



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Astma en zwangerschap

Inhoudsopgave

Astma en zwangerschap	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina Multidisciplinaire richtlijn Astma en zwangerschap	3
Veiligheid van astmamedicatie	6
Kortwerkende β 2-sympathicomimetica (SABA)	12
Langwerkende β 2-sympathicomimetica (LABA)	20
Parasympatholytica (SAMA en LAMA)	27
Inhalatiecorticosteroiden (ICS)	30
Systemische corticosteroiden	38
Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA)	46
Biologicals (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4)	50
Step-down in inhalatiemedicatie	59
ICS-formoterol 'zo nodig' therapie	65
Astmamedicatie tijdens borstvoeding	71
De gevolgen van ongecontroleerd astma op neonatale uitkomsten	77
Voorspellers van negatieve uitkomsten	90
Preconceptioneel advies	99
Monitoring van astma bij zwangeren	104
Organisatie van zorg	119
Continuïteit van zorg	120
Educatie	125
Betrokken zorgprofessionals	128

Startpagina Multidisciplinaire richtlijn Astma en zwangerschap

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze multidisciplinaire richtlijn beschrijft de zorg voor patienten met astma in de preconceptionele fase en gedurende de zwangerschap.

Astma is de meest voorkomende chronische longaandoening tijdens de zwangerschap. Op de gemiddeld 175.000 zwangerschappen per jaar in Nederland, zullen er circa 10.000 zwangere vrouwen per jaar zijn die tijdens de zwangerschap te maken hebben met astma. Bij ruim een derde van de patiënten treedt verslechtering van astmacontrole op tijdens de zwangerschap (Grosso, 2018; Stevens, 2021). Een goede astmacontrole draagt bij aan betere zwangerschapsuitkomsten voor zowel moeder als kind (Murphy, 2011). Met een goede (preconceptionele) counseling, eenduidige adviezen met betrekking tot veiligheid van medicatie en adequate monitoring zijn de uitkomsten voor zwangere vrouwen met astma over het algemeen goed. Een multidisciplinaire aanpak kan hier belangrijk aan bijdragen.

Een belangrijk deel van deze richtlijn behandelt (de veiligheid van) het gebruik van astmamedicatie tijdens de actieve kinderwensperiode, zwangerschap en borstvoeding. Daarnaast wordt er aandacht besteed aan monitoring van astma tijdens de zwangerschap en organisatie van zorg voor zwangere vrouwen met astma en vrouwen met een actieve kinderwens.

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Veiligheid van astmamedicatie tijdens de zwangerschap:
 - Kortwerkende β 2-sympathicomimetica (SABA)
 - Langwerkende β 2-sympathicomimetica (LABA)
 - Parasympatholytica (SAMA en LAMA)
 - Inhalatiecorticosteroiden (ICS)
 - Systemische corticosteroiden
 - Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA)
 - Biologicals (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4)
- Step-down in inhalatiemedicatie tijdens de zwangerschap
- ICS-formoterol 'zo nodig' therapie tijdens de zwangerschap
- Veiligheid van astmamedicatie tijdens de borstvoedingsperiode
- Complicaties van ongecontroleerd astma tijdens de zwangerschap:
 - Gevolgen van ongecontroleerd astma op het kind
 - Voorspellers van negatieve maternale en neonatale uitkomsten
- Preconceptioneel advies
- Monitoring van astma bij zwangeren
- Randvoorwaarden (organisatie van zorg)

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor zwangere vrouwen met astma, vrouwen met astma en kinderwens of vrouwen met astma tijdens de lactatieperiode. Het multidisciplinaire karakter van deze richtlijn heeft als doel om de continuïteit van zorg en eenduidigheid in adviezen door verschillende betrokken hulpverleners te bewaken.

De aanbevelingen ter informatie voor de huisarts als aanvulling op de NHG standaard 'Astma bij volwassenen' zijn opgenomen in een aparte bijlage bij deze richtlijn. Een link naar deze bijlage en het stroomshchema 'Monitoring van zwangere vrouwen met astma' kan in de toekomst worden opgenomen in de NHG standaard Astma bij volwassenen.

Voor patiënten

Astma is de meest voorkomende chronische longaandoening tijdens de zwangerschap.

Soms stoppen zwangere vrouwen met astma het gebruik van astmamedicijnen tijdens de zwangerschap en/of borstvoeding uit angst voor schadelijke effecten op de baby. Daardoor kunnen de astmaklachten tijdens de zwangerschap verergeren en de risico's voor de baby toenemen. Betere controle van astmasymptomen tijdens de zwangerschap kan onnodige risico's op complicaties juist voorkomen.

Veilige astmamedicijnen

Tijdens de zwangerschap is het belangrijk dat vrouwen hun astmamedicijnen blijven gebruiken. Van kortwerkende luchtwegverwijders, de meeste langwerkende luchtwegverwijders en inhalatiecorticosteroiden (ontstekingsremmers) is bijvoorbeeld bekend dat ze veilig kunnen worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Dit geldt niet voor alle astmamedicijnen. De arts of apotheker kunnen meer informatie over medicijngebruik en/of overstappen naar een ander astmamedicijn geven voordat patiënten zwanger proberen te worden.

Meer informatie is te vinden op de volgende websites:

- <https://www.thuisarts.nl/astma-bij-volwassenen>
- <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina?id=1513&naam=De+behandeling+van+astma+tijdens+de+zwangerschap>
- <https://www.longfonds.nl/zwanger-en-astma-zorg-goed-voor-jezelf>
- <https://nederland-davos.nl/kennis/astma-zwangerschap/>
- Thuisarts-situatie o.b.v. deze richtlijn [volgt]
- Thuisarts-situatie o.b.v. deze richtlijn [volgt]
- Thuisarts-situatie o.b.v. deze richtlijn [volgt]

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en tuberculose (NVALT). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de longartsen, gynaecologen, verloskundigen, huisartsen, apothekers en verpleegkundigen na het raadplegen van verschillende stakeholders om knelpunten in de zorg voor zwangere vrouwen met astma te inventariseren. Er werd aandacht besteed aan het patiëntperspectief door vertegenwoordiging in de werkgroep vanuit Longfonds. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar voorgelegd aan Patiëntenfederatie Nederland.

Toepassen

Er is informatie voor Thuisarts.nl geschreven (zie links hierboven; in ontwikkeling). Er is een stroomschema beschikbaar dat een overzicht geeft over monitoring van zwangere vrouwen met astma.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Grosso, A., Locatelli, F., Gini, E., Albicini, F., Tirelli, C., Cerveri, I., & Corsico, A. G. (2018). The course of asthma during pregnancy in a recent, multicase–control study on respiratory health. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(1), 1-5.
- Murphy, V. E., Namazy, J. A., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J., & Gibson, P. G. (2011). A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(11), 1314-1323.
- Stevens, D. R., Rohn, M. C., Hinkle, S. N., Williams, A. D., Kumar, R., Lipsky, L. M., ... & Mendola, P. (2022). Maternal body composition and gestational weight gain in relation to asthma control during pregnancy. *PloS one*, 17(4), e0267122.

Veiligheid van astmamedicatie

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig astmamedicatie blijven gebruiken (inclusief nieuwe medicatie, waaronder biologicals)?

De uitgangsvraag omvat de volgende submodules:

1. Kortwerkende β 2-sympathicomimetica (SABA)
2. Langwerkende β 2-sympathicomimetica (LABA)
3. Parasympatholytica (SAMA en LAMA)
4. Inhalatiecorticosteroiden (ICS)
5. Systemische corticosteroiden
6. Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA, monteluklast)
7. Biologicals (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4)

Aanbeveling

Algemeen

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

Continueer medicatie bij de behandeling van een zwangere met astma, indien hier goede astmacontrole mee is bereikt.

Vraag bij voorschrijven van (nieuwe) astmamedicatie aan vrouwen met astma in de fertile leeftijd uit of er sprake is van een actieve kinderwens om te beoordelen of een preconceptioneel advies gewenst is.

Vraag als voorschrijver of apotheker bij uitgifte van nieuwe medicatie aan vrouwen met astma in de fertile leeftijd of er sprake is van een kinderwens of zwangerschap en pas de te geven informatie hierop aan.

Raadpleeg zo nodig de beschikbare **actuele informatie** op Teratologie Informatie Service (www.Lareb.nl) en Drugs and Lactation Database (LactMed) wanneer er vragen zijn over specifieke middelen (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>).

Overwegingen

De overwegingen zijn opgesteld per groep astmamedicatie. Zie hiervoor de (sub)modules 'Kortwerkende β 2-agonisten', 'Langwerkende β 2-agonisten', 'Parasympatholytica (tiotropium, ipratropium)', 'Inhalatiecorticosteroiden', 'Systemische corticosteroiden', 'Leukotriënenreceptorantagonisten' en 'Biologicals'. De onderstaande algemene aanbevelingen zijn gebaseerd op bestaande internationale richtlijnen over astma en zwangerschap en de literatuur die verder in de submodules aan bod komt.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij de behandeling van een zwangere vrouw met astma moet een afweging gemaakt worden tussen het optimaal behandelen van astma en de veiligheid van het ongeboren kind. Uit literatuur is bekend dat onbehandeld astma een negatieve invloed heeft op het ongeboren kind (Bakhireva, 2008; Murphy, 2011). Onzekerheid rondom het al dan niet veilig kunnen gebruiken van astmamedicatie tijdens conceptie en zwangerschap kan leiden tot niet of onder-behandelen. Goede onderbouwing van veilig medicatiegebruik tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode is nodig voor de zwangere en haar zorgverlener om samen tot de best passende medische behandeling te komen.

De werkgroep realiseert zich dat zwangere vrouwen met astma vaak ook klachten hebben van de bovenste luchtwegen. De veiligheid van medicatie voor zwangere vrouwen met een allergie van de bovenste luchtwegen (intranasale corticosteroïden en antihistaminicum sprays, orale antihistaminica, nasale decongestiva en (sublinguale of subcutane) allergeen immunotherapie) is door de werkgroep buiten het bestek van deze module gelaten. De werkgroep verwijst hiervoor naar de richtlijnen 'Allergie van de bovenste luchtwegen (2020)' (module 'veilige middelen voor zwangere vrouwen') en 'Immunotherapie voor patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma (2021)'.

Informatiebronnen met betrekking tot veiligheid van astmamedicatie tijdens de zwangerschap:

1) Moeders van Morgen is de overkoepelende naam van de Teratologie Informatie Service (TIS) en het zwangerschapsregister pREGnant. Het instituut is onderdeel van het Lareb en doet onderzoek naar en geeft informatie over geneesmiddelengebruik bij kinderwens en tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode. Op de website www.lareb.nl is actuele informatie beschikbaar over of medicatie veilig is en met welke geneesmiddelen tijdens zwangerschap de meeste ervaring is opgedaan. Moeders van Morgen doet onder andere ervaring en kennis op door het verzamelen van ervaringen van zwangere vrouwen met behulp van online vragenlijsten waarvoor vrouwen zichzelf aan kunnen melden via de website www.moedersvanmorgen.nl.

2) *Mother to baby* is onderdeel van OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) in de Verenigde Staten en wordt als informatiebron gebruikt door o.a. het CDC (Centre for Disease Control and Prevention) en de FDA (Food and Drug Administration's office of women's health). *Mother to baby* verstrekt evidence-based informatie over veiligheid van medicatie tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarnaast is er op de website van *Mother to baby* begrijpelijke informatie te vinden voor patiënten over de veiligheid van nagenoeg alle astmamedicatie (inclusief nieuwe biologicals) tijdens de zwangerschap. Tenslotte maken de meeste 'pregnancy exposure studies' deel uit van *Mother to baby*.

Samenvatting literatuur

Analysis of literature was performed for different groups of asthma medication. For the summary of literature for each specific group please see 'Summary of literature' in (sub)modules 'Short-acting β 2-agonists', 'Long-acting β 2-agonists', 'Tiotropium and ipratropium', 'Inhaled corticosteroids', 'Oral corticosteroids', 'Leukotriene receptor antagonists', 'and 'Biologicals'.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the risk of neonatal and maternal complications in women with asthma taking asthma medication during pregnancy, compared to not taking these medications, and compared to pregnant women without asthma?

PICO1:

P (patients): Pregnant women with asthma

I (intervention): Use (or continuation) of asthma medication

C (control): No use (or discontinuation of) asthma medication

O (outcomes): Major congenital malformations, small for gestational age, low birth weight, preterm birth, pregnancy-induced hypertension, spontaneous abortion, stillbirth

PICO2:

P (patients): Pregnant women with asthma

I (intervention): Use of asthma medication

C (control): Pregnant women without asthma (not using asthma medication)

O (outcomes): Major congenital malformations, small for gestational age, low birth weight, preterm birth, pregnancy-induced hypertension, spontaneous abortion, stillbirth

The following groups of asthma medication were included in the PICO-question: short-acting β_2 -agonists, long-acting β_2 -agonists, tiotropium and ipratropium, inhaled corticosteroids, oral corticosteroids, leukotriene receptor antagonists and biologicals.

Note that the following groups of supporting medication for women with asthma were excluded from the PICO question because they are beyond the scope of this module: intranasal corticosteroids, intranasal antihistamines, oral antihistamines, nasal decongestants and (sublingual or subcutaneous) allergen immunotherapy.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered 'major congenital malformations', 'small for gestational age', 'low birth weight', 'preterm birth', and 'pregnancy-induced hypertension' as critical outcome measures for decision making; and outcomes, 'stillbirth' and 'spontaneous abortion' as important for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group used the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 01 January 1960 until 17 August 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 646 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies, answering the PICO-question. Studies were initially selected based on title and abstract screening. Eighty-six studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 71 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 15 studies were included.

Results

Three systematic reviews (SRs) that investigated the effect of asthma medication on neonatal and maternal complications were included in the analysis of literature (Rahimi, 2006; Murphy, 2013; Namazy, 2013). Additionally, 10 observational studies were included: 7 of them described the use of short-acting β 2-agonists during pregnancy (Vasilikas-Scaramoza, 2013; Garne, 2016; Lin, 2009; Eltonsy, 2011; Kallen 2007; Tata, 2008; Bracken, 2003), 5 studies - the use of long-acting β 2-agonists (Vasilikas-Scaramoza, 2013; Eltonsy, 2011; Kallen 2007; Tata, 2008; Bracken, 2003); 0 studies - the use of parasympatholytics, 4 studies - the use of inhaled corticosteroids (Blais 2007; Tata, 2008; Vasilakis-Scaramozza, 2013; Bakhireva, 2005), 4 studies -the use of oral corticosteroids (Tata, 2008; Garne, 2016; Vasilakis-Scaramozza, 2013 Bakhireva, 2005), and 2 studies - the use of leukotriene receptor antagonists (Cavero-Carbonell, 2017; Bracken, 2003). There were no comparative studies assessing the use of biologicals with neonatal and maternal complications in women with asthma. A summary of 2 descriptive studies reporting on the use of omalizumab during pregnancy (Namazy, 2015; Namazy, 2020) was made to provide relevant data for the recommendations. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Akhtar, N. H., Khosravi-Hafshejani, T., Akhtar, D., Dhadwal, G., & Kanani, A. (2022). The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 18(1), 1-3.
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*, 9, 24.
- Bakhireva, L. N., Jones, K. L., Schatz, M., Johnson, D., Chambers, C. D., & Organization Of Teratology Information Services Research Group. (2005). Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(3), 503-509.
- Barry, L. E., Sweeney, J., O'Neill, C., Price, D., & Heaney, L. G. (2017). The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis. *Respiratory research*, 18(1), 1-8.
- Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., ... & Pavord, I. D. (2014). Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13), 1189-1197.
- Blais, L., Beauchesne, M. F., Rey, É., Malo, J. L., & Forget, A. (2007). Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax*, 62(4), 320-328.
- Blais, L., & Forget, A. (2008). Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(6), 1379-1384.
- Bracken, M. B., Triche, E. W., Belanger, K., Saftlas, A., Beckett, W. S., & Leaderer, B. P. (2003). Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 102(4), 739-752.
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network guideline 158: British guideline on the diagnosis and management of asthma:
<https://www.guidelines.co.uk/respiratory/bts/sign-asthma-in-pregnancy-guideline/455418.article> [geraadpleegt op 18-11-2022]
- Castro, M., Zangrilli, J., Wechsler, M. E., Bateman, E. D., Brusselle, G. G., Bardin, P., ... & Korn, S. (2015). Reslizumab for

- inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(5), 355-366.
- Cavero-Cardenas, C., Vinkel-Hansen, A., Rabanque-Hernández, M. J., Martos, C., & Garne, E. (2017). Fetal exposure to montelukast and congenital anomalies: a population-based study in Denmark. *Birth Defects Research*, 109(6), 452-459.
- Cossette, B., Forget, A., Beauchesne, M. F., Rey, É., Lemièrre, C., Larivée, P., ... & Blais, L. (2013). Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*, 68(8), 724-730.
- Dusser, D., & Ducharme, F. M. (2019). Safety of tiotropium in patients with asthma. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 13, 1753466618824010.
- Eltonsy, S., Forget, A., Beauchesne, M. F., & Blais, L. (2015). 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), 123-130.
- Eltonsy, S., Forget, A., & Blais, L. (2011). Beta $_2$ -agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 91(11), 937-947.
- Finkelstein, E. A., Lau, E., Doble, B., Ong, B., & Koh, M. S. (2021). Economic burden of asthma in Singapore. *BMJ open respiratory research*, 8(1), e000654.
- Garne, E., Vinkel-Hansen, A., Morris, J., Jordan, S., Klungsøyr, K., Engeland, A., ... & Dolk, H. (2016). Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy: a cohort linkage study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123(10), 1609-1618.
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [geraadpleegd op 17-05-2022]
- Heaney, L. G., Conway, E., Kelly, C., Johnston, B. T., English, C., Stevenson, M., & Gamble, J. (2003). Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*, 58(7), 561-566.
- Irwin, R. S., Curley, F. J., & French, C. L. (1993). Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest*, 103(6), 1662-1669.
- Kage, P., Simon, J. C., & Treudler, R. (2020). A case of atopic eczema treated safely with dupilumab during pregnancy and lactation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 34(6), e256-e257.
- Källén, B., & Olausson, P. O. (2007). Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *European journal of clinical pharmacology*, 63(4), 383-388.
- Khamisy-Farah, R., Damiani, G., Kong, J. D., Wu, J. H., & Bragazzi, N. L. (2021). Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25(17), 5448-5451.
- Lin, S., Herdt-Losavio, M., Gensburg, L., Marshall, E., & Druschel, C. (2009). Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 85(2), 161-168.
- Manetz, S., Maric, I., Brown, T., Kuang, F. L., Wetzler, L., Battisto, E., & Klion, A. D. (2021). Successful pregnancy in the setting of eosinophil depletion by benralizumab. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(3), 14051407.e3.
- Menzella, F., Galeone, C., Ghidoni, G., Ruggiero, P., D'Amato, M., Fontana, M., & Facciolo, N. (2021). The pharmaco-economics of the state-of-the-art drug treatments for asthma: a systematic review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 16(1).
- Mian, M., Dunlap, R., & Simpson, E. (2020). Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: a case report. *JAAD case reports*, 6(10), 1051-1052.
- Middleton, P. G., Gade, E. J., Aguilera, C., MacKillop, L., Button, B. M., Coleman, C., ... & Backer, V. (2019). ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *European Respiratory Journal*, 55(2).
- Moore, W. C., Kornmann, O., Humbert, M., Poirier, C., Bel, E. H., Kaneko, N., Smith, S. G., Martin, N., Gilson, M. J., Price, R. G., Bradford, E. S., & Liu, M. C. (2022). Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *The European respiratory journal*, 59(1), 2100396.
- Murphy, V. E., Wang, G., Namazy, J. A., Powell, H., Gibson, P. G., Chambers, C., & Schatz, M. (2013). The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(7), 812-822.
- Murphy, V. E., Clifton, V. L., & Gibson, P. G. (2006). Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with

adverse pregnancy outcomes. *Thorax*, 61(2), 169-176.

Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K. F., Bourdin, A., Lugogo, N. L., Kuna, P., ... & Goldman, M. (2017). Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *New England Journal of Medicine*, 376(25), 2448-2458.

Namazy, J. A., Murphy, V. E., Powell, H., Gibson, P. G., Chambers, C., & Schatz, M. (2013). Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *European Respiratory Journal*, 41(5), 1082-1090.

Namazy, J., Cabana, M. D., Scheuerle, A. E., Thorp Jr, J. M., Chen, H., Carrigan, G., ... & Andrews, E. B. (2015). The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(2), 407-412.

Namazy, J. A., Blais, L., Andrews, E. B., Scheuerle, A. E., Cabana, M. D., Thorp, J. M., ... & Spain, C. V. (2020). Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(2), 528-536.

NHG standard asma bij volwassenen:

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen> [geraadpleegd op 17-05-2022]

Pfaller, B., José Yepes?Nuñez, J., Agache, I., Akdis, C. A., Alsalama, M., Bavbek, S., ... & Eiwegger, T. (2021). Biologicals in atopic disease in pregnancy: an EAACI position paper. *Allergy*, 76(1), 71-89.

Rabe, K. F., Nair, P., Brusselle, G., Maspero, J. F., Castro, M., Sher, L., ... & Teper, A. (2018). Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *New England Journal of Medicine*, 378(26), 2475-2485.

Rahimi, R., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2006). Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Human & experimental toxicology*, 25(8), 447-452.

Richtlijn Allergie van de bovenste luchtwegen, module Veilige middelen voor zwangere vrouwen (2020):

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergie_van_de_bovenste_luchtwegen/veilige_middelen_voor_zwangere_vrouwen_bij_all [geraadpleegd op 01-04-2022]

Richtlijn Immunotherapie voor patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma (2021):

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergeen_immunotherapie_ait/startpagina_-_allergeen_immunotherapie_ait.html [geraadpleegd op 01-04-2022]

Rodrigo, G. J., Neffen, H., & Castro-Rodriguez, J. A. (2011). Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*, 139(1), 28-35.

Shakuntala, F., & Chiarella, S. E. (2022). Safety of biologics for atopic diseases during pregnancy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*.

Suijkerbuijk, A. W., De Wit, G. A., Wijga, A., Heijmans, M. J. W. M., Hoogendoorn, M., Rutten?van Mólken, M. P. M. H., & Feenstra, T. L. (2013a). Maatschappelijke kosten van astma, COPD en respiratoire allergie. *Ned Tijdschr Geneesk* [internet].

Suijkerbuijk, A., Hoogenveen, R., De Wit, A., Wijga, A., Hoogendoorn, M., Rutten-van Mólken, M., & Feenstra, T. (2013b). Current and future costs of asthma in the Netherlands.

Tata, L. J., Lewis, S. A., McKeever, T. M., Smith, C. J., Doyle, P., Smeeth, L., ... & Hubbard, R. B. (2008). Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax*, 63(11), 981-987.

Ten Brinke, A., Sterk, P. J., Masclee, A. A. M., Spinhoven, P., Schmidt, J. T., Zwinderman, A. H., ... & Bel, E. H. (2005). Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *European Respiratory Journal*, 26(5), 812-818.

Thuot, M., Coursol, M. A., Nguyen, S., Lacasse-Guay, V., Beaudesne, M. F., Fillion, A., ... & Blais, L. (2013). Impact of obesity on perinatal outcomes among asthmatic women. *Canadian respiratory journal*, 20(5), 345-350.

Van Nederveen-Bendien S., Van Oord-Busselaar SRJ, Feitsma AH, Kappen JH. Medicamenteuze behandeling van astma tijdens de zwangerschap. (2018) *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde*, 162, 1-8.

Vasilakis?Scaramozza, C., Aschengrau, A., Cabral, H. J., & Jick, S. S. (2013). Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33(4), 363-368.

Voorham, J., Xu, X., Price, D. B., Golam, S., Davis, J., Zhi Jie Ling, J., Kerkhof, M., Ow, M., & Tran, T. N. (2019). Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*, 74(2), 273-283.

Yaghoubi, M., Adibi, A., Safari, A., FitzGerald, J. M., & Sadatsafavi, M. (2019). The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(9), 1102-1112.

Kortwerkende β 2-sympathicomimetica (SABA)

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig kortwerkende β 2-sympathicomimetica (SABA) blijven gebruiken?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale

SABA wordt toegepast bij astma voor de verlichting van benauwdheidsklachten. De werkgroep is van mening dat op basis van de beschikbare literatuur, deze medicatie veilig kan worden toegepast tijdens de zwangerschap.

Continueer SABA-gebruik bij de behandeling van een zwangere met astma, indien hier goede astmacontrole mee is bereikt.

Aanbeveling-2

Rationale

Wanneer SABA overmatig wordt gebruikt, kan er sprake zijn van onvoldoende astmacontrole. Het is niet ondenkbaar dat een zwangere onderhoudsmedicatie minder gebruikt of zelfs staakt uit angst voor bijwerkingen bij het ongeboren kind en alleen nog SABA gebruikt bij klachten. Het is daarom belangrijk SABA gebruik te monitoren en zo onvoldoende astmacontrole tijdig te signaleren en te behandelen.

Controleer bij overmatig SABA-gebruik of aanpassing van de behandeling (o.a. gebruik van onderhoudsmedicatie) nodig is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuur kan er niet met zekerheid een uitspraak gedaan worden over de gevolgen van het gebruik van SABA tijdens de zwangerschap bij vrouwen met astma. Neonatale en maternale complicaties als gevolg van astmamedicatie gebruik tijdens de zwangerschap waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. De bewijskracht hiervoor is gewaardeerd als zeer laag, waardoor er geen richting kan worden gegeven aan de besluitvorming.

Hoewel de kracht van de bewijsvoering als 'zeer laag' wordt gegradeerd, lijkt het de werkgroep zeer aannemelijk het gebruik van SABA bij astma in de zwangerschap als veilig kan worden beschouwd. Hierbij speelt mee dat de power van de meeste studies aanzienlijk is geweest. Alle beschikbare studies, behalve de meta-analyse van Garne (2016), lieten geen significant verhoogd risico zien op de door de werkgroep aangewezen cruciale uitkomsten ('ernstige aangeboren afwijkingen', 'klein voor zwangerschapsduur', 'laag geboortegewicht', 'vroeggeboorte' en 'hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap'). Het voornaamste risico op bias in de studies is ontstaan doordat onderscheid nauwelijks mogelijk is tussen een effect van de aandoening (astma) of van de medicatie (SABA). De hoogste kans op bias is geconstateerd bij de studie van Garne (2016), waardoor dit resultaat als minder richtinggevend wordt beschouwd ten opzichte van de andere studies.

Waarden en voorkeuren van patiënten

SABA wordt toegepast bij de behandeling van astma, omdat deze medicatie verlichting van benauwdheidsklachten geeft. Het verlichten van deze klachten is belangrijk voor de kwaliteit van leven van de astmapatiënt. Goede astmacontrole met medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap is veiliger en geeft minder complicaties dan het accepteren van astmaklachten en longaanvallen door het staken van medicatie uit zorg over bijwerkingen voor het kind (NHG standaard "Astma bij volwassenen", 2020). De aanstaande moeder dient hierover voorlichting te ontvangen. In het gesprek met aanstaande moeder dient achterhaald te worden wat het achterliggende gedachte is van wel/niet astmamedicijnen te blijven gebruiken tijdens zwangerschap, en dienen haar zorgen of angst te worden besproken.

Kosten (middelenbeslag)

Een inadequaat behandelde astmapatiënt kan leiden tot meer zorggebruik en hogere zorgkosten (Yaghoubi, 2019; Suijkerbuijk, 2013a; Suijkerbuijk, 2013b; Finkelstein, 2021). Een inadequate behandeling van een zwangere met astma zal naar verwachting ook dezelfde nadelige gevolgen met zich meebrengen. SABA is al jaren op de markt en is inmiddels als generiek beschikbaar, wat de kosten van een behandeling met deze medicatie laag houdt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Zorgen met betrekking tot potentieel schadelijke effecten van medicatie op de foetus resulteren vaak in een inadequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap.

Aangezien er met SABA 'zo nodig' wel jarenlange ervaring bestaat, is het met de huidige kennis van zaken te verdedigen om hier niet van af te wijken bij zwangere vrouwen.

Overmatig gebruik van SABA^[1] kan een teken zijn van onvoldoende astmacontrole en dient gemonitord te worden (zie module 'Monitoring van astma bij zwangeren').

Een toekomstig 'zwangerschapsformularium' waar momenteel (2022) aan wordt gewerkt door de afdeling Farmacologie en Toxicologie van het Radboudumc met Maastricht UMC+ en 'Lareb/ Moeders van Morgen' kan positief bijdragen aan implementatie van de adviezen uit deze module en eenduidige adviezen over veiligheid en de juiste doseringen van medicatie tijdens de zwangerschap stimuleren.

[1] Definities van overmatig SABA gebruik:

1. Volgens de GINA: >2 canisters/year (ongeveer 200 doses per canister) = ± 1 inhalatie per dag.
2. Volgens de NHG: gebruik van 'zo nodig'-medicatie > 2x/week, ook als dit gebeurt ter preventie van inspanningsklachten bij frequente sporters, wijst op onvoldoende astmacontrole.

Onderbouwing

Conclusies

Short-acting β 2-agonists (SABA)

very low GRADE	<p>Major congenital malformations</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of SABA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of major congenital malformations in the offspring, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Eltonsy, 2011; Kallen, 2007a,b; Lin 2009, Vasilakis-Scaramozza, 2013, Tata, 2008; Garne, 2016</i></p>
very low GRADE	<p>Small for gestational age</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of SABA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby small for gestational age, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken 2003</i></p>
very low GRADE	<p>Low birth weight</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of SABA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby with a low birth weight, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken, 2003</i></p>
very low GRADE	<p>Preterm birth</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of SABA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of preterm birth, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken, 2003</i></p>
- GRADE	<p>No conclusions could be drawn about the effect of SABA exposure during pregnancy on the risk of pregnancy-induced hypertension, stillbirth and spontaneous abortion in women with asthma, compared with non-exposure to SABA, because of the absence of relevant studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Vasilakis-Scaramozza (2013) conducted a matched cohort study that compared congenital anomalies between users of various types of anti-asthma drugs with offspring of women not exposed to asthma drugs during early pregnancy. No source of funding for the study has been mentioned. Vasilakis-Scaramozza (2013)

included women (with singleton pregnancies) aged 15-45 years that were exposed to asthma drugs during early pregnancy and a sample of matched unexposed pregnant women in The United Kingdom's General Practice Research Database. Cases were defined as congenital anomaly based on International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) codes (740.0–759.9, excluding chromosomal anomalies). There were 7,911 women exposed to asthma drugs during the first trimester of pregnancy and 15,840 unexposed women. The majority of women had a BMI <25 (49.2%), was under 35 years of age (86.6%), and did not smoke (50.5%).

Garne (2016) conducted a meta-analysis of aggregated data from three congenital anomaly registries linked to EUROCAT (Norway Denmark and Wales) estimating the risk of all and specific congenital anomalies in women reported as exposed to asthma medications in the beginning of pregnancy. The study by Garne (2016) was sponsored by non-commercial organisations. Garne (2016) included all liveborn infants, stillbirths and late fetal deaths after 20 completed weeks of gestation in three populations and terminations of pregnancies at any gestational age due to fetal anomaly recorded in the EUROCAT registry, with delivery date or date of termination between 1 January 2000 and 31 December 2010. Exposure was defined as the mother having redeemed or been issued at least one prescription for an asthma medication in the time period from 91 days before to 91 days after pregnancy start date. The outcome was specific major congenital anomalies recorded in the EUROCAT registry for each region, classified according to EUROCAT standard subgroups. In total, 3.76% (19,513/519,242) of mothers had a prescription for asthma medication within the defined exposure period. Exposure prevalence by region was 3.66% in Denmark, 2.85% in Norway and 6.51% in Wales.

Lin (2009) conducted a case-control study examining the association between maternal asthma and/or asthma medication and the risk of cardiac congenital malformations in the offspring. No source of funding for the study has been mentioned. Lin (2009) included data on deliveries from the York State Congenital Malformations Registry. Cases were defined as infants with cardiac anomalies, and controls were defined as live births without any major birth defects randomly selected from birth certificates and frequency matched by year of birth. In total, 501 cases and 1066 controls were included. Included mothers were mostly White (cases: 84.5%; controls: 81.6%), non-Hispanic (cases: 92.6%; controls: 93.3%), and between the ages of 20 and 34 (cases: 81.9%; controls: 79.7%).

Eltonsy (2011) conducted a cohort study examining the association between exposure to SABA and long-acting β 2-agonist (LABA) in the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. The study by Eltonsy (2011) was sponsored by non-commercial organisations. Eltonsy (2011) included women between 12-50 years old, who had at least one pregnancy ending in a delivery (live or stillbirth) between 1990 and 2002, and who were diagnosed with asthma (International Classification of Diseases [ICD]-9 code 493) and used SABA and LABA during the first trimester. Relevant data were retrospectively obtained from three administrative databases from Québec, Canada. The final cohort included 13,117 pregnancies. Most of the women were between 18 and 34 years old, received social assistance, and were living in urban areas.

Kallen (2007) conducted a cohort study examining the association between the use of anti-asthmatic drugs during pregnancy and pregnancy complications. No source of funding for the study has been mentioned. Kallen (2007) included women who reported the use of anti-asthmatic drugs in early pregnancy and women

who were prescribed anti-asthmatic drugs later during pregnancy. Maternal characteristics and pregnancy and delivery complications were compared with all women that gave birth to a child recorded in the same time period. In total, the cohort included 24,369 women that used anti-asthmatic medication early in pregnancy, 7,778 that used anti-asthmatic medication late in pregnancy and 860,215 pregnant women without asthma.

Tata (2008) conducted a case-control study examining the association between maternal asthma and gestational exposure to asthma medications with risk of congenital malformation in the offspring. The study by Tata (2008) was sponsored by non-commercial organizations. Using the health improvement network database, Tata (2008) selected cases defined as children with malformations and control children that were matched to cases on birth year, general practice and singleton or twin delivery. In total, 5124 cases of liveborn children with major congenital malformations and 30,053 controls were included in the study. Maternal age at birth was similar for cases and controls. Compared with mothers of controls, mothers of cases were more likely to be obese before the pregnancy (OR 1.16; 95% CI: 1.03 to 1.31) or to be underweight before the pregnancy (OR 1.19; 95% CI: 1.00 to 1.42). Cases and controls had a similar proportion of mothers who were current smokers before the pregnancy (OR 1.00; 95% CI: 0.92 to 1.08) and had the same distribution across levels of household socioeconomic status.

Bracken (2003) conducted a prospective cohort study examining the association between maternal asthma and/or asthma medication and the risk of preterm delivery, intrauterine growth restriction, or birthweight in the offspring. The study by Bracken (2003) was sponsored by non-commercial organizations. Between April 1997 and June 2000, Bracken (2003) included women with a history of a physician-diagnosed asthma (n=813) and a simple random sample of non-asthmatic women (n=1,333) as control from 15 clinics associated with six hospitals in Connecticut and Massachusetts. Most women were White (67.9%), between the ages of 30 and 34 (31.2%), no prior live births (45.2%), married (63.0%) and did not smoke (82.9%).

Results

Major congenital malformations (critical outcome)

SABA exposure and risk of major congenital malformations, cohort studies

In the cohort study by Eltonsy (2011), the absolute risk of major malformations was 5.7% (410/7182) in the SABA-exposed group, compared with 5.9% (352/5935) in the asthmatic non-user control group. The risk of major malformations was not different in the SABA exposed group (OR=0.93; 95% CI 0.80 to 1.08) after adjusting for diabetes mellitus, use of teratogenic drugs in first trimester, use of intranasal corticosteroids in first trimester, emergency department visit or hospitalization for asthma in first trimester and asthma severity in the year before pregnancy.

In the cohort study by Kallen (2007), the risk of major malformations, adjusted for year of birth, maternal age, parity, smoking in early pregnancy, and number of previous miscarriages, was also not statistically significantly increased for pregnant women exposed to salbutamol (OR=1.38; 95% CI 1.12 to 1.70) and terbutaline (OR=1.08; 95% CI 0.94 to 1.23).

