

STAND VAN ZAKEN

Medicamenteuze behandeling van astma tijdens zwangerschap

Saar A. van Nederveen-Bendien, Sarah R.J. van Oord-Bosselaar, A. Hanneke Feitsma en Jasper H. Kappen

Het hebben van astma tijdens de zwangerschap geeft een verhoogd risico op vroeggeboorte, een laag geboortegewicht en pre-eclampsie.

Door onvoldoende kennis van en angst voor met name teratogene effecten van astmamedicatie bij behandelaren en zwangeren wordt deze ziekte mogelijk onvoldoende behandeld.

Het risico op teratogene effecten van inhalatiemedicatie (inhalatiecorticosteroiden, en kort- en langwerkende bèta-2-sympathomimetica) is klein. Deze middelen worden al lang gebruikt door grote groepen patiënten.

Een goede astmacontrole door medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap is veiliger en geeft minder complicaties dan het accepteren van astmasymptomen en -exacerbaties.

Het is aan te bevelen een vrouw met astma die hiervoor medicatie gebruikt een preconceptioneel advies te geven.

Een 36-jarige vrouw wordt bij een zwangerschapsduur van 14 weken verwezen naar de polikliniek Longziekten vanwege dyspneu en toenemend gebruik van 'escape'-medicatie. Patiënte heeft 'early-onset' allergisch astma en gebruikt daarvoor al jaren naar tevredenheid budesonide/formoterol 400 µg/12 µg 2 dd 1. Bij aanvang van de zwangerschap is haar geadviseerd dit combinatiepreparaat, vanwege mogelijke teratogene effecten, te vervangen door beclometason 100 µg 2 dd 1 in combinatie met salbutamol 100 µg 4 dd 2 zo nodig via een voorzetkamer. Longfunctieonderzoek toont nu een ernstig gestoorde obstructieve longfunctie (FEV₁: 73% van de voorspelde waarde), met duidelijke reversibiliteit (21% en 500 ml). De score op de 'Astma control questionnaire' past bij ongecontroleerd astma. Patiënte vraagt of ze haar gebruikelijke onderhoudsmedicatie weer mag nemen.

HagaZiekenhuis, Den Haag.

Afd. Longziekten: drs. S.A. van Nederveen-Bendien, longarts;
drs. S.R.J. van Oord-Bosselaar, aios longziekten (thans: longarts,
LangeLand Ziekenhuis, Zoetermeer).

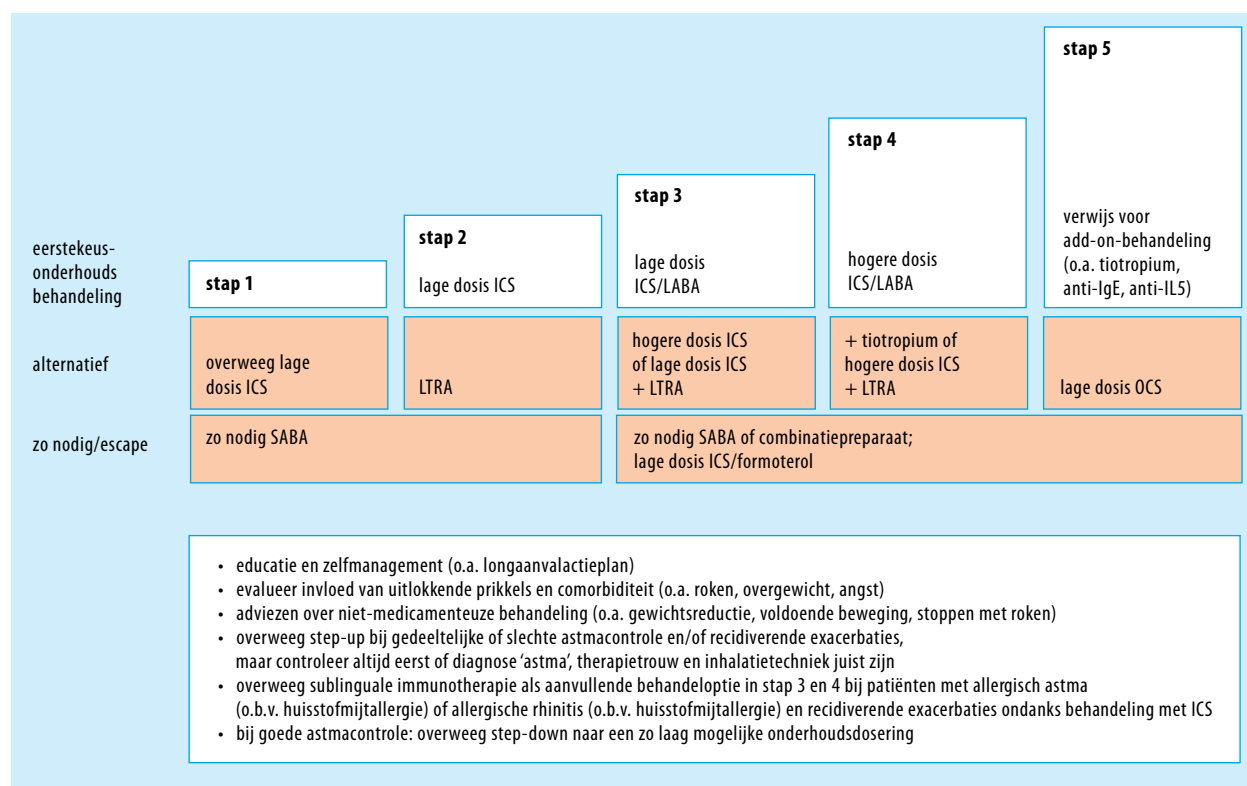
Afd. Gynaecologie: drs. A.H. Feitsma, gynaecoloog.

