dog med let alkalotiske værdier (pH 7,40-7,47).

Dyspnø

Dyspnø er et hyppigt rapporteret symptom hos gravide (70%) allerede i graviditetens første trimester. Denne tidlige debut udelukker de mekaniske ændringer under graviditeten som årsag til dyspnøen, og det er formentlig det øgede tidalvolumen som bidrager til fornemmelsen af dyspnø (1).

Differentialdiagnostisk er det en vanskelig opgave at skelne mellem den fysiologiske dyspnø og patologiske tilstande (1, 3). I appendix 2, s. 39 findes et vejledende skema, som kan benyttes i den videre udredning (4).

Referencer

1. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe* 2015;11:297-301
2. McAuliffe F, Kametas N, Costello J, et al. Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *BJOG* 2002;109:765-69
3. Jensen D, Duffin J, Lam YM, et al. Physiological mechanisms of hyperventilation during human pregnancy. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;161:76-86.
4. Skema tilrettet fra Cathrine Nelson-Piercy. *Handbook of Obstetric Medicine*. Fifth Ed.

Astma

D0995A astma der komplicerer graviditet, fødsel eller barsel (ICD kode)

Astma er en af de hyppigste kroniske sygdomme hos kvinder i den fertile alder med en prævalens på 8-13%. Astma forekommer i op til 8% af alle graviditeter (3-5), og det anslås, at op til 6% af gravide astmatikere indlægges med eksacerbation i graviditeten.

Kvinder med astma har risiko for eksacerbation under graviditeten og i puerperiet og desuden forøget risiko for pneumoni. Derudover øges risikoen for perinatal asfyksi og føtal mortalitet samt for en række obstetriske komplikationer som præeklampsi, SGA og præterm fødsel. Det er derfor essentielt, at den gravide er velbehandlet, da dårlig sygdomskontrol af astma under graviditet øger risikoen for maternelle og føtale komplikationer.

Ætiologi

Astma er en anfaldsvis kronisk inflammatorisk luftvejssygdom, hvor særligt mastceller, eosinofile granulocytter og T-lymfocytter er involveret. Luftvejsinflammation udløser en bronkial hyperreaktivitet, hvor luftvejene reagerer med sammentrækning af den glatte muskulatur i bronkierne, slimhindeødem og sekretophobning. Astmapatienter reagerer derfor let på diverse stimuli af kemisk, fysisk, termisk eller immunologisk art. Den bronkiale hyperreaktivitet ses både ved allergisk og ikke-allergisk astma, og medfører intermitterende anfald af åndenød, hoste, trykken for brystet og/eller hvæsende/pibende vejrtrækning. Anfaldsudløsende faktorer omfatter huslige og erhvervsmæssige allergener (fx pollen, husstøvmider, dyrehår), virusinfektioner, lægemidler (NSAID/ aspirin, betablokkere), tobaksrøg, hormoner, motion og stress (7).

Astma klassificeres i mild, moderat og svær grad, hvor symptomer alt efter sværhedsgrad behandles med trinvis øgning i medicin (Global Initiative for Astma, appendix 3, s. 41) (8). Sværhedsgraden af astma under graviditeten kan forværres, bedres eller forblive uændret, hvilket sker med omtrent samme frekvens (9). Selvom patienter med sværere grader af astma hyppigere oplever forværring under graviditeten, synes udfaldet under graviditeten uforudsigeligt og uafhængigt af sværhedsgrad, hvilket kan skyldes, at den underliggende mekanisme stadig er ukendt (10). Et enkelt dansk case kontrol studie har dog vist, at sværere grader af hyperreaktivitet i luftvejene samt neutrofil astma/non allergisk astma, synes forbundet med større risiko for eksacerbationer under graviditeten. Udløsende årsager til eksacerbationer under graviditeten inkluderer virale infektioner samt non-kompliance af astma medicin; særligt non-kompliance af lokal steroidbehandling (11). Det er desuden vist, at kombinationen af astma, graviditet og rygning forårsager sværere astma eksacerbationer samt øger risikoen for SGA og præterm fødsel (12-14). Forekomsten af rygere blandt gravide med astma er i Danmark 7%.

Risici under graviditeten

Astma under graviditet har både en negativ indflydelse på moderens samt på det ufødte barns helbred. Omend der mangler klar konsensus, er astma i graviditeten associeret med komplikationer såsom præeklampsi (15) gestationel diabetes, præterm fødsel (16), SGA (17), perinatal død (18) samt akut sectio (15,19—22). Det er samtidig vist, at velbehandlet astma

under graviditeten og tæt monitorering forbedrer intrauterin vækst hos fosteret, samt nedsætter antallet af prænatale komplikationer (23-26).

Præeklampsi (PE) og astma

Mange studier har undersøgt sammenhængen imellem astma og PE. Omend der ikke er fuld konsensus på området, er der overvejende enighed om, at astma er associeret til PE (4, 27,28). I et enkelt studie beskrives risikoen for mild PE øget med en faktor 3 hos gravide kvinder indlagt med astmaforværring sammenlignet med gravide kvinder uden forværring (29). Nogle studier, som har set på alle sværhedsgrader af astma, viser en øget risiko på 15% for PE (OR=1.15, 95%CI 1.06–1.24) sammenlignet med gravide uden astma. Andre studier har dog ikke kunnet påvise en sammenhæng imellem PE og astma hos gravide (30).

Gestationel Diabetes (GDM) og astma

I en metaanalyse inkluderende 40 publikationer udgivet fra 1975 til 2012 blev maternel astma associeret med øget risiko for GDM (RR=1.39, 95%CI 1.17-1.66). Metaanalysen viste desuden, at risikoen for GDM hos astmatiske gravide stiger med sværhedsgraden af sygdommen (RR=1.19, CI 95% 1.06-1.33). Omvendt kan velbehandlet astma under graviditeten reducere risikoen for GDM til non-astmatiske mødres risiko (RR=1.08, 95%CI 0.81-1.46) (31). Sammenhængen imellem GDM og astma understøttes ligeledes af et andet stort registerbaseret studie på over 220.000 graviditeter, som viser at maternel astma under graviditeten er forbundet med 11% (95% CI 1.03-1.19) øget risiko for GDM (20).

SGA, præmatur fødsel, perinatal død og astma

Flere store studier har vist, at gravide med astma har forøget risiko for SGA, præterm fødsel samt perinatal mortalitet (5,24). I et stort registerbaseret studie, inkluderende 41.142 kvinder, hvoraf 13.100 havde astma, påvistes at kvinder med astma havde en 9.2% forøget risiko for at føde et barn til termin med fødselsvægt under 2500 g vs. 5.7% i den raske gruppe. For SGA var det 14.4% vs. 10.5% for non-asmatiske mødre (32). Risikoen for præterm fødsel (<GA 37) var ligeledes øget for astmatiske mødre (10.4% vs. 6.7%). Dette understøttes af et andet studie, som viste en trend i retning af øget risiko for præterm fødsel hos astmatiske kvinder, der oplevede eksacerbationer under graviditeten (R 1.54, 95%CI 0.89-2.69), samt en statistisk signifikant øget risiko for SGA hos kvinder med astma, der oplevede astma eksacerbationer under graviditeten (RR=3.02, 95%CI 1.87-4.98). Det tyder på, at den øgede perinatale mortalitet hos astmatiske mødre er forbundet med den forøgede risiko for at føde præterm eller et SGA barn, idet disse to faktorer er stærke prædiktorer for perinatal død. Således har kvinder med astma, der føder et normalvægtigt barn til termin, ikke øget risiko for perinatal død (26).

Akut sectio

Flere studier har påvist, at gravide med astma har en øget risiko for forløsning ved sectio. Nogle studier viser dog kun øget risiko for akut sectio (OR=1.31 95%CI [1.22-1.39]) (31), mens andre studier viser øget risiko for både elektivt og akut sectio på hhv. OR=1.29 (95% CI 1.22-1.36) og OR=1.29 (95 %CI 1.23-1.34)(3). Risikoen for instrumentel vaginal forløsning af astmatiske gravide ses i nogle studier ikke øget (21,24), mens andre studier finder en øget tendens OR =1.11 (95% CI 1.06-1.17) (5). Den øgede risiko for graviditetskomplikationer hos astmatiske kvinder er formentlig associeret med sværhedsgraden af sygdommen, antallet af

astma eksacerbationer, samt hvor velbehandlet astma sygdommen er under graviditeten (34). Der er ikke fuld konsensus omkring, hvilke af disse faktorer, der har størst betydning. Nogle studier beskriver, at det er den dysregulerede astma, der har størst betydning for de perinatale komplikationer (35). Dette understreges af, at sværhedsgraden af astma sygdommen og dårlig astmakontrol er forbundet med øget risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt (6,8). Andre studier tyder på, at det er antallet af astma eksacerbationer under graviditeten, der øger risikoen for føtal morbiditet og mortalitet hos astmatiske mødre (9).

I Der er i litteraturen enighed om, at behandlingsmålet under graviditet er velreguleret astma med forebyggelse af eksacerbationer. Netop compliance med forebyggende astma medicin har vist sig at være en stor udfordring under graviditet, idet mange gravide ophører med astmabehandlingen pga. bekymring for fosteret ved medicinindtag. Selvom effekten og sikkerheden af inhalationssteroider er velverificeret, viser studier imellem 20 % og helt op til 73% non-compliance for astmamedicin under graviditet, trods verificeret diagnose og god compliance inden graviditeten (3,4, 23,36). Herudover er mange sundhedsprofessionelle usikre omkring behandlingsstrategien for astmatiske gravide samt medicinens bivirkningsprofil, hvilket bidrager yderligere til utryghed omkring astmabehandling under graviditet.

Behandling af astma

Astmamedicin omfatter:

- Inhalerede og orale kortikosteroider
- β 2-agonister, kort- og langtidsvirkende
- Leukotrien-antagonister
- Tiotropium
- Teophyllin
- Monoklonale antistoffer: omalizumab, mepolizumab og reslizumab

Forebyggende behandling

Under graviditet er inhalerede kortikosteroider og korttidsvirkende β 2-receptorstimulerende midler førstevalg. β 2-agonisterne salbutamol og terbutalin samt inhalationssteroiderne budesonid, beclometason og fluticason kan anvendes med minimal risiko under graviditet. Langtidsvirkende β 2-agonister (salmeterol og formoterol) kan også anvendes, men altid sammen med inhalationssteroid, og opstartes sædvanligvis ikke under graviditet. Lokal inhalationsbehandling med natriumcromoglicat og peroral behandling med theofyllin synes ikke at være teratogent og velindiceret behandling med theofyllin kan således fortsættes. Theofyllin har dog en uhensigtsmæssig virkings/bivirkningsprofil, og skal derfor anvendes med forsigtighed, og kan give takykardi hos barnet.

Under amning og inhalationsbehandling med β 2-agonister, glukokortikoider og antikolinergika er den systemiske absorption ringe og disse præparater kan anvendes med minimal risiko. Peroral glucocorticoid (prednison og prednisolon) kan anvendes under amning. Prednisolon udskilles i mælken, men udgør ikke en risiko ved moderate doser. Ved høj og længerevarende dosering af systemisk glucocorticoid under amning bør barnet observeres for vækst- og binyrebarkhæmning. Theofyllin kan almindeligvis anvendes, men

barnet bør observeres for bivirkninger, idet man især bør have focus på at præmature og nyfødte har nedsat eliminationshastighed, hvorfor forsigtighed bør udvises. For de øvrige systemiske midler mangler data for udskillelsen i modermælk.

Behandling ved astmaanfald

Anfaldsbehandling er primært inhalerede kortidsvirkende β 2-agonister, som alle har en hurtigt indsættende effekt. Ved behov for anfaldsmedicin mere end to gange ugentligt, bør inhalationssteroid opstartes som hos ikke gravide. Ved behandling i lavdosis eller middeldosis området er der generelt ikke klinisk betydende forskelle mellem de enkelte inhalationssteroider. Ved behandling med inhalationssteroid opnås lokal virkning i bronkieslimhinden, og den systemiske effekt er meget lav ved behandling med lav til middeldosis. Stofferne virker på symptomer, lungefunktion samt på den bronkiale hyperreaktivitet og reducerer risikoen for eksacerbationer og død af astma. Observationsstudier viser desuden, at behandling med inhalationssteroid kan reducere det årlige lungefunktionstab, og dermed reducere risikoen for udvikling af af permanent nedsat lungefunktion (37,38, 39).

Status astmatics (Akut svær astma)

Behandling

- Inhalationer af kortidsvirkende β 2-agonist og ipratropium. Gentages hvert 20. min. indtil klinisk bedring
- Systemisk steroid (inj. metylprednisolon 80mg x 1 i.v. eller tbl. prednisolon 37,5mg x 1)
- Ilttilskud 10-15 l/min. afhængig af behov. Der stiles mod O_2 saturation > 95 %
- Tilstanden bør rette sig indenfor kort tid, og markant bedring skal ses indenfor få timer

Undersøgelser

- A-punktur (arteriegasmåling)
- Infektionstal
- Mikrobiologisk undersøgelse af ekspektorat Rtg. af thorax, hvis indiceret
- Ekg

Differential diagnoser

- Pneumoni
- Lungeemboli
- Cardiomyopati
- Pneumothorax
- Pleural effusion
- Hyperventilationssyndrom
- KOL med akut eksacerbation

(40)

Ved svær eksacerbation behandles med tbl. prednisolon 37,5 mg x 1 dgl. i 10 dage, evt. med første dosis som inj. metylprednisolon 80 mg x 1 i.v. Kuren med prednisolon afsluttes uden udtrapning eller steroidparaply ved evt. fødsel/kirurgisk indgreb (41).

