

TABEL 2

Kas kasutada ICS annuse suurendamine või kombinatsioonravi (ICS+LABA) rasedatel ravi tiitrimisel?	
POPULATION:	Rasedad astma diagnoosiga patsiendid
INTERVENTION:	ICS annuse suurendamine
COMPARISON:	kombinatsioonravi (ICS+LABA)
MAIN OUTCOMES:	väärarengute esinemine ; väärarengute esinemine ; tõsisemate väärarengute esinemine; väärarengute esinemine; väärarengute esinemine; väärarengute esinemine (rasedad, kes võtavad ravimeid juba raseduse varasest staadiumist peale); surnult sündimine;

HINNANG

Problem		
Is the problem a priority?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Murphy et al 2017 süstemaatiline ülevaade ütleb, 10%-l naistest esineb raseduse ajal astma või astmale viitavad sümptomid ning neist 10%-l esineb astma ägenemisi. Ägenemiste esinemist on seostatud raseda ja loote tervise halvenemisega ning seepärast on oluline hoida astma ka raseduse ajal kontrolli alla. (1). Selle saavutamiseks tuleks rasedaid nõustada astma ravimeid kasutama, et ravisoostumus oleks parem ning seeläbi väheneks kõrvaltoimete esinemine ja astma ägenemiste esinemine (2).</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>2014. aasta Eesti astma ravijuhendi üks kliiniline küsimus "Kas astma diagnoosiga püsiravi vajavatele patsientidele (sh krooniliste kardiovaskulaarhaigustega ja rasedad) tuleks ravi tiitrimisel (step-up) suurendada ICS annust (monoteraapia) vs ICS (algannusele) LABA lisamine (kombineeritud ravi)" on osaliselt jäänud vastuseta ja seepärast soovib töörühm küsimuse avada ning uurida, millised on raseda, kellel esineb astma, ravisoovitused.</p> <p>Kliinilisele küsimusele vastuse saamiseks kasutati NICE 2017. a juhendi (5) ravimite küsimuse otsingstrateegiat, kohandades seda rasedatele vastavaks. Koostati otsing leidmaks uuringuid inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beetaagonisti mõju kohta rasedatel. Otsing hõlmas perioodi 01.01.2014-23.04.2020.</p> <p>Uuringute seast filtreeriti välja uusimad metaanalüüsid ja ülevaateartiklid. Kõige uuem süstemaatiline ülevaade, mis haaras 55 allikat, pärineb aastast 2018 (2), kuid ülevaatega tutvudes selgus, et tegu ei</p>	<p>Info ravimiregistrist (ravimite tootomaduste kokkuvõtetest):</p> <p>ICS</p> <p>budesoniid</p> <p>Enamuses prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute tulemustes ja ülemaailmsetes turuletulekujärgsetes andmetes ei ole suudetud tuvastada raseduse ajal inhaleeritavast budesoniidist tulenevaid suurenenud kõrvaltoimete riske lootele ja vastsündinule. Nii lootele kui emale on oluline hoida astma kogu raseduse ajal adekvaatse raviga kontrolli all. Sarnaselt teiste ravimite kasutamisele raseduse ajal, tuleb budesoniidi kasutamisel kaaluda ravi eeldatavat kasu emale ning võimalikke riske lootele. Tuleb kasutada budesoniidi väikseimat toimivat annust, mis on vajalik adekvaatse kontrolli säilitamiseks astma</p>

ole metoodiliselt tugeva kvaliteediga tööga ning kuna suur osa allikatest kattus, otsustati kasutada kronoloogilises mõttes eelmist ehk Murphy et al 2017 (1) poolt koostatud põhjalikumalt ja parema kvaliteediga süstemaatilist ülevaadet. Ülevaatesse on kaasatud 83 allikat, neist 69 on ilmunud viimase kümne aasta jooksul.

Ülevaade katab erinevaid alateemasid, sh ravimite tarvitamisest tingitud võimalikud kõrvalmõjud lootele ja vastündinule. Nende kaudu soovitaksegi saada vastus esitatud kliinilisele küsimusele. Arusaadavalt on antud teema uurimiseks tundlik ning enamuse kaasatud uuringuid oli tagasisaavad kohortuuringud.

Alljärgnevad allikad tulid välja Murphy et al 2017 (1) artikli võimalike kõrvaltoimete peatükist. Tulemusnäitajana on hinnatud kaasasündinud väärengute esinemist lootel või imiku esimesel eluaastal.