Franciscus Gasthuis en Vlietland, afd. Longgeneeskunde en STZ
Expertisecentrum Astma en COPD, Rotterdam.

Dr.ir. J.H. Kappen, longarts.

Contactpersoon: drs. S.A. van Nederveen-Bendien
(s.vannederveen@hagaziekenhuis.nl).

Nederland telt op dit moment ongeveer 370.000 volwassen patiënten met astma, van wie een groot aantal vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Van de zwangere vrouwen heeft naar schatting 10% astma.^{1,2} Het belang van goede astmaregulatie tijdens de zwangerschap wordt soms onderschat. Uit angst voor teratogene effecten van de inhalatiemedicatie wordt de therapie vaak al aan het begin van de zwangerschap aangepast naar een minder intensieve behandeling. Maar een



FIGUUR Stappenplan voor de behandeling van volwassen patiënten met astma.

ICS = inhalatiecorticosteroiden; SABA = kortwerkende bèta-2-sympathicomimeticum; LTRA = leukotriënantagonist; LABA = langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum; OCS = orale glucocorticoïden.

slechte astmaregulatie heeft potentieel nadelige effecten voor het ongeboren kind en het verloop van de zwangerschap.³

Zwangere vrouwen met astma hebben een licht verhoogd risico op pre-eclampsie, vroeggeboorte, en een kind met een laag geboortegewicht en een te geringe lichaams-lengte vergeleken met zwangere vrouwen zonder astma.^{1,3,4} Dit risico op complicaties wordt groter bij een slechte astmacontrole, waarbij de mate van controle een betere voorspeller van perinatale uitkomsten lijkt te zijn dan exacerbatiefrequentie tijdens de zwangerschap.⁵ Toch bestaat bij veel behandelaars onzekerheid over het wel of niet continueren van inhalatiemedicatie tijdens de zwangerschap.⁶ Dit leidt tot mogelijke onderbehandeling van patiënten met astma. Bij de nieuwere middelen, zoals tiotropium, en anti-IgE- en anti-IL5-antilichamen, is vanwege beperkte ervaring tijdens de zwangerschap en lactatie het besluit om deze te continueren vaak nog moeilijker.

Ook onder patiënten zelf speelt angst voor teratogene effecten een belangrijke rol in de mate van therapietrouw.