En akut svær forværring er ofte udløst af infektioner (hyppigst virale), allergiske reaktioner eller dårlig medicinkompliance med den forebyggende behandling, dvs. primært inhalationssteroid(42). Den gravide skal behandles som ikke gravide med eksacerbation. Den gravide astma patient bør, ved behov for indlæggelse under eksacerbation, indlægges i medicinsk regi med tilsyn fra obstetrisk afdeling.

Obstetriske lægemidler med mulig interaktion med astma	
Methyldopa	Central α -receptoragonist og hæmmer produktionen af noradrenalin. Kan anvendes.
Labetalol (Trandate)	Adrenerg α - og β -receptorblokerende middel. Er ikke β 1-selektivt, hvorfor der er en vis bronkokonstriktorisk virkning, som kan fremprovokere bronkospasme. Kan anvendes med forsigtighed.
Nifedipin	Calciumantagonist (gruppe II) med overvejende kardilaterende virkning. Kan anvendes.
Magnesiumsulfat	Infusionskoncentrat indeholdende magnesium. Kan anvendes.
Dinoproston (Minprostin)	Syntetisk fremstillet, naturligt forekommende prostaglandin E2. Kan fremprovokere bronkospasme. Kan anvendes med forsigtighed.
Methylergometrin (Methergin)	Semisyntetisk sekalealkaloid. Kan anvendes.
Syntocinon (Oxytocin)	Syntetisk oxytocin. Kan anvendes.
Carboprost (Prostifenem)	Virker via F2a-receptorer, der også findes i luftvejene og kan fremprovokere bronkospasme. Kan ved svær ukontrollabel blødning benyttes under nøje overvågning.
Misoprostol (Cytotec)	Syntetisk prostaglandin E1-analog. Kan anvendes.
I.v.-jern (Monofer, Ferinject, Venofer)	Kan udløse bronkospasmer. Risikoen for overfølsomhed overfor i.v.-jern er øget hos patienter med svær astma, eksem eller andre atopiske allergier i anamnesen. Hos denne patientgruppe skal i.v.-jernbehandlingen benyttes med forsigtighed.

(43)

Forebyggelse af astma/høfeber hos barnet

Allergi er arvelig. For at udvikle allergi kræves den rette genetiske sammensætning og kontakt med allergenet. Børn af familier med mindst en første-grads slægtning (forældre/søskende) med allergi er i højrisiko for at udvikle allergi. Men det er en øget disposition til at udvikle allergi, der nedarves, ikke en specifik allergi. Der har derfor været fokus på om afholdelse fra visse allergener eller en særlig diæt kunne nedsætte risikoen for allergi hos afkommet. En række tiltag gennemgås her:

Velbehandlet astma under graviditet

Dårlig astmakontrol hos den gravide øger risikoen for tidlig udvikling af astma hos barnet (44). Dette understreger yderligere vigtigheden af velbehandlet astma under graviditet, da dette muligvis kan forebygge udvikling af astma hos barnet (45).

Afholdenhed for visse allergener under graviditet/amning

At den gravide afholder sig fra indtag af visse allergene fødevarer (eks. mælk, nødder etc.) nedsætter ikke risikoen for allergisk sygdom hos barnet (46). Visse studier antyder ligefrem en øget risiko for allergi ved diætrestriktioner som iøvrigt øger risikoen for maternel og føtal malnutrition (47,48).

Amning

Man har i mange år antaget, at amning kunne forebygge udvikling af den allergiske triade og derfor anbefalet amning til astmatiske og allergiske mødre ≥ 6 mdr. Ved gennemgang af litteraturen findes studierne på området dog heterogene og inkonklusive (49). Amning anbefales derfor alene pga. den almene helbredsforbedrende effekt, og ikke pga. en effekt ift. beskyttelse imod allergi, idet denne er mere usikker. Der er heller ikke belæg for at ernæring med mælkeerstatning fremfor modermælk skulle nedsætte risikoen for udvikling af allergi (50). Allergidisponerede børn og børn med diagnosticeret komælksallergi skal have særlige modermælkeerstatninger baseret på højt hydrolyseret protein. For allergidisponerede børns vedkommende kun de første 4 levemåneder. Disse produkter er mærket "Til ernæringsmæssig behandling af diagnosticeret komælksallergi" eller lignende (51).

Kosttilskud og vitaminer

Et nyt studie viser, at børn har mindre risiko for at udvikle astma, hvis den gravide har indtaget fiskeolie/omega-3 flerumættede fedtsyrer (52). Denne forebyggende effekt ser ud til at fortsætte ind i voksenlivet (53). D-vitamintilskud til gravide tyder også på at have en vis forebyggende effekt, omend det er for tidligt at konkludere noget endeligt (54). Den mulige positive effekt af probiotika undersøges aktuelt i flere sammenhænge, men er endnu ikke vist at kunne nedsætte forekomsten af astma hos barnet (55).

Informationsfolder til den gravide

Informationsfolder samt artikler til den gravide kan hentes på www.astma-allergi.dk

Folder til den gravide fra GlaxoSmith Kline:

<http://astma.allergi.dk/documents/12102/14498/Graviditet+og+astma.pdf/7e55f1e1-a627-4c81-885a-0aad2994b4f2>

Artikel om graviditet og astma af Charlotte Suppli Ulrik, Professor, Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital.

Om amning:

https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/~/_/media/2986643F11A44FA18595511799032F85.ashx

Referencer

1. Gade EJ, Thomsen SF, Lindenberg S, Kyvik KO, Lieberoth S, Backer V. Asthma affects time to pregnancy and fertility: a register-based twin study. *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1077-85.
2. Gade EJ, Thomsen SF, Lindenberg S, Backer V. Fertility outcomes in asthma: a clinical study of 245 women with unexplained infertility. *Eur Respir J*. 2016 Apr;47(4):1144-51.
3. Hansen C, Joshi P, Freiman H, Andrade S, Toh S, Dublin S, Cheetham C, Cooper W, Pawlowski P, Li DK, Beaton S, Kaplan S, Scott P, Hammad T, Davis R. Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program: The Prevalence of Asthma Medication Use During Pregnancy. *Matern. Child Health J*. 2012 Oct 30.

4. Rejnö G, Lundholm C, Gong T, Larsson K, Saltvedt S, Almquist C. Asthma during pregnancy in a population-based study – pregnancy complications and adverse perinatal outcomes. *PLoS ONE* 9(8): e104755 , aug. 2014
5. Janssens, T, Ritz, T. Perceived triggers of asthma: key to symptom perception and management. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013; 43(9): 1000-1008
6. Linneberg A UFL 2004
7. (GINA) GifA (2012) Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
8. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(3):509–517.
9. The NAEPP "Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: 2005
10. Zarqa Ali, Lisbeth Nilas, Charlotte Suppli Ulrik. Postpartum airway responsiveness and exacerbation of asthma during pregnancy – a pilot study. *Journal of Asthma and Allergy* 2017;10 261–267
11. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 pt 1)p.1046-1054.
12. Hodyl NA, Grzeskowiak LE, Stark MJ, et al. The impact of Aboriginal status, cigarette smoking and smoking cessation on perinatal outcomes in South Australia. *Med J Aust* 2014; 201: 274–278.
13. Hodyl NA, Stark MJ, Scheil W, et al. Perinatal outcomes following maternal asthma and cigarette smoking during pregnancy. *Eur Respir J* 2014; 43: 704–716.
14. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax* 2010; 65: 739–744.
15. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case control study. *BMJ* 2005;330:230
16. 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
17. Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1862–9
18. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy – a population based study. *Eur J Epidemiol*. 2000;16:167–71
19. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, Gibson PG. A Meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011 oct;118(11):1314-23
20. Mendola P, Laughon SK, Männistö TI, Leishear K, Reddy UM, Chen Z, Zhang J. Obstetric complications among US women with asthma.
21. Tata LJ, Lewis SA. A Comprehensive Analysis of Adverse Obstetric and Pediatric Complications in Women with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 175. pp 991–997, 2007
22. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Aug; 101(2):137-43.
23. Svanes C, Real FG, Gislason T, Jansson C, Jogi R, Norrman E, Nystrom L, Toren K, Omenaas E. Association of asthma and hay fever with irregular menstruation. *Thorax* 2005;60:445–450.
24. Lieberoth S, Gade EJ, Brok J, Backer V, Thomsen SF. Age at menarche and risk of asthma: systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2014 Aug;51(6):559-65
25. Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod*. 2013 Apr; 28(4):908-15.
26. Sheiner E, Mazor M, Levy A, Wiznitzer A, Bashiri A. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Oct;18(4):237-40
27. Johnston S and Said J. FRANZCOG .Perinatal complications associated with maternal asthma during pregnancy. *Obstetric Medicine* 2012; 5: 14–18.
28. Mendola P, Laughon SK, Mannisto TI, et al. Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):127.e1-127.e8.
29. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988;43:12–8
30. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996;51:411–4
31. Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: asystematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*.2014;27(9):934-942.
32. MC Breton, MF Beauchesne, C Lemie`re, E` Rey, A Forget, L Blais. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:101–106.
33. Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, Wu P, Cooper WO, et al. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* .2007.120: 625–630.
34. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 pt 1):1046–1054.
35. Luke E. Grzeskowiak, Brian Smith, Anil Roy, Gustaaf A. Dekker, Vicki L. Clifton Patterns, predictors and outcomes of asthma control and exacerbations during pregnancy: a prospective cohort study. *ERJ Open Res* 2016; 2: 00054-2015
36. Baarnes C.B^a · Hansen A.V.^a · Ulrik C.S.^{a, b}
Enrolment in an Asthma Management Program during Pregnancy and Adherence with Inhaled Corticosteroids: The 'Management of Asthma during Pregnancy' Program. *Respiration*. 2016;92(1):9-15
37. Ref: <http://www.medicin.dk>
38. Bain E et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 21;(10)
39. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/39-astma-behandling.html>
40. Dansk Lungemedicinsk selskab: Astma Akut: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/33-akut-astma.html>)
41. Dansk Lungemedicinsk selskab: Astma behandling: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/39-42>
42. Bain E et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 21;(10).

43. www. Medicin.dk
44. Liao SL¹, Lai SH, Yeh KW, Huang YL, Yao TC, Tsai MH, Hua MC, Huang JL; PATCH (The Prediction of Allergy in Taiwanese Children) Cohort Study. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Aug;25(5):456-61.
45. Bain E et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 21;(10).
46. Kramer MS, Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Br J Nutr* 2010;103:1278-86(
47. Lumia M et al: Food consumption and risk of childhood asthma *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Dec;26(8):789-96),
48. Kramer MS, Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Br J Nutr* 2010;103:1278-86).
49. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramírez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, Holloway JW, Arshad SH, Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease.
50. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ.
WITHDRAWN: Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 25
51. https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/~/_media/2986643F11A44FA18595511799032F85.ashx
52. Miles EA¹, Calder PC^{2,3}. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients.* 2017 Jul 21;9(7)
53. Bisgaard et al. Fish Oil in Pregnancy and Asthma in Offspring. *N Engl J Med.* 2017 Mar 23;376(12):1191-2.
54. Babar MZM, Hussain M, Majeed SA. Vitamin D supplementation improves FEV1 in patients of Bronchial Asthma. *Pak Med Sci.* 2017 Sep-Oct;33(5):1144-1147.
55. Cabana MD et al, *Pediatrics.* 2017 Sep;140(3): Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial.)

KOL og bronkiektasier

KOL er karakteriseret ved irreversibel og progressiv luftvejsobstruktion, og er associeret med kronisk bronkitis og emfysem og ofte øget neutrofil inflammation i luftvejene. Samtidig med den kroniske luftvejsinflammation ses svind af lungekar og kapillærer. Disse forandringer kan i svære tilfælde forårsage pulmonal hypertension og hos nogle patienter føre til cor-pulmonale med hypertrofi af højre ventrikel og højresidigt hjertesvigt. Der ses hyppigt sideløbende atrofi af skeletmuskulaturen, hvilket i betydelig grad kan indvirke negativt på funktionsevne, livskvalitet og prognose (1). Sværhedsgraden defineres ud fra graden af luftvejsobstruktion (FEV1), sværhedsgrad af symptomer og eventuel forekomst af eksacerbationer. Behandling af KOL baseres på rygestop, lungerehabilitering og medicinsk behandling(2). Valget af medicinsk behandling bestemmes af sværhedsgraden af de daglige symptomer og på risikoen for eksacerbationer. Prævalensen er lav frem til 40-årsalderen og øges op mod 70-årsalderen. I Danmark er prævalensen ca. 14% blandt personer over 35 år, og det antages at mellem 300.000 til 400.000 personer i Danmark har KOL, heraf ca. 50.000 med svær eller meget svær KOL. Patienter med astma har en øget risiko for at udvikle KOL – specielt hvis de ryger (3). Sygdommen ses yderst sjældent hos gravide.

Ætiologi

KOL er i den vestlige verden overvejende udløst af tobaksrygning (8 ud af 10 tilfælde). Andre årsager er eksposition for støv og kemikalier (4,5).

Referencer:

1. Hogg JC, Timens W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009; 4: 435-59)
2. Josephs L, Culliford D, Johnson M, Thomas M. Improved outcomes in ex-smokers with COPD: a UK primary care observational cohort study. *Eur Respir J* 2017; 49)
3. Dansk lungemedicinsk selskab: KOL Vejledning).
4. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006 Nov;61(11):924-5.