(4) metaanalüüsis, võrreldes bronhilõõgasti kasutamist mittekasutamisega, ei selgu statistiliselt olulist erinevust väiksemate väärengute (nt huulelõhe) esinemises: RR = 1,04 (95% CI 0,94 kuni 1,16) (3 uuringut, n = 13 834), samuti ei esinenud väärengute osas erinevusi võrdluses ICS kasutamine vs mittekasutamine: RR = 0,96 (95% CI 0,89 kuni 1,04) (3 uuringut, n = 38 342). Samas metaanalüüsis leiti, et bronhilõõgastite kasutamine ei põhjusta ka tõsisemaid väärenguid (nt gastroskiis ehk kõhu eesseina defekt, mille kaudu siseelundid väljuvad kõhuõõnest): RR = 1,00 (95% CI 0,80 kuni 1,26) (2 uuringut, n = 6684).

Täpsemalt uurisid erinevate väärengute esinemist Garne jt oma metaanalüüsis (3). Analüüsis selgus, et bronhilõõgasti kasutamisel vs mittekasutamisel tekkis statistiliselt oluliselt enam suulaelõhet (OR = 1,63; 95% CI 1,05 kuni 2,52) ning seedetrakti väärenguid: (OR = 1,89; 95% CI 1,12 kuni 3,20), kuid mitte *spina bifida*-t, huulelõhet, päraquartreesiat, tõsisemaid kaasasündinud südamedefekte, sh Fallot tetraadi (n = 70 205).

(6) kohortuuringus võrreldi keskmise ja raske astmaga rasedatel ravimite tarvitamise mõju väärengute esinemisele. Uuringurühmade võrdluses saab öelda, et ICS flutikasoonpropionaadi (FP) vs muud ICS ravimite tarvitamise mõjudes ei esine statistiliselt olulist erinevust (OR = 1,1; 95% CI 0,5 kuni 2,3 ning OR = 1,2; 95% CI 0,7 kuni 2,0 (n = 14 153)).

Üks väiksem kohortuuring (n = 1302) (7) võrdles ICS väikse annuse + LABA vs ICS keskmise annuse ning ICS keskmise annuse + LABA vs ICS suure annuse tarvitamise mõju väärengute esinemisele, kuid statistiliselt olulisi erinevusi uuringurühmade vahel ei esinenud (OR = 1,1; 95% CI 0,6 kuni 1,9 ning OR = 1,2; 95% CI 0,5 kuni 2,7).

(8) uuris oma metanalüüsis (3 kohortuuringut üldvalimiga n = 519 252) erinevate ravimite mõju erinevate kõrvaltoimete tekkele ning mõju võimalike kõrvaltoimete tekkele kokkuvõtvalt. Vaid süsteemset steroidi kasutades esineb statistiliselt oluliselt enam väärenguid võrreldes selle mittekasutamisega.

- SABA vs mitte: OR = 1,21 (95% CI 1,07-1,37)
- LABA vs mitte: OR = 1,20 (95% CI 0,80-1,80)
- ICS vs mitte: OR = 1,19 (95% CI 0,98-1,43)
- kombinatsioon vs mitte: OR = 1,23 (95% CI 1,00-1,46)

üle. 6 Loomkatsetes on näidatud, et glükokortikosteroideid põhjustavad väärenguid (vt lõik 5.3). See ei ole tõenäoliselt oluline inimeste jaoks, kes kasutavad soovitatavaid annuseid. Loomkatsetes on samuti leitud, et ülemäärased prenataalsed glükokortikoidid suurendavad emakasises kasvupeetuse, täiskasvanute kardiovaskulaarsete haiguste ja glükokortikoidretseptorite tiheduse püsivate muutuste, neuromediaatorite ainevahetuse muutuste ja käitumise muutuste riski kokkupuutumisel teratogeenselt väiksemate annustega.

Flutikasoon

Rasedate kohta on saadud piiratud hulgal andmeid. Flutikasoonpropionaadi kasutamine raseduse ajal tuleb kõne alla vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele. Retrospektiivsest epidemioloogilisest uuringust saadud tulemused ei näidanud suuremate kaasasündinud väärengute riski suurenemist pärast flutikasoonpropionaadi manustamist raseduse esimesel trimestril võrreldes teiste inhaleeritavate kortikosteroididega. Reproduktsooniuringutest loomadega on ilmnenud, et glükokortikosteroididele iseloomulikud süsteemsed toimed ilmnevad soovitatud inhaleeritavast annusest tunduvalt suuremate annuste kasutamisel.