In summary, two cohort studies reported on the risk of major malformations after SABA exposure (Eltonsy, 2011; Kallen, 2007a,b). The pooled adjusted estimates of these two cohort studies (**Figure 1.1**) did not show

an increased risk of major congenital malformations after exposure to SABA during pregnancy (OR=1.10; 95% CI 0.90 to 1.35).

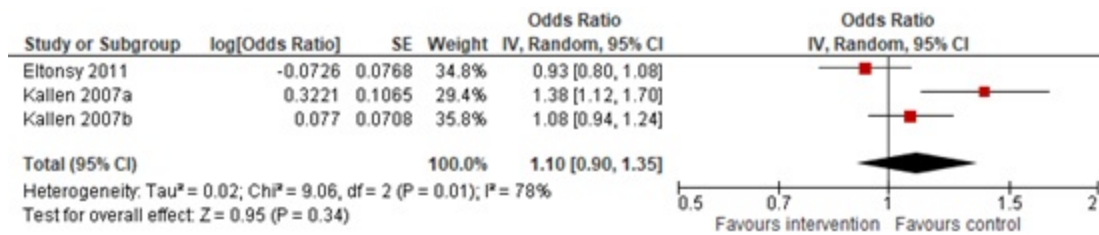


Figure 1.1. Odds ratios for the association between SABA use during pregnancy and major congenital malformations (cohort studies)

SABA exposure and risk of major congenital malformations, case-control studies

In the case-control study by Tata (2008), the absolute risk of major malformations was 6.9% (375/5124) in the SABA-exposed group, compared with 7.3% (2085/30,053) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age at birth of case or control child, maternal smoking status, body mass index, socioeconomic status, and sex of the child, the risk of major malformations was not significantly increased in the SABA-exposed group (OR=1.06; 95% CI 0.94 to 1.19).

In the case-control study by Lin (2009), the absolute risk of major malformations was 3.4% (15/443) in the SABA-exposed group, compared with 1.5% (14/965) in the asthmatic non-user control group. However, after adjusting for sex of child, maternal history of chronic diabetes, family history of child with congenital heart defect, maternal caffeine use, maternal fever, prenatal vitamin use, and trihalomethane exposure, the risk of major malformations was not significantly increased in the SABA-exposed group (OR=2.37; 95% CI 0.90 to 6.23).

In summary, two case-control studies reported on the risk of major malformations after SABA exposure (Lin, 2009; Tata, 2008). The pooled adjusted estimates of these two cohort studies (**Figure 1.2**) did not show an increased risk of major malformations after exposure to SABA during pregnancy (OR=1.37; 95% CI 0.66 to 2.84).

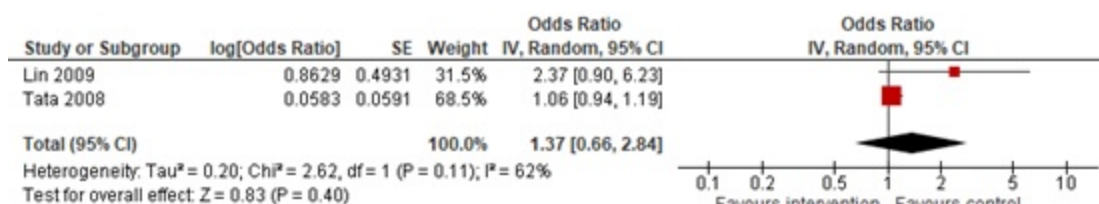


Figure 1.2. Odds ratios for the association between SABA use during pregnancy and major congenital malformations (case-control studies)

In the meta-analysis of three separate congenital anomaly registries by Garne (2016), the absolute risk of major congenital malformations was 3.4% (492/14,571) in the SABA-exposed group. After adjusting for period, maternal age, and socio-economic status, the risk of major malformations was significantly increased in the SABA exposed group (OR=1.21; 95% CI 1.07 to 1.37).

SABA exposure and risk of cleft lip or palate

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to SABA during pregnancy did not result in an increased risk of cleft lip or palate (RR=1.4; 95% CI 0.5 to 4.1), but these findings were based on only 9 exposed cases.

SABA exposure and risk of musculoskeletal congenital anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to SABA during pregnancy did not result in an increased risk of musculoskeletal anomalies (RR=1.0; 95% CI 0.5 to 2.1), but these findings were based on only 18 exposed cases.

SABA exposure and risk of cardiovascular anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to SABA during pregnancy did not result in an increased risk of cardiovascular anomalies (RR=1.3; 95% CI 0.8 to 2.1), but these findings were based on only 36 exposed cases.

Small for gestational age (important outcome)

SABA exposure and small for gestational age

In the case-control study by Bracken (2003), the absolute risk of small for gestational age 7.5% (30/401), in the SABA-exposed group, compared with 7.7% (139/1800) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of small for gestational age was not significantly increased in the SABA-exposed group (OR=1.00; 95% CI 0.99 to 1.01).

Low birth weight (important outcome)

SABA exposure and low birth weight

No studies assessed the association of SABA exposure during pregnancy with the risk of low birth weight in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to SABA.

Preterm birth (important outcome)

SABA exposure and risk of preterm birth

In the cohort study by Bracken (2003), the absolute risk of preterm birth 7.6% (40/529), in the SABA-exposed group, compared with 6.7% (112/1676) in the asthmatic non-user control group. However, after adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of preterm birth was not significantly increased in the SABA-exposed group (OR=1.01; 95% CI 1.00 to 1.02).

Pregnancy-induced hypertension (important outcome)

SABA exposure and risk of pregnancy-induced hypertension

No studies assessed the association of SABA exposure during pregnancy with the risk of pregnancy induced hypertension in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to SABA.

Stillbirth (important outcome)

SABA exposure and risk of stillbirth

No studies assessed the association of SABA exposure during pregnancy with the risk of stillbirth in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to SABA.

Spontaneous abortion (important outcome)

SABA exposure and risk of spontaneous abortion

No studies assessed the association of SABA exposure during pregnancy with the risk of spontaneous abortion in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to SABA.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for (meta-analyses of) observational studies starts 'low'. The quality of evidence regarding the outcome measures 'major congenital malformations', 'small for gestational age', 'low birth weight' and 'preterm birth' was downgraded to 'very low', because of bias due to indirectness (comparison to a healthy control group) and inconsistency (varying study results).

The level of evidence for outcome measures 'pregnancy-induced hypertension', 'stillbirth' and 'spontaneous abortion' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

For the PICO-question, relevant outcome measures and the results of the systematic literature search please see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie'). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables (see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie')).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Langwerkende β 2-sympathomimetica (LABA)

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig langwerkende β 2-sympathomimetica (LABA) blijven gebruiken?

Aanbeveling

Rationale

LABA wordt toegepast bij astma voor de verlichting van benauwdheidsklachten. De werkgroep is van mening dat op basis van de beschikbare literatuur, deze medicatie veilig kan worden toegepast tijdens de zwangerschap. Combineer LABA altijd met een Inhalatiecorticosteroid (ICS) en kies bij zwangere patiënten uit de verschillende combinaties van ICS-LABA bij voorkeur een strategie uit die gebruikt maakt van het Maintenance and Reliever Therapy (MART) principe, waarbij dezelfde inhaler wordt gebruikt voor zowel onderhoud als voor 'zo nodig' therapie (zie ook module 'ICS-formoterol therapie').

Continueer LABA-gebruik bij de behandeling van een zwangere met astma, indien hier goede astmacontrole mee is bereikt.

Gebruik bij voorkeur LABA waarmee de meeste ervaring is opgedaan tijdens de zwangerschap (formoterol of salmeterol).

Combineer LABA altijd met een inhalatiecorticosteroid (ICS).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuur kan er niet met zekerheid een uitspraak gedaan worden over de gevolgen van het gebruik van LABA tijdens de zwangerschap bij vrouwen met astma. Neonatale en maternale complicaties als gevolg van astmamedicatie gebruik tijdens de zwangerschap waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. De bewijskracht hiervoor is gewaardeerd als zeer laag, waardoor er geen richting kan worden gegeven aan de besluitvorming.

Hoewel de kracht van de bewijsvoering als 'zeer laag' wordt gegradeerd, lijkt het de werkgroep zeer aannemelijk dat het gebruik van LABA bij astma in de zwangerschap als veilig kan worden beschouwd. Hierbij speelt mee dat de power van de meeste studies aanzienlijk is geweest. Alle beschikbare studies lieten geen significant verhoogd risico zien op de door de werkgroep aangewezen cruciale uitkomstmaten. De beschikbare data voor een aantal aangewezen *major outcomes* ('small for gestational age' en 'preterm delivery') lieten eveneens geen significant verhoogd risico zien. Het Lareb geeft aan dat van formoterol en salmeterol de meeste gegevens beschikbaar zijn. Deze middelen hebben de voorkeur boven vilanterol in verband met een ruimere ervaring waaruit geen aanwijzingen naar voren zijn gekomen voor een hoger risico op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten (www.lareb.nl). De werkgroep gaat ervan uit dat als de afzonderlijke medicamenten (ICS en LABA) veilig zijn, de combinaties waarschijnlijk ook als veilig beschouwd kunnen worden omdat er voldoende gegevens beschikbaar zijn voor de losse componenten. Er zijn ook studies die specifiek hebben gekeken naar combinatie preparaten en aantonen dat deze ICS-LABA combinatie preparaten waarschijnlijk veilig zijn in de zwangerschap (Cosette, 2013; Eltonsy, 2015).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Goede astmacontrole met medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap is veiliger en geeft minder complicaties dan het accepteren van astmablasten en longaanvallen door het staken van medicatie uit zorg over bijwerkingen voor het kind (NHG standaard "Astma bij volwassenen", 2020). De aanstaande moeder dient hierover voorlichting te ontvangen. In het gesprek met aanstaande moeder dient achterhaald te worden wat het achterliggende gedachte is van wel/niet astmamedicijnen te blijven gebruiken tijdens zwangerschap, en dienen haar zorgen of angst te worden besproken.

Kosten (middelenbeslag)

Een inadequaat behandelde astmapatiënt kan leiden tot meer zorggebruik en hogere zorgkosten (Yaghoubi, 2019; Suijkerbuijk, 2013a; Suijkerbuijk, 2013b; Finkelstein, 2021). Een inadequate behandeling van een zwangere astmapatiënte zal naar verwachting ook dezelfde nadelige gevolgen met zich meebrengen. Salmeterol en formoterol zijn al jaren op de markt en zijn inmiddels (in combinatie met ICS) als generiek beschikbaar, wat de kosten van een behandeling met deze medicatie laag houdt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Zorgen met betrekking tot potentieel schadelijke effecten van medicatie op de foetus resulteert vaak in een inadequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap. In de meest recente behandelrichtlijnen voor astma (GINA, NHG) hebben LABA een prominentere rol gekregen ten koste van de SABA terwijl in het verleden tijdens zwangerschap behandelen met SABA de voorkeur had. Voorlichting over het belang van het gebruik van astmamedicatie waaronder LABA voor een goede astmacontrole, ook tijdens zwangerschap, kan bijdragen aan een goede therapie.

Een toekomstig 'zwangerschapsformularium' waar momenteel (2022) aan wordt gewerkt door de afdeling Farmacologie en Toxicologie van het Radboudumc met Maastricht UMC+ en 'Lareb/ Moeders van Morgen' kan positief bijdragen aan implementatie van de adviezen uit deze module en eenduidige adviezen over veiligheid en de juiste doseringen van medicatie tijdens de zwangerschap stimuleren.

Onderbouwing

Conclusies

Long-acting β 2-agonists (LABA)

very low GRADE	<p>Major congenital malformations</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of LABA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of major congenital malformations in the offspring, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Eltonsy, 2011; Kallen, 2007a,b; Vasilakis-Scaramozza, 2013; Tata, 2008; Garne, 2016</i></p>
-----------------------	---

very low GRADE	<p>Small for gestational age</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of LABA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby small for gestational age, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken 2003</i></p>
very low GRADE	<p>Preterm birth</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of LABA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of preterm birth, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken, 2003</i></p>
- GRADE	<p>No conclusions could be drawn about the effect of LABA exposure during pregnancy on the risk of pregnancy-induced hypertension, having a baby with a low birth weight, stillbirth and spontaneous abortion in women with asthma, compared with non-exposure to LABA, because of the absence of relevant studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Vasilakis-Scaramozza (2013) conducted a matched cohort study that compared congenital anomalies between users of various types of anti-asthma drugs with the offspring of women not exposed to asthma drugs during early pregnancy. No source of funding for the study has been mentioned. Vasilakis-Scaramozza (2013) included women (with singleton pregnancies) aged 15-45 years that were exposed to asthma drugs during early pregnancy and a sample of matched unexposed pregnant women in The United Kingdom's General Practice Research Database. Cases were defined as congenital anomaly based on International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) codes (740.0–759.9, excluding chromosomal anomalies). There were 7,911 women exposed to asthma drugs during the first trimester of pregnancy and 15,840 unexposed women. The majority of women had a BMI <25 (49.2%), was under 35 years of age (86.6%), and did not smoke (50.5%).

Eltonsy (2011) conducted a cohort study examining the association between exposure to SABA and LABA in the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. The study by Eltonsy (2011) was sponsored by non-commercial organisations. Eltonsy (2011) included women between 12-50 years old, who had at least one pregnancy ending in a delivery (live or still birth) between 1990 and 2002, and who were diagnosed with asthma (International Classification of Diseases [ICD]-9 code 493 and used SABA and LABA during the first trimester. Relevant data was retrospectively obtained from three administrative databases from Québec, Canada. The final cohort included 13,117 pregnancies. Most of the women were between 18 and 34 years old, received social assistance, and were living in urban areas.

Kallen (2007) conducted a cohort study examining the association between the use of anti-asthmatic drugs during pregnancy and pregnancy complications. No source of funding for the study has been mentioned. Kallen (2007) included women who reported the use of anti-asthmatic drugs in early pregnancy and women who were prescribed anti-asthmatic drugs later during pregnancy. Maternal characteristics and pregnancy and delivery complications were compared with all women that gave birth to a child recorded in the same time period. In total, the cohort included 24,369 women that used anti-asthmatic medication early in pregnancy, 7,778 that used anti-asthmatic medication late in pregnancy and 860,215 pregnant women without asthma.

Tata (2008) conducted a case-control study examining the association between maternal asthma and gestational exposure to asthma medications with risk of congenital malformations in the offspring. The study by Tata (2008) was sponsored by non-commercial organizations. Using the health improvement network database, Tata (2008) selected cases defined as children with malformations and control children that were matched to cases on birth year, general practice and singleton or twin delivery. In total, 5124 cases of liveborn children with major congenital malformations and 30,053 controls were included in the study. Maternal age at birth was similar for cases and controls. Compared with mothers of controls, mothers of cases were more likely to be obese before the pregnancy (OR=1.16; 95% CI 1.03 to 1.31) or to be underweight before the pregnancy (OR=1.19; 95% CI 1.00 to 1.42). Cases and controls had a similar proportion of mothers who were current smokers before the pregnancy (OR=1.00; 95% CI 0.92 to 1.08) and had the same distribution across levels of household socioeconomic status.

Bracken (2003) conducted a prospective cohort study examining the association between maternal asthma and/or asthma medication and the risk of preterm delivery, intrauterine growth restriction, or birthweight in offspring. The study by Bracken (2003) was sponsored by non-commercial organizations. Between April 1997 and June 2000, Bracken (2003) included women with a history of a physician-diagnosed asthma (n=813) and a simple random sample of non-asthmatic women (n=1,333) as control from 15 clinics associated with six hospitals in Connecticut and Massachusetts. Most women were White (67.9%), between the ages of 30 and 34 (31.2%), no prior live births (45.2%), married (63.0%) and did not smoke (82.9%).

Results

Major congenital malformations (critical outcome)

LABA exposure and risk of major congenital malformations, cohort studies

In the cohort study by Eltonsy (2011), the absolute risk of major congenital malformations was 7.9% (13/165) in the LABA-exposed group, compared with 5.8% (749/12,953) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for diabetes mellitus, use of teratogenic drugs in first trimester, use of intranasal corticosteroids in first trimester, emergency department visit or hospitalization for asthma in first trimester, and asthma severity in the year before pregnancy, the risk of major malformations was not significantly increased in the LABA exposed group (OR=1.31; 95% CI 0.74 to 2.31).

In the cohort study by Kallen (2007a,b), the risk of major congenital malformations, adjusted for year of birth, maternal age, parity, smoking in early pregnancy, and number of previous miscarriages, was also not statistically significantly increased for pregnant women exposed to salmeterol (OR=1.34; 95% CI 0.96 to 1.88) and formoterol (OR=1.07; 95% CI 0.63 to 1.82).

In summary, two cohort studies reported on the risk of major malformations (Eltonsy, 2011; Kallen, 2007a,b). The pooled adjusted estimates of these two cohort studies (**Figure 2.1**) did not show an increased risk of major congenital malformations after exposure to LABA during pregnancy (OR=1.27; 95% CI 0.98 to 1.63).

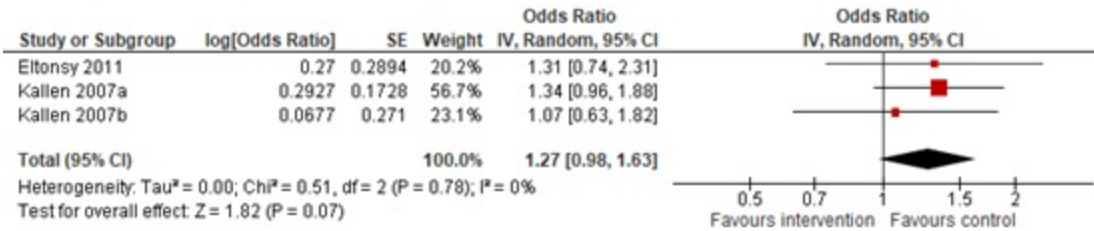


Figure 2.1. Odds ratios for the association between LABA use during pregnancy and major congenital malformations (cohort studies)

LABA exposure and risk of major congenital malformations, case-control studies

In the case-control study by Tata (2008), the absolute risk of major malformations was 0.48% (25/5124) in the LABA-exposed group, compared with 0.44% (131/30,053) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age at birth of case or control child, maternal smoking status, body mass index, socioeconomic status, and sex of the child, the risk of major malformations was not significantly increased in the LABA-exposed group (OR=1.12; 95% CI 0.72 to 1.75).