5. Soriano JB et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep;5(9):691-706.)

Allergisk rhinokonjunktivitis (høfeber)

Høfeber er en samlebetegnelse for allergisymptomer, der rammer øjne og næse, og er den hyppigste kroniske sygdom i den vestlige verden. I Danmark anslås ca. 1 million at lide af høfeber. Underbehandlet høfeber kan give træthed, søvnproblemer og påvirke indlærings- og arbejdsevnen (1). Derudover øges risikoen for sinusitis og otitis media (2). Hovedparten af astmatikere lider samtidig af høfeber, og høfeber øger i sig selv risikoen for senere udvikling af astma (3,4)

Medicinsk behandling

Lokalbehandling foretrækkes hos gravide.

(se i øvrigt appendix 5, s. 45 for Rationel Farmakoterapi medicinliste) (5)

Antihistamin, som øjendråber, næsespray eller i tabletform har effekt ved mildere høfeber, men virker ikke på tilstoppet næse. Lokalbehandling foretrækkes her. Ved behov for peroral behandling anbefales non-sederende antihistamin.

Cromoner virker mastcellestabiliserende og kan bruges til lokalbehandling i graviditet.

Glukokortikoid som lokalbehandling i næsespray kan anvendes. Der er kun meget lille risiko for systemisk effekt og behandlingen kan anvendes både i graviditet og under amning. Indsprøjtninger med langtidsvirkende binyrebark hormoner anbefales (heller) ikke under graviditet.

Systemisk glukokortikoid kan, i sjældne tilfælde, være indiceret under graviditet ved svære symptomer, og hvor lokalbehandling er utilstrækkelig. Korte kure med tabletbehandling anbefales i disse tilfælde, eks. med prednisolon 25 mg x 1 i 3 dage (uden udtrapping). Prednisolon anbefales fremfor andre glukokortikoider, da prednisolon passerer placenta i mindre grad end øvrige glukokortikoider. Der er dog muligvis en ganske let øget risiko for SGA ved højdosis behandling med systemisk glukokortikoid (6).

Xylometazolin næsespray (zymelin, otrivin, klarigen) anbefales ikke, da der ikke er evidens for effekt i forbindelse med allergisk rhinitis/astmabehandling.

Hyposensibilisering/ allergivaccination

Muligt ved visse former for allergi, typisk birk, græs og husstøvmideallergi. Behandlingen foregår enten vha. injektioner eller tabletbehandling afhængigt af allergenet. Kroppen tilvænnes til allergenet, der opbygges tolerance, og allergisymptomerne aftager hos hovedparten. Behandlingen kan muligvis nedsætte risikoen for, at høfeber forværres med astma. Det frarådes at påbegynde hyposensibilisering under graviditeten, da behandlingen i sjældne tilfælde kan udløse astmaanfald. Allerede opstartet hyposensibilisering kan dog fortsætte under graviditeten, hvis vedligeholdelsesdosis er opnået.

Udredning

Udredning af høfeber med provokationstest og/eller hudtest bør udsættes til post partum.

Obstetrisk kontrol

Høfeber alene giver ikke anledning til ekstra kontroller i graviditeten. Det forudsættes at egen læge vurderer patientens medicinering prækonceptionelt eller ved første svangreundersøgelse og ændrer medicinen til præparater, der er forenelige med graviditet.

Amning

Generelt gælder samme anbefalinger som under graviditet.

Referencer

1. Orlandi RR: International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209).
2. Settipane RA. AM J Rhino Allergy. 2013 May 1; 7(3): 52-55
3. Khan D, Allergy and Asthma Proceedings, 2014, Volume 35, Number 5, pp. 357-361
4. J Allergy Clin Immunol. 2012 Nov;130(5):1049-62. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs.
5. Rationel Farmakoterapi. Nr.6. Juni 2017
6. Chi CC et al: Safety of topical corticosteroids in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015(10).

Infektioner

Søgemetode

Der er lavet en PubMed Mesh-database søgning på "pneumonia" og "pregnancy" samt en tilsvarende søgning på "pneumonia" og "pregnancy" og "treatment".

Case-rapporter er ikke medtaget og artikler publiceret tidligere end år 2000 er ikke medtaget.

Pneumoni

Indledning

I et stort review fra 2005 beskrives pneumoni gennemsnitligt at forekomme i 0,78-2,7/1000 graviditeter, hvilket svarer til den ikke-gravide baggrundsbefolkning. Der er rapporteret indlæggelser pga. pneumoni hos 1,51/1000 gravide vs. 1,47/1000 ikke-gravide kontroller. (1) Således er der ikke øget risiko for at udvikle pneumoni i graviditeten, men grundet de fysiologiske ændringer (beskrevet andetsteds i denne guideline) i graviditeten er risikoen for komplikationer hos gravide med pneumoni øget.

Pneumoni udvikles som følge af en infektion i de distale bronkioler og alveoli. De udløsende agens kan opdeles i bakterielle, virale og de mere sjældne fungale infektioner.

Mikroorganismene erhveres oftest efter inhalation eller aspiration af nasopharyngealt sekret. Pneumoni medfører inflammation og ødem af alveoli, hvilket nedsætter antallet af tilgængelige alveoli til oxygentransport. Det vaskulære flow forbliver uændret og der udvikles således et ventilations-perfusions mismatch.

Føtalt hæmoglobin har øget affinitet for oxygen, hvilket er nødvendigt for den normale transplacentale overførsel af oxygen fra mor til foster. Fosteret er derfor resistent overfor

milde ændringer i den materielle PaO₂. Først når den materielle saturation falder til < 90% (sv.t. PaO₂ på 65 mm Hg) påvirkes dissociationskurven, hvilket fører til et fald i den føtale tilførsel af oxygen (1).

De kliniske symptomer på pneumoni er feber, hoste (tør eller produktiv), pleurale brystmerter, kulderystelser og dyspnø. Ved objektiv undersøgelse findes oftest takypnø, dæmpning ved perkussion, krepitation ved stetoskopi og/eller brug af accessoriske vejrtrækningsmuskler.

Da den kliniske undersøgelse kun beskrives med en sensitivitet på 47-69% og en specificitet på 58-75% anbefales det, at alle gravide mistænkt for pneumoni skal have taget et røntgen af thorax for at be- eller afkræfte diagnosen. (1,2) Et rgt. thorax af den gravide giver ifølge Lægehåndbogen fosteret en genst. Stråledosis på < 0,01mSv. Statens Institut for Strålebeskyttelse (SIS) siger på baggrund af internationale anbefalinger, at der aldrig vil være grund til at anbefale invasiv diagnostik eller abort, hvis stråledosis til fosteret vurderes til at være under 100 mSv. Det vurderes således sikkert at bestille et rgt. thorax hos gravide. På rgt. vil man oftest se lobær konsolidering samt evt. kavernedannelse og/eller pleural effusion ved en bakteriel pneumoni. Viral pneumoni er oftere associeret med diffus involvering med interstitiel og alveolær tegning samt eventuelle noduli på rgt. af thorax (2).

Såvel i graviditeten som i baggrundsbefolkningen bliver det ætiologiske agens til pneumonien kun identificeret i 40-60% af tilfældene. Hos voksne er 60-80% af samfundserhvervede pneumonier bakterielle, 10-20% er atypiske og 10-15% virale (2) .

Det anbefales at alle gravide der indlægges får taget rutineblodprøver (inkl. infektionstal og differentialtælling) og får målt saturation enten perifært eller ved en A-gas. Bloddyrkninger anbefales kun hos patienter med svær sygdom/sepsis. Ekspektorat-dyrkninger anbefales, hvis man mistænker en antibiotikaresistent bakterie eller en organisme, der ikke dækkes af det vanlige empiriske antibiotikavalg (beskrevet nedenfor). Der anbefales ikke rutinemæssig serologisk testning, men hos patienter med svær sygdom anbefales det, at man tager materiale fra til LUT og PUT (legionella- og pneumokok urinantigen test) (3) .

Ætiologi og behandling

Bakteriel pneumoni

I litteraturen er der generel enighed om, at det hyppigste bakteriologiske agens i ved pneumoni i graviditeten er streptococcus pneumoniae efterfulgt af haemophilus influenzae. Andre agens inkluderer mycoplasma pneumoniae, staphylococcus aureus, legionella pneumophila, klebsiella pneumoniae og pseudomonas. (1,2,4)

Dansk infektionsmedicinsk selskab bruger CURB-65 scoren til at skelne mellem mild, moderat og svær pneumoni (se appendix 6, s. 45-48) og anbefaler generelt opstart af penicillin (i.v. eller peroral) med tillæg af ciprofloxacin ved sværere sygdom som angivet. Ved penicillin-allergi anbefales brug af cefuroxim eller clarithromycin (ved type 1 allergi).

Disse anbefalinger kan generelt også appliceres på gravide, dog med følgende forholdsregler:

Man bør være forsigtig ved brugen af aminoglykosider, da der er en øget risiko for ototoxicitet

hos fosteret. Der anbefales endvidere forsigtighed ved brug af vancomycin (risiko for føtal nefrotoxicitet og ototoxicitet) og clarithromycin (grundet adverse føtale outcomes i dyrestudier). (3) Tetracycliner (association med misfarvning af tænder og knogledeformiteter) anbefales ikke i graviditeten. (5)

Fluroquinoloner skal generelt benyttes med forsigtighed i graviditeten pga. påvist artropati i dyrestudier og potentiel føtal toxicitet. (5) Dog viser et studie fra 1998, at der ikke fandtes forskel i antallet af knogledeformiteter blandt fluroquinolon-eksponerede gravide sammenlignet med kontroller. Der var heller ikke forskelle i antallet af spontane aborter, præmaturitet eller føtal distress mellem de to grupper. Dog sås der et øget antal terapeutiske aborter. (6)

Det anbefales generelt at man ved brug for antibiotika udover penicillin konfererer med en mikrobiolog og herefter udarbejder en individuel behandlingsplan for patienten. Man kan endvidere søge vejledning på pro.medicin.dk samt janus-info.se

Viral pneumoni

De hyppigste virale agens er influenza A og B samt varicella zoster virus (VZV). Det er beskrevet at ca. 12% af gravide kvinder med influenza udvikler pneumoni.

Denne kan enten være en primær influenzapneumoni eller en sekundær bakteriel superinfektion i efterløbet af en influenzainfektion. (2-14 dage efter influenza-symptomerne er ophørt). (2,4)

VZV rammer 0,7/1000 graviditeter og af disse udvikler ca. 10 % pneumoni som komplikation. Disse tal stammer dog fra før vaccination var en mulighed. Lungesyntomerne begynder 2-5 dage efter debut af udslæt og feber og risikofaktorer for at udvikle komplicerende pneumoni er rygning, sen gestationsalder og udvikling af over 100 hudlæsioner. (2,4)

Der findes 4 antivirale midler der kan bruges til behandling og forebyggelse af influenza. Amantadin og rimantadin er M2 ionkanalhæmmere og er kun aktive imod influenza A. Neuraminidasehæmmerne oseltamivir og zanamivir er effektive i behandling af både influenza A og B. Oral oseltamivir er godkendt både til forebyggelse og behandling, hvorimod zanamivir (som inhalation) kun er godkendt til behandling. Administreret korrekt er der beskrevet en 70-90 % effektivitet ved brug som profylakse for begge stoffer. De kan også gives indenfor de første 48 timer efter symptomdebut for at reducere symptomvarigheden, idet denne afkortes gennemsnitligt med 1 dag for begge stoffer. (4,7) Se endvidere appendix 7, s. XX.

Ved udvikling af varicella-pneumoni anbefales alle gravide indlæggelse og behandling med intravenøs acyclovir. Der er ikke beskrevet sikker effekt af acyclovir mhp. forbedret outcome, men der beskrives mulighed for at behandlingen kan reducere risikoen for udvikling af respirationsinsufficiens og mortaliteten hos både mor og foster. (3)

Fungal pneumoni

Svampe- og parasitære infektioner kan også give ophav til udvikling af pneumoni og rammer primært immunkompromitterede gravide. (1) De hyppigste agens til pneumoni i graviditeten er blastomycosis og histoplasmosis og de er oftest selvlimiterende. Der ses endvidere coccidioidomycosis i endemiske områder, som også kan føre til pneumoni og er relateret til erythema nodosum. (2) I den HIV-positive population kan der ses udvikling af pneumocystis jiruvecii (tidl. Carinii) pneumoni, som er den førende årsag til AIDS-relaterede dødsfald i den

gravide population i USA. (2)

Kvinder med komplicerende fungale infektioner, herunder dissemineret sygdom, anbefales behandling med ketoconazol eller amphotericin B (dog mangler der sikkerhedsdata for langtidsbrug i graviditeten). (2) Pneumocystis jirovecii pneumoniae behandles med trimethoprim-sulfamethoxazole eller pentamidin. Der anbefales tillæg af kortikosteroider ved hypoxi. (3) HIV-patienter med et CD4 T-lymfocytaltal < 200 mikrog/l, tidl. tilfælde af oropharyngeal candidiasis eller en AIDS-definerende sygdom anbefales endvidere profylakse med trimopan-sulfametixozole. Profylaksen beskrives som 90-95% effektiv. (2-4)

Potentielle komplikationer

De maternelle komplikationer til pneumoni beskrives som svarende til den ikke-gravide population og inkluderer meningitis, arthritis, emfysem, endocarditis, sepsis, hjertesvigt, ARDS (adult respiratory distress syndrome) og nyresvigt. (2)

I et studie, hvor der er set på antallet af gravide i en historisk kohorte som modtog mekanisk ventilation for ARDS, fandt man en mortalitet på 9%. (8)

Der er derudover også beskrevet øget risiko for føtale komplikationer i form af præterm fødsel og lav fødselsvægt sammenlignet med graviditeter uden forekomst af pneumoni. (1) Et studie har gennemgået to nationale databaser i Taiwan og fandt at pneumoni under graviditeten medfører signifikant højere risiko for lav fødselsvægt, præterm fødsel, SGA, lave Apgar score og præeklampsi/eklampsi ved sammenligning med raske kontroller. (9) Et tredje studie fandt, at maternal pneumoni er en uafhængig risikofaktor for præterm fødsel, men ikke for perinatal mortalitet. Der findes dog en association mellem maternal pneumoni og adverse føtale outcomes. (10)

Understøttende behandling

Grundet den føtale hæmoglobins dissociationskurve beskrevet ovenfor, anbefales der endvidere supplerende iltterapi, så PaO₂ holdes på >70 mmHg. Derudover anbefales væske- og antipyretisk terapi.