Salmeterool +flutikasoon

Tagasihoidlik kogus andmeid rasedate kohta (300 kuni 1000 rasedust) ei näita salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi väärenguid tekitavat ega feto/neonataalset toksilisust. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele pärast β_2 -adrenoretseptorite agonistide ja glükokortikosteroidide manustamist (vt lõik 5.3). AirFluSal Forspiro kasutamist rasedatel tuleb kaaluda vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele. Rasedatel naistel tuleb astma raviks kasutada flutikasoonpropionaadi väikseim efektiivset annust, mis tagab piisava kontrolli astmanähtude üle.

LABA

formoterool

Andmed formoterooli kasutamise kohta rasedatel puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsetes on formoterool põhjustanud implantaadi irdumist, vähendanud varast postnataalset elulemust ja loote kaalu. Need toimed esinesid tunduvalt suuremate süsteemsete kontsentratsioonide korral kui seda on võimalik saavutada formoterooli kliinilisel kasutamisel. Ravi formoterooliga võib kaaluda raseduse kõigis staadiumites, kui seda on vaja astma kontrolli alla saamiseks ja kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku riski lootele. Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

salmeterool

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et salmeterool ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele, välja arvatud mõned kahjulikud toimed lootele väga suurte

	<ul style="list-style-type: none"> • süsteemne steroid vs mitte: OR = 18,51 (95% CI 1,03-2,22) <p>Lisaks uuriti Murphy jt metaanalüüsis surnult sündide esinemist ning leiti, et ICS kasutamisel vs selle mittekasutamisel ei ole surnultsündide arvus erinevusi: RR = 0,77 (95% CI 0,50-1,18) (2 uuringut, n=15 443) (4).</p> <p>Kokkuvõtvalt ütleb kasutatud metaanalüüs (1), et kuigi mõned uuringud näitavad astmaravimite tarvitamisel suurenenud riski kaasasündinud väärarengute tekkeks, on need juhud harvad ning võimalikud astma ägenemised võivad olla lootele ohtlikumad kui ravimite tarvitamine. (2) sõnab, et kui naine on varasemalt olnud ICS+LABA kombinatsioonil ning see on taganud hea astma kontrolli, ei ole põhjust koheselt ravirežiimi muuta. Samas nendib ta, et endiselt pole piisavalt selleteemalisi uuringuid. (1) uuringust selgub, et kuigi esmajoones tarvitatakse inhaleeritavat kortikosteroidi, siis on riigiti ravimite kasutus (osakaalud) väga erinevad.</p>	<p>annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Serevent'i kasutamist raseduse ajal.</p> <p>ICS+LABA formoterool +budesoniid</p> <p>Kliinilised andmed budesoniidi/formoterooli või formoterooli ja budesoniidi samaaegse kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad. Rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuringutes ei tuvastatud kombineeritud ravi kasutamisel mingeid täiendavaid toimeid.</p> <p>Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes põhjustas väga suurtes annustes süsteemselt manustatud formoterool kõrvaltoimeid reproduktsioonile (vt lõik 5.3).</p> <p>Ligikaudu 2000 ravi saanud raseda andmed osutavad, et suurenenud teratogeenset riski inhaleeritava budesoniidi kasutamisega ei kaasnenud. Loomkatsetes on tõendatud, et glükokortikosteroidid tekitavad väärarendeid (vt lõik 5.3). See ei ole tõenäoliselt oluline inimestele soovitatud annuste puhul. Samuti on loomkatsetes tõendatud, et glükokortikosteroidide liiasus sünnieelses perioodis võib suurendada emakasisese kasvupeetuse, täiskasvanueas avalduva südameveresoonkonna haiguse, glükokortikoidide retseptorite tiheduse ja närvikoe virgatsainete ringluse püsivate muutuste ning käitumishäirete riski ka teratogeenset annusest väiksemate annuste korral.</p> <p>Raseduse ajal võib Airbufo Forspiro't kasutada ainult siis, kui selle potentsiaalne kasu ületab võimaliku riski. Piisava kontrolli säilitamiseks astma üle tuleb kasutada budesoniidi väikseimat efektiivset annust.</p> <p>SABA salbutamool</p> <p>Salbutamooli mitte-intravenoosseid ravimvorme ei tohi kasutada tüsistumata enneaegse sünnitegevuse peatamiseks või abordiohu korral.</p> <p>Rasedus: ohutus rasedatele ei ole tõestatud. Salbutamooliga ei ole läbi viidud kontrollitud kliinilisi uuringuid rasedatega. Harva on teatatud mitmesugustest kaasasündinud anomaaliatest pärast loote kokkupuutumist salbutamooliga (sh suulaelõhe, jäsemete defektid ja südame häired). Mõned neist emadest olid raseduse ajal võtnud mitmeid erinevaid ravimeid. Salbutamooli kasutamine raseduse ajal tuleb kõne alla vaid juhul, kui loodetak kasu emale on suurem kui võimalik oht lootele.</p>
--	--	---