In the meta-analysis of three congenital anomaly registries by Garne (2016), the absolute risk of major malformations was 3.3% (42/1286) in the LABA-exposed group. After adjusting for period, maternal age, and socio-economic status, the risk of major malformations was not significantly increased in the LABA exposed group (OR=1.20; 95% CI 0.80 to 1.80).

LABA exposure and risk of cleft lip or palate

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to LABA during pregnancy did not result in an increased risk of cleft lip or palate (RR=2.4; 95% CI 0.3 to 21.8), but these findings were based on only 1 exposed case.

LABA exposure and risk of musculoskeletal congenital anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to LABA during pregnancy did not result in an increased risk of musculoskeletal anomalies (RR=1.9; 95% CI 0.4 to 9.1), but these findings were based on only 2 exposed cases.

LABA exposure and risk of cardiovascular anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to LABA during pregnancy did not result in an increased risk of cardiovascular anomalies (RR=1.0; 95% CI 0.2 to 4.4), but these findings were based on only 2 exposed cases.

Small for gestational age (important outcome)

LABA exposure and risk of having a baby small for gestational age

In the cohort study by Bracken (2003), the absolute risk of 'small for gestational age' was 8.3% (4/48), in the LABA-exposed group, compared with 7.6% (164/2153) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of small for gestational age was not significantly increased in the LABA-exposed group (OR=1.10; 95% CI 0.39 to 3.11).

Low birth weight (important outcome)

LABA exposure and risk of low birth weight

No studies assessed the association of LABA exposure during pregnancy with the risk of low birth weight in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LABA.

Preterm birth (important outcome)

LABA exposure and risk of preterm birth

In the cohort study by Bracken (2003), the absolute risk of preterm birth was 10.9% (7/64), in the LABA-exposed group, compared with 6.8% (146/2141) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of preterm birth was not significantly increased in the LABA-exposed group (OR=0.99; 95% CI 0.97 to 1.02).

Pregnancy-induced hypertension (important outcome)

LABA exposure and risk of pregnancy-induced hypertension

No studies assessed the association of LABA exposure during pregnancy with the risk of pregnancy-induced hypertension in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LABA.

Stillbirth (important outcome)

LABA exposure and risk of stillbirth

No studies assessed the association of LABA exposure during pregnancy with the risk of stillbirth in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LABA.

Spontaneous abortion (important outcome)

LABA exposure and risk of spontaneous abortion

No studies assessed the association of LABA exposure during pregnancy with the risk of spontaneous abortion in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LABA.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for (meta-analyses of) observational studies starts 'low'. The quality of evidence regarding the outcome measures 'major congenital malformations', 'small for gestational age' and 'preterm birth' was downgraded to 'very low', because of bias due to indirectness (comparison to a healthy control group) and inconsistency (varying study results).

The level of evidence for outcome measures 'low birth weight', 'pregnancy-induced hypertension', 'stillbirth' and 'spontaneous abortion' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

For the PICO-question, relevant outcome measures and the results of the systematic literature search please see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie'). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables (see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie')).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Parasympatholytica (SAMA en LAMA)

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig parasympatholytica (SAMA en LAMA) blijven gebruiken?

Aanbeveling

Rationale

Ipratropium en tiotropium worden in Nederland wel tijdens de zwangerschap toegepast, maar zijn geen eerste keus. De voorkeur gaat uit naar inhalatiecorticosteroiden, aangevuld met kortwerkende en/of langwerkende beta-2-mimetica. Wanneer deze stappen onvoldoende effect sorteren komt ipratropium of tiotropium als optie in beeld (www.lareb.nl; Dusser, 2019; Middleton, 2019; van Nederveen-Bendien, 2018).

Overweeg de behandeling met ipratropium of tiotropium te handhaven, als een zwangere met moeilijk behandelbaar of ernstig astma hierop stabiel was ingesteld bij aanvang van de zwangerschap.

Ipratropium is een behandeloptie, als andere kortwerkende luchtwegverwijders (SABA) onvoldoende effect sorteren of als een zwangere met astma hiervan bijwerkingen ervaart.

Tiotropium is een behandeloptie als andere inhalatiemedicatie (ICS, β 2-sympathomimetica) onvoldoende effect sorteren of als een zwangere met astma hier bijwerkingen van ervaart.

Bespreek met vrouwen die parasympatholytica gebruiken tijdens de zwangerschap dat de mogelijkheid bestaat zich te registreren op "moeders van morgen" (<https://www.moedersvanmorgen.nl/>). Hiermee kunnen zij bijdragen aan meer kennis over dit soort geneesmiddelen rondom de zwangerschap.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden die de zoekvraag beantwoordt. De aanbeveling berust op 'expert opinion' van de werkgroep.

Over het gebruik van parasympatholytica (short-acting muscarinic antagonist (SAMA) en long-acting muscarinic antagonist (LAMA)) tijdens de zwangerschap zijn nauwelijks gegevens beschikbaar. Ipratropium is het oudste parasympatholyticum. Dit middel wordt in de praktijk soms gebruikt tijdens de zwangerschap als rescue-medicatie (ipratropium zo nodig) of bij de behandeling van een astma-exacerbatie (longaanval) in de vorm van fenoterol/ipratropium of salbutamol/ipratropium vernevelvloeistof. Tiotropium wordt bij (ernstig) astma soms gebruikt als onderhoudsmedicatie naast ICS/LABA (stap 4 GINA). Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen voor schadelijke effecten van ipratropium. Gegevens over het gebruik van aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, umeclidinium en fenoterol/ipratropium tijdens de zwangerschap ontbreken (www.lareb.nl). De ERS/TANZ Taskforce (Middleton 2019) beschouwt tiotropium als mogelijk veilig, omdat in proefdieronderzoek geen teratogene effecten gezien werden, hoewel hoge doseringen toxiciteit bij de foetus kunnen veroorzaken (Dusser, 2019; Middleton, 2019). Ipratropium geeft lage plasmaspiegels bij de zwangere door een lage systemische beschikbaarheid. Hetzelfde geldt voor tiotropium door eveneens een

lage biologische beschikbaarheid en een hoog verdelingsvolume. Op basis van deze gegevens verwacht de werkgroep een laag risico voor het ongeboren kind (expert opinion) dat opweegt tegen de mogelijk negatieve effecten van een ongecontroleerd astma.

Omdat het bij ipratropium en tiotropium gaat om lokale behandeling met nauwelijks systemische effecten is de werkgroep van mening dat deze middelen een laag risicoprofiel hebben.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Goede astmacontrole met medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap is veiliger en geeft minder complicaties dan het accepteren van astmklachten en longaanvallen door het staken van medicatie uit zorg over bijwerkingen voor het kind (NHG-standaard "Astma bij volwassenen", 2020). De aanstaande moeder dient hierover voorlichting te ontvangen. In het gesprek met aanstaande moeder dient achterhaald te worden wat het achterliggende gedachte is van wel/niet astmamedicijnen te blijven gebruiken tijdens zwangerschap, en dienen haar zorgen of angst te worden besproken.

Kosten (middelenbeslag)

Een inadequaat behandelde astmapatiënt kan leiden tot meer zorggebruik en hogere zorgkosten (Yaghoubi, 2019; Suijkerbuijk, 2013a; Suijkerbuijk, 2013b; Finkelstein, 2021). Een inadequate behandeling van een zwangere astmapatiënte zal naar verwachting ook dezelfde nadelige gevolgen met zich meebrengen. De hogere zorgkosten en zorggebruik die gerelateerd zijn aan een ongecontroleerd astma zou een extra motivatie moeten zijn om een zwangere met astma zo adequaat mogelijk te behandelen om exacerbaties en onnodig gebruik van systemische corticosteroiden te voorkomen. Meerdere studies zagen een reductie in zorggebruik en dientengevolge lagere zorgkosten met een adequate astma assessment, educatie van de patiënt en het instellen op de juiste behandeling. (Bahadori, 2009, Barry, 2017, Voorham, 2018).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Vaak is astma onder controle met SABA en/of LABA in combinatie met ICS. Als er toch een indicatie bestaat voor aanvullende behandeling met een langwerkend parasymphaticolyticum (LAMA), dan zal samen met de patiënt een individuele afweging gemaakt moeten worden over de mogelijke voor- en nadelen van deze behandeling tijdens de zwangerschap, waarbij altijd benadrukt dient te worden dat een on(der)behandeld astma potentieel nadelige gevolgen heeft voor het ongeboren kind en het beloop van de zwangerschap.

Onderbouwing

Conclusies

- GRADE	No conclusions could be drawn about the effect of parasymphaticolytica (tiotropium, ipratropium) use during pregnancy in women with asthma on the risk of major congenital malformations, having a baby small for gestational age, having a baby with low birth weight, preterm birth, pregnancy-induced hypertension, spontaneous abortion, and stillbirth, due to the absence of relevant studies.
------------	--

Samenvatting literatuur

It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies identified through the systematic literature search fulfilled the PICO-criteria.

Level of evidence of the literature

Due to the absence of relevant studies, the level of evidence for all outcome measures ('major congenital malformations', 'small for gestational age', 'low birth weight', 'preterm birth', 'pregnancy-induced hypertension', 'spontaneous abortion', 'stillbirth') could not be assessed.

Zoeken en selecteren

For the PICO-question, relevant outcome measures and the results of the systematic literature search please see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie'). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables (see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie')).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Inhalatiecorticosteroiden (ICS)

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig inhalatiecorticosteroiden (ICS) blijven gebruiken?

Aanbeveling

Continueer ICS bij de behandeling van een zwangere met astma conform de geldende richtlijnen bij niet zwangeren.

Gebruik bij voorkeur de ICS waarmee de meeste ervaring is opgedaan tijdens de zwangerschap (budesonide, beclomethason en fluticason).

Continueer bij voorkeur andere ICS, als een zwangere patiënte met een goede astmacontrole deze al gebruikt.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Ondanks enige tegenstrijdige resultaten acht de werkgroep het gebruik van ICS bij astma in de zwangerschap als veilig met betrekking tot de onderzochte uitkomsten. Hierbij speelt mee dat de power van de meeste studies aanzienlijk is geweest. Het voornaamste risico op bias in de studies is ontstaan doordat onderscheid nauwelijks mogelijk is tussen een effect van de aandoening (astma) of van de medicatie (ICS). De hoogste kans op bias is geconstateerd bij de studie van Garne (2016), waardoor dit resultaat als minder richting gevend wordt beschouwd ten opzichte van de andere studies.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Goede astmacontrole met medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap is veiliger en geeft minder complicaties dan het accepteren van astmaklachten en longaanvallen door het staken van medicatie uit zorg over bijwerkingen voor het kind (NHG-standaard "Astma bij volwassenen", 2020; Robijn, 2021; zie ook module 'Organisatie van zorg – submodule educatie' [link]). De aanstaande moeder dient hierover voorlichting te ontvangen. In het gesprek met aanstaande moeder dient achterhaald te worden wat het achterliggende gedachte is van wel/niet astmamedicijnen te blijven gebruiken tijdens zwangerschap, en dienen haar zorgen of angst te worden besproken.

Kosten (middelenbeslag)

Een inadequaat behandelde patiënt met astma kan leiden tot meer zorggebruik en hogere zorgkosten (Yaghoubi, 2019; Suijkerbuijk, 2013a; Suijkerbuijk, 2013b; Finkelstein, 2021). Een inadequate behandeling van een zwangere patiënt met astma zal naar verwachting dezelfde nadelige gevolgen met zich meebrengen met daarnaast mogelijk negatieve gevolgen voor de gezondheid van de nakomeling en toekomstige generaties.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Zorgen met betrekking tot potentieel schadelijke effecten van medicatie op de foetus resulteert vaak in inadequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap. Voorlichting over het belang van het gebruik

van astmamedicatie waaronder ICS, ook tijdens zwangerschap, kan bijdragen aan goede therapietrouw. Een toekomstig 'zwangerschapsformularium' waar momenteel (2022) aan wordt gewerkt door de afdeling Farmacologie en Toxicologie van het Radboudumc met Maastricht UMC+ en 'Lareb/ Moeders van Morgen' kan positief bijdragen aan implementatie van de adviezen uit deze module en eenduidige adviezen over veiligheid en de juiste doseringen van medicatie tijdens de zwangerschap stimuleren.

Onderbouwing

Conclusies

Inhaled corticosteroids

very low GRADE	<p>Major congenital malformations</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of ICS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of major congenital malformations in the offspring, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Murphy, 2013; Rahimi, 2006; Blais, 2007; Tata, 2008; Garne, 2016; Vasilakis-Scaramozza, 2013</i></p>
very low GRADE	<p>Small for gestational age</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of ICS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby small for gestational age, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bakhireva, 2005</i></p>
very low GRADE	<p>Low birth weight</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of ICS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby with a low birth weight, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Rahimi, 2006</i></p>
very low GRADE	<p>Preterm birth</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of ICS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of preterm birth, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Rahimi, 2006</i></p>

very low GRADE	<p>Pregnancy-induced hypertension</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of ICS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of pregnancy-induced hypertension, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Rahimi, 2006</i></p>
very low GRADE	<p>Stillbirth</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of ICS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of stillbirth, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Murphy, 2013</i></p>
- GRADE	<p>Spontaneous abortion</p> <p>No conclusions could be drawn about the effect of ICS exposure during pregnancy on the risk of spontaneous abortion in women with asthma, compared with non-exposure to ICS, because of the absence of relevant studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

The systematic review and meta-analysis by Rahimi (2006) is of poor methodological quality (see Table of quality assessment). Rahimi (2006) assessed the effects of inhaled corticosteroids (ICS) on obstetrical outcomes. Studies were included if they compared asthmatic women receiving ICS during pregnancy with asthmatic ones who did not receive this type of drug during pregnancy and included the following birth outcomes: major congenital malformations, preterm delivery (≤ 37 week), low birth weight and pregnancy-induced hypertension. Rahimi (2006) covered the literature from 1997 to December 2005 and included 4 studies. Sample size from the the included studies ranged between 847 and 2,400 exposed cases, and between 1,501 and 3,530 unexposed cases. Quality of the individual studies was not assessed.

The systematic review and meta-analysis by Murphy (2013) is of good methodological quality (see Table of quality assessment). Murphy (2013) investigated the relative risks of adverse neonatal outcomes among women with asthma compared with women without asthma, and examined the possible roles of medication use, asthma exacerbations during pregnancy and asthma severity in these outcomes. Murphy (2013) included RCTs or cohort studies if they reported at least one perinatal outcome of interest (congenital malformations, neonatal complications, perinatal mortality). Murphy (2013) covered the literature between 1975 and 2012 and the meta-analysis included 12 studies. There were 4 prospective cohort studies and 8 retrospective cohort studies, but only 5 studies reported on associations of relevant outcomes with ICS exposure. The

Newcastle-Ottawa assessment scale for cohort studies and case-control studies was used to evaluate the quality of included studies in the meta-analysis. The average Newcastle-Ottawa quality score of the included studies was 7.8 (out of 9) and was ranked as 'good'.

Tata (2008) conducted a case-control study examining the association between maternal asthma and gestational exposure to asthma medications with the risk of congenital malformations in the offspring. The study by Tata (2008) was sponsored by non-commercial organisations. Using the Health improvement network database, Tata (2008) selected cases defined as children with malformations and control children that were matched to cases on birth year, general practice and singleton or twin delivery. In total, 5,124 cases of liveborn children with major congenital malformations and 30,053 controls were included in the study. Maternal age at birth was similar for cases and controls. Compared with mothers of controls, mothers of cases were more likely to be obese before the pregnancy (OR=1.16; 95% CI 1.03 to 1.31) or to be underweight before the pregnancy (OR=1.19; 95% CI 1.00 to 1.42). Cases and controls had a similar proportion of mothers who were current smokers before the pregnancy (OR=1.00; 95% CI 0.92 to 1.08) and had the same distribution across levels of household socioeconomic status.

Blais (2007) conducted a retrospective cohort study to investigate whether the maternal use of different doses of ICS during the first trimester of pregnancy for the treatment of asthma increases the risk of congenital malformations in the offspring. The study by Blais (2007) is of good methodological quality (see Table of quality assessment) and was sponsored by non-commercial organisations. Data for this study were retrieved from three administrative databases from the Canadian province of Quebec and from the medical chart of mothers. Cases of congenital malformation were identified within the cohort using ICD-9 diagnosis codes specific to congenital malformations. Exposure to ICS (beclomethasone, fluticasone, budesonide, flunisolide and triamcinolone) was defined within the first 12 weeks of gestation. The cohort was formed of 3,505 mothers who had a total of 4,561 pregnancies ending with a live birth or a stillbirth between 1990 and 2000 with the majority (98.7%) having singleton pregnancies. Within this cohort we identified 418 babies with at least one congenital malformation.

Vasilakis-Scaramozza (2013) conducted a matched cohort study compared congenital anomalies between users of various types of anti-asthma drugs with offspring of women not exposed to asthma drugs during early pregnancy. No source of funding for the study has been mentioned. Vasilakis-Scaramozza (2013) included women (with singleton pregnancies) aged 15-45 years that were exposed to asthma drugs during early pregnancy and a sample of matched unexposed pregnant women The United Kingdom's General Practice Research Database. Cases were defined as congenital anomaly based on International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) codes (740.0-759.9, excluding chromosomal anomalies). There were 7,911 women exposed to asthma drugs during the first trimester of pregnancy and 15,840 unexposed women. The majority of women had a BMI <25 (49.2%), was under 35 years of age (86.6%), and did not smoke (50.5%).

Garne (2016) conducted a meta-analysis of aggregated data from three congenital anomaly registries linked to EUROCAT (Norway Denmark and Wales) estimating the risk of all and specific congenital anomalies in women reported as exposed to asthma medications in the beginning of pregnancy. The study by Garne (2016) was sponsored by non-commercial organisations. Garne (2016) included all liveborn infants, stillbirths

and late fetal deaths after 20 completed weeks of gestation in the three populations and terminations of pregnancies at any gestational age due to fetal anomaly recorded in the EUROCAT registry, with delivery date or date of termination between 1 January 2000 and 31 December 2010. Exposure was defined as the mother having redeemed or been issued at least one prescription for an asthma medication in the time period from 91 days before to 91 days after pregnancy start date. The outcome was specific major congenital anomalies recorded in the EUROCAT registry for each region, classified according to EUROCAT standard subgroups. In total, 3.76% (19,513/519,242) of mothers had a prescription for asthma medication within the defined exposure period. Exposure prevalence by region was 3.66% in Denmark, 2.85% in Norway and 6.51% in Wales.