Det beskrives at respiratorisk alkalose medfører reduceret blodflow til uterus, hvorfor respirationsarbejdet skal nedsættes hos den gravide patient. Det kan i svære tilfælde være nødvendigt med noninvasiv ventilation eller mekanisk ventilation ved forværring af tilstanden. (3)

Prækonceptionel rådgivning til komplekse patienter

Influenzavaccinen anbefales til alle kvinder, der planlægger at blive eller er gravide i løbet af influenzasæsonen (december – marts), uanset gestationsalder. Der er bedst effekt ved vaccination i oktober-november måned, men vaccination kan også gennemføres senere i sæsonen. Der findes en aktiv og en inaktiveret vaccine, hvoraf den inaktiverede vaccine anbefales til gravide. (4) Der er ikke rapporteret føtale adverse effects hos kvinder, der har fået den inaktiverede influenzavaccine under graviditet (1).

Pneumokokvaccine anbefales til kvinder der er immunkompromitterede, er rygere, alkoholikere, har aspleni, seglcelleanæmi, diabetes eller kronisk kardiopulmonær eller renal sygdom (2).

Vaccination mod VZV anbefales til non-immune kvinder, der overvejer graviditet 1-3 måneder før graviditet eller postpartum. Da vaccinen er en levende vaccine, anbefales den ikke under graviditet (1).

Kontroller i graviditeten

Såfremt pneumonien er velbehandlet på oral behandling, anbefales ingen yderligere kontroller. Ved påvirket almen tilstand anbefales akut indlæggelse til i.v.-antibiotisk behandling. Der anbefales indlæggelse i lungemedicinsk regi, hvorfra der kan rekvireres obstetrisk tilsyn.

Særlige forhold omkring amning

Phenoxymethylpenicillin, benzylpenicillin, clarithromycin samt ciprofloxacin kan alle bruges under amning iht. vejledning på pro.medicin.dk.

Ved behov for mere specificeret behandling anbefales konference med mikrobiolog samt vejledning via pro.medicin.dk samt janus-info.se

Intrapartum overvågning

Ved feber, hypoksæmi samt sepsis anbefales foster overvågning med CTG. Velbehandlet pneumoni kræver ikke særlig overvågning.

Referencer

1. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S390-7.
2. Sheffield JS, Cunningham FG. Community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):915-22.
3. Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):121-32, ix.
4. Laibl VR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol*. 2005;32(3):727-38.
5. Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(5):598-611.
6. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6):1336-9.
7. Eppes C. Management of Infection for the Obstetrician/Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(4):639-57.
8. Rush B, Martinka P, Kilb B, McDermid RC, Boyd JH, Celi LA. Acute Respiratory Distress Syndrome in Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):530-5.
9. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(4):288 e1-7.
10. Romanyuk V, Raichel L, Sergienko R, Sheiner E. Pneumonia during pregnancy: radiological characteristics, predisposing factors and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(1):113-7.

Tuberkulose (TB)

Der er meget få TB-tilfælde i Danmark; mindre end et tilfælde per år. Risikoen for smitte af et spædbarn er stor (1,2). Ubehandlet TB udgør en større risiko for en gravid kvinde og hendes foster end den potentielle risiko, der er forbundet med behandlingen (1,3). Planlagt graviditet bør undgås under TB-behandling, men der er ikke indikation for afbrydelse af eksisterende svangerskab (1). Rifampicin, isoniazid, ethambutol og pyrazinamid kan anvendes (2), mens fluorquinoloner og andre second-line stoffer er kontraindicerede. Kvinder må gerne amme under TB-behandling, men den nyfødte skal være under nøje observation for tegn på smitte og evt. behandles profylaktisk (1).

Ved mikroskopi-positiv pulmonal TB opfattes moderen som smitsom indtil 14 dage inde i behandlingen (4), og den generelle anbefaling er, at barnet isoleres fra mor, indtil moderen har været i behandling i minimum 14 dage (en situation, som vil være ekstremt sjælden i DK).

Profylaktisk behandling af barnet vil i sådanne tilfælde alligevel være relevant. Den specifikke situation/case bør altid diskuteres med infektions-/lungemediciner, og den individuelle vurdering kan omfatte faktorer som bakterieload og moderens kliniske tilstand, samt om moderen overhovedet har været behandlet.

Rifampicin øger nedbrydningshastigheden af østrogener, og kan derfor ophæve virkningen af hormonale kontraceptiva og medføre menstruationsforstyrrelser. Brugere af P-piller bør informeres om, at samtidig indtagelse af rifampicin medfører en øget antikonceptionel virkning (5).

For videre info omkring diagnostik og behandling af tuberkulose (2015) se venligst Selskab for Infektionsmedicin's hjemmeside via linket:

http://www.infmed.dk/guidelines#diagnostik_og_behandling_af_tuberkulose_2015.pdf

Referencer:

1. Seersholm N et al. (2010) Tuberculosis Control in Denmark. A national tuberculosis program. 4-57. doi:D
2. Sundhedstilsynet (2016) Tuberkulose. In www.sst.dk
<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/smitsomme-sygdomme/tuberkulose>. Accessed Dec 8, 2017
3. Loto OM, Awowole I (2011) Tuberculosis in Pregnancy. Med J Aust 2012;224-230. Doi:10.1155/2012/379271
4. Institut SS (2017) Tuberkulose, Individuelle anmeldelsespligtige sygdomme. In: www.ssi.dk
<https://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning/Sygdomsdata.aspx?sygdomskode=TUBE&xaxis=Aar&show=Graph&datatype=Individual#HeaderText>. Accessed Dec 8, 2017
5. Pro.medicin.dk (2017) Rifampicin. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/561>.

Sjældne sygdomme

Sarkoidose

Søgemetode

Der er lavet en PubMed MeSH-database søgning på ordenen "Pregnancy" og "Sarcoidosis".

Indledning

Sarkoidose er en systemisk granulomatøs sygdom som hyppigst involverer lunger og de thorakale lymfeknuder, men også øjne, hud, led, hjerte og hjerne. (1) Aktiv sygdom under graviditet er sjælden og patienterne følges af specialister. Sygdommen har incidensmaksimum i 25-40 års alderen og har i Danmark en incidens på ca. 7.2 pr. 100.000 personår (2) og estimeres til at involvere 0.05% af gravide kvinder i UK. (3-6) De alvorligste komplikationer ses ved ekstrapulmonal manifestation i hjerte og CNS (7-9) og de er den primære årsag til en mortalitet på ca. 5%. Man ved endnu ikke hvad etiologien bag sarkoidose er, men man mener at visse infektiøse organismer kan initiere sygdommen. Man har blandt andet mistænkt atypiske mycobakterier. (3,5)

Litteraturen på området er overvejende case reports, mindre retrospektive studier og et enkelt større kohortestudie med 7 millioner fødsler fra USA. (10)

Graviditet og fødsel hos sarkoidose-patienter

Mange gravide kan være asymptomatiske. Symptomerne varierer alt efter hvilke organsystemer, der er involveret og kan f.eks. være:

- *Almene sympt:* Feber, generel utilpashed og vægttab
- *CNS:* Neuropati og hydrocephalus
- *Hjerte:* Arytmi, hjertesvigt, pulmonal hypertension (PH)
- *Hud:* Erythema Nodosum
- *Lunger (> 90 % af tilfældene):* Patienterne kan have tør hoste og tiltagende funktionsdyspnø. Ved svær interstitiel sygdom ses PH
- *Nyrer:* Nefrocalcinose/urolithiasis pga. hypercalcæmi/hypercalcuri
- *Øjne:* Anterior uveitis

De hyppigste komplikationer relaterer sig til varierende grader af nedsat lungefunktion og for nogle få gravide mere alvorlige komplikationer, som nævnt ovenfor.

Størstedelen af den litteratur, der foreligger om graviditet og sarkoidose, rapporterer om benigne outcomes for gravide, bedring under graviditeten og mindre behov for steroid. (4,5,11-16) Der foreligger kun case reports, som rapporterer om alvorlig sygdom under graviditet og om maternel mortalitet, herunder neurosarkoidose og hjertestop. (7-10,17-19) I et finsk studie med 38 cases og 252 kontroller fandt man ingen øget forekomst af præeklamsi, eklamsi eller IUGR. (20) Ligeledes fandt man i to amerikanske retrospektive studier med hhv. 15 cases og 19.586 kontroller og 33 graviditeter hos 11 kvinder ingen øget komplikationsrate sammenlignet med kontrolgruppen. (5,11) Derimod fandt det til dato største studie, et amerikansk kohorte studie fra 2014 inkluderende 7 millioner fødsler, statistisk signifikant øget forekomst af alvorlige følger af sarkoidose hos gravide, herunder præeklamsi (OR 1.62(95% CI 1,18-2,22)), eklamsi (OR 5.27 (95%CI 1,69-16,40)), DVT (OR 4.92 (95%CI 1,58-15,33)) og LE (OR 6.68 (95% CI 3,99-11,21)), og for tidlig fødsel (OR 1.73 (95%CI 1,40-2,15)). Dog bemærkes de brede confidensintervaller (10)

Hvad gør graviditeten ved forløbet af sarkoidose

Der foreligger ingen data eller follow up-undersøgelser på forløbet efter graviditet. Der er dog enighed om, at sarkoidose bedres under graviditet og at der ses et "flare up" 3-6 måneder post partum.

Medicin

De fleste patienter med sarkoidose behandles med prednisolon (1. linje behandling), methotrexat (2. linje behandling) eller Anti-TNF- α (3. linje behandling). Den immunmodulerende behandling (2 og 3 linje behandling) bør pauseres før konception, under graviditet og under amning, af hensyn til fosteret/barnet. (21) Såfremt der er indikation for behandling under graviditet, er valget prednisolon i varierende doser. Behandling opstartes

ved progredierende eller udtalte symptomer og ved ekstrapulmonal sarkoidose, især ved neurosarkoidose eller ved kardiell sarkoidose. Der gives som regel en dosis over 37,5 mg/dag og derfor skal patienterne tilbydes steroidparaply ved aktiv fødsel. Der er tidl. beskrevet forværring postpartum efter 3-6 måneder og behov for ekstra prednisolon eller tillæg af/skift til 2 eller 3 linje behandling.

Grundet mulig øget risiko for tromboembolisk sygdom under graviditet foreslås det, at man i det mindste overvejer profylaktisk innohep ved graviditet hos kvinder med sarkoidose. (10) Kvinderne skal frarådes det normale D-vitamin supplement, da de har øget risiko for hypercalcæmi.

Prækonceptionel rådgivning

Den rådgivning som gives, skal omfatte information om risiko for komplikationer, herunder forbedring eller forværring af eksisterende symptomer. Man bør vurdere patientens aktuelle sygdomsniveau og symptomgrad og rådgive i samarbejde med specialister. Generelt er let til moderat sygdom ikke en kontraindikation for graviditet. Hvis patienten har symptomer i form af pulmonal hypertension (6 – 74% har PH afhængig af sygdomsgrad) (22-24) eller har meget nedsat vital kapacitet (VC) bør graviditet overvejes meget nøje. (13)

Patienterne skal ophøre med immunmodulerende behandling før konception (>3 mdr. fra ophør til konception) og under amning af hensyn til foster/barn. (21)

Der er ingen risiko for at overføre aktiv sygdom til fosteret/barnet og ej heller beskrevet øget risiko for misdannelser. Der er dog en vis genetisk komponent i sarkoidose, hvorfor det ikke kan udelukkes, at barnet på et senere tidspunkt i livet vil udvikle sarkoidose.

Kontrol

Afhænger af sværhedsgraden. Information om risiko for præeklamsi og vurdering af behov for profylaktisk innohep tidligt i graviditeten

Grundet steroid behandling bør der laves OGTT minimum en gang i graviditeten (GA 28) og i henhold til gældende retningslinier altid ved glukosuri.

Kriterier for henvisning til specialist/tværasektorielt samarbejde

Bør følges hos lungespecialist uanset sværhedsgraden af sygdommen. Følges som udgangspunkt i lungemedicinsk ambulatorie og derfra styres den multidisciplinære behandling af patienterne afhængig af hvilke organer, der er involveret; i tilfælde af pulmonal hypertension henvises til kardiolog/center med højt specialiseret funktion, idet særligt patienter med pulmonal hypertension bør ses til præconceptionel rådgivning.

Intrapartum overvågning

Overvågning under fødslen beror på en individuel vurdering foretaget i samarbejde mellem obstetiker, lungemediciner, kardiolog, neurolog og afhænger af sygdomsgrad og organinvolvering. Ved svær eller udbredt sygdom vil det være relevant med kontinuerlig CTG

under fødslen. Generelt anbefales velovervejede væskebehandling, ilttilskud og i enkelte tilfælde afkortelse af fødslen. Hvis pt får >7,5 mg prednison p.o. i >2 uger før fødslen skal patienterne have steroidparaply under aktiv fødsel; særligt ved komplicerede/langvarige fødsler med kirurgiske indgreb.

Særlige forhold omkring amning

Immunmodulerende medicin er kontraindiceret under amningen. Såfremt der tilkommer eksacerbation og forværring i sarkoidosen, som nødvendiggør immunmodulerende medicin, bør amningen ophøre.

