

## **Veiligheid astmamedicatie tijdens zwangerschap**

### **Inhalatiecorticosteroiden eerste stap**

door Bernke te Winkel - 04-05-2012

**De risico's van een slecht gecontroleerde astma zijn voor de ongeboren vrucht groter dan de risico's van de medicatie. De behandeling moet gericht zijn op een optimale controle van de klachten. Nog niet van alle astmamedicatie is bekend of die veilig kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap.**

Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijn stof, mist, kou, virale infecties), met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie [1].

De prevalentie en incidentie van astma nemen wereldwijd toe [2, 3]. Astma is een van de meest frequent voorkomende chronische aandoeningen tijdens de zwangerschap en een potentiële risicofactor voor nadelige uitkomsten. De prevalentie wordt geschat tot 8% bij zwangeren [4].

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de behandeling van astma tijdens de zwangerschap en mogelijke effecten op de zwangerschap en het ongeboren kind.

### **Richtlijnen**



De NHG-Standaard *Astma bij volwassenen* uit 2007 besteedt kort aandacht aan astma tijdens de zwangerschap [5]. De richtlijn *Acuut ernstig astma* van de longartsen uit 2002 noemt zwangeren niet [6]. Vroegop bespreekt in het NTVG de stand van zaken omtrent de behandeling van astma tijdens de zwangerschap in 2009 [7]. Internationaal zijn er ook bijna geen specifieke richtlijnen voor de behandeling van zwangeren met astma, alleen in Amerika bestaan hier richtlijnen voor [2, 8-10]. Alle richtlijnen bevatten dezelfde kernboodschap: tijdens de zwangerschap moet een optimale controle van de klachten voorop staan. Monitoring en een passende behandeling die gericht is op het behoud van de longfunctie en dus van de bloedoxygenatie, die zorgt voor zuurstoflevering aan de foetus, is essentieel. Niet optimale controle van astma is een groter risico voor de foetus dan de gebruikte astmamedicatie.

### **Ernst van de klachten**

Tijdens de zwangerschap kan de ernst van de klachten veranderen. Oude studies suggereren dat een derde van de klachten gelijk blijft, een derde verbetert en een derde verslechtert [11, 12]. Meer recent onderzoek laat zien dat 'astma tijdens de zwangerschap' gerelateerd is aan 'astma voor de zwangerschap' als medicatie doorgebruikt wordt en daarnaast aan de mate van controle tijdens de zwangerschap. Als medicatie onterecht gestopt wordt verergeren de symptomen [13].

Tijdens de zwangerschap treden fysiologische veranderingen op; cardiovasculair (stijging van het bloedvolume en het hartminuutvolume) en respiratoir (het ademminuutvolume neemt toe, het diafragma komt omhoog en de functionele restcapaciteit neemt af) [14]. Hierdoor kunnen klachten van kortademigheid optreden.

### **Onbehandeld astma**

Diverse studies naar effecten van astma op de zwangerschap vinden een hoger risico voor hyperemesis, vaginale bloedingen, hypertensie, pre-eclampsie, keizersnede, bloedingen postpartum, maternale sterfte, aangeboren afwijkingen, perinatale sterfte, een laag geboortegewicht, kleine baby in verhouding tot de zwangerschapsduur, en vroeggeboorte [15-19].

Een meta-analyse uit 2011 bevestigt het risico op een laag geboortegewicht, een kleine baby in verhouding tot de zwangerschapsduur en pre-eclampsie [20]. Optimale behandeling tijdens de zwangerschap vermindert de kans op deze nadelige effecten.

### **Behandeling**

Tijdens de zwangerschap moet de zuurstofvoorziening van de foetus optimaal zijn om complicaties te voorkomen. Daarnaast is het doel van de behandeling hetzelfde als bij een niet-zwangere: de ziekte zodanig onder controle te

brengen dat de patiënt in haar dagelijkse bezigheden zo min mogelijk wordt belemmerd door haar ziekte, het realiseren en behouden van een optimale longfunctie, het voorkomen van exacerbaties, minimale bijwerkingen van de medicatie en het verbeteren van de prognose, kortom het handhaven van een optimale longfunctie op lange termijn.

Behandeling van astmatische klachten tijdens de zwangerschap vindt op dezelfde wijze plaats als bij niet-zwangeren. Als niet medicamenteuze oplossingen zoals het vermijden van allergenen, het aanpassen van omgeving, stoppen met roken, en het verminderen van stress onvoldoende helpen is medicamenteuze therapie geïndiceerd.