Daarnaast worden patiënten vaak extra onzeker door de discrepantie in adviezen die zij van verschillende zorgverleners krijgen. De neiging bestaat dan om de astma-medicatie te stoppen of te verminderen. Uit verschillende onderzoeken blijkt bijvoorbeeld dat het gebruik van combinatiepreparaten die bestaan uit inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende bèta-2-agonisten, tijdens de zwangerschap afneemt.⁷ Goede astmacontrole door medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap is echter veiliger en geeft minder complicaties dan het accepteren van astmasymptomen en -exacerbaties.^{3,8} De benadering van astma is tijdens de zwangerschap hetzelfde als daarbuiten: optimalisatie van astmacontrole, reductie van exacerbaties, behoud van een goede longfunctie en minimalisatie van bijwerkingen. De behandeling van zwangere patiënten is vaak verdeeld over verschillende disciplines, zoals verloskunde, gynaecologie, longgeneeskunde, huisartsenzorg en praktijkondersteuners. Een multidisciplinaire benadering met kennis over de huidige richtlijnen en het maximaal informeren van de patiënte is essentieel.

In dit artikel geven wij een compleet overzicht van het gebruik van astmamedicatie in relatie tot zwangerschap en lactatie.

ZOEKSTRATEGIE

We selecteerden relevante literatuur door te zoeken in de Lareb- en TOXNET-kennisbank, de nationale en internationale richtlijnen over behandeling van astma en het *Farmacotherapeutisch Kompas*. Verder zochten we in PubMed systematisch met verschillende zoektermen naar literatuur die was verschenen in de periode 2007-2017. De zoekstrategie die we hiervoor gebruikten was: 'asthma AND pregnancy AND drug therapy'. Daarnaast gebruikten we specifieke zoekopdrachten met de termen: 'pregnancy AND leukotriene receptor antagonist' en 'pregnancy AND systemic steroids'.

STAPPENPLAN

Het intensiveren of afbouwen van medicatie voor de behandeling van astma is vastgelegd in een stappenplan (figuur), zowel in de NHG-standaard 'Astma bij volwassenen' als in de richtlijn van de Global Initiative for Asthma (GINA).⁹ In dit stappenplan wordt de behandeling afgestemd op de mate van astmacontrole. De astmacontrole kan bepaald worden met de astmacontroletoets of de eerder genoemde astmacontrole-questionnaire. Deze vragenlijsten zijn echter niet gevalideerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap vinden fysiologische en mechanische veranderingen plaats die van invloed zijn op de mate van dyspneu. Hierdoor is het niet altijd eenvoudig onderscheid te maken tussen astmagerelateerde klachten en klachten die passen bij de zwangerschap.

In de GINA-richtlijn wordt afgeraden om inhalatiemedicatie tijdens de zwangerschap af te bouwen ('step down').⁹ Als de behandeldoelen niet of onvoldoende worden bereikt, moeten onder andere de therapietrouw, de inhalatietechniek en het vermijden van prikkels worden geëvalueerd. Als dit volstaat, kan de medicatie worden opgehoogd of uitgebreid ('step up').

INHALATIECORTICOSTEROÏDEN

ICS vormen nog steeds de hoeksteen van de behandeling van astma. Er is ruime ervaring met het gebruik van beclometason, budesonide en fluticason per inhalatie tijdens de zwangerschap. Op basis van de huidige literatuur kunnen deze middelen tijdens de zwangerschap worden gecontinueerd in een dosis waarbij een goede astmacontrole wordt bereikt. Wel is voorzichtigheid geboden bij extreem hoge doseringen ($> 1000 \mu\text{g}$ beclometasonequivalent). Bij dergelijke doseringen bestaat een klein, maar duidelijk hoger risico op aangeboren

afwijkingen dan bij vrouwen die $\leq 1000 \mu\text{g}$ beclometasonequivalent per dag gebruiken.¹⁰ Er is minder ervaring met de nieuwere ICS zoals ciclesonide, maar omdat de systemische belasting van glucocorticoïden via deze toedieningsweg laag is, is het minder waarschijnlijk dat er nadelige effecten zullen optreden.

Algemeen geldt dat budesonide en beclometason de ICS zijn waarmee de meeste ervaring is opgedaan en waarvoor het meeste wetenschappelijk bewijs bestaat. Andere ICS zijn echter veilig en kunnen gecontinueerd worden als een zwangere patiënte met een goede astmacontrole deze al gebruikt.