Referencer:

- 1: Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzuhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383(9923):1155-67.
- 2: Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20:46–52.
- 3: Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic Countries 1950 - 1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990;7: 50-7
- 4: Bhide A, Shetataa HA. Respiratory disease in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol*. 2004;14:175-82
- 5: de Regt RH. Sarcoidosis and Pregnancy. *Rev Pneumol Clin*. 1999;55:335-7.
- 6: Oberstein EM, Marder A, Pitts S, Glassberg MK. Pulmonary complications in pregnancy; Emboli and other diseases. *J Resp Dis*. 2002;23:175-81.
- 7: Maisel JA, Lynam T. Unexpected sudden death in a young pregnant woman: unusual presentation of neurosarcoidosis. *Ann Emerg Med*. 1996;28:94-7.
- 8: Reuhl J, Schneider M, Sievert H, Lutz FU, Zieger G. Myocardial sarcoidosis as a rare cause of sudden cardiac death. *Forensic Sci Int*. 1997;89:145-53.
- 9: Wallmuller C, Domanovits H, Mayr FB, Laggner AN. Cardiac arrest in a 35-year old pregnant woman with sarcoidosis. *Resuscitation*. 2012;83:e151-e2.
- 10: Vicky Hadid, Valerie Patenaude, Lisa Oddy L et al. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population based cohort of 7 million births. *J Perinat Med* 2015;43(2): 201–207
- 11: Chapelon AC, Ginsburg C, Biousse V, Wechsler B, deGennes C, Darbois Y, et al. Sarcoidosis and pregnancy. A retrospective study of 11 cases. *Rev Med Interne*. 1998;19:305-12.
- 12: Cohen R, Talwar A, Efferen LS. Exacerbation in underlying pulmonary disease in pregnancy. *Crit Care Clin*. 2004;20:713-30.
- 13: Ellafi M, Valeyre D. Sarcoidosis and pregnancy. *Rev Pulmol Clin*. 1999;55:335-7.
- 14: Freymond N, Cottin V, Cordier JF. Infiltrative lung disease in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32:133-46.
- 15: Kotloff RM. Congenital and idiopathic lung diseases in pregnancy. *Semin Resp Crit Care Med*. 1998;19:259-69.
- 16: Aikens RL, Beckwith CJW. Sarcoidosis: improvement in chest x-ray shadows during pregnancy. *CHEST J*. 1955;28:580-3.
- 17: Ertekin E, Moosa S, Roos-Hesselink JW, Sliwa K. Two cases of cardiac sarcoidosis in pregnant women with supraventricular arrhythmia. *Cardiovasc J Afr*. 2015 Mar-Apr; 26(2):96-100.
- 18: Cardonick EH, Naktin J, Berghella V. Neurosarcoidosis diagnosed during pregnancy by thorascopic lymph node biopsy. A case report. *J Reprod Med*. 2000;45:585-7.
- 19: Efe C, Shorbagi A, Ozseker B, Yilmaz H, Sokmensuer C, Balkanci F, et al. Budd-Chiari syndrome as a rare complication of sarcoidosis. *Rheumatol Int*. 2012;32:3319-20.
- 20: Selroos O. Sarcoidosis and pregnancy: a review with results of a retrospective survey. *J Intern Med*. 1990;227:221-4.
- 21: Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol*. 2002;36:703-714.
- 22: Rizzato G, Pezzano A, Sala G, Merlini R, Ladelli L, Tansini G, Montanari G, Bertoli L. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study.
- 23: Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2005 sep;128(3):1483-9.
- 24: Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005 May; 25(5):783-8.

Cystisk fibrose (CF)

Indledning

I takt med at behandlingen for cystisk fibrose er blevet bedre, er der et stigende antal kvinder med CF i den fertile alder. Da kvinder med CF har tæt på normal fertilitet, er antallet af gravide med cystisk fibrose stigende. Det er dog stadig en sjælden tilstand (I UK ca. 40 per år).

(1) Behandling af gravide med cystisk fibrose er en specialist opgave og kræver et tæt multidisciplinært samarbejde.

Litteraturen på området er overvejende case reports og, indenfor de sidste år, mindre serier samt enkelte lidt større kohortestudier. (2,3,4)

Graviditet og fødsel hos en kvinde med cystisk fibrose

Lungefunktionen

Patienter med cystisk fibrose har i varierende grad nedsat lungefunktion (vurderet ved spirometri) og ved sværere sygdom ses også nedsat diffusionskapacitet og pulmonal hypertension. De fysiologiske forandringer, der sker i graviditeten, kompromitterer lungefunktionen yderligere (øget minutvolumen og nedsat bevægelighed af diaphragma). Derudover er risikoen for lungeinfektioner i graviditeten høj (50-78%). (5,6)

Lungefysioterapi kan besværliggøres af graviditeten, hvilket øger risikoen for infektion yderligere.

Ernæringstilstanden

En stor del af patienter med cystisk fibrose har pancreas insufficiens (9-52%) (7,8) og blandt de danske patienter med cystisk fibrose har 95% malabsorption og dermed svært ved at holde vægten. Dette forværrer af graviditetsbetinget kvalme, opkastning og øget energibehov i graviditeten. Sonde ernæring eller parenteral ernæring kan blive nødvendig. Vægtøgningen i graviditeten er lidt mindre end hos gravide uden CF fra 5,5 kg til 10,3 kg. (6,7,10,11)

Diabetes

Andelen af CF patienter der har diabetes ved konstateret graviditet ligger på 13% i det største studie (2) og på 6% i det skandinaviske studie. (7) I samme studier er andelen med GDM 13% og 12%.

Intrauterin vækstretardering (IUGR)

I tidligere studier er der påvist en øget risiko for IUGR, specielt hos gravide med svært nedsat lungefunktion og malnutrition, men i de nyeste studier er der ikke observeret øget risiko for IUGR. (2,7,9,12)

Præterm fødsel

Risikoen for fødsel før 37 uge er øget, (18-46%, OR=2,3 CI 1,2-4,4) (2,6,12,13) men der er ikke øget risiko for fødsel før uge 34 (OR=0,8, CI 0,1-5,8). (9) Der er ikke tale om spontane præterme fødsler, men inducerede fødsler eller sectio på grund af vanskeligheder med at opretholde moderens ernæringstilstand (behov for parenteral ernæring), på grund af svært påvirket lungefunktion eller dysreguleret diabetes. Risikoen for spontan præmatur fødsel ser ikke ud til at være større end for baggrundsbefolkningen. (13) Der er ikke øget risiko for præeklamsi, abruptio placentae, post partum blødning eller choreoamnionitis (5).

Hvordan påvirker graviditeten forløbet af cystisk fibrose?

Flere mindre serier og senest et større studie med 680 CF patienter og 3327 kontroller, har sammenlignet forløbet hos CF patienter, der gennemgår en graviditet, med andre kvinder med CF. Graviditet ser ikke ud til at påvirke forløbet af CF, hverken lungefunktionsmæssigt (FEV1) eller ernæringstilstandsmæssigt (BMI). (3,5,12,14) I det største studie er follow-up tiden 12 år.

Medicin

Den medicinske behandling af gravide CF patienter, er en specialistopgave. Den medicin, der anvendes til CF patienter passerer placenta i varierende grad. Der findes flere velafprøvede præparater, der ikke øger risikoen for misdannelser hos fosteret. I European Cystic Fibrosis Societys guideline fra 2008 findes en udførlig liste over medicin anvendt til gravide og ammende kvinder med CF. (15) En stor del af CF patienter behandles for infektioner i graviditeten (50-78%) (5,6) og ofte i en stor del af graviditeten. Ca. en tredjedel har behov for insulin. (8)

I et stort amerikansk studie fra 2015 (N=1119) fandtes anæmi hos 13,8% af gravide med CF. I ECFS anbefales ikke ekstra tilskud af jern i graviditeten, men det anbefales at serum jern måles i 20 graviditetsuge. (1) CF patienter, der har pancreas insufficiens, anbefales tilskud af fedtopløselige vitaminer, inklusiv vitamin A. Det er sikkert at tage tilskud af vitamin A i profylaktisk dosis, <10.000 IE/dag. (15)

Prækonceptuel rådgivning

Prækonceptionel rådgivning vil omfatte genetisk rådgivning, screening af manden samt information om muligheden for prænatal diagnostik og om præimplantations diagnostik. Der henvises til genetisk afdeling og føtalmedicinere.

Rådgivningen skal desuden omfatte rådgivning om risiko for komplikationer i graviditeten og betydning af en graviditet for forløbet af CF. Det kan være nødvendigt at ændre på den medicinske behandling i graviditeten.

Før en graviditet er det hensigtsmæssigt at optimere lungefunktionen, ernæring og evt diabetesbehandling. Derudover anbefales det, at der foretages en screening for diabetes, en anæmiudredning samt en vitaminstatus.

Kvinden informeres om, at det er vanskeligt at forudsige hvordan forløbet af graviditeten bliver. For nogle sker der en forbedring i almentilstanden under graviditeten, for andre forværres sygdommen. Dette reflekterer den variable natur af CF. (11)

Behandling og kontrol

Behandlingen af kvinder med cystisk fibrose er centraliseret på Århus Universitetshospital og Rigshospitalet, København. Kontrollen i graviditeten foregår i et samarbejde med obstetrisk afdeling. Den obstetriske kontrol vil omfatte kontrol af fostertilvækst samt kontrol af kvindens vægt, udredning for anæmi og vitaminmangel samt diabetescreening. Ved tegn til infektion er det vigtigt at kvinden sættes i behandling hurtigt (antibiotika, ilt og fysioterapi).

Intrapartum overvågning

Der er ikke fundet påvirkning af Apgar score hos børn født af kvinder med CF (4,7) og derfor ikke særlig indikation for overvågning med CTG. Hvis moderen har svært påvirket lungefunktion foretages individuel vurdering.

Særlige forhold omkring amning

Mælkens elektrolytsammensætning er ikke anderledes end hos raske. Der er således ikke et større indhold af natrium i mælken. (11) Problemet ved amning kan være, at moderen har svært ved at indtage sufficente mængder kalorier, og derfor ikke kan holde vægten. Den medicinske behandling af moderen kan også nødvendiggøre ophør af amning.

Referencer

1. Goddard J, Bourke SJ. Cystic fibrosis and pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2009;11:19–24.
2. Patel EM, Swamy GK, Heine RP, et al. Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:98.e1–9
3. Goss, C.H., Rubinfeld, G.D., Otto, K., and Aitken, M.L. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest*. 2003; 124: 1460–1468
4. Jelin, Angie C. · Sharshiner, Rita · Caughey, Aaron B. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis. *Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine*, årg. 30, hft. 1, 02-01-2017, s. 4–7
5. Burden C, R. Ion, Y. Chung, A. Henry, D.G. Downey, J. Trinder. Current pregnancy outcomes in women with cystic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 164 (2) (Oct 2012), pp. 142–145
6. Gillet D, de Braekeleer M, Bellis G. French Cystic Fibrosis Registry. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980–1999). *BJOG* 2002;109:912–8.
7. Ødegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrosten OT, Johannesson M. Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:698–705.
8. Thorpe-Beeston JG1, Madge S, Gyi K, et al. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis-single centre experience 1998–2011. *Bjog* 2013;120:354–61
9. Jelin, Angie C. · Sharshiner, Rita · Caughey, Aaron B. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis. *Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine*, årg. 30, hft. 1, 02-01-2017, s. 4–7
10. Edenborough FP, Stableforth DE, Mackenzie WE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977–1996. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:254–61.
11. Gilliam M, Antoniou Shin J, et al. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000;118:85–91
12. Cheng E Y, C.H. Goss, E.F. McKone, V. Galic, C.K. Debley, M.R. Tonelli, et al. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. *J Cyst Fibros*, 5 (2) (May 2006), pp. 85–91
13. Thorpe-Beeston JG1, Madge S, Gyi K, et al. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis-single centre experience 1998–2011. *Bjog* 2013;120:354–61
14. Frangolias DD, Nakielna EM, Wilcox PG. Pregnancy and cystic fibrosis: a case-controlled study. *Chest* 1997;111: 963–969.
15. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008 7 Suppl 1 S2–S32 doi:10.1016/j.jcf.2007.10.001.
16. Ahluwalia a Monica, Jeffrey B. Hoag b,c, Anas Hadeh b, Marianne Ferrin a, Denis Hadjiliadis. Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: A case control study. *Journal of Cystic Fibrosis* 13 (2014) 69–73

Svær restriktiv lungesygdом og graviditet

Indledning

Restriktiv lungesygdом, under graviditet, er sjældent forekommende, især da hyppigste debuttidspunkt ligger nogle år efter den reproduktive alder. (1) De hyppigste årsager er kyphoskoliose og andre deformiteter i thorax, neuromuskulære sygdomme, sklerodermi og interstitiel lungesygdом. (2,3) Under graviditet mindskes lungevolumina (4), hvilket kan give komplikationer for nogle kvinder med manifest restriktiv sygdom, da deres iltreserve er mindsket i forvejen. (5) Herudover kan interstitiel sygdom være problematisk, da der er nedsat gas-transfer og iltning og denne nedsættes yderligere i forbindelse med graviditet.

Restriktiv lungesygdом under graviditet er mangelfuldt beskrevet og evidensniveauet lavt. Der foreligger ikke meget litteratur på området og der er primært tale om casereports samt flere kasuistikker.

Kontroller i graviditeten

De generelle anbefalinger er, at kvinderne skal følges tæt i graviditeten, afhængigt af grundmorbus, og at der skal sammensættes et individuelt kontrolprogram. (3) Ved starten af graviditeten bør der foretages en vurdering, med baseline LFU samt ekkokardiografi, for at ekskludere pulmonal hypertension, som har en dårlig prognose. (6) Fra andet trimester skal fosteret monitoreres med regelmæssig CTG pga risiko for hypoxi hos fosteret grundet stigende iltbehov og fald i iltreserve (3) samt bør der udføres tilvækstskanninger.