Het medicamenteuze beleid wordt bepaald door de mate van astmacontrole (zie kader). en de reeds gebruikte medicatie. De behandeling van astma wordt in de regel stapsgewijs opgebouwd. Het stappenschema van de GINA-werkgroep (zie kader) bestaat uit vijf stadia, waarbij elk stadium overeenkomt met een oplopende intensiteit van de therapie. Onderscheid wordt gemaakt tussen 'controller'-medicatie (inhalatiecorticosteroiden, leukotriënantagonisten, langwerkende bèta-2-mimetica, theofylline (met gereguleerde afgifte) waarbij dagelijkse inname nodig is, en 'reliever'-medicatie (kortwerkende bèta-2-mimetica of eventueel ipratropium) voor de aanpak van acute symptomen. In elk stadium blijft een snelwerkende bronchusverwijder ter beschikking om een aanval van kortademigheid op te vangen.

Bij de meeste patiënten met astma is goede controle te bereiken met inhalatiecorticosteroiden met daarnaast eventueel (kortwerkende) luchtwegverwijders. Bij onvoldoende controle zal de medicatie stapsgewijs opgebouwd dienen te worden totdat controle is bereikt. Indien ondanks de behandeling de astma niet onder controle is, kan een langwerkend bèta-2-mimeticum aan de inhalatiecorticosteroïde toegevoegd worden. Wanneer eenmaal controle is bereikt, dient de behandeling regelmatig te worden beoordeeld. Als gedurende 3 tot 4 maanden astmacontrole is bereikt en behouden, kan geprobeerd worden de medicatie te minderen tot de laagste effectieve dosis 'controller' medicatie.

## **Exacerbaties**

In principe loopt iedere patiënt met astma het risico een exacerbatie te ontwikkelen waardoor levensbedreigende respiratoire insufficiëntie kan ontstaan. Exacerbaties komen bij astmatische vrouwen bij ca. 20% van de zwangerschappen voor. De percentages lopen op bij ernstiger vormen van astma [12, 21].

Bij zwangeren, net als bij alle volwassenen, kan bij de behandeling van lichte vormen van exacerbaties veelal worden volstaan met starten of herhaalde inname van kortwerkende bèta-2-mimetica per inhalatiekamer (zo nodig in combinatie met ipratropium). Bovendien kunnen de inhalatiecorticosteroiden

tijdelijk in dosis worden verhoogd. Indien sprake is van een ernstige exacerbatie, dan is een orale stootkuur met corticosteroiden geïndiceerd [6].

## **Medicatie tijdens de zwangerschap**

Onderzoek naar het gebruik van astmamedicatie tijdens de zwangerschap vindt niet vaak plaats bij individuele geneesmiddelen. Het is lastig om de mogelijke effecten van het onderliggende ziektebeeld, de mate van controle en eventuele comediatie te onderscheiden. Binnen de groep van de kortwerkende bèta-2-mimetica zijn salbutamol en terbutaline per inhalatie de middelen van voorkeur. Met deze 'reliever'-medicatie bestaat veel ervaring en er zijn geen aanwijzingen voor nadelige effecten bij toepassing van normale doseringen [22-25].

Van ipratropium, een oud parasymphaticolyticum, is weinig beschreven over gebruik tijdens de zwangerschap. Dit middel kan echter gebruikt worden als het van belang is voor de behandeling.

Inhalatiecorticosteroiden zijn de eerste keus bij de behandeling van astma tijdens de zwangerschap als 'controller'-therapie vanwege hun effectiviteit. Met beclometason, als oudste middel in de groep, bestaat veel gebruikservaring maar weinig is vastgelegd [26, 27]. Budesonide is het best onderzochte en beschreven inhalatiecorticosteroïde [28-30]. Beide zijn voorkeursmiddelen binnen deze groep. Over de nieuwere middelen fluticason en ciclesonide is weinig tot niets beschreven [31, 32]. De systemische belasting is laag waardoor men geen negatieve effecten op de foetus verwacht. Vaak wordt de groep als geheel onderzocht [23, 24, 33-35].

Corticosteroiden kunnen kortdurend systemisch gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tegen een stootkuur (7-10 dagen) bestaat geen bezwaar. De voorkeur gaat uit naar prednis(ol)on of methylprednisolon. Alleen bij langdurig gebruik van hoge systemische doseringen bestaat de kans op groeivertraging en bij gebruik aan het eind van de zwangerschap op neonatale bijnierschorssuppressie.