<h2>Undesirable Effects</h2> <p>How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>SOOVIMATU MÕJU: Ema bronhilõõgasti kasutamisel (vs mittekasutamisel) esines vastsündinuil statistiliselt oluliselt enam suulaelõhet (OR, 1.63; 1.05 kuni 2.52) ning seedetrakti väärenguid: OR = 1,89; 95% CI 1,12 kuni 3,20) (3).</p> <p>Süsteemset steroidi kasutades esineb statistiliselt oluliselt enam väärenguid ((4).</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>Töörühma esitatud kliinilise küsimuse kontekstis varieerus tõenduse kvaliteet väga madalast madalani. Kokkuvõtvalt hinnati tõendatuse aste väga madalaks.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>Eraldi tõendusmaterjali otsingut rasedate väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei otsitud.</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Enam ravimite tarvitamine ja sellega kaasnev astma kontrolli saavutamise kaalub üles ravimite võimalikud kõrvaltoimed lapsele. Arvestades teaduslikku tõendusmaterjali võib mittekontrollitud astma rasedale ning tema lootele samavõrra (kui mitte enam) ohtlik olla (1, 2).</p>	
---	--	--

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Kummagi ravimrühma kasutamine Eestis lisaressurssi ei vaja, mõlemad ravimrühmad on turul olemas. Rasedate puhul on samuti oluline õpetada korrektset inhalatsioonitehnikat ning üleüldiselt nõustada ravimite tarvitamise vajaduse osas.</p>	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies 	<p>n/a</p>	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favors the comparison<input type="radio"/> Probably favors the comparison<input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison<input type="radio"/> Probably favors the intervention<input type="radio"/> Favors the intervention<input type="radio"/> Varies<input checked="" type="radio"/> No included studies	n/a	

Equity

What would be the impact on health equity?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Reduced<input type="radio"/> Probably reduced<input type="radio"/> Probably no impact<input type="radio"/> Probably increased<input type="radio"/> Increased<input checked="" type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know	Ravisoovituse andmine ei peaks tekitama ebavõrdset olukorda rasedate seas.	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input type="radio"/> Probably yes<input checked="" type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know	n/a	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input type="radio"/> Probably yes<input checked="" type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies	n/a	

o Don't know		
--------------	--	--

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

SOOVITUSE LIIK

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

JÄRELDUSED

Recommendation

Püsiva astmaga rasedal patsiendil, kellel ei esine obstrukiooni ja inhaleeritava glükokortikosteroidi väikse annusega ei ole saavutatud astma kontroll, eelistage püsiraviks inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse suurendamist (väiksest keskmiseni) inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-agonisti kasutamisele.

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG.. Asthma during Pregnancy: Exacerbations, Management, and Health Outcomes for Mother and Infant.. *Semin Respir Crit Care Med.*; 2017.
2. Grzeskowiak LE, Grieger JA, Clifton VL.. Strategies towards improving pharmacological management of asthma during pregnancy.. *Pharmacol Res*; 2018.
3. Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Addor MC, Barisic I, Gatt M, Lelong N, Klungsoyr K, O'Mahony M, Nelen V10, Neville AJ, Pierini A, Tucker D, de Walle H, Wiesel A, Loane M, Dolk H.. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study.. *J Allergy Clin Immunol.*; 2015.
4. VE Murphy, a G Wang, JA Namazy, c H Powell, PG Gibson, C Chambers, M Schatzf. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*; 2013.
5. NICE, . Chronic asthma management. National Institute for Health and Care Excellence; 2017.
6. Rachel A. Charlton, Julia M. Snowball, Alison L. Nightingale, Kourtney J. Davis. Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.*; 2015 .
7. Eltonsy S, Forget A, Beaudesne MF, Blais L.. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a longacting b2-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy.. *J Allergy Clin Immunol*; 2015.
8. Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J, et al.. Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy - a cohort linkage study.. *BJOG* ; 2016.