Der er beskrevet enkelte kasuistikker, hvor gravide med neuromuskulær sygdom har brug for ilttilskud under graviditeten og en enkelt kasiustik, hvor novinvasiv ventilation var påkrævet. (2,3)

Forløsning og overvågning under fødslen

De gravide med restriktiv sygdom bør følges multidisciplinært og der bør afholdes konference med deltagelse af obstetrisk speciallæge, anæstesi-læge med obstetrisk erfaring, lungemediciner, osv. mhp. vurdering af forløsningsmåde og -tidspunkt samt valg af evt. anæstesiform. (3,7) Den øvrige håndtering af fødslen skal foregå efter gældende retningslinier og obstetrisk vurdering. (3)

Kvinder med parenkymal lungesygdom bliver ofte forløst vaginalt, mens kvinder med thorax deformiteter eller neuromuskulær sygdom ofte vil blive forløst ved sektio.

Der bør i tilfælde af vaginal forløsning monitoreres med CTG grundet nedsat iltreserve. (2,3)

Samlet set tolererer kvinderne med restriktiv lungesygdom graviditet godt, men en del bliver forløst før tid. (2,3,5)

Referencer:

- 1: King TE jr. Restrictive lung disease in pregnancy. Clin Chest Med. 1992;13(4):607-622.
- 2: Boggess KA, Easterling TR, Raghu G. Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease. Am J Obstet Gynecol. 1995 OCT;173(4):1007-14.
- 3: Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, Maxwell CV. Restrictive lung disease in pregnancy. Chest. 2014Feb;145(2):394-398.
- 4: Elkus R, Popovich J Jr. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med. 1992;13(4):555-565.
- 5: Rees GB, Broughton Pipkin F, Symond EM, Patrick JM. A longitudinal study of respiratory changes in normal human pregnancy with cross-sectional data on subjects with pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(3):826-830.
- 6: Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? Eur Heart J. 2009;30(3):256-265.
- 7: Costello JF, Balki M. Cesarean delivery under ultrasound guided spinal anesthesia [corrected] in a parturient with poliomyelitis and Harrington instrumentation. Can J Anaesth. 2008;55(9):606-611.

Pulmonal hypertension (PH)

Definition

Forhøjet middel tryk i a. pulmonalis uden tilstedeværelse af venstre til højre shunt.

Former for pulmonal hypertension

- Idiopatisk pulmonal hypertension

- Pulmonal hypertension associeret med kongenit hjertesygdom (ex. ASD eller VSD); herunder Eisenmenger's syndrom (højre til venstre shunt)
- Pulmonal hypertension på baggrund af kronisk tromboembolisk sygdom
- Pulmonal hypertension på baggrund af lungelidelse (cystisk fibrose, interstitial lungesygdom, hypoxi)
- Pulmonal hypertension sekundært til bindevævslidelse (eks. sklerodermi og SLE)

Patienter med pulmonal hypertension har oftest invaliderende symptomer og reduceret levetid som følge af forsnævninger i det pulmonale kredsløb med højresidig hjertesvigt til følge. Graviditet og fødsel er forbundet med en høj risiko for maternel og føtal morbiditet og mortalitet (1-4).

Kvinder med PH bør derfor tilbydes prækonceptionel rådgivende samtale med højt specialiseret tværfagligt team og bør benytte sikker præventionsform (levonova eller implanon).

Graviditet betragtes fortsat vidtgående som kontraindiceret for denne patientgruppe, omend prognosen måske i dag er knap så dystert, som tidligere anslået (1,3,4), men fortsat forbundet med en høj risiko for kardielle og obstetriske komplikationer (1, 4).

Prognose

Ved gennemgang af litteraturen fra 1997-2007 fandt man mortalitetsrater på 17% for idiopatisk PH; 28% når PH var associeret til kongenit hjertesygdom og 33% ved andre former. Senere case serier fra specialist centre rapporterer om lavere mortalitets rater på 11-17%, mens man i et nyere engelsk studie (UKOSS) fandt mortalitetsrate på 8,3% blandt kvinder, som valgte at gennemføre graviditeten. (3)

Behandling

Nogle patienter responderer godt på pulmonale vasodilatorer og kan med fordel i evt. graviditet behandles med Ca-antagonister mhp at mindske det pulmonale tryk. Fikseret pulmonal vaskulær modstand er derimod en negativ prædiktør for godt graviditetsudkomme, da disse patienter ikke kan øge blodgennemstrømningen til lungerne mhp at matche graviditetens behov for stigende cardiac output. Disse patienter bør frarådes graviditet. I tilfælde af graviditet bør abort således nøje overvejes. Et højt specialiseret multidisciplinært team bør vurdere den gravide og dennes historik og kliniske tilstand samt forestå rådgivningen omkring det forventede graviditetsforløb/afbrydelse heraf. Abort er dog også forbundet med risiko for død (op til 7%), omend lavere end ved gennemførelse af graviditet. Risikoen for død er højest i tiden umiddelbart efter aborten/fødslen (4).

Patienter, som mod givet råd vælger at gennemføre graviditet, bør følges tæt af et højt specialiseret multidisciplinært team, og den medicinske håndtering af tilstanden omfatter vanlig PH-behandling (phosphodiesterase hæmmere, prostaglandiner, NO samt trombose profylakse) samt indlæggelse til ilt terapi og aflastning.

Peripartum håndtering omfatter elektiv forløsning (ofte sectio) med detaljeret plan for håndteringen (undgåelse af hypovolæmi og opretholdelse af trombose profylakse) og tilstræbt tilstedeværelse af højt specialiseret team (2,4).

Referencer

- (1) Thomas, E, et al, Pulmonary Hypertension and Pregnancy Outcomes: insights From the National Inpatient Sample; Journal of the American Heart Association, 2017;6:e006144
- (2) ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, European Heart Journal (2011) 32, 3147–3197; doi:10.1093/eurheartj/ehr218
- (3) <https://www.npeu.ox.ac.uk/research/ukoss-pulmonary-vascular-disease-135>
- (4) Hemnes AR et al, Statement on Pregnancy in Pulmonary Hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institution. Pulm Circ. 2015 Sep;5(3):435-465 doi:10.1086/1682230

Appendix 1

COI for arbejdsgruppens medlemmer og referees

Charlotte Brix Andersen, obstetrisk overlæge, Aalborg Sygehus, Universitetshospital/Regionshospitalet Nordjylland, Thy	Ingen
Elisabet Juul Gade, kursist, RH/Næstved Sygehus	Ingen
Anita Sylvest Andersen, obstetrisk overlæge, Herlev Hospital	Ingen
Lærke Marijke Nørhølk, reservelæge, Medicinsk Afdeling M, Glostrup	Ingen
Charlotte Suppli Ulrik, professor, Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre	Ingen
Louise Schreiber Pedersen, ph.d.-studerende, Herlev	Ingen
Morten Rosenborg Eskildsen, introlæge, Hillerød	Ingen
Lotte Harmsen, kursist, Hvidovre	Ingen
Marianne Johansen, overlæge, Rigshospitalet (Tovholder), mj@dadlnet.dk / marianne.johansen@regionh.dk	Ingen
Referee Julie Lyngsøe	Ingen
Referee Line Kolding	Ingen

Appendix 2

Vejledende skema ved udredning af dyspnø i graviditet

	Kliniske tegn	Udredning
Fysiologisk dyspnø	Kan forekomme i alle gestationsaldre, men er oftest mest udtalt i 3. trim. Kan være mest udtalt i hvile eller under tale	Er en udelukkelsesdiagnose
Anæmi	Giver først symptomer ved udtalt anæmi. Ofte ledsagende træthed	Hb
Astma	Ofte ledsagende hoste, hvæsen. Ofte natlig forværring eller funktionsdyspnø	Anamnese evt suppleret med PEF eller LFU. Evt. respons på korttidsvirkende beta2-agonist
Lungeemboli	Ofte relativt pludseligt indsættende dyspnø, evt ledsagende bryst smerter svt. pleurit eller centrale smerter ved større embolus. Forværres ved aktivitet. Evt ledsagende hæmoptyse eller sinustakykardi. <i>LE bør altid overvejes som mulig diagnose under graviditet og puerperium hos patienter med dyspnø og/eller bryst smerter.</i> Risikoen for LE øges ved overvægt, stigende alder, efter sectio el andet operativt indgreb, og ved trombofili eller tidligere tilfælde af tromboembolisk sygdom	EKG (sinustakykardi, høje spidse p-takker i II) højresidig belastning (S1, Q3, T3) kan ses i normale graviditeter Thorax-rtg (ofte normalt, evt pleuraeffusion) A-gas (hypoxæmi og hypocapni) Evt. kompressions UL af UE, da LE stort set altid udgår fra UE, og diagnosen LE således indirekte kan stilles ved påvisning af DVT uden at udsætte den gravide for den radioaktive bestråling ved CT/scintigrafi. Diagnosen bør konfirmeres med lungeperfusions-scintigrafi, spiral-CT eller ekkokardiografi
Mitral stenose	Overvejes ved "immigranter" Åndenød opstår pga lungeødem reumatisk gigtfeber	EKG Ekkokardiografi Rtg thorax
Peripartum kardiomyopati	Hyppigst i den første måned post partum, men kan debutere antenatalt. Hyppigst i ældre, multipara,	EKG Ekkokardiografi Rtg af thorax

	sorte kvinder og ved flerfoldsgraviditeter, præeklampsi og hypertension	
Pneumoni	Ofte, men ikke altid ledsaget af produktiv hoste og feber. Kan forekomme som atypisk eller viral (skoldkopper)	Rtg thorax
Pneumothorax	Overvejes ved pludseligt indsættende pleural smerte og åndenød efter vaginal fødsel Observer for subkutant emfysem	Rtg thorax
Hyperventilation/angst	Kan være ledsaget af paræstesier af hænder/fingre eller perioralt	A-gas med hypocapni uden hypoxæmi

Appendix 3

Diagnostiske kriterier for astma

Sværhedsgrad	Astma- grad I	Astma grad II	Astma-grad III	Astma-grad IV
Symptom- hyppighed	Mindre end én gang per uge	Mellem én gang dagligt og én gang ugentligt	Dagligt	Uafbrudt
Påvirkning af daglige funktioner	Ingen påvirkning	Kan påvirke gøremål og søvn	Påvirker gøremål og søvn	Påvirker gøremål og søvn
Natlige symptomer	Mindre end to gange per måned	Mere end to gange per måned	Mere end én gang per uge	Mere end tre gange per uge
FEV1/PEFi procent af forventet personligt bedste	Mere end 80% af personligt bedste	Mere end 80% af personligt bedste	Mellem 60 og 80% af personligt bedste	Mindre end 60% af personligt bedste
PEF-variation i procent	Under 20	Under 20	20-30	Over 30

Appendix 4 – Grunlæggende principper for behandling af astma

Astma behandling

Nedenstående flowchart omfatter astmabehandling af ikke gravide, men kan anvendes til gravide, idet anbefalingen er at behandle gravide som ikke gravide.

Skema er udlånt fra [www. Astma-allergi.dk](http://www.Astma-allergi.dk)

BASIS I ASTMA-BEHANDLINGEN

Du skal have viden om astma og hvilke faktorer, der påvirker dig.
Stop rygning, hvis du ryger.

BEHANDLINGSTRIN - der justeres til laveste trin, der giver astmakontrol

	1	2	3	4	5
Anfaldsmedicin	Kortidsvirkende luftvejsudvidende medicin efter behov	Kortidsvirkende luftvejsudvidende medicin efter behov	Kortidsvirkende luftvejsudvidende medicin efter behov*	Kortidsvirkende luftvejsudvidende medicin efter behov*	Kortidsvirkende luftvejsudvidende medicin efter behov*
Førstevalg af forebyggende medicin		Lav-dosis inhalationssteroid	Lav-dosis inhalationssteroid + Langtidsvirkende luftvejsudvidende medicin	Medium eller høj-dosis inhalationssteroid + Langtidsvirkende luftvejsudvidende medicin	Trin 4 behandling samt tillæg af nedenstående:
Andre muligheder	Som alternativ kan vælges nedenstående: Evt. lav-dosis inhalationssteroid	Som alternativ kan vælges nedenstående: Leukotrien-antagonist	Som alternativ kan vælges nedenstående: Medium- eller høj-dosis inhalationssteroid eller Lav-dosis inhalationssteroid + Leukotrien-antagonist eller Lav-dosis inhalationssteroid + Theophyllin	Ved behov kan nedenstående tilføjes: Tiotropium og/eller Leukotrien-antagonist og/eller Theophyllin	Steroid tabletter (lavest mulige dosis) og/eller Anti-IgE behandling ved svær allergisk astma eller anti-IL5 ved svær eosinofil astma.

OPFØLGNING

* Alternativt kan lavdosis inhalationssteroid i fast kombination med formoterol (luftvejsudvidende) benyttes hos voksne som anfaldsmedicin, hvis det i øvrigt benyttes fast morgen og aften som forebyggende medicin. Gælder for trin 3, 4 og 5.

Frit oversat af Astma-Allergi Danmark efter de internationale astmaguidelines GINA (Pocket guide for asthma management and prevention: GINA. Updated 2017) samt det danske elektroniske lægemiddellægemiddelkatalog pro.medicin.dk og tilrettet danske forhold.

Skemaet gælder unge og voksne ≥ 12 år (Tiotropium dog til ≥ 18 år).

De fleste forhold gælder også børn i alderen 6-11 år, men her bruges ikke theofyllamin og ved trin 3 er foretrukne behandling medium dosis inhalationssteroid.