De langwerkende bèta-2-mimetica salmeterol en formoterol worden tijdens de zwangerschap regelmatig gebruikt maar zijn nog niet goed onderzocht en beschreven. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen voor nadelige effecten. Met salmeterol is de ervaring iets groter dan met formoterol [23, 24, 33, 36-39].

In Nederland is alleen montelukast als leukotriënantagonist geregistreerd. De ervaring in de zwangerschap is nog beperkt. Een zwangerschapsregister van de fabrikant en twee kleine studies van Teratologie Informatie Services in meerdere landen geven geen aanwijzingen voor nadelige effecten maar een uitspraak over de veiligheid kan nog niet worden gedaan [40-42].

Theofylline, een xanthinederivaat met gereguleerde afgifte, heeft geen

vooraanstaande plaats meer in de behandeling. De ervaring tijdens de zwangerschap is beperkt [27, 43, 44]. De nauwe therapeutische breedte kan problemen geven in het laatste deel van de zwangerschap. Door de veranderde eiwitbinding en klaring kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. De pasgeborene kan last hebben van farmacologische effecten. In ernstige situaties kan theofylline worden toegevoegd aan de bestaande behandeling als die onvoldoende effectief is.

Een aantal onderzoeken heeft associaties gevonden tussen gebruikte medicatie en aangeboren afwijkingen maar dit wordt niet in andere studies bevestigd [45].

Optimale behandeling van de klachten tijdens de zwangerschap moet voorop staan want niet goed ingestelde patiënten ondervinden nadelige effecten. Dit ondanks het feit dat niet bij alle middelen genoeg ervaring is opgedaan om een uitspraak te kunnen doen over de veiligheid tijdens de zwangerschap.

## Niveaus van astmacontrole (volgens GINA, Global Initiative for Asthma)

<b>Kenmerk</b>	<b>Onder controle (alle van onderstaande kenmerken aanwezig)</b>	<b>Gedeeltelijk onder controle (1-2 van onderstaande kenmerken aanwezig in één week)</b>	<b>Niet onder controle</b>
Symptomen overdag	Ten hoogste 2x/week	Vaker dan 2x/week	Drie of meer van de kenmerken onder 'gedeeltelijk onder controle' aanwezig in één week
Beperking in activiteiten	Geen	Aanwezig	
Symptomen 's nachts	Geen	Aanwezig	
Gebruik van 'reliever' medicatie (kortwerkende luchtwegverwijder)	Max 2x/week	Vaker dan 2x/week	
Lungfunctie (PEF)		< 80% van voorspeld of	

Longitudinale FEV1 of FEV1)	Normaal	van persoonlijk beste waarde (indien bekend)	
Exacerbaties	Geen	1 of meer per jaar*	± 1 per week

Bernke te Winkel is als apotheker werkzaam bij Teratologie Informatie Service Lareb.

## Literatuur

- 1 Kwon HL, Triche EW, Belanger K, et al. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006 Feb;26(1):29-62.
- 2 Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2011.
- 3 RIVM. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010 'Van gezond naar beter'*. 2010.
- 4 Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: Estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003;13(5):317-24.
- 5 NHG. *NHG-Standaard Astma bij volwassenen (tweede herziening)*. 2007.
- 6 NVALT. *NVALT richtlijn Acut Ernstig Astma 2002*. 2002.
- 7 Vroegop JS, Aalbers R, van Loon A. Behandeling van astma tijdens de zwangerschap [Treatment of asthma during pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009 Jul 18;153(29):1438-42.
- 8 British Thoracic Society SIGN. *British guideline on the Management of Asthma, a national clinical guideline*. 2012.
- 9 NAEPP. *Managing asthma during pregnancy: Recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update*. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jan;115(1):34-46.
- 10 ACOG Practice Bulletin no.90: febr.2008. *Asthma in Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2008;111(2, part 1):457-64.
- 11 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 Mar;81(3):509-17.
- 12 Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Aug;112(2):283-8.
- 13 Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, et al. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. *Obstet Gynecol* 2010 Mar;115(3):559-67.