BÈTA-2-SYMPATHICOMIMETICA

Bèta-2-sympathicomimetica hebben een belangrijke plaats in de astmabehandeling, altijd in combinatie met een ICS. Er is veel ervaring opgedaan met kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica, waarbij geen schadelijke effecten optraden. Deze middelen worden dan ook als veilig beschouwd, zowel in de Nederlandse als in internationale richtlijnen.¹¹

Wat betreft de langwerkende bèta-2-sympathicomimetica ('long-acting beta2 agonists', LABA's) lopen de bevindingen uiteen. Omdat de meeste patiënten met astma in Nederland een combinatiepreparaat (ICS/LABA) gebruiken, is dit juist het middel waarover in de dagelijkse praktijk de meeste discussie bestaat. Een retrospectieve cohortstudie onder 7376 zwangere vrouwen van wie 8,8% een LABA (in combinatie met ICS) gebruikte, toonde geen schadelijke effecten van LABA-gebruik wat betreft vroeggeboorte, intra-uteriene groeivertraging en geboortegewicht.¹² In deze studie werd echter niet gekeken naar aangeboren afwijkingen.

In een andere studie werd combinatietherapie ICS/LABA vergeleken met monotherapie ICS in een hogere dosering.¹³ Op de primaire uitkomstmaat, aangeboren afwijkingen tijdens de geboorte of in het eerste levensjaar, werd geen verschil gevonden tussen beide behandelopties.

Formoterol en salmeterol worden tijdens de zwangerschap veelvuldig gebruikt. Het risico op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten, zoals foetale groeivertraging of vroeggeboorte, bij gebruik van deze middelen lijkt beperkt.¹¹

PARASYMPATHICOLYTICA

Het langwerkende parasympathicolyticum tiotropium is sinds 2012 geregistreerd als additionele ('add-on') therapie voor patiënten met astma die een onderhoudsbehandeling krijgen – combinatie van ICS ($\geq 800 \mu\text{g}$ budesonide/dag of equivalent) en LABA – en die een of meer ernstige exacerbaties hebben doorgemaakt in het voorgaande jaar. Ervaring met langwerkende parasympathi-

TABEL Veiligheidsclassificatie van geneesmiddelen voor behandeling van astma tijdens zwangerschap of lactatieperiode volgens Lareb¹⁰

Lareb-classificatie; geneesmiddel	tijdens zwangerschap*‡§	tijdens lactatie ¶**†‡§§
kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica		
salbutamol	ruime ervaring; kan gebruikt worden	veiligst; handhaven
terbutaline	ruime ervaring; kan gebruikt worden	veiligst; handhaven
langwerkende bèta-2-sympathicomimetica		
formoterol	onvoldoende ervaring; risico onbekend	waarschijnlijk veilig
salmeterol	ruime ervaring; kan gebruikt worden	waarschijnlijk veilig
kortwerkende parasymphatholytica		
ipratropium	onvoldoende ervaring; risico onbekend	waarschijnlijk veilig
langwerkende parasymphatholytica		
tiotropium	onvoldoende ervaring; risico onbekend	mogelijk risico
ICS		
fluticason	ruime ervaring; kan gebruikt worden	waarschijnlijk veilig
budesonide	ruime ervaring; kan gebruikt worden	veiligst; handhaven
beclometason	ruime ervaring; kan gebruikt worden	veiligst; handhaven
ciclesonide	onvoldoende ervaring; risico onbekend	waarschijnlijk veilig
combinatiepreparaten met overige stoffen		
fenoterol/ipratropium	onvoldoende ervaring; risico onbekend	waarschijnlijk veilig
vilanterol/fluticasonfuroaat	onvoldoende ervaring; risico onbekend	risico onbekend
leukotrienantagonisten		
montelukast	onvoldoende ervaring; risico onbekend	risico onbekend
nasale glucocorticoïden		
budesonide	ruime ervaring; kan gebruikt worden	veiligst; handhaven
fluticason	ruime ervaring; kan gebruikt worden	waarschijnlijk veilig
beclometason	ruime ervaring; kan gebruikt worden	veiligst; handhaven
antihistaminica		
cetirizine	ruime ervaring; kan gebruikt worden	waarschijnlijk veilig
loratadine	ruime ervaring; kan gebruikt worden	waarschijnlijk veilig
clemastine	ruime ervaring; kan gebruikt worden	risico; stoppen
rupatadine	onvoldoende ervaring; risico onbekend	risico onbekend
immunomodulantia		
omalizumab	onvoldoende ervaring; risico onbekend	waarschijnlijk veilig
mepolizumab	onvoldoende ervaring; risico onbekend	risico onbekend
reslizumab	onvoldoende ervaring; risico onbekend	risico onbekend
subcutane of -linguale immunotherapie	ruime ervaring; kan gebruikt worden	risico onbekend
systemische glucocorticoïden		
prednisolon	farmacologisch effect; controle bij gebruik	veiligst; handhaven
triamcinolonacetonide	farmacologisch effect; controle bij gebruik	waarschijnlijk veilig