Behandling af patienter på trin 4 og 5 bør varetages af læger med stor indsigt og interesse i astma.

Skemaet er opdateret (Februar 2017) i forhold til pjecen "Astma hos voksne", i samarbejde med praktiserende speciallæge, PhD Kirsten E. Sidenius.

Appendix 5 - Lægemidler til behandling af gravide med allergisymptomer

Tabel 1. Lægemidler til behandling af gravide med allergisymptomer

Lægemiddel	Anvendelse under graviditet
Antihistaminøjendråber	
Antistina®-privin® (antazolin, naphazolin)	
Allergodil® (azelastin)	
Emadine® (emedastin)	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Zaditen® (ketotifen)	
Benaliv® (levocabastin)	
Opatanol® (olopatadin)	
Antihistaminnæsespray	
Azelastin	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Levocabastin	
Non-sederende antihistamin, systemisk	
Cetirizin	
Loratadin	
Fexofenadin	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Desloratidin	
Levocetirizin	
Cromoner	
Natriumcromoglicat	Kan anvendes
Nasalsteroid	
Rhinocort® (budesonid)	Kan anvendes Epidemiologiske undersøgelser og postmarketingdata angiver ingen øget risiko for medfødte misdannelser som følge af intranasal budesonid tidligt i graviditeten.
Beconase	
Avamys® (fluticasonfuroat)	
Flixonase® (fluticasonpropionat)	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Nasonex® (mometasonfuroat)	
Nasacort® (triamcinolonacetonid)	
Peroralt steroid	
Prednisolon	Kan anvendes med forsigtighed, hvis anden behandling er fundet utilstrækkelig. Passerer placenta i mindre grad end andre glukokortikoider
Betamethason	
Dexamethason	Kan anvendes med forsigtighed, hvis prednisolon ikke kan anvendes

Ref: Sundhedsstyrelsen, Rationel Farmakoterapi 6, 2017.

Lægemiddelkataloget.

Appendix 6 – Vejledning vedrørende pneumonibehandling

Vejledning fra Dansk Infektionsmedicinsk Selskab:

Note: Denne vejledning retter sig ikke specifikt mod gravide. Der gælder således fortsat særlige sikkerhedsmæssige hensyn omkring den medicinske behandling af gravide og ammende mødre, som bør varetages i samråd med infektionsmediciner/mikrobiolog

Behandling af samfundserhvervet pneumoni

Målgruppe

Disse rekommandationer retter sig mod immunkompetente voksne patienter indlagt med samfundserhvervet pneumoni.

Definition af pneumoni

- Symptomer og/eller objektive fund forenelig med akut nedre luftvejsinfektion
- Ikke tidligere kendt infiltrat på røntgen af thorax

Risikovurdering

Alle patienter bør risikovurderes ved indlæggelsen. Denne vurdering har betydning for valg af observationsniveau, diagnostiske undersøgelser og initial behandling. Der findes flere prognostiske modeller. Det anbefales at bruge det enkle og vel validerede CURB-65/CRB-65 scoresystem (Tabel 1).

Svær pneumoni kan defineres som pneumoni med CURB-65/CRB-65 score ≥ 3 eller med radiologisk involvering af flere lapper eller behov for mekanisk ventilation.

CURB-65/CRB-65 skal ses som en supplement til den kliniske vurdering og erstatter ikke denne.

Diagnostisk udredning

Standardundersøgelser inklusiv mikrobiologisk udredning

· Ætiologien kan ikke afgøres ud fra klinik, biokemi eller røntgen billeder. De mikrobiologiske undersøgelser skal så vidt muligt indhentes akut før opstart af antibiotika.

Afhængig af den kliniske tilstand foreslås følgende undersøgelser udført straks efter indlæggelsen hos alle patienter mistænkt for pneumoni:

- Ekg, BT, puls, temperatur, respirationsfrekvens (dermed kan CRB-65 score beregnes)
- Bloddyrkning
- Nedre luftvejssekret til mikroskopi og dyrkning
- Ilt-saturation (fingersaturation)
- Røntgen af thorax (indenfor 4 timer)
- Hæmoglobin, leukocytal, trombocytal, samt CRP, S-Na, S-K, S-creatinin, Skarbamid samt ALAT, LDH og basisk fosfatase
- A-punktur hos kronisk lungesyg

Akut medtagne patienter (svarende til CRB65 score ≥ 3) desuden

- Nedre luftvejssekret til PCR for Legionella, Mycoplasma, Chlamydia og i influenza sæson tillige PCR for influenzavirus
 - LUT, PUT
 - A-punktur, herunder laktatmåling
- Serologiske analyser er ikke indicerede

Monitorering og observation

- Der bør måles temperatur, puls, blodtryk, respirationsfrekvens og ilt saturation mindst hver 12. time indtil sikker stabilisering. Hos patienter med svær pneumoni hyppigere og evt. kontinuerlig overvågning af disse variable
- Der bør måles CRP, leukocyt tal, differentialtælling, serum elektrolytter og P-kreatinin hver 2. dag. Hos patienter med svær pneumoni hyppigere indtil klinisk stabilitet.
- Patienten bør gennemgås af speciallæge indenfor 24 timer med henblik på vurdering af evt. differentialdiagnoser, sygdomsgrad, behandlingsjustering og plan for behandlingsforløb. Der tages stilling til evt. supplerende diagnostiske undersøgelser, f.eks. undersøgelse af luftvejssekret for mykobakterier eller P. jirovecii, mikrobiologisk undersøgelse af evt. pleuravæske, mv.
- Nyt røntgen af thorax ved manglende klinisk respons efter 3 dage

Antibiotikabehandling

Behandling bør være indledt højst 4 timer efter indlæggelsen.

Ved CURB-65/CRB-65 < 3 og sikker tarmfunktion kan initialbehandling evt. gives oralt. I alle andre tilfælde tilrådes intravenøs behandling indtil klinisk stabilitet.

Dosering af antibiotika fremgår af tabel 2.

Empirisk behandling

1. CURB-65/CRB-65 < 3

I.v. Benzylpenicillin; Oralt. Phenoxyethylpenicillin

Behandlingslængde 7 dage.

Ved penicillin allergi: Ikke type 1 I.v. Cefuroxim; Oralt. Roxithromycin

Type 1 I.v. Clarithromycin; Oralt. Roxithromycin

2. CURB-65 . 3 eller radiologisk involvering af flere segmenter eller behov for mekanisk ventilation

I.v.

1. Benzylpenicillin og ciprofloxacin eller 2. Moxifloxacin; Oralt. 1. Phenoxyethylpenicillin og ciprofloxacin eller 2. Moxifloxacin

Ved influenzaepidemier kan overvejes at erstatte benzylpenicillin med cefuroxim

Behandlingslængde 10-14 dage

3. Undtagelser – pneumoni hos særlige patientgrupper

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL):

I.v. Cefuroxim; Oralt. Amoxicillin/clavulansyre

Intravenøs stofmisbrug:

I.v. Cefuroxim; Oralt. Phenoxyethylpenicillin og dicloxacillin. Ved komplianceproblemer evt. moxifloxacin.

Hyppig hospitalskontakt (ambulant behandling, dialyse o.l.):

I.v. Cefuroxim; Oralt. Amoxicillin/clavulansyre

Udenlandsrejse

Ved mistanke om penicillinresistent *S. pneumoniae* pneumoni (dvs. erhvervelse af pneumoni udenfor Nord Europa) gives inj. ceftriaxon 2 g dgl. indtil resistensbestemmelse foreligger. Ved mistanke om *Legionella* infektion suppleres med Legionellabehandling

Behandling ved kendt ætiologi

Pneumokok pneumoni: I.v. Benzylpenicillin; Oralt. Phenoxyethylpenicillin i 7 dage

Penicillinallergi Se Empirisk behandling, punkt 1

Legionella pneumoni: I.v. Moxifloxacin eller ciprofloxacin; Oralt. Moxifloxacin eller ciprofloxacin i 14 dage

Ved svær *Legionella* pneumoni kan suppleres med makrolid givet i.v.

Mycoplasma pneumoni: I.v. Clarithromycin; Oralt. Roxithromycin i 10 dage.

Chlamydophila psittaci pneumoni (ornitose): I.v. Doxycylin eller clarithromycin; Oralt.

Doxycylin i 14-21 dage

Chlamydophila pneumoniae pneumoni : Som ved *Mycoplasma* pneumoni.

Haemophilus influenzae pneumoni: Ampicillinfølsom I.v. ampicillin; Oralt. Amoxicillin 500 mg x 3 dgl. i 7 dage

Ampicillinresistens I.v. Cefuroxim; Oralt. Amoxicillin/clavulansyre i 7 dage.

Ved Penicillin-allergi: I.v. Ciprofloxacin; Oralt. Ciprofloxacin

Moraxella catarrhalis pneumoni: I.v. Cefuroxim; Oralt. Amoxicillin/clavulansyre i 7 dage.

Staphylococcus aureus pneumoni: I.v. Dicloxacillin; Oralt. Dicloxacillin i 14 dage

Klebsiella pneumoniae pneumoni og andre Enterobakterier samt *Pseudomonas* pneumoni :

Antibiotisk behandling: Planlægges efter resistensbestemmelse i samarbejde med klinisk mikrobiologisk afd.

Kriterier for skift til oral behandling efter initial i.v. behandling

Der kan skiftes til oral behandling når:

a) Patienten kan indtage oral medicin, enten selv eller via sonde

b) Har tarmfunktion uden tegn på ileus eller malabsorption

c) Er klinisk stabil.

Klinisk stabilitet vil sædvanligvis være til stede, når nedenstående kriterier er opfyldte:

1. Puls < 100/min

2. Resp. frekvens < 24/min

3. Tp. <38 C

4. Systolisk BT > 90 mm Hg

5. Iltsaturation > 90%

Kriterier for udskrivelse

Patienter der opfylder kriterierne for overgang til oral behandling, har klinisk fremgang og ikke har anden væsentlig komorbiditet der kræver behandling kan udskrives.

Efterfølgende kontrol

· Røntgen af thorax efter 6 uger hos patienter > 50 år med rygeanamnese.

Tabel 1. CURB-65 scoresystem

For hver af nedenstående variable gives 0 (ikke til stede) eller 1 point (til stede)*. CURB-65 score kan således variere mellem 0 og 5.

Konfusion (nyopstået konfusion, oprindelig defineret som en Abbreviated Mental Test score ≤ 8)

Urea (P-karbamid > 7 mmol/l)

Respirationsfrekvens ≥ 30

Blodtryk < 90 mmHg systolisk eller ≤ 60 mmHg diastolisk

65 (alder ≥ 65 år)

CURB-65 score Sværhedsgrad / Mortalitet / Observationsniveau

0-1 Mild / $< 3\%$ / Kan sædvanligvis behandles i hjemmet eller som ambulant patient

2 Moderat / 9% / Oftest behov for indlæggelse

3-5 Svær / $15-40\%$ / Indlægges

Ved CURB-65 score 4-5 overvej overflytning til intensivt eller semiintensivt afsnit

*Såfremt P-karbamid ikke er tilgængelig kan scoresystemet anvendes alene med de kliniske variable (CRB-65). En score på 0 er da mild pneumoni, 1-2 moderat pneumoni og 3-4 svær pneumoni.

Tabel 2. Forslag til dosering af antibiotika

Intravenøst / Oralt - Benzylpenicillin 2 MIE x 3-4 / Phenoxymethylpenicillin 800 mg x 3-4

Ampicillin 1 g x 4 / Amoxicillin 500 mg x 3

Amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg x 3

Dicloxacillin 1 g x 4 / 1 g x 3-4

Cefuroxim 1500 mg x 3 eller 750 mg x 4

Chlarithromycin 500 mg x 2 / 500 mg x 2

Roxithromycin 150 mg x 2 eller 300 mg x 1

Ciprofloxacin 400 mg x 2 / 500 mg x 2

Moxifloxacin 400 mg x 1 / 400 mg x 1

Doxycyklin 4,4 mg/kg/døgn fordelt på 2 Doser / 100 mg x 2

Referencer

1. Lin WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults; update 2009. *Thorax* 2009;64:iii1-iii55
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-S72
3. Hedlund J, Strålin K, Ortvist Å, et al. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2005;37:791-805
4. Lim WS, van der Eerden, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-382
5. Stewardson AJ, Grayson ML. Psittacosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2010 Mar;24(1):7-25. Vejledning omkring behandling af pneumoni, Dansk Infektionsmedicinsk Selskab

Appendix 6 – Retningslinier for håndtering af influenza

23. dec 2013
v. 6

Retningslinier for håndtering af influenza¹

Udarbejdet^{1,9} af Dansk Selskab for Infektionsmedicin i samarbejde med Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, Dansk Hæmatologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Transplantationselskab, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi & Dansk Selskab for Hygiejnesygeplejersker