- 14 Heineman MJ, Evers JLH, Massuger LF, et al. *Obstetrie en gynaecologie*. Elsevier gezondheidszorg; 2007.
- 15 Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 May 15;175(10):991-7.
- 16 Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1091-5.
- 17 Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy - a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000 Feb;16(2):167-71.
- 18 Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009 Apr 30;360(18):1862-9.
- 19 Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009 Feb;64(2):101-6.
- 20 Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011 Oct;118(11):1314-23.
- 21 Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006 Feb;61(2):169-76.
- 22 Tamasi L, Somoskovi A, Muller V, et al. A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities of the offspring. *J Asthma* 2006;43(1):81-6.
- 23 Kallen B, Olausson PO. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 1. Maternal characteristics, pregnancy and delivery complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Apr;63(4):363-73.
- 24 Kallen B, Olausson PO. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Apr;63(4):375-81.
- 25 Kallen B, Olausson PO. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Apr;63(4):383-8.
- 26 Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:478-80.
- 27 Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Mar;190(3):737-44.
- 28 Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet and Gynecol* 1999;93(3):392-5.
- 29 Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based

- study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Apr;111(4):736-42.
- 30 Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, Lindmark B, Radner F, Broddene M, et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 Dec;95(6):566-70.
- 31 Choi JS, Han JY, Kim MY, et al. Pregnancy outcomes in women using inhaled fluticasone during pregnancy: A case series. *Allerg Immunopathol* 2007;35(6):239-42.
- 32 Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SAW. A modified prescription-event monitoring study to assess the introduction of flixotide evohaler (TM) into general practice England: an example risk monitoring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Sep;16(9):969-78.
- 33 Kallen B, Olausson PO. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Apr;63(4):383-8.
- 34 Blais L, Beauchesne MF, Rey E, et al. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007 Apr;62(4):320-8.
- 35 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 Jan 29;330(7485):230.
- 36 Mann RD, Kubota K, Pearce G, et al. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol* 1996 Feb;49(2):247-50.
- 37 Jones KL, Johnson DL. Salmeterol use and pregnancy outcome: a prospective multicenter study. *J Allerg Clin Immunol* 2002 Jan;109(1, suppl 1):S156.
- 38 Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil (R)) - its use in general practice in England. *Drug Saf* 2002;25(3):213-23.
- 39 Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003 Oct;102(4):739-52.
- 40 Merck. Merck Pregnancy Registry for Singulair (montelukast sodium). Covering the period from U.S. approval (February 20, 1998) through July 31, 2006. 2006.
- 41 Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(12):1259-64.
- 42 Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar;119(3):618-25.
- 43 Neff RK, Leviton A. Maternal theophylline consumption and the risk of stillbirth. *Chest* 1990 May;97(5):1266-7.
- 44 Stenius-Aarniala BSM, Riikonen S. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics.



45 Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. Ann Pharmacother 2011 Jul;45(7-8):931-45.

## Regelmatig meldingen van systemische bijwerkingen ICS

Corticosteroiden voor lokale toediening, zoals per inhalatie via de mond, kunnen ondanks de relatief lage dosering, aanleiding geven tot ongewenste systemische effecten. De mate waarin inhalatiecorticosteroiden (ICS) leiden tot systemische activiteit, hangt af van een aantal factoren.



### Mond-keelholte

De hoeveelheid ICS die neerslaat in de mondkeelholte en wordt doorgeslikt, ondergaat een *first pass*-metabolisme via het cytochroom P450, waardoor 70-99% (zoals voor respectievelijk beclometason en fluticason) van het corticosteroïde wordt geïnactiveerd [1]. Het deel van het ICS dat wordt opgenomen via de longen komt voor een groot deel ook systemisch beschikbaar, en het *first pass*-metabolisme wordt in deze route omzeild. Zowel dosering, deeltjesgrootte als het type inhalator en de inhalatietechniek bepalen de mate van longdepositie van het ICS, variërend van 10% tot 50% [2-4].

Vanwege de kleine deeltjesgrootte van het inhalatiecorticosteroïde in CFK-vrij aërosolen, waarbij het middel is opgelost in ethanol en norfluraan, geven de grootste longdepositie. Voorbeelden hiervan zijn de extra-fijne aerosolen met beclomethason en ciclesonide [5].

Naarmate het ICS meer lipofiel is, zoals fluticason en beclometason, passeert het gemakkelijker celmembranen zodat het relatief langer in de longen effect kan uitoefenen. Daarentegen kan het ook accumuleren in andere weefsels met ongewenste systemische effecten tot gevolg. Een grote relatieve sterkte en hoge affiniteit voor de receptor zijn gunstig voor de lokale effectiviteit van het corticosteroïde in de longen, maar versterken ook eventuele systemische neveneffecten bij voldoende systemische beschikbaarheid.

Inhalatiecorticosteroiden met een sterke affiniteit voor de glucocorticoïdereceptor zijn fluticason en de actieve metabolieten van beclomethason en ciclesonide [4].

### Lage lipofiliteit