Bakhireva (2005) conducted a cohort study that examined the effect of ICS, systemic corticosteroids, and β 2-agonists on fetal growth in infants born to women with asthma compared with infants born to controls without asthma. No source of funding for the study has been mentioned. Bakhireva (2005) included 654 infants born to women with asthma and 303 infants born to controls without asthma. There were 103 women exposed to β 2-Agonists only during pregnancy. The majority of those women had a BMI <24 (46.6%), was over 35 years of age (30.1%), White non-Hispanic (93.2%) and did not smoke (89.3%).

Results

Major congenital malformations (critical outcome)

ICS exposure and risk of major congenital malformations

Rahimi (2006) included two studies that assessed the effect of ICS on major congenital malformations (**figure 3.1**), but found no significant increased risk of ICS use during pregnancy on major malformations (OR=0.96; 95% CI 0.47 to 1.96), compared to non-exposed controls.

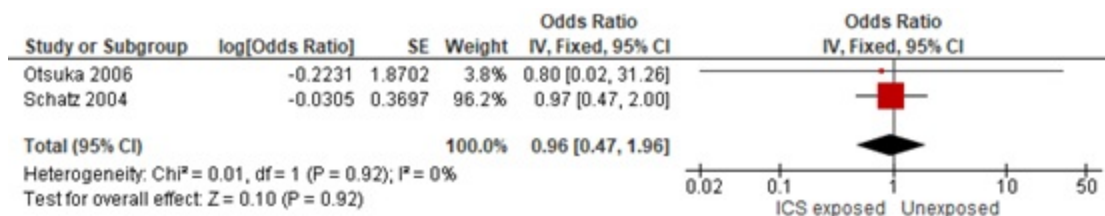


Figure 3.1. Odds ratios for the association between ICS use during pregnancy and major congenital malformations (Rahimi, 2006)

Murphy (2013) included three studies (Kallen, 2007; Silverman, 2005; Eltonsy, 2011) reporting congenital malformation outcomes for a total of 17,220 ICS exposed women and 21,122 unexposed controls, but found no risk of congenital malformations after exposure to ICS (RR=0.96; 95% CI 0.89 to 1.04).

Blais (2007) found that after adjustment for the number of doses of short-acting beta2-agonists used in the first trimester of pregnancy, use of ICS before pregnancy, maternal level of education, multiple pregnancy, maternal epilepsy, and diabetes mellitus, low dose ICS (0-500 μ g/day; OR=0.77; 95% CI 0.53 to 1.13) and high dose ICS (>1000 μ g/day; OR=1.00; 95%CI 0.42 to 2.36) did not affect the risk of congenital malformation, whereas a moderate (500-1000 μ g/day) dose of ICS taken during the first trimester was associated with a reduced risk of congenital malformations (OR=0.41; 95% CI 0.19 to 0.92).

In the case-control study by Tata (2008), the absolute risk of major malformations was 4.3% (220/5,124) in the ICS-exposed group and 4.0% (1,209/30,053) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age at birth of case or control child; maternal smoking status, body mass index, socioeconomic status, and sex of the child, the risk of major malformations was not significantly increased in the ICS exposed group (OR=1.07; 95% CI 0.92 to 1.24).

In the meta-analysis of three congenital anomaly registries by Garne (2016), the absolute risk of major malformations was 3.4% (202/6,024) in the ICS-exposed group. After adjusting for period, maternal age, and socio-economic status, but not for asthma severity and/or asthma exacerbations, the risk of major malformations was significantly increased in the ICS exposed group (OR=1.20; 95% CI 1.04 to 1.38).

ICS exposure and risk of cleft lip or palate

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to ICS during pregnancy did not result in an increased risk of cleft lip or palate (RR=1.3; 95% CI 0.1 to 14.0), but these findings were based on only 5 exposed cases.

ICS exposure and risk of musculoskeletal congenital anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to ICS during pregnancy did not result in an increased risk of musculoskeletal anomalies (RR=1.2; 95% CI 0.5 to 2.5), but these findings were based on only 13 exposed cases.

ICS exposure and risk of cardiovascular anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to ICS during pregnancy did not result in an increased risk of cardiovascular anomalies (RR=1.0; 95% CI 0.6 to 1.7), but these findings were based on only 23 exposed cases.

Small for gestational age (important outcome)

ICS exposure and risk of having a baby small for gestational age

In the case-control study by Bakhireva (2005), the absolute risk of 'small for gestational age' was 6.2% (17/438) in the ICS-exposed group, compared with 5.0% (15/300) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for medication use, maternal age, BMI, gravidity, parity, and weight gain the risk of 'small for gestational age' was not significantly increased in the ICS-exposed group (OR=1.55; 95% CI 0.77 to 3.10).

Low birth weight (important outcome)

ICS exposure and risk of having a baby with a low birth weight

Rahimi (2006) included two studies that assessed the effect of ICS on risk of low birth weight (**figure 3.2**), but found no significant increased risk of ICS use during pregnancy on risk of low birth weight (OR=0.89; 95% CI of 0.69 to 1.16), compared to non-exposed controls.

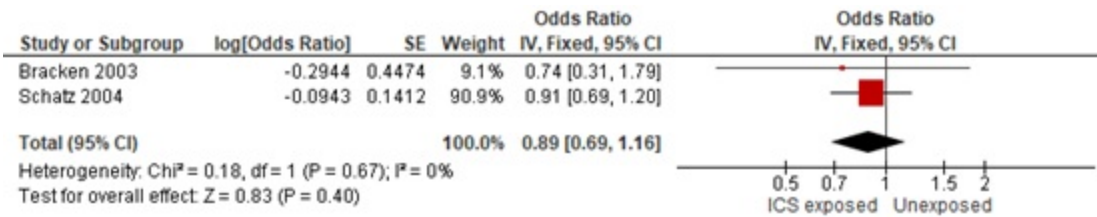


Figure 3.2. Odds ratios for the association between ICS use during pregnancy and low birth weight (Rahimi, 2006)

Preterm birth (important outcome)

ICS exposure and risk of preterm birth

Rahimi (2006) included three studies that assessed the effect of ICS on premature delivery (**figure 3.3**), but found no significant increased risk of ICS use during pregnancy on premature delivery (OR=1,00; 95% CI of 0.77 to 1.25), compared to non-exposed controls.

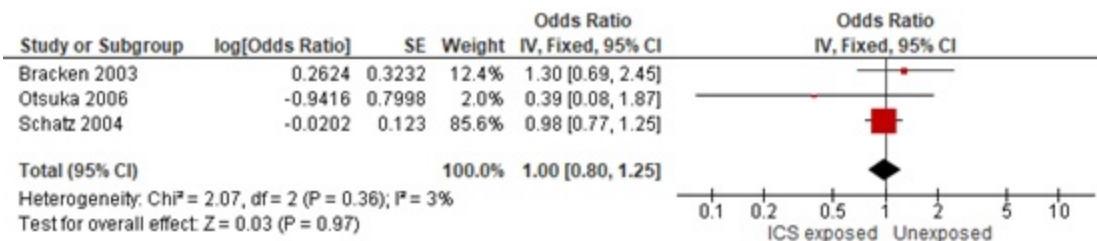


Figure 3.3. Odds ratios for the association between ICS use during pregnancy and preterm delivery (Rahimi, 2006)

Pregnancy-induced hypertension (important outcome)

ICS exposure and risk of pregnancy-induced hypertension

Rahimi (2006) included three studies that assessed the effect of ICS on risk of pregnancy induced hypertension, but found no risk of ICS use during pregnancy on risk of low birth weight (OR=0.97; 95% CI of 0.84 to 1.20), compared to non-exposed controls.

Stillbirth (important outcome)

ICS exposure and risk of stillbirth

Murphy (2013) included 3 studies reported stillbirth outcomes for a total of 8,455 ICS exposed women and 15,433 unexposed controls, but found no risk of stillbirth after exposure to ICS (RR=0.77; 95% CI 0.50 to 1.18).

Spontaneous abortion (important outcome)

ICS exposure and risk of spontaneous abortion

No studies assessed the association of ICS exposure during pregnancy with the risk of spontaneous abortion in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to ICS.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for observational studies starts 'low'. The quality of evidence regarding the outcome measures 'major congenital malformations', 'small for gestational age', 'low birth weight', 'preterm delivery',

'pregnancy-induced hypertension', and 'stillbirth' was downgraded to 'very low', because of bias due to indirectness (comparison to a healthy control group) and inconsistency (varying study results). The level of evidence for the outcome 'spontaneous abortion' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

For the PICO-question, relevant outcome measures and the results of the systematic literature search please see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie'). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables (see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie')).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Systemische corticosteroïden

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig systemische corticosteroïden blijven gebruiken?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale

Ondanks inconsistente resultaten t.a.v. uitkomstmaten congenitale malformaties, laag geboortegewicht en vroeggeboorte acht de werkgroep het gebruik van systemische corticosteroïden bij astma in de zwangerschap veilig. Mede gebaseerd op het feit dat het mogelijke risico op nadelige maternale en neonatale uitkomsten door een astma-exacerbatie (c.q. ongecontroleerd astma), nog altijd hoger is dan het risico op nadelige gevolgen door het gebruik van systemische corticosteroïden tijdens zwangerschap (Middelton, 2019; Murphy, 2006). Verder speelt mee dat in de meeste studies de power aanzienlijk is geweest en gecorrigeerd is voor andere potentiële beïnvloedende factoren. Het voornaamste risico op bias in de studies is ontstaan doordat er vergeleken is tussen zwangeren met astma en een gezonde controlegroep (i.p.v. zwangere astmapatiënten met en zonder het gebruik van astmamedicatie zoals in de PICO beschreven). Een gering toegenomen risico op schisis (na blootstelling aan systemische corticosteroïden in het 1^e trimester) is echter niet volledig uit te sluiten (Lareb 2023, Middleton 2019; Xiao, 2017; Park-Wyllie, 2000).

Behandel een astma-exacerbatie tijdens de zwangerschap met systemische corticosteroïden volgens de geldende richtlijnen bij niet zwangeren. Bespreek hierbij met de patiënt dat er geen eenduidig risico op ongunstige neonatale uitkomsten is vastgesteld voor systemische corticosteroïden, terwijl dat risico wel verhoogd is bij onvoldoende astmacontrole.

Aanbeveling-2

Rationale

Bij langdurig gebruik van systemische corticosteroïden en ook bij hogere doseringen moet men bedacht zijn op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie bij zowel de moeder als bij het kind. Substitutie met hydrocortison na de bevalling kan dan noodzakelijk zijn. De werkgroep is van mening dat hier aandacht voor moet zijn en dat het wenselijk is om een gynaecoloog, kinderarts of internist in consult te vragen om dit te begeleiden.

Overweeg bij langdurig gebruik van systemische corticosteroïden (of tijdelijke hoge doseringen) de internist, gynaecoloog en/of kinderarts in consult te vragen wegens de kans op ontwikkeling van bijnierschorsinsufficiëntie bij zowel de moeder als bij het kind.

Geef een stress schema *durante partu* aan zwangeren met astma die in de 3 weken voorafgaand aan de bevalling dagelijks ≥ 5 mg equivalente hoeveelheid prednis(ol)on of meer gebruiken.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuur kan er niet met zekerheid een uitspraak gedaan worden over de gevolgen van het gebruik van systemische corticosteroiden tijdens de zwangerschap bij vrouwen met astma. Neonatale en maternale complicaties als gevolg van astmamedicatie gebruik tijdens de zwangerschap waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. De bewijskracht hiervoor is gewaardeerd als zeer laag, waardoor er geen richting kan worden gegeven aan de besluitvorming.

Overwegingen bij uitkomstmaat 'congenitale malformaties'

Voor de cruciale uitkomstmaat 'congenitale malformaties' zijn er studies geïnccludeerd welke naar *major congenital malformations* hebben gekeken. Als er in het algemeen gekeken wordt naar het risico op 'grote malformaties' door systemische corticosteroiden gebruik bij astma in de zwangerschap worden er tegenstrijdige resultaten gezien. In de meta-analyse van Garne (2016) is er een significant verhoogd risico op 'grote malformaties' in de groep die blootgesteld is aan systemische corticosteroiden tijdens de zwangerschap. Echter wordt dit tegengesproken door de case-control studie van Tata (2008) welke geen verhoogd risico zag tussen de groepen. In beide studies wordt er gecorrigeerd voor potentiële beïnvloedende factoren.

Als er specifiek gekeken wordt naar verschillende malformaties (schisis, musculoskeletale- en cardiovasculaire anomalieën), dan wordt er geen significant verhoogd risico gevonden bij gebruik van systemische corticosteroiden tijdens de zwangerschap bij vrouwen met astma (Vasilakis-Scaramozza 2013).

Overwegingen bij uitkomstmaten 'te klein voor zwangerschapsduur', 'laag geboortegewicht' en 'vroeggeboorte'

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op de uitkomstmaat 'te klein voor zwangerschapsduur' bij het gebruik van systemische corticosteroiden bij astma in de zwangerschap (Namazy, 2013; Bakhireva, 2005). Wel worden er tegenstrijdige resultaten gevonden met betrekking op het risico op de uitkomstmaten 'laag geboortegewicht' en 'vroeggeboorte'. Waarbij de meta-analyse van Namazy (2013) zowel een verhoogd risico op een laag geboortegewicht als vroeggeboorte liet zien door systemische corticosteroiden gebruik bij astma tijdens de zwangerschap. Terwijl in de cohortstudie van Bracken (2003) na correctie voor potentieel beïnvloedende factoren er geen verhoogd risico werd gezien door systemische corticosteroiden gebruik bij astma tijdens de zwangerschap op deze uitkomstmaten.

Voor de belangrijke uitkomstmaten 'zwangerschap-geïnduceerde hypertensie', 'doodgeboorte' en 'spontane abortus' zijn geen studies gevonden die aan de PICO voldeden waardoor bewijskracht ontbreekt.

Aanvullende overwegingen bij gebruik van systemische corticosteroiden

Predniso(lo)n is het voorkeurs middel voor de behandeling van astma exacerbaties (NHG/GINA richtlijnen). Zowel Predniso(lo)n als hydrocortison worden grotendeels geïnactiveerd in de placenta en hebben daarom de voorkeur tijdens de zwangerschap. De foetale serum concentraties bij predniso(lo)n en hydrocortison zijn daarom maar rond de 10% van de maternale concentraties. Dit geldt niet voor alle systemische corticosteroiden; bij betamethason zijn de foetale serumconcentraties ongeveer 30% van de maternale concentraties, bij dexamethason zelfs bijna 100% (Lareb; Middleton, 2019). Deze laatste middelen worden echter nauwelijks toegepast bij astma.

Bij langdurig gebruik van corticosteroiden in hogere doseringen >10 mg equivalente hoeveelheid prednis(ol)on per dag is intrauteriene groeivertraging beschreven. Bij chronisch gebruik in het 3e trimester en

ook bij hogere doseringen moet men bedacht zijn op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie bij zowel de moeder als bij het kind. Substitutie met hydrocortison tijdens en/of na de bevalling kan dan noodzakelijk zijn (ERS/TSANZ ERJ 2019). Britse richtlijnen adviseren om bij zwangeren die langer dan 3 weken ≥ 5 mg predniso(lo)n per dag gebruiken tijdens de partus een hydrocortison stress schema te geven om de gevolgen van bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen (NICE). De BTS/SIGN richtlijn stelt dat vrouwen, die voorafgaand aan de partus, langere dan 2 weken ≥ 7.5 mg prednisolon per dag gebruiken tijdens de partus suppletie met hydrocortison moeten krijgen. Begeleiding door een internist, gynaecoloog of kinderarts is wenselijk (zie ook: richtlijn bijnier NET, [Home - BijnierNET](#)).

Exacerbaties van astma tijdens de zwangerschap dienen behandeld te worden zoals buiten de zwangerschap (Blais, 2008; Pfaller, 2021). Hierbij mag een zwangerschap nooit een argument zijn om predniso(lo)n achterwege te houden bij de behandeling. Voor patiënten (met ernstig astma) die behandeld worden met predniso(lo)n onderhoud, beveelt de werkgroep aan om te streven naar een behandeling met een zo laag mogelijke dosis en een zo kort mogelijke duur met behoud van een goede astmacontrole (zie richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Zorgen met betrekking tot potentieel schadelijke effecten van medicatie op de foetus resulteert vaak in een inadequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap. Zo ook het gebruik van systemische corticosteroiden die met enige regelmaat worden ingezet bij de behandeling van een astma-exacerbatie (c.q. ongecontroleerd astma). Echter de risico's van een ongecontroleerd astma bij de zwangere worden vaak onderschat door zowel de zwangere zelf als de behandelaar. Dit kan ook leiden tot minder goede zwangerschapsuitkomsten. Meer en sterker wetenschappelijk bewijs over de effecten van het gebruik van systemische corticosteroiden op zwangerschapsuitkomsten zou positief kunnen bijdragen aan het besef van zowel de zorgverlener als de patiënt dat optimale medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap altijd moet worden nagestreefd. Mogelijk kan dit bijdragen aan het voorkomen danwel het reduceren van risico's op complicaties tijdens de zwangerschap.