ICS = inhalatiecorticosteroiden.

* Categorie 'ruime ervaring; kan gebruikt worden': geneesmiddelen die gebruikt worden in onderzoek of in de praktijk zonder dat een verhoogde prevalentie van aangeboren afwijkingen dan wel andere directe of indirecte nadelige effecten op het embryo, de foetus of de pasgeborene is waargenomen. Geneesmiddel **kan gebruikt worden**.

‡ Categorie 'farmacologisch effect; controle bij gebruik': geneesmiddelen waarvan bekend is of kan worden vermoed dat zij farmacologische effecten hebben op het embryo, de foetus of de pasgeborene. Gebruik van geneesmiddel **afwegen**; bij gebruik controleren op nadelige effecten. Verwijs patiënte voor geavanceerd ultrageluidonderzoek bij 20 weken zwangerschap in plaats van gebruikelijke structureel echoscopisch onderzoek (SEO) bij 20 weken zwangerschap.

§ Categorie 'onvoldoende ervaring; risico onbekend': geneesmiddelen waarvan onvoldoende gegevens bekend zijn over het effect bij de mens om de risico's voor de zwangerschap en het ongeboren kind vast te stellen. Gebruik van geneesmiddel **afwegen**; bij voorkeur kiezen voor een geneesmiddel waarvan meer bekend is over de risico's. Verwijs patiënte voor geavanceerd ultrageluidonderzoek bij 20 weken zwangerschap in plaats van gebruikelijke SEO bij 20 weken zwangerschap.

Vervolg tabel

- || Categorie 'veiligst; handhaven': borstvoeding en gebruik van dit geneesmiddel kunnen worden gecombineerd. Binnen de geneesmiddelgroep is dit middel de veiligste keuze; soms kunnen meerdere geneesmiddelen binnen één groep als veiligste keuze worden beschouwd.
- ¶ Categorie 'waarschijnlijk veilig': op basis van beschikbare informatie lijkt er geen bezwaar tegen gebruik van dit geneesmiddel tijdens borstvoeding.
- ** Categorie 'risico onbekend': er is geen of zeer beperkte informatie over gebruik van dit geneesmiddel tijdens borstvoeding. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid.
- †† Categorie 'mogelijk risico': geneesmiddel kan mogelijk een risico opleveren voor de zuigeling. Noodzaak en mate van gebruik door de moeder dienen afgewogen te worden tegen het mogelijke risico voor het kind.
- §§ Categorie 'risico; stoppen': het is niet veilig om borstvoeding en gebruik van dit geneesmiddel te combineren. Indien mogelijk kan gekozen worden voor een veiliger geneesmiddel; anders dient borstvoeding al dan niet tijdelijk gestopt te worden.

colytica tijdens de zwangerschap is beperkt en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) raadt het gebruik tijdens zwangerschap of lactatie dan ook af. Patiënten met ernstig astma die ondanks hoge doseringen ICS in combinatie met LABA onvoldoende astmacontrole bereiken of die recidiverende exacerbaties hebben, worden bijna altijd behandeld met aanvullende middelen. Bij deze patiënten is het vaak niet mogelijk om tiotropium te staken en dient in overleg met de patiënte en de gynaecoloog een individuele afweging gemaakt te worden over het wel of niet continueren van medicatie. Bij voorkeur gebeurt dit al voor aanvang van de zwangerschap tijdens een preconceptioneel advies.