	Diagnostik ²	Antimikrobiel behandling	Forebyggelse
Generelt	<p>Generelt om prøveindsamling:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspirat eller podning fra nasopharynx, næseslimhinde og svælg samt eksplorat, trachealsekret og BAL-væske er egnede prøvematerialer (C). Aspirat eller podning fra nasopharynx³ giver som enkeltprøver det største diagnostiske udbytte (B), men det diagnostiske udbytte øges med antallet af anatomiske podningssteder (B). Ved mistanke om pneumoni suppleres med sekret fra nedre luftveje (B). Podning, transportmedier og beholdere skal være som beskrevet i brugerhåndbogen for det lokale mikrobiologiske laboratorium (C). 	<p>Generelt om behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> Førstevalgspræparat er peroral oseltamivir (C). Behandling skal startes så tidligt som muligt (empirisk), og helst inden for 48 timer efter symptomdebut (A). Der er mangelfuld dokumentation for, at behandlingen reducerer risikoen for komplicerende alvorlig influenzasygdom (B). Behandlingstid er sædvanligvis 5 dage (B). Det er ikke klinisk dokumenteret, at kombination af to eller tre antivirale stoffer øger behandlingseffekten, hvorfor dette ikke anbefales (C). Recidivsygdom/behandlingsvigt: tilstanden defineres klinisk, kan ikke stilles ved virologisk diagnostik, og er indikation for skift af antiviral behandling i samråd med ekspert (B). Ved mistanke om bakterielle komplikationer gives antibiotika dækkende pneumokokker til ikke indlæggelseskrævende patienter og både pneumokokker og stafylokokker såfremt indlæggelse er påkrævet. Typisk opstår denne komplikation nogle dage inde i forløbet af influenza (B). 	<p>Generelt om forebyggelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Influenza smitter enten direkte luftbåren ved dråbe eller aerosol, eller indirekte ved kontaktsmitte via luftvejssekret-hånd-(overflade)-hånd-næse. Korrekt håndhygiejne og nys i ærmet (frem for i hænder) er derfor rationelle tiltag for at hindre videre smitte (C). Influenzavaccination giver beskyttelse hos hovedparten af de vaccinerede. Beskyttelsesgraden falder med alderen og ved immundefekt. Vaccineeffekten indtræder først ca. 10-14 dage efter vaccinationen (A). Sundhedsstyrelsen rådgivning vedr. vaccination af almenbefolkningen følges: http://www.sst.dk/infuenza (C). Forebyggende antiviral behandling af asymptomatiske personer udsat for smitte anbefales ikke; til gengæld bør patienter i risiko-gruppe^{6,7} generelt informeres om, at de bør påbegynde antiviral behandling umiddelbart efter symptomdebut (B).
Første kontakt udenfor hospital	<p>Testning er primært indiceret under perioder med "øget influenza-aktivitet"⁴, undtagen hvis klinisk deltagelse i sentinelovervågning, og er aldrig indiceret hos asymptomatiske personer uanset smitteeksposition (B).</p> <p>Under perioder med "øget influenza-aktivitet"⁴ er test indiceret ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> Influenzasygdom hos immundefekt⁷ patient (C). Ukompliceret influenzasygdom uanset om behandling iværksættes eller ej (C). Influenzasygdom hos børn og voksne tilhørende risikogrupper^{6,7} (C). 	<p>Under "øget influenza-aktivitet"⁴ * Hvem skal tilbydes behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunkompetente børn og voksne tilhørende en risikogrube^{6,7} og med influenza-lignende symptom med varighed < 48 timer (B). Immundefekte⁷ personer – se nedenfor (B). <p>Hvem kan evt. tilbydes behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunkompetente børn og voksne tilhørende en risikogrube^{6,7} og med influenza-lignende symptom med varighed ≥ 48 timer (B). <p>Hvem skal ikke tilbydes behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandling af i øvrigt raske børn og voksne med mild/moderat influenza-lignende symptomer anbefales generelt ikke (A). Personer, hvor influenzasygdommen er aftagende – uanset varighed (B). <p>* Udenfor perioder med "øget influenza-aktivitet"⁴ behandles sædvanligvis kun patienter med verificeret influenza.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sundhedspersonale tilbydes influenzavaccination mhp. at reducere risikoen for at videregive smitte og beskytte sig selv mod at blive smittet under arbejdet (B). Under perioder med "øget influenza-aktivitet"⁴ opfordres patienter med influenza-symptomer til primært at henvende sig til lægen telefonisk. Ved fremmøde foreses eksposition overfor personale og andre patienter mindsket mest muligt, herudover er der ikke behov for særlige forholdsregler.
Indlagt på hospital	<p>Under perioder med "øget influenza-aktivitet"⁴ bør følgende patienter testes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enhver med symptomer tydende på influenza (B). Enhver med nedre luftvejsinfektion (C). <p>Uden for "øget influenza-aktivitet"⁴ - perioder bør følgende patienter testes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enhver med alvorlig nedre luftvejsinfektion, hvor influenza mistænkes som ætiologi (fx lokalt udbrud eller nylig hjemkomst fra områder i udlandet, hvor der er influenza sæson) (C). 	<ul style="list-style-type: none"> Ved alvorlig, indlæggelseskrævende influenza gives antiviral behandling, selvom der er gået mere end 48 timer siden symptomdebut (B). Hos indlagte patienter med svær pneumoni udlost af influenzavirus og usikker gastrointestinal absorption kan anvendes intravenøs behandling (zanamivir eller oseltamivir) (C). Ved recidivsygdom/behandlingsvigt trods behandling med oseltamivir bør patienten vurderes på specialafdeling og evt. indlægges. Behandles primært med zanamivir som inhalation eller som i.v. infusion (C). Udlevering af i.v. zanamivir kræver enkelt patientgodkendelse af lægemiddelstyrelsen, og kræver dokumentation for at førstevalgs/markedstort medicin ikke kan bruges/har svigtet. Kombinationsbehandling anbefales ikke. Steroid kan forværre influenzasygdommen og brugen bør begrænses mest muligt (C). Behandling påbegyndes hurtigst muligt efter debut af influenzasygdom og uanset symptomers varighed (B). Sædvanlig dosis og varighed af behandling benyttes (B). Hos patienter med verificeret influenza og vedvarende symptomer på alvorlig nedre luftvejsinfektion, som formodes at skyldes influenzavirus, kan behandlingstiden forlænges (C). Forlængelse af antiviral behandling (udover de 5 dage) fremskynder ikke eradikation af infektionen, og skal derfor ske udelukkende såfremt den kliniske situation byder det (B). 	<ul style="list-style-type: none"> Allt sygehuspersonale tilbydes influenzavaccination af de årsager, der er anført ovenfor (specielt opfordres personale på intensiv-, infektionsmedicinske-, børne-, akut modtageafdelinger samt afdelinger, der passer immundefekte⁷) (B). Personale med influenzalignende sygdom bliver hjemme(C). Patienter diagnosticeret med influenza holdes isoleret (C). Under perioder med "øget influenza-aktivitet"⁴ isoleres også patienter med influenza-lignende symptomer om muligt (C). Isolationen kan ske ved brug af enestue eller ved kohorte/barriere isolation; kan opheves 24 timer efter ophør af influenza-symptomer eller ved negativ NAT-test⁵ (C). Personlige værnemidler, handsker og overtrækskitet anvendes af personalet på vanlig vis som foreskrevet for den anvendte isolationsform. Ved luftvejspodning, trakealsugning intubation eller anden aerosol-dannes procedure anvendes også kirurgisk maske (C). Vaccination af sygehuspersonale, som har omgang med immundefekte patienter, er specielt relevant – se ovenfor (B). Desuden bør personer i husstanden til den immundefekte opfordres til at blive influenzavaccineret (C). Immundefekte influenzasyge patienter kan være smitsomme i længere tid end de typiske 5-7 dage efter symptomdebut. Generelt bør sådanne patienter udsendes hurtigst muligt, når den kliniske tilstand tillader det. Ved behov for fortsat indlæggelse bør patienterne screenes ved NAT-analyse⁵ en til to gange ugentligt, og "influenza-isolationen" ophæves, når der foreligger en (og gerne to) negative tests (C). I udvalgte tilfælde kan overvejes forebyggende behandling af immundefekte personer ved husstandseksposition (C).
Særlige forhold vedr. immundefekte uanset indlæggelse⁶	<ul style="list-style-type: none"> Immundefekte, der indlægges med influenza-lignende symptomer bør udføres diagnostik for influenza og andre luftvejspatogener (minimum RSV); mhp. opstart af relevant behandling og mindske risiko for nosokomial smitte (B). Under en periode med "øget influenza-aktivitet"⁴ bør alle immundefekte med influenza-lignende symptomer – uanset om de er indlagt eller ej – testes for influenza (B). 	<ul style="list-style-type: none"> Behandling påbegyndes hurtigst muligt efter debut af influenzasygdom og uanset symptomers varighed (B). Sædvanlig dosis og varighed af behandling benyttes (B). Hos patienter med verificeret influenza og vedvarende symptomer på alvorlig nedre luftvejsinfektion, som formodes at skyldes influenzavirus, kan behandlingstiden forlænges (C). Forlængelse af antiviral behandling (udover de 5 dage) fremskynder ikke eradikation af infektionen, og skal derfor ske udelukkende såfremt den kliniske situation byder det (B). 	<ul style="list-style-type: none"> Vaccination af sygehuspersonale, som har omgang med immundefekte patienter, er specielt relevant – se ovenfor (B). Desuden bør personer i husstanden til den immundefekte opfordres til at blive influenzavaccineret (C). Immundefekte influenzasyge patienter kan være smitsomme i længere tid end de typiske 5-7 dage efter symptomdebut. Generelt bør sådanne patienter udsendes hurtigst muligt, når den kliniske tilstand tillader det. Ved behov for fortsat indlæggelse bør patienterne screenes ved NAT-analyse⁵ en til to gange ugentligt, og "influenza-isolationen" ophæves, når der foreligger en (og gerne to) negative tests (C). I udvalgte tilfælde kan overvejes forebyggende behandling af immundefekte personer ved husstandseksposition (C).

¹ Udviklet af følgende udvalg med repræsentation fra infektionsmedicin, klinisk mikrobiologi, almen medicin, hæmatologi, intensiv, onkologi og pædiatri. Formænd: Gitte Kronborg & Jens Lundgren; underudvalgformænd: Court Pedersen, Eskild Petersen & Kristian Schönning; øvrige medlemmer: Ulrik B. Dragssted, Svend Ellermand-Eriksen, Thøger Gorm Jensen, Jan Gørstoft, Nikolai Kirkby, Henrik Nielsen, Xiaohui Nielsen, Tyra Krause, Freddy Karup Pedersen, Klaus Thonberg, Henrik Sengeløv, Flemming Skovsgaard & Morten Mau-Sørensen. Kilde for angivelse af evidensniveau: A=RCT; B=prospektive observationsstudier af god kvalitet; C=mindre udviklet evidens/ekspert vurdering.

² Analytisk procedure: Nucleic acid test (NAT)-analyser for influenza er specifikke og har bedre sensitivitet end både virusdykning og andre hurtigtests for influenza. Analysen kan udføres indenfor én arbejdsdag (den kliniske afdeling er ansvarlig for at prøven ankommer senest om morgenen til laboratoriet, hvis svar ønskes samme dag). Hurtige antigen-tests har begrænset plads i rutine influenzadiagnostik, idet sensitiviteten af analysen er lav i forhold til NAT-analyser. Typning af influenza A eller resistensbestemmelse er ikke nødvendig for at diagnosticere influenza eller iværksætte evt. antiviral behandling i primærsektor eller ved indlæggelse på hospital. Hos immundefekte patienter, der ikke responderer på iværksat antiviral behandling, kan resistensundersøgelse være indiceret ved mistanke om behandlingsvigt.

³ Procedure for podning fra nasopharynx: Patienten sidder opret og støtter ryg og baghoved mod væggen. Stå ved siden af patienten. Placer den ene hånd på patientens pande, loft næsetippen med tommelfingeren. Med den anden hånd holdes podestaven vandret og føres ind langs "gulvet" i næsen, parallelt med ganen til ca. den halve afstand mellem næse og øre, dvs. ca. 7 cm hos voksen. Pres podestaven mod siden og roter en to gange. Placer podestaven i røret med transportmedium, knæk pinden langs kanten af røret og skru låget på.

⁴ "Øget influenza-aktivitet": Perioder med aktiv smittespredning i befolkning; beslutning om periodens start og afslutningsdato samt kommunikation herom håndteres på regionsniveau og koordineres af udvalgets sekretariat⁹.

⁵ Immundefekte: Hæmatologiske patienter, organtransplanterede, cancerpatienter i systemisk kemoterapi og andre patienter i immunosuppressiv behandling (herunder biologiske lægemidler), samt HIV-positiver med udtalt immundefekt.

⁶ Immunkompetente voksne med øget risiko for komplicerende influenzasygdom: > 65 år; kronisk sygdom (lunget sygdom, kardiovaskulær sygdom (undtagen isoleret hypertension), kronisk nyresygdom (GFR < 30 ml/min), kronisk leversygdom, diabetes mellitus (især ved sendiabetiske komplikationer), muskelsygdomme og neuromuskulære sygdomme med nedsat hostekraft eller sekretstagnation, svær overvægt (BMI ≥ 35-40 afhængig af tilstedeværelse af andre risikofaktorer), patienter med hæmoglobinopati og andre sygdomme, hvor det vurderes, at der er en øget risiko for komplikationer); gravide kvinder i 2. og 3. semester og kvinder op til 2 uger efter fødsel.

⁷ Immunkompetente børn med øget risiko for komplicerende influenzasygdom: børn født præmaturt med folgetilstand hertil og børn for normal gestationsalder; kronisk sygdom (kronisk lunge-, muskel- og neuromuskulære sygdomme med nedsat hostekraft eller sekretstagnation, hæmodynamisk betydende hjertesygdom, hæmoglobinopati, og andre sygdomme, hvor det vurderes, at der er en øget risiko for komplikationer).

⁸ Antiviral behandling af i øvrigt raske børn og voksne med influenza-lignende symptom med varighed < 48 timer: Anbefales generelt ikke. Behandlingen afkorter symptomvarighed med mindre end et døgn og kan forårsage bivirkninger; den omtalte behandlingseffekt er veldokumenteret (A).

⁹ Kontakt til udvalgssekretariat: 35455762 (læge – dognåbent)/35455757 (logistik) (e-mail-adresse: infuenza@cphiv.dk).