Kosten (middelenbeslag)

De hogere zorgkosten en zorggebruik die gerelateerd zijn aan een ongecontroleerd astma (Yaghoubi, 2019; Suijkerbuijk, 2013) en het gebruik van systemische corticosteroiden, zou een extra motivatie moeten zijn om een zwangere met astma zo adequaat mogelijk te behandelen om exacerbaties en juist onnodig gebruik van systemische corticosteroiden te voorkomen. Dit wordt mede onderbouwd met eerder onderzoek naar ongecontroleerd astma en frequent systemische corticosteroiden gebruik bij niet zwangere patiënten en het effect op zorggebruik (Bahadori, 2009; Barry, 2017; Voorham, 2018). Na een adequate astma assessment, educatie van de patiënt en het instellen op de juiste behandeling zag men een reductie in zorggebruik en dientengevolge lagere zorgkosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een inadequate behandelde astmapatiënt kan leiden tot meer zorggebruik en hogere zorgkosten (Yaghoubi, 2019; Suijkerbuijk, 2013a; Suijkerbuijk, 2013b; Finkelstein, 2021). Een inadequate behandeling van een zwangere astmapatiënte zal naar verwachting dezelfde nadelige gevolgen met zich meebrengen. Om exacerbaties en juist onnodig gebruik van systemische corticosteroiden te voorkomen, is het derhalve te verdedigen om juist bij een zwangere vrouw met astma een adequate astma assessment te verrichten en de

medicamenteuze behandeling van de astma te optimaliseren waar nodig. Een toekomstig 'zwangerschapsformularium' waar momenteel (2022) aan wordt gewerkt kan positief bijdragen aan implementatie van de adviezen uit deze module en eenduidige adviezen over veiligheid en de juiste doseringen van medicatie tijdens de zwangerschap stimuleren.

Onderbouwing

Conclusies

Oral corticosteroids (OCS)

very low GRADE	<p>Major congenital malformations</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of OCS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of major congenital malformations in the offspring, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Tata, 2008; Garne, 2016; Vasilakis-Scaramozza, 2013</i></p>
very low GRADE	<p>Small for gestational age</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of OCS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby small for gestational age, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bakhireva, 2005; Namazy 2013</i></p>
very low GRADE	<p>Low birth weight</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of OCS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby with a low birth weight, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken, 2003; Namazy 2013</i></p>
very low GRADE	<p>Preterm birth</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of OCS exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of preterm birth, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken, 2003; Namazy 2013</i></p>

<p>- GRADE</p>	<p>No conclusions could be drawn about the effect of OCS exposure during pregnancy on the risk of stillbirth, spontaneous abortion and pregnancy-induced hypertension in women with asthma, compared with non-exposure to ICS, because of the absence of relevant studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

The systematic review and meta-analysis by Namazy (2013) is of good methodological quality (see Table of quality assessment). Namazy (2013) investigated whether maternal asthma severity, history of exacerbation or oral corticosteroids (OCS) use during pregnancy are associated with the risk of preterm birth, low birth weight or small for gestational age infants. Studies were included if they were cohort studies that contained data comparing perinatal outcomes of interest in groups of asthmatic patients stratified by history of exacerbations, OCS use or asthma severity. Namazy (2013) covers the literature until March 2012 and included seven prospective and two retrospective cohort studies. The Newcastle-Ottawa assessment scale for cohort studies and case-control studies was used to evaluate the quality of included studies in the meta-analyses. The average Newcastle-Ottawa quality score of the included studies was 8.3 (out of 9) and is ranked 'good'. Data on associations between OCS and perinatal outcomes were only included in two prospective studies (Schatz, 1995; Schatz, 2004) with 267 subjects who used OCS during pregnancy compared with 2,341 subjects who did not use OCS during pregnancy.

Vasilakis-Scaramozza (2013) conducted a matched cohort study that compared congenital anomalies between users of various types of anti-asthma drugs with offspring of women not exposed to asthma drugs during early pregnancy. No source of funding for the study has been mentioned. Vasilakis-Scaramozza (2013) included women (with singleton pregnancies) aged 15-45 years that were exposed to asthma drugs during early pregnancy and a sample of matched unexposed pregnant women in The United Kingdom's General Practice Research Database. Cases were defined as congenital anomaly based on International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) codes (740.0–759.9, excluding chromosomal anomalies). There were 7,911 women exposed to asthma drugs during the first trimester of pregnancy and 15,840 unexposed women. The majority of women had a BMI <25 (49.2%), was under 35 years of age (86.6%), and did not smoke (50.5%).

Garne (2016) conducted a meta-analysis of aggregated data from three congenital anomaly registries linked to EUROCAT (Norway Denmark and Wales) estimating the risk of all and specific congenital anomalies in women reported as exposed to asthma medications in the beginning of pregnancy. The study by Garne (2016) was sponsored by non-commercial organisations. Garne (2016) included all liveborn infants, stillbirths/late fetal deaths after 20 completed weeks of gestation in the three populations and terminations of pregnancies at any GA due to fetal anomaly recorded in the EUROCAT registry, with delivery date or date of termination between 1 January 2000 and 31 December 2010. Exposure was defined as the mother having redeemed or been issued at least one prescription for an asthma medication in the time period from 91 days before to 91 days after pregnancy start date. The outcome was specific major congenital anomalies recorded in the EUROCAT registry for each region, classified according to EUROCAT standard subgroups. In total, 3.76% (19,513/519,242) of mothers had a prescription for asthma medication within the defined exposure

period. Exposure prevalence by region was 3.66% in Denmark, 2.85% in Norway and 6.51% in Wales.

Bracken (2003) conducted a prospective cohort study examining the association between maternal asthma and/or asthma medication and the risk of preterm delivery, intrauterine growth restriction, or birthweight in the offspring. The study by Bracken (2003) was sponsored by non-commercial organisations. Between April 1997 and June 2000, Bracken (2003) included women with a history of a physician-diagnosed asthma ($n=813$) and a simple random sample of non-asthmatic women ($n=1,333$) as control from 15 clinics associated with six hospitals in Connecticut and Massachusetts. Most women were White (67.9%), between the ages of 30 and 34 (31.2%), no prior live births (45.2%), married (63.0%) and did not smoke (82.9%).

Bakhireva (2005) conducted a cohort study examines the effect of inhaled corticosteroids, systemic corticosteroids, and β 2-agonists on fetal growth in infants born to women with asthma compared with infants born to controls without asthma. No source of funding for the study has been mentioned. Bakhireva (2005) included 654 infants born to women with asthma and 303 infants born to controls without asthma. There were 103 women exposed to β 2-Agonists only during pregnancy. The majority of those women had a BMI <24 (46.6%), was over 35 years of age (30.1%), White non-Hispanic (93.2%) and did not smoke (89.3%).

Results

Major congenital malformations (critical outcome)

OCS exposure and risk of major congenital malformations

In the meta-analysis of three separate cohorts by Garne (2016), the absolute risk of major malformations was 4.2% (47/1121) in the OCS-exposed group. After adjusting for period, maternal age, and socio-economic status, the risk of major malformations was significantly increased in the OCS-exposed group (OR=1.48; 95% CI 1.11 to 1.90)

In the case-control study by Tata (2008), the absolute risk of major malformations was 0.9% (46/5124) in the OCS-exposed group, compared with 0.7% (216/30,053) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age at birth of case or control child; maternal smoking status, body mass index, socioeconomic status, and sex of the child, the risk of major malformations was not significantly increased in the OCS exposed group (OR=1.23;95% CI 0.89 to 1.69).

OCS exposure and risk of cleft lip or palate

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to OCS during pregnancy did not result in an increased risk of cleft lip or palate (RR=1.3; 95% CI 0.1 to 14.0), but these finding were based on one exposed case.

OCS exposure and risk of musculoskeletal congenital anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to OCS during pregnancy did not result in an increased risk of muskoskeletal anomalies (RR=0.7; 95% CI 0.2 to 2.6), but these finding were based on only 1 exposed case.

OCS exposure and risk of cardiovascular anomalies

Compared to unexposed controls, Vasilakis-Scaramozza (2013) reported exposure to OCS during pregnancy did not result in an increased risk of cardiovascular anomalies (RR=0.9; 95% CI 0.3 to 3.2), but these findings were based on only 3 exposed cases.

Small for gestational age (important outcome)

OCS exposure and risk of having a baby small for gestational age

Namazy (2013) reported there was no significant increased risk of small for gestational age among females using OCS during pregnancy (RR=0.81; 95% CI 0.48 to 1.34).

In the case-control study by Bakhireva (2005), the absolute risk of 'small for gestational age' was 6.3% (7/113) in the OCS-exposed group, compared with 5.0% (15/300) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for medication use, maternal age, BMI, gravidity, parity, and weight gain the risk of 'small for gestational age' was not significantly increased in the OCS-exposed group (OR=1.82; 95% CI 0.65 to 5.08).

Low birth weight (important outcome)

OCS exposure and risk of having a baby with a low birth weight

Namazy (2013) reported there was a significant increased risk of low birth weight infants to those females using OCS during pregnancy (RR=1.41; 95% CI 1.04 to 1.93). There was no heterogeneity between studies.

In the cohort study by Bracken (2003), the absolute risk of low birth weight 6.6% (2,153/32,621), in the OCS-exposed group, compared with 19.2% (52/271) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of low birth weight was not significantly increased in the OCS exposed group (OR=3.37; 95% CI 1.66 to 6.86).

Preterm birth (important outcome)

OCS exposure and risk of preterm birth

Namazy (2013) reported that OCS use increased the relative risk of preterm delivery (RR=1.51; 95% CI 1.15 to 1.98), with no significant heterogeneity between studies ($I^2=50%$).

In the cohort study by Bracken (2003), the absolute risk of preterm delivery 7.6% (2,175/28,618), in the OCS-exposed group, compared with 7.7% (26/338) in the asthmatic non-user control group. After adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of preterm delivery was not significantly increased in the OCS exposed group (OR=1.01; 95% CI 0.24 to 4.31).

Pregnancy-induced hypertension (important outcome)

OCS exposure and risk of pregnancy-induced hypertension

No studies assessed the association of OCS exposure during pregnancy with the risk of pregnancy induced hypertension in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to OCS.

Stillbirth (important outcome)

OCS exposure and risk of stillbirth

No studies assessed the association of OCS exposure during pregnancy with the risk of still birth in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to OCS.

Spontaneous abortion (important outcome)

OCS exposure and risk of spontaneous abortion

No studies assessed the association of OCS exposure during pregnancy with the risk of spontaneous abortion in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to OCS.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for observational studies starts 'low'. The quality of evidence regarding the outcome measures 'major congenital malformations', 'small for gestational age', 'low birth weight', and 'preterm birth', was downgraded to 'very low', because of bias due to indirectness (comparison to healthy control group) and inconsistency (varying study results).

The level of evidence for the outcomes 'stillbirth', 'spontaneous abortion' and 'pregnancy-induced hypertension' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

For the PICO-question, relevant outcome measures and the results of the systematic literature search please see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie'). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables (see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie')).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA)

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA, monteluklast) blijven gebruiken?

Aanbeveling

Wees terughoudend met het gebruik van LTRA in de zwangerschap wegens een mogelijke zwakke associatie met congenitale malformaties. Gebruik het alleen als er zonder LTRA geen goede astmacontrole kan worden bereikt.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er kan volgens de werkgroep wegens gebrek aan voldoende geschikte studies geen eenduidige conclusie worden getrokken over de veiligheid van het gebruik van LTRA bij astma met betrekking tot de onderzochte uitkomsten. De richtlijn 'Allergie van de bovenste luchtwegen' beschouwt het gebruik van LTRA als veilig op basis van 1 studie (Koren, 2010). Een meer recentere studie van Caverio-Carbonell (2017) suggereert wel een nadelig effect van LTRA op congenitale malformaties. Hierbij is er voor veel factoren niet gecorrigeerd en het resultaat is niet door andere studies bevestigd. Toch noopt dit resultaat op deze kritische uitkomst tot voorzichtigheid van het gebruik van LTRA in de zwangerschap. Hierbij speelt mee dat er vaak goede alternatieven beschikbaar zijn om ook zonder LTRA tot een goede astmacontrole te komen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De patiënt zal samen met de behandelaar een afweging dienen te maken tussen mogelijke zwangerschapscomplicaties van een slecht gecontroleerd astma of toename van allergische rhinitis klachten bij het staken van LTRA en een mogelijk nadelig effect van LTRA op congenitale malformaties. De patiënt dient te worden voorgelicht over de relatief matige toegevoegde waarde van LTRA bij de behandeling van astma. In Nederland maken LTRA geen onderdeel uit van 1^e keuze behandeling bij astma en vormen ICS (/LABA) de hoeksteen van de astmabehandeling. Het is van belang om dit met patiënt te bespreken.

Kosten (middelenbeslag)

Een inadequaat behandelde astmapatiënt kan leiden tot meer zorggebruik en hogere zorgkosten (Yaghoubi, 2019; Suijkerbuijk, 2013a; Suijkerbuijk, 2013b; Finkelstein, 2021). Een inadequate behandeling van een zwangere vrouw met astma zal naar verwachting dezelfde nadelige gevolgen met zich meebrengen, maar daarnaast mogelijk ook gevolgen hebben voor de nakomeling en toekomstige generaties.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep schat in dat de haalbaarheid van het staken van LTRA groot is als dit in goed overleg (*shared en informed decision*) met patiënt plaatsvindt en de astmacontrole na staken goed wordt gemonitord door de behandelend astma-arts (longarts of huisarts). Het verdient altijd de voorkeur om een proefstop van LTRA uit te voeren voor de zwangerschap i.p.v. tijdens de zwangerschap. Een tijdig preconceptioneel advies kan hieraan bijdragen (zie module 'Preconceptioneel advies').

Een toekomstig 'zwangerschapsformularium' waar momenteel (2022) aan wordt gewerkt kan positief bijdragen aan implementatie van de adviezen uit deze module en eenduidige adviezen over veiligheid en de juiste doseringen van medicatie tijdens de zwangerschap stimuleren.

Onderbouwing

Conclusies

Leukotriene receptor antagonists (LTRA)

very low GRADE	<p>Major congenital malformations The evidence is very uncertain about the effect of LTRA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of major congenital malformations in the offspring, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Cavero-Carbonell, 2017</i></p>
very low GRADE	<p>Low birth weigh The evidence is very uncertain about the effect of LTRA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of having a baby with a low birth weight, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken, 2003</i></p>
very low GRADE	<p>Preterm birth The evidence is very uncertain about the effect of LTRA exposure during pregnancy in women with asthma on the risk of preterm birth, compared to unexposed (healthy) pregnant women.</p> <p><i>Sources: Bracken, 2003</i></p>
- GRADE	<p>No conclusions could be drawn about the effect of LTRA exposure during pregnancy on the risk of having a baby small for gestational age, stillbirth, spontaneous abortion and 'pregnancy-induced hypertension in women with asthma, compared with non-exposure to LTRA, because of the absence of relevant studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Cavero-Carbonell (2017) conducted a cross-sectional study investigating the risk of leukotriene receptor antagonist (LTRA) montelukast exposure during pregnancy on congenital malformations. No source of funding for the study has been mentioned. Cavero-Carbonell (2017) conducted a cross-sectional observational epidemiological study on data obtained from Danish birth, patient and prescription registries.

Pregnancies reaching at least 12 weeks of gestation, live births and stillbirths, spontaneous abortions and induced terminations were included. Montelukast exposure was obtained from the Prescription Registry. In total, 827 included pregnancies were exposed to montelukast, of those 401 (48.5%) pregnancies were also exposed to other anti-asthmatic medication. A total of 753,473 control pregnancies were included of pregnancies without montelukast exposure, of those 24,878 (3.3%) did receive other asthmatic medication.

Bracken (2003) conducted a prospective cohort study examining the association between maternal asthma and/or asthma medication and the risk of preterm delivery, intrauterine growth restriction, or birthweight in the offspring. The study by Bracken (2003) was sponsored by non-commercial organisations. Between April 1997 and June 2000, Bracken (2003) included women with a history of a physician-diagnosed asthma (n=813) and a simple random sample of non-asthmatic women (n=1,333) as control from 15 clinics associated with six hospitals in Connecticut and Massachusetts. Most women were White (67.9%), between the ages of 30 and 34 (31.2%), no prior live births (45.2%), married (63.0%) and did not smoke (82.9%).

Results

Major congenital malformations (critical outcome)

LTRA exposure and risk of major congenital malformations

After adjustment for period, maternal age, education, and parity, and compared to a rate of congenital anomalies of 3.0% (19,751/667,280) in the "population group", Cervero-Carbonell (2017) reported that the rate of congenital anomalies was 4.4% (16/364) in the "montelukast only" group (OR=1.4; 95% CI 0.9 to 2.3), 3.1% (12/384) in "montelukast and other" group (OR=1.0; CI 95% 0.6 to 1.8), and 3.3% (739/22,705) in the "other asthma medications" group (OR=1.1; 95%CI 1.0 to 1.2).

Small for gestational age (important outcome)

LTRA exposure and risk of having a baby small for gestational age

No studies assessed the association of LTRA exposure during pregnancy with the risk of being small for gestational age in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LTRA.

Low birth weight (important outcome)

LTRA exposure and risk of having a baby with a low birth weight

In the cohort study by Bracken (2003), the absolute risk of low birth weight was 7.6% (1/6) in the LTRA-exposed group, compared with 7.6% (167/2195) in the non-user control group. After adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of low birth weight was not significantly increased in the LTRA-exposed group (OR=0.94; 95% CI 0.65 to 1.36).

Preterm birth (important outcome)

LTRA exposure and risk of preterm birth

In the cohort study by Bracken (2003), the absolute risk of preterm delivery was 22.2% (2/9) in the LTRA-exposed group, compared with 6.8% (149/2196) in the non-user control group. After adjusting for maternal age, gravidity, marital status, race, education, pre-pregnancy weight, height, smoking status, daily caffeine consumption, parity, and prenatal vitamin use, the risk of preterm delivery was not significantly increased in the LTRA-exposed group (OR=1.00; 95% CI 0.87 to 1.14).

*Pregnancy-induced hypertension (important outcome)*LTRA exposure and risk of pregnancy-induced hypertension

No studies assessed the association of LTRA exposure during pregnancy with the risk of pregnancy induced hypertension in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LTRA.

*Stillbirth (important outcome)*LTRA exposure and risk of stillbirth

No studies assessed the association of LTRA exposure during pregnancy with the risk of still birth in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LTRA.