Met het kortwerkende parasympatholyticum ipratropium bestaat met name ervaring tijdens de behandeling van acute exacerbaties in combinatie met salbutamol. In dierstudies werden geen schadelijke effecten aangetoond van dit middel in hoge doseringen.¹⁴

SYSTEMISCHE GLUCOCORTICOÏDEN

Systemische glucocorticoïden worden niet alleen gebruikt bij astma, maar ook veelvuldig bij andere aandoeningen, zoals auto-immuunziekten. Studies naar mogelijke teratogene effecten van deze medicatie bij de zwangere vrouw laten geen eenduidig beeld zien. Een recente meta-analyse naar de relatie tussen gebruik van glucocorticoïden in diverse toedieningsvormen en het risico op schisis laat verschillende uitkomsten zien van patiënt-controlestudies en cohortonderzoeken, al is het totale absolute risico klein.¹⁵

Systemische glucocorticoïden vormen een cruciaal onderdeel van de behandeling van exacerbaties. 1 op de 10 vrouwen met astma heeft een exacerbatie tijdens de zwangerschap.⁴ Een uitgebreide review uit 2013 toonde een 3 maal hoger risico op een laag geboortegewicht bij vrouwen met astma-exacerbaties tijdens de zwangerschap dan bij zwangeren zonder exacerbaties.¹⁶ Een studie uit Canada liet bovendien een verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen bij exacerbaties tijdens het eer-

ste trimester van de zwangerschap.¹⁷ Deze bevindingen ondersteunen het advies om exacerbaties tijdens de zwangerschap te behandelen zoals daarbuiten.

Binnen de groep van systemische glucocorticoïden gaat de voorkeur uit naar prednisolon en hydrocortison omdat deze middelen grotendeels in de placenta worden geïnactiveerd. Bij gebruik van een onderhoudsdosering > 10 mg per dag kan intra-uteriene groeivertraging optreden, en chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden in het derde trimester kan neonatale bijnierschorsinsufficiëntie veroorzaken.

LEUKOTRIEENANTAGONIST

Er zijn wisselende gegevens over het gebruik van montelukast door zwangeren. Omdat montelukast in Nederland bijna altijd als add-on-behandeling wordt gebruikt door patiënten die al ICS gebruiken, is het in de praktijk meestal mogelijk om dit middel te staken. In een andere Canadese studie werden 180 vrouwen gevolgd die montelukast gebruikten tijdens de zwangerschap, en het aantal aangeboren afwijkingen lag bij hen niet hoger dan in de algemene bevolking.¹⁸

Een recentere transversale observationele studie onder Deense vrouwen die montelukast vóór de zwangerschap en in het eerste trimester gebruikten liet echter wel aanwijzingen zien voor een verhoogd risico op vroeggeboorte, pre-eclampsie en zwangerschapsdiabetes.¹⁹ Het gebruik van montelukast leidde hier niet tot een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen.

ANTIHISTAMINICA

Bij de behandeling van patiënten met allergische klachten wordt tegenwoordig de voorkeur gegeven aan een niet-sederend antihistaminicum (tweede generatie). Bij zwangere vrouwen is met name ervaring opgedaan met loratadine en cetirizine.^{20,21} Deze middelen worden als veilig beschouwd voor gebruik tijdens de zwangerschap.¹¹ Als er toch gekozen wordt voor een sederend eerste-generatie-antihistaminicum, is het aan te bevelen het

LEERPUNTEN

- Van alle zwangere vrouwen heeft 10% astma, en 10% van de zwangeren met astma heeft tijdens de zwangerschap een exacerbatie waarvoor behandeling met systemische glucocorticoïden geïndiceerd is.
- Een slechte astmaregulatie tijdens de zwangerschap heeft potentieel nadelige gevolgen voor het ongeboren kind en het beloop van de zwangerschap.
- De behandeling van astma tijdens de zwangerschap verdient extra aandacht en een multidisciplinaire benadering; voor een goede monitoring zijn hierbij een proactieve benadering en een hogere controlefrequentie dan buiten de zwangerschap gewenst.
- Ook bij zwangere vrouwen met astma moet het stappenplan voor astma-behandeling gevolgd worden, waarbij een goede astmacontrole en het voorkómen van astma-exacerbaties behoren tot de primaire behandeldoelen.
- Voor het gebruik van nieuwe geneesmiddelen voor astma, zoals monoklonale antilichamen, dient een individuele afweging gemaakt te worden in samenspraak met de patiënt, longarts en gynaecoloog.

gebruik hiervan ruim vóór de bevalling te staken vanwege het mogelijke sederende effect op de neonat.

ANTI-IGE

Omalizumab is een gehumaniseerd monokonaal anti-IgE-antilichaam dat wordt gebruikt bij de behandeling van patiënten met ernstig allergisch astma. Het is bekend dat deze moleculen de placenta kunnen passeren. Een prospectieve observationele studie naar de uitkomsten bij 191 vrouwen die omalizumab gebruikten tijdens de zwangerschap toonde dat de frequentie van vroeggeboorte, groeivertraging, laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen niet substantieel hoger is dan andere gerapporteerde uitkomsten bij zwangere vrouwen met ernstig astma.²² Het huidige advies is om bij een patiënte die al is ingesteld op omalizumab, dit middel te continueren als de voordelen de mogelijke schadelijke gevolgen overtreffen. Het beginnen met omalizumab-behandeling tijdens de zwangerschap wordt ontraden.

ANTI-IL5

De anti-interleukine(IL)-5-antilichamen die momenteel beschikbaar zijn, zijn mepolizumab en reslizumab; deze medicamenten worden maandelijks respectievelijk subcutaan of intraveneus toegediend. De monoklonale antilichamen worden voorgeschreven aan patiënten met ernstig astma dat wordt gekenmerkt door eosinofiele inflammatie. Ze kunnen de placenta passeren, en er is

nog weinig bekend over de veiligheid van deze middelen tijdens de zwangerschap.

SPECIFIEKE IMMUNOTHERAPIE

Het starten van subcutane of -linguale immunotherapie voor inhalatieallergenen wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap vanwege het mogelijk schadelijke effect op de foetus bij het optreden van een anafylactische reactie. Als al voorafgaand aan de zwangerschap is begonnen met immunotherapie, kan deze tijdens de zwangerschap gecontinueerd worden. Een prospectieve studie naar de veiligheid van sublinguale immunotherapie bij 185 zwangeren, van wie 68% astma had, liet geen verhoogd risico zien op perinatale complicaties of aangeboren afwijkingen.²³ Het overgrote deel van deze patiënten kreeg de immunotherapie voor huisstofmijtallergie.

GRIEPVACCINATIE

Al tientallen jaren krijgen zwangere vrouwen die tot de doelgroep behoren de griepvaccinatie. Vaccins met gedode of geïnactiveerde micro-organismen worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en lactatie. Door overdracht van beschermende antilichamen via de placenta en borstvoeding geeft vaccinatie van vrouwen tijdens de zwangerschap een reductie van het aantal ziekenhuisopnames van hun kinderen door influenza, met 50-90% gedurende de eerste 6 levensmaanden.²⁴

ANTIVIRALE THERAPIE

Influenza is een belangrijke oorzaak van astma-exacerbaties, ook tijdens de zwangerschap. Behandeling met neuraminidaseremmers, zoals oseltamivir, bij ernstig zieke patiënten met influenza en bijvoorbeeld pulmonale comorbiditeit behoort inmiddels tot de standaardzorg. Een recente Europese studie onder 5824 vrouwen die tijdens het eerste trimester van hun zwangerschap werden behandeld met oseltamivir, toonde geen verhoogd risico op een slechte uitkomst van de zwangerschap of op aangeboren afwijkingen.²⁵

ADVIES GEVEN

Het adviseren over mogelijke schadelijke gevolgen van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap is gecompliceerd. Zoals bij de meeste perinatale farmaco-epidemiologische studies zijn de resultaten grotendeels gebaseerd op cohortstudies en zijn er geen RCT's verricht. De gegevens berusten vaak op zelfgerapporteerd medicatiegebruik of op uitgiftegegevens van de apotheek. Daarnaast is het niet goed mogelijk om onderscheid te maken tussen negatieve uitkomsten op basis van medicatiegebruik en op basis van de astma zelf.