*Spontaneous abortion (important outcome)*LTRA exposure and risk of spontaneous abortion

No studies assessed the association of LTRA exposure during pregnancy with the risk of spontaneous abortion in women with asthma, compared to women with asthma not exposed to LTRA.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for observational studies starts 'low'. The quality of evidence regarding the outcome measures 'major congenital malformations', 'low birth weight', and 'preterm birth', was downgraded to 'very low', because of bias due to indirectness (comparison to healthy control group) and imprecision (only one study reported on these outcome measures). The level of evidence for the outcomes 'small for gestational age', 'stillbirth', 'spontaneous abortion' and 'pregnancy-induced hypertension' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

For the PICO-question, relevant outcome measures and the results of the systematic literature search please see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie'). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables (see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie')).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Biologicals (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4)

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens zwangerschap veilig biologicals (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4) blijven gebruiken?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale

Ondanks het gebrek aan vergelijkende literatuur over de veiligheid van het gebruik van omalizumab door een zwangere met astma, acht de werkgroep het gebruik van omalizumab bij astma in de zwangerschap als veilig. In de eerste plaats omdat de incidentie van nadelige zwangerschapsuitkomsten in de groep behandeld met omalizumab vergelijkbaar is met de incidentie uit geboorteregistraties in astma populaties zonder blootstelling aan omalizumab. Ten tweede wordt er geen verhoogd risico op nadelige zwangerschapsuitkomsten gezien wanneer de groep zwangere astmapatiënten met omalizumab gebruik wordt vergeleken met een groep zwangeren met matig tot ernstig astma zonder omalizumab gebruik. Wel zijn beide studies observationeel en is er niet gecorrigeerd voor andere potentiële beïnvloedende factoren.

Continueer omalizumab (anti-IgE) tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met een actieve kinderwens, indien hiermee goede astmacontrole is bereikt.

Aanbeveling-2

Rationale

Er is nog onvoldoende literatuur met betrekking tot de veiligheid van het gebruik van mepolizumab, reslizumab, benralizumab en dupilumab tijdens de zwangerschap. Voor een groep van patiënten met ernstig astma (ernstig allergisch en/of eosinofiel astma) hebben deze biologicals geleid tot een belangrijke reductie van exacerbaties en ziektelast en betere kwaliteit van leven. Voor deze patiënten kan het staken van een biological mogelijk leiden tot meer complicaties dan het risico op mogelijke schadelijke effecten voor de foetus. In afwachting van de lopende 'pregnancy exposure studies' voor zowel mepolizumab, als benralizumab, en dupilumab (mothertobaby.org/ongoing-study; clinicaltrials.gov) heeft het dan ook de voorkeur om het gebruik van deze biologicals tijdens de zwangerschap of bij vrouwen met een actieve kinderwens zo veel mogelijk te beperken. Tenzij het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus.

Het wordt ontraden om met biologicals te starten tijdens de zwangerschap.

Het gebruik van mepolizumab, reslizumab, benralizumab (anti-IL-5/5R) en dupilumab (anti-IL-4R) wordt ontraden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met astma en een actieve kinderwens. Toediening van bovenstaande biologicals dient alleen overwogen te worden, indien strikt nodig en als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Bespreek met vrouwen die biologicals gebruiken tijdens de zwangerschap dat de mogelijkheid bestaat zich te registreren op “moeders van morgen” (<https://www.moedersvanmorgen.nl/>). Hiermee kunnen zij bijdragen aan meer kennis over dit soort geneesmiddelen rondom de zwangerschap.

Raadpleeg voor beschikbare actuele informatie over geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap de Teratologie Informatie Service (www.Lareb.nl).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de afwezigheid van (vergelijkende) literatuur is er geen goede uitspraak te doen over de effecten van blootstelling aan biologicals bij zwangeren met astma.

Overwegingen bij uitkomstmaten

In 2003 kwam de eerste biological omalizumab beschikbaar voor de behandeling van patiënten met een ernstig allergisch astma. Momenteel zijn ook mepolizumab, reslizumab, benralizumab en dupilumab geregistreerd voor de behandeling van ernstig astma. Resultaten uit eerder onderzoek laten zien dat de monoklonale antilichamen de placenta passeren wat toeneemt naarmate zwangerschap vordert (Middleton, 2019). Bij het gebruik van monoklonale antilichamen in het laatste trimester wordt het kind hier dus ook aan blootgesteld. Gezien de lange halfwaardetijd van monoklonale antilichamen (omalizumab 26 dg./ mepolizumab 16-22 dg./reslizumab 24dg./ benralizumab 15dg./ dupilumab onbekend) (Pfaller, 2021) kan men ervan uitgaan dat deze geneesmiddelen dus nog lang na de geboorte actief kunnen zijn in het kind. Om mogelijke eosinofiel depletie bij het kind te voorkomen is het daarom te overwegen om anti-IL-5 biologicals in het laatste trimester van de zwangerschap te staken (Pfaller, 2021). Anderzijds lijkt, zowel in dierexperimenteel onderzoek als bij 1 case report van een patiënt die de gehele zwangerschap is blootgesteld aan benralizumab (Manetz, 2021), eosinofiele depletie niet te leiden tot pathologie bij het kind en vindt herstel van de eosinofielen bij het kind plaats na ongeveer 7 maanden.

Indien besloten wordt een biological te staken voorafgaand aan een zwangerschap (tijdens actieve kinderwens) of in het laatste trimester om mogelijke blootstelling aan het kind te beperken, kan rekening worden gehouden met de halfwaarde tijd van de desbetreffende middelen, alhoewel de farmacodynamiek en kinetiek van deze middelen tijdens de zwangerschap niet goed is onderzocht. Voor gedetailleerde informatie rondom de halfwaarde tijd verwijzen wij naar de tabel in de ‘EAACI position paper on Biologicals in pregnancy’ van Pfaller et al (Pfaller 2021).

Er zijn in de onderzoekingen van alle biologicals geen aanwijzingen gevonden voor schadelijkheid voor de foetus. Bijvoorbeeld bij mepolizumab werden er bij een tot 30 keer de maximale dosering voor mensen geen schadelijke effecten gezien op de foetus.

Recentelijk is wel een studie verschenen die laat zien dat het staken mepolizumab (los van een eventuele zwangerschap) in de meeste patiënten leidt tot een toename van exacerbaties en een afname van astmacontrole (Moore, 2022). Deze toename in exacerbaties trad op vanaf 12 weken na het staken van de mepolizumab. De werkgroep is van mening dat dit risico moet worden meegenomen in de afweging van het wel of niet continueren van mepolizumab tijdens de zwangerschap.

Over het gebruik van dupilumab tijdens de zwangerschap zijn 3 case reports gepubliceerd, allen bij zwangere vrouwen die dupilumab gebruikten vanwege atopische dermatitis. (Akhtar 2022, Mian 2020, Kage 2020).

Tijdens deze zwangerschappen zijn geen belangrijke complicaties opgetreden. Wel was er bij 1 patiënt

sprake van een vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Ook is er recentelijk een overzicht gepubliceerd van meldingen uit de 'WHO individual case safety reporting database'. Hierin zijn 36 vrouwen beschreven die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan dupilumab, waarbij geen aanwijzingen waren voor schadelijke effecten. Wel bestond er een licht verhoogde kans op een heterotopie zwangerschap (Khamisy-Farah 2021). Tot op heden zijn er een tweetal studies verschenen waarin alleen wordt gekeken naar de veiligheid van het gebruik van omalizumab tijdens de zwangerschap (Namazy, 2015; Namazy, 2020). De studie van Namazy uit 2015 is een prospectieve observationele studie die naar maternale en neonatale uitkomsten in het eerste trimester kijkt bij zwangere astmapatiënten die worden behandeld met omalizumab. Er wordt in deze studie geen gebruik gemaakt van een controlegroep met gezonde zwangeren of zwangeren met astma zonder blootstelling aan omalizumab. Echter als de incidentie van de uitkomstmaten 'congenitale malformaties', 'te klein voor zwangerschapsduur', 'laag geboortegewicht', 'vroeggeboorte', 'doodgeboorte' en 'spontane abortus' wordt vergeleken met de incidentie uit geboorteregistraties in astma populaties komen dit overeen en is er geen verhoogd risico bij zwangeren met astma die worden behandeld met omalizumab. In de studie van Namazy in 2020 wordt het effect van de behandeling met omalizumab bij een zwangere met astma vergeleken met een groep met matig tot ernstig astma zonder omalizumab behandeling in het eerste trimester. In beide groepen zijn er vergelijkbare risico's op maternale en neonatale complicaties. Voor de uitkomstmaat 'zwangerschap geïnduceerde hypertensie' zijn er geen data beschreven in de bovengenoemde studies.

Ondertussen worden er twee vergelijkbare internationale ('exposure-') studies naar de veiligheid van het gebruik van mepoluzimab en benralizumab verricht. De resultaten hiervan zullen pas op latere termijn beschikbaar komen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Zorgen met betrekking tot potentieel schadelijke effecten van medicatie op de foetus resulteren vaak in een inadequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap. Met de meeste astma medicamenten is er al jarenlange ervaring. Dit geldt echter niet voor de behandeling met biologicals. Wat maakt dat zowel behandelaar als de patiënt terughoudend kunnen zijn met een behandeling middels biologicals bij astmapatiënten met een actieve kinderwens danwel zwangeren met astma. Voor een subgroep van patiënten met ernstig astma (ernstig allergisch en/of eosinofiel astma) hebben de biologicals geleid tot een belangrijke reductie van exacerbaties en ziektelast en betere kwaliteit van leven. Voor deze patiënten kan het staken van een biological mogelijk leiden tot meer complicaties dan het risico op mogelijke schadelijke effecten voor de foetus. Deze patiënten hebben recht op uitgebreide voorlichting en een pre-conceptioneel consult bij de gynaecoloog (+ MDO) (zie ook Module Organisatie van zorg), waarna in shared decision de biological wel of niet gecontinueerd zal worden tijdens de zwangerschap. Meer wetenschappelijk bewijs over de effecten van biological behandeling op zwangerschapsuitkomsten zou positief kunnen bijdragen aan duidelijke advisering en besluitvorming rondom de behandeling van patiënten met ernstig ongecontroleerd astma met actieve kinderwens of huidige zwangerschap.

Kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een biological behandeling bij patiënten met ernstig astma leidt niet alleen tot een beter gecontroleerd astma met significante afname van exacerbaties en systemische corticosteroïden gebruik (Rodrigo, 2011; Bel, 2014; Castro, 2015; Nair, 2017; Rabe, 2018), maar ook tot afname zorgkosten en zorggebruik (Menzella, 2021). Naar verwachting zal dit ook gelden voor zwangeren met ernstig astma die worden behandeld met

biologicals. Echter is uit eerdere studies gebleken dat wanneer er een adequate astma assessment plaatsvindt ongeveer de helft van alle astmapatiënten geen ernstig astma heeft en er dus ook geen indicatie is voor de behandeling met een biological (Irwin, 1993; Heany, 2003; ten Brinke, 2005). Derhalve is het ook te verdedigen om bij een vrouw met astma en actieve kinderwens of een zwangere met ongecontroleerd astma voorafgaand aan de start met een biological een adequate astma assessment te verrichten, monitoring te doen en aandacht te hebben voor educatie van de patiënt. Dit enerzijds om een voldoende gecontroleerd astma te bereiken, maar ook om onnodige verspilling van dure medicatie te voorkomen door twijfels over de veiligheid van het gebruik van biologicals.

Een toekomstig 'zwangerschapsformularium' waar momenteel (2022) aan wordt gewerkt door de afdeling Farmacologie en Toxicologie van het Radboudumc met Maastricht UMC+ en 'Lareb/ Moeders van Morgen' kan positief bijdragen aan implementatie van de adviezen uit deze module en eenduidige adviezen over veiligheid en de juiste doseringen van medicatie tijdens de zwangerschap stimuleren.

Onderbouwing

Conclusies

Biologicals

- GRADE	<p>No conclusions could be drawn about the effect of exposure to biologicals during pregnancy on the risk of congenital malformations, having a baby small for gestational age, having a baby with a low birth weight, preterm birth, pregnancy-induced hypertension, stillbirth and spontaneous abortion, compared with non-exposure to biologicals, because of the absence of relevant comparative studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Namazy (2020) conducted a prospective cohort study (EXPECT study) evaluating perinatal outcomes in pregnant women exposed to omalizumab and their infants. Women with asthma were eligible to enroll if they were currently pregnant and received 1 or more doses of omalizumab at any time during pregnancy or during the 8 weeks before conception (a window selected to reflect omalizumab's half-life of 26 days). In total, 230 pregnant women with asthma exposed to omalizumab were included (median age 30; range 16-45 years). Data were collected by telephone from participants and their healthcare professionals at enrollment, each pregnancy trimester, and delivery or pregnancy termination. Infant outcome data were collected at birth and up to 18 months of age. Data was collected on fetal death/stillbirth (>20 weeks' gestation), gestational age at birth, infant birth weight, congenital malformations (see definition below), infant thrombocytopenia (captured as a targeted adverse event and defined as any sign or symptom of low platelet count in the neonate), and adverse events. Results from the EXPECT study were compared with age-adjusted frequencies in a disease-matched external cohort of women with moderate-to-severe asthma unexposed to omalizumab during pregnancy.

Namazy (2015) conducted a prospective cohort study (EXPECT study) evaluating maternal, pregnancy, and infant outcomes after exposure to omalizumab, including incidence of congenital anomalies. Women with

asthma were eligible to enroll if they were currently pregnant and received 1 or more doses of omalizumab at any time during pregnancy or during the 8 weeks before conception (a window selected to reflect omalizumab's half-life of 26 days). In total, 169 pregnant women with asthma exposed to omalizumab were included (mean age 30.1 ± 5.8 years). Relevant data about each woman's medical history, pregnancy, and asthma were collected at the time of enrollment, at each pregnancy trimester, and at delivery or on termination of the pregnancy. After delivery, equivalent data were collected for infants at birth, 6 months, and 12 months post-delivery (and up to 18 months in breastfeeding women). All reports of potential congenital anomalies were reviewed by an independent external teratology expert on an ongoing basis during the course of the study. Outcomes of the study were elective termination of pregnancy, stillbirth (>20 weeks' gestation), spontaneous abortion and congenital anomalies.

Results

Major congenital malformations (critical outcome)

Omalizumab and risk of major congenital malformations

In the cohort study by Namazy (2020) the absolute risk of major birth defects was 18/223 (8.1%; 95%CI 4.9% to 12.5%) in omalizumab-treated women with asthma, compared to 102/1124 (8.9%; 95% CI 7.0 to 10.8%) an untreated external disease-matched comparison group.

In the cohort study by Namazy (2015) the absolute risk of major birth defects was 7/160 (4.4%; 95%CI 1.8 to 8.8%) in the omalizumab-treated women with asthma. No comparison was made with unexposed (to omalizumab) healthy pregnant women or unexposed asthmatic pregnant women.

Small for gestational age (important outcome)

Omalizumab and risk of having a baby small for gestational age

In the cohort study by Namazy (2020) the absolute risk of 'small for gestational age' was 22/230 (9.7%; 95%CI 6.2% to 14.4%) in omalizumab-treated women with asthma, compared to 182/1153 (15.8%; 95% CI 13.3 to 18.4%) in an untreated external disease-matched comparison group.

- In the cohort study by Namazy (2015) the absolute risk of 'small gestational age' was 16/142 (10.9%; 95%CI 6.4 to 17.1%) in omalizumab-treated women with asthma. No comparison was made with unexposed (to omalizumab) healthy pregnant women or unexposed asthmatic pregnant women.

Low birth weight (important outcome)

Omalizumab and risk of having a baby with a low birth weight

In the cohort study by Namazy (2020) the absolute risk of low birth weight was 32/230 (13.7%; 95%CI 9.5% to 18.9%) in omalizumab-treated women with asthma, compared to 112/1153 (9.8%; 95% CI 7.9 to 11.8%) in an untreated external disease-matched comparison group.

In the cohort study by Namazy (2015) the absolute risk of 'small for gestational age' was 4/125 (3.2%; 95% CI 0.9 to 8.0) in omalizumab-treated women with asthma. No comparison was made with unexposed (to omalizumab) healthy pregnant women or unexposed asthmatic pregnant women.

Preterm birth (important outcome)

Omalizumab and risk of preterm birth

In the cohort study by Namazy (2020) the absolute risk for preterm delivery was 34/230 (15.0%; 95%CI 10.7% to 20.3%) in omalizumab-treated women with asthma, compared to 130/1153 (11.3%; 95% CI 9.2 to 13.5%) in an untreated external disease-matched comparison group.

In the cohort study by Namazy (2015) the absolute risk of 'small for gestational age' was 22/152 (14.5%; 95% CI 9.3 to 21.1%) in omalizumab-treated women with asthma. No comparison was made with unexposed (to omalizumab) healthy pregnant women or unexposed asthmatic pregnant women.

Pregnancy-induced hypertension (important outcome)

Omalizumab and risk of pregnancy-induced hypertension

None of the studies investigated the association between use of biologicals during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension in women with asthma, compared to pregnant women with asthma not taking biologicals.

Stillbirth (important outcome)

Omalizumab and risk of stillbirth

In the cohort study by Namazy (2015) the absolute risk of stillbirth in omalizumab-treated women with asthma was 1/156 (0.6%; 95% CI 0.0 to 3.3). No comparison was made with unexposed (to omalizumab) healthy pregnant women or unexposed asthmatic pregnant women.

Spontaneous abortion (important outcome)

Omalizumab and risk of spontaneous abortion

In the cohort study by Namazy (2015) the absolute risk of spontaneous abortion in omalizumab-treated women with asthma was 11/128 (8.6%; 95% CI 4.4 to 14.9). No comparison was made with unexposed (to omalizumab) healthy pregnant women or unexposed asthmatic pregnant women.

Level of evidence of the literature

Due to the absence of relevant comparative studies, the level of evidence for the effect of exposure to omalizumab during pregnancy on the outcome measures 'congenital malformations', 'small for gestational age', 'low birth weight', 'preterm birth', 'pregnancy-induced hypertension', 'stillbirth', and 'spontaneous abortion' could not be assessed.

Zoeken en selecteren

For the PICO-question, relevant outcome measures and the results of the systematic literature search please see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie'). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias tables (see the module 'Safety of asthma medication' ('Veiligheid astmamedicatie')).

The 2 studies describing maternal and neonatal complications in women with asthma who took omalizumab did not directly fulfil the PICO-question, but were still deemed relevant for the recommendations. An overview of the main findings from these studies can be found under 'Summary of literature.'