Door het gebrek aan goed bewijs kunnen weinig harde

uitspraken worden gedaan over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Ook over de teratogene effecten worden tegenstrijdige adviezen gegeven in de verschillende beschikbare informatiebronnen, zoals de Lareb-kennisbank en het *Farmacotherapeutisch Kompas*. De accuraatste en actueelste informatie is te vinden in de Lareb-kennisbank (tabel).

CONCLUSIE

Astma is een van de meest voorkomende chronische aandoeningen tijdens de zwangerschap. Patiënten met astma hebben tijdens een zwangerschap een verhoogd risico op perinatale en maternale complicaties. De inzichten over teratogene effecten van astmamedicatie veranderen, en het aantal nieuwe medicijnen voor de behandeling van astma neemt snel toe. Omdat een adequate astmabehandeling tijdens de zwangerschap het risico op complicaties vermindert, heeft het de voorkeur de medicatie bij een goed ingestelde zwangere patiënte niet aan te passen; meestal is hier ook geen reden voor.

De zwangere patiënte met astma uit de casus aan het begin van dit artikel heeft, net als alle andere zwangeren, recht op adequate voorlichting op basis van actuele inzichten. Hierbij is een eenduidig advies door de verschillende betrokken disciplines van belang. Het begeleiden van de zwangerschap van een patiënte met astma is onderbelicht en vormt een nieuwe uitdaging voor longartsen, gynaecologen, verloskundigen, kinderartsen en huisartsen. Tot op heden ontbreekt een Nederlandse richtlijn over de behandeling van astma tijdens de zwangerschap. Dit overzicht vormt een eerste aanzet tot meer aandacht voor een optimale behandeling van deze kwetsbare patiëntengroep.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 november 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2099

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D2099**

LITERATUUR

- Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG*. 2011;118:1314-23.
- Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS. Asthma management in pregnancy. *PLOS ONE*. 2013;8:e60247.
- Murphy VE. Managing asthma in pregnancy. *Breathe (Sheff)*. 2015;11:258-67.
- Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. Asthma during Pregnancy: Exacerbations, Management, and Health Outcomes for Mother and Infant. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:160-73.
- Grzeskowiak LE, Smith B, Roy A, Dekker GA, Clifton VL. Patterns, predictors and outcomes of asthma control and exacerbations during pregnancy: a prospective cohort study. *ERJ Open Res*. 2016;2. pii: 00054-2015.
- Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, George J. Management of asthma in pregnant women by general practitioners: a cross sectional survey. *BMC Fam Pract*. 2011;12:121.
- Beau AB, Didier A, Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Lacroix I, Damase-Michel C. Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *J Asthma*. 2017;54:258-64.
- Busse WW; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:34-46.
- Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma; 2017.
- Blais L, Beauchesne MF, Lemièr C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1229-34.e4.
- Teratologie Informatie Service. Lareb. www.lareb.nl/teratologie-nl, geraadpleegd op 1 juli 2017.
- Cossette B, Forget A, Beauchesne MF, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*. 2013;68:724-30.
- Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting β_2 -agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:123-30.
- Farmacotherapeutisch Kompas. www.farmacotherapeutischkompas.nl, geraadpleegd op 1 juli 2017
- Xiao WL, Liu XY, Liu YS, Zhang DZ, Xue LF. The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts-a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2017;69:99-105.
- Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J*. 2013;41:1082-90.
- Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1379-84, 1384.e1.
- Koren G, Sarkar M, Einarson A. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010;56:881-2.
- Cavero-Carbonell C, Vinkel-Hansen A, Rabanque-Hernández MJ, Martos C, Garne E. Fetal Exposure to montelukast and congenital anomalies: a population based study in Denmark. *Birth Defects Res*. 2017;109:452-9.
- Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31:775-88.
- So M, Bozzo P, Inoue M, Einarson A. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician*. 2010;56:427-9.

- 22 Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:407-12.
- 23 Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy*. 2012;67:741-3.
- 24 Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:3065-71.
- 25 Graner S, Svensson T, Beau AB, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ*. 2017;356:j629.