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Akhtar, N. H., Khosravi-Hafshejani, T., Akhtar, D., Dhadwal, G., & Kanani, A. (2022). The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 18(1), 1-3.
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*, 9, 24.
- Bakhireva, L. N., Jones, K. L., Schatz, M., Johnson, D., Chambers, C. D., & Organization Of Teratology Information Services Research Group. (2005). Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(3), 503-509.
- Barry, L. E., Sweeney, J., O'Neill, C., Price, D., & Heaney, L. G. (2017). The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis. *Respiratory research*, 18(1), 1-8.
- Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., ... & Pavord, I. D. (2014). Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13), 1189-1197.
- Blais, L., Beaulieu, M. F., Rey, É., Malo, J. L., & Forget, A. (2007). Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax*, 62(4), 320-328.
- Blais, L., & Forget, A. (2008). Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(6), 1379-1384.
- Bracken, M. B., Triche, E. W., Belanger, K., Saftlas, A., Beckett, W. S., & Leaderer, B. P. (2003). Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 102(4), 739-752.
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network guideline 158: British guideline on the diagnosis and management of asthma: <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/bts/sign-asthma-in-pregnancy-guideline/455418>.article [geraadpleegt op 18-11-2022]
- Castro, M., Zangrilli, J., Wechsler, M. E., Bateman, E. D., Brusselle, G. G., Bardin, P., ... & Korn, S. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(5), 355-366.
- Cavero-Cardenas, C., Vinkel-Hansen, A., Rabanque-Hernández, M. J., Martos, C., & Garne, E. (2017). Fetal exposure to montelukast and congenital anomalies: a population-based study in Denmark. *Birth Defects Research*, 109(6), 452-459.
- Cossette, B., Forget, A., Beaulieu, M. F., Rey, É., Lemièrre, C., Larivée, P., ... & Blais, L. (2013). Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*, 68(8), 724-730.
- Dusser, D., & Ducharme, F. M. (2019). Safety of tiotropium in patients with asthma. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 13, 1753466618824010.
- Eltonsy, S., Forget, A., Beaulieu, M. F., & Blais, L. (2015). 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), 123-130.
- Eltonsy, S., Forget, A., & Blais, L. (2011). Beta $_2$ -agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 91(11), 937-947.
- Finkelstein, E. A., Lau, E., Doble, B., Ong, B., & Koh, M. S. (2021). Economic burden of asthma in Singapore. *BMJ open respiratory research*, 8(1), e000654.
- Garne, E., Vinkel-Hansen, A., Morris, J., Jordan, S., Klungsøyr, K., Engeland, A., ... & Dolk, H. (2016). Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy: a cohort linkage study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123(10), 1609-1618.
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [geraadpleegd op 17-05-2022]
- Heaney, L. G., Conway, E., Kelly, C., Johnston, B. T., English, C., Stevenson, M., & Gamble, J. (2003). Predictors of therapy

resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*, 58(7), 561-566.

Irwin, R. S., Curley, F. J., & French, C. L. (1993). Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest*, 103(6), 1662-1669.

Kage, P., Simon, J. C., & Treudler, R. (2020). A case of atopic eczema treated safely with dupilumab during pregnancy and lactation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 34(6), e256-e257.

Källén, B., & Olausson, P. O. (2007). Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *European journal of clinical pharmacology*, 63(4), 383-388.

Khamisy-Farah, R., Damiani, G., Kong, J. D., Wu, J. H., & Bragazzi, N. L. (2021). Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25(17), 5448-5451.

Lin, S., Herdt-Losavio, M., Gensburg, L., Marshall, E., & Druschel, C. (2009). Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 85(2), 161-168.

Manetz, S., Maric, I., Brown, T., Kuang, F. L., Wetzler, L., Battisto, E., & Klion, A. D. (2021). Successful pregnancy in the setting of eosinophil depletion by benralizumab. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(3), 14051407.e3.

Menzella, F., Galeone, C., Ghidoni, G., Ruggiero, P., Damato, M., Fontana, M., & Facciolo, N. (2021). The pharmacoeconomics of the state-of-the-art drug treatments for asthma: a systematic review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 16(1).

Mian, M., Dunlap, R., & Simpson, E. (2020). Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: a case report. *JAAD case reports*, 6(10), 1051-1052.

Middleton, P. G., Gade, E. J., Aguilera, C., MacKillop, L., Button, B. M., Coleman, C., ... & Backer, V. (2019). ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *European Respiratory Journal*, 55(2).

Moore, W. C., Kornmann, O., Humbert, M., Poirier, C., Bel, E. H., Kaneko, N., Smith, S. G., Martin, N., Gilson, M. J., Price, R. G., Bradford, E. S., & Liu, M. C. (2022). Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *The European respiratory journal*, 59(1), 2100396.

Murphy, V. E., Wang, G., Namazy, J. A., Powell, H., Gibson, P. G., Chambers, C., & Schatz, M. (2013). The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(7), 812-822.

Murphy, V. E., Clifton, V. L., & Gibson, P. G. (2006). Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*, 61(2), 169-176.

Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K. F., Bourdin, A., Lugogo, N. L., Kuna, P., ... & Goldman, M. (2017). Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *New England Journal of Medicine*, 376(25), 2448-2458.

Namazy, J. A., Murphy, V. E., Powell, H., Gibson, P. G., Chambers, C., & Schatz, M. (2013). Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *European Respiratory Journal*, 41(5), 1082-1090.

Namazy, J., Cabana, M. D., Scheuerle, A. E., Thorp Jr, J. M., Chen, H., Carrigan, G., ... & Andrews, E. B. (2015). The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(2), 407-412.

Namazy, J. A., Blais, L., Andrews, E. B., Scheuerle, A. E., Cabana, M. D., Thorp, J. M., ... & Spain, C. V. (2020). Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(2), 528-536.

NHG standard asma bij volwassenen: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen> [geraadpleegd op 17-05-2022]

Pfaller, B., José Yepes-Nuñez, J., Agache, I., Akdis, C. A., Alsalamah, M., Bavbek, S., ... & Eiwegger, T. (2021). Biologicals in atopic disease in pregnancy: an EAACI position paper. *Allergy*, 76(1), 71-89.

Rabe, K. F., Nair, P., Brusselle, G., Maspero, J. F., Castro, M., Sher, L., ... & Teper, A. (2018). Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *New England Journal of Medicine*, 378(26), 2475-2485.

Rahimi, R., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2006). Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Human & experimental toxicology*, 25(8), 447-452.

Richtlijn Allergie van de bovenste luchtwegen, module Veilige middelen voor zwangere vrouwen (2020):

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergie_van_de_bovenste_luchtwegen/veilige_middelen_voor_zwangere_vrouwen_bij_all

[geraadpleegd op 01-04-2022]

Richtlijn Immunotherapie voor patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma (2021):

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergeen_immunotherapie_ait/startpagina_-_allergeen_immunotherapie_ait.html

[geraadpleegd op 01-04-2022]

Rodrigo, G. J., Neffen, H., & Castro-Rodriguez, J. A. (2011). Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*, 139(1), 28-35.

Shakuntulla, F., & Chiarella, S. E. (2022). Safety of biologics for atopic diseases during pregnancy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*.

Suijkerbuijk, A. W., De Wit, G. A., Wijga, A., Heijmans, M. J. W. M., Hoogendoorn, M., Rutten-van Mólken, M. P. M. H., & Feenstra, T. L. (2013a). Maatschappelijke kosten van astma, COPD en respiratoire allergie. *Ned Tijdschr Geneesk* [internet].

Suijkerbuijk, A., Hoogenveen, R., De Wit, A., Wijga, A., Hoogendoorn, M., Rutten-van Mólken, M., & Feenstra, T. (2013b). Current and future costs of asthma in the Netherlands.

Tata, L. J., Lewis, S. A., McKeever, T. M., Smith, C. J., Doyle, P., Smeeth, L., ... & Hubbard, R. B. (2008). Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax*, 63(11), 981-987.

Ten Brinke, A., Sterk, P. J., Masclee, A. A. M., Spinhoven, P., Schmidt, J. T., Zwinderman, A. H., ... & Bel, E. H. (2005). Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *European Respiratory Journal*, 26(5), 812-818.

Thuot, M., Coursol, M. A., Nguyen, S., Lacasse-Guay, V., Beauchesne, M. F., Fillion, A., ... & Blais, L. (2013). Impact of obesity on perinatal outcomes among asthmatic women. *Canadian respiratory journal*, 20(5), 345-350.

Van Nederveen-Bendien S., Van Oord-Busselaar SRJ, Feitsma AH, Kappen JH. Medicamenteuze behandeling van asthma tijdens de zwangerschap. (2018) *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde*, 162, 1-8.

Vasilakis-Scaramozza, C., Aschengrau, A., Cabral, H. J., & Jick, S. S. (2013). Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33(4), 363-368.

Voorham, J., Xu, X., Price, D. B., Golam, S., Davis, J., Zhi Jie Ling, J., Kerkhof, M., Ow, M., & Tran, T. N. (2019). Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*, 74(2), 273-283.

Yaghoubi, M., Adibi, A., Safari, A., FitzGerald, J. M., & Sadatsafavi, M. (2019). The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(9), 1102-1112.

Step-down in inhalatiemedicatie

Uitgangsvraag

Is bij goede astmacontrole tijdens de zwangerschap, step-down in inhalatiemedicatie conform het stappenplan van NHG/GINA veilig?

Aanbeveling

Wees terughoudend met step-down van onderhouds- inhalatie medicatie tijdens de zwangerschap.

Maak bij hogere doses van inhalatiecorticosteroïden (ICS; fluticason equivalent > 1000ug per dag) een afweging tussen de mogelijk schadelijke effecten van hoge doses ICS tijdens de zwangerschap ten opzichte van het risico op exacerbaties bij step-down.

Overweeg om bij het titreren van ICS tijdens de zwangerschap gebruik te maken van inflammatoire biomarkers, zoals stikstofmonoxide in de uitademingslucht (FeNO).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de huidige literatuur is er geen goede uitspraak te doen over het veilig afbouwen van onderhoudsinhalatiemedicatie voor astma tijdens de zwangerschap. De studie van Powell (2020), waarbij aangetekend moet worden dat deze studie niet primair voor deze vraag is opgezet, laat wel indirect bewijs zien voor het veilig kunnen afbouwen van ICS, zonder toename van exacerbaties of andere negatieve uitkomstmaten. Dit gold alleen voor de FeNO-arm (de groep zwangere patiënten met astma waarbij inhalatie medicatie werd getitreerd op basis van een algoritme met symptoomscores (ACQ en FeNO). Een secundaire analyse van dezelfde trial van Murphy (2020) laat zien dat dit op FeNO- gebaseerde algoritme wellicht vooral leidt tot betere uitkomsten (reductie van exacerbaties) bij patiënten met het niet eosinofiele inflammatoire fenotype (gedefinieerd als $FeNO \leq 29$ en bloed eosinofielen < 0.26). Dus titratie van de ICS dosis o.b.v. maandelijkse FeNO-metingen leidt in deze studie tot minder exacerbaties ondanks een lagere gemiddelde ICS dosis dan de controlegroep. Bij patiënten die zijn ingesteld op een gemiddelde tot lage dosis ICS (zie tabel 5 van de NHG standaard astma bij volwassenen), is het logischerwijs wellicht niet van primair belang om step down na te streven tijdens de zwangerschap, gezien de voordelen van het afbouwen van ICS niet opwegen tegen het risico op eventuele exacerbaties of minder goede astmacontrole. Bij patiënt met hogere doses ICS onderhoud (fluticason equivalent ≥ 1000 ug per dag), is het gezien de mogelijk systemische depositie en de kans op onder andere negatieve zwangerschapsuitkomsten bij hogere doses ICS (zie modules: *'veiligheid astmamedicatie'* en *'voorspellers zwangerschapsuitkomsten'*) mogelijk wel beter om step down in ICS na te streven onder goede monitoring.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het behouden van een goede astmacontrole en het voorkomen van astma- aanvallen tijdens de zwangerschap van primair belang. Toch bestaat er tijdens de zwangerschap juist vaak de neiging om medicatie te staken of af te bouwen in verband met angst voor mogelijke teratogene effecten. Het voor de

patiënt belangrijk voldoende en begrijpelijke uitleg te krijgen over de voordelen zijn van het doorgebruiken van de onderhouds- inhalatie medicatie en de nadelen van eventuele astma exacerbaties of slechte astmacontrole tijdens de zwangerschap.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van het behandelen of de negatieve gevolgen van een astma-exacerbatie zijn hoger dan het mogelijke extra kosten van niet afbouwen van onderhouds- inhalatie medicatie en kosten ten behoeve van educatie van patiënten. Als er toch een wens bestaat om tijdens de zwangerschap medicatie af te bouwen, dan lijkt aanvullend onderzoek zoals een FeNO-meting of spirometrie van toegevoegde waarde om dit op een veilige manier te doen. Dit aanvullend onderzoek, evenals extra consulten om patiënt te monitoren, kunnen extra kosten met zich meebrengen (zie module: *'monitoring'*).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Niet alle ziekenhuizen of huisartsen hebben de mogelijkheid om zwangere patiënten met astma te monitoren met behulp van FeNO en om op basis van FeNO de dosis ICS te titreren. Wel is het titreren van medicatie bij astma op basis van het inflammatoire fenotype een ontwikkeling die de komende jaren zal doorzetten en is het de verwachting dat we patiënten in toenemende mate op deze manier zullen behandelen.

Rationale

Het (veilig) afbouwen van onderhoudsinhalatiemedicatie tijdens de zwangerschap is niet goed onderzocht. Er is maar 1 studie waarin een secundaire analyse is verricht naar zwangerschapsuitkomsten bij afbouwen van ICS en LABA. Dit onderzoek laat indirect bewijs zien voor het veilig kunnen afbouwen van ICS, zonder toename van exacerbaties of andere negatieve uitkomstmaten, maar dit gold alleen voor de groep patiënten die met FeNO werden gemonitord. Aangezien bij het afbouwen van medicatie altijd het risico bestaat op toename van klachten of het krijgen van een exacerbatie, is hier tijdens de zwangerschap terughoudendheid bij geboden. Er zijn echter onvoldoende argumenten om het afbouwen van medicatie volgens de huidige astma behandelrichtlijnen te ontraden.

Bij inhalatiemedicatie is de te verwachten systemische blootstelling over het algemeen minimaal. Bij hogere doses ICS kunnen echter wel systemische effecten ontstaan. Vanwege de mogelijke schadelijke effecten van hogere dosis ICS kunnen bij deze patiënten de voordelen van het afbouwen van ICS opwegen tegen het mogelijke risico op toename van astmaklachten of een exacerbatie (Blais, 2009).

De enige bruikbare studie voor deze uitgangsvraag, laat indirect bewijs zien voor het veilig kunnen afbouwen van ICS, zonder toename van exacerbaties of andere negatieve uitkomstmaten, maar dit gold alleen voor de groep patiënten die met FeNO werden gemonitord (zie ook module: *'monitoring'*).

Onderbouwing

Achtergrond

De huidige astma behandelrichtlijnen (Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)-standaard en Global Initiative for Asthma, GINA) adviseren om bij aanhoudende goede astmacontrole (o.b.v. o.a. symptomen (Asthma Control Questionnaire, ACQ) en exacerbaties), gedurende minimaal 3 maanden, het afbouwen (step-

down) van onderhoudsmedicatie te overwegen. Doel is om af te bouwen naar een zo laag mogelijke onderhoudsdosering, waarbij gestreefd wordt naar het behoud van symptoomcontrole, geen exacerbaties en het minimaliseren van mogelijke bijwerkingen van medicatie. Tijdens de zwangerschap heeft step-down echter lage prioriteit. Een reden om terughoudend te zijn met step-down van medicatie tijdens de zwangerschap, zou kunnen zijn dat dit mogelijk gepaard kan gaan met afname van astmacontrole of exacerbaties. Slechte astmacontrole en exacerbaties zijn geassocieerd met negatieve zwangerschapsuitkomsten. In overige richtlijnen zoals de NHG standaard wordt overigens geen specifiek advies gegeven over het titreren van medicatie of step down tijdens de zwangerschap. Overigens zou andersom geredeneerd kunnen worden dat "overbehandeling" tijdens de zwangerschap evenmin gewenst is.

Conclusies

Very low GRADE	<p>Maternal and neonatal complications (preterm birth)</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of step-down in ICS and LABA medication on maternal and neonatal complications in pregnant women with asthma.</p> <p><i>Sources: Murphy, 2020</i></p>
very low GRADE	<p>Pregnancy complications (emergency C-section, gestational diabetes, preeclampsia)</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of step-down in ICS and LABA medication on pregnancy complications in pregnant women with asthma.</p> <p><i>Sources: Murphy, 2020</i></p>
very low GRADE	<p>Asthma complications (exacerbations)</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of step-down in ICS and LABA medication on asthma complications in pregnant women with asthma.</p> <p><i>Sources: Murphy, 2020</i></p>
- GRADE	<p>Asthma control</p> <p>No conclusions could be drawn about the effect of step-down in inhalation medication on the outcome measure 'asthma control', because it was not reported in the included study.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Murphy (2020) performed a secondary analysis of a double-blind parallel group RCT assessing exacerbations after changes to ICS and LABA therapy in pregnant women with asthma. Eligible were non-smoking pregnant women (aged >18 years) with asthma attending the antenatal clinics between weeks 12 and 20 of gestation. Women also needed to have a doctor's diagnosis of asthma and used inhalation medication for asthma within the past year. Women were randomly assigned (in 1:1 ratio) before 22 weeks' gestation to a clinical guideline algorithm (control group) or an FeNO algorithm to adjust therapy (active intervention group). Maintenance treatment was adjusted monthly based on either symptoms (control group), or fractional exhaled nitric oxide (FeNO, to alter ICS) and symptoms (to alter LABA, FeNO group). Exacerbations were monitored prospectively. Cut-off points for FeNO which were used for ICS dose reduction (<16 parts per billion, ppb) or increase (>29 ppb) were based on previous studies of pregnant women with asthma, while the Asthma Control Questionnaire (ACQ) 7 cut-point was the validated score for uncontrolled asthma (ACQ >1.5). ICS maintenance treatment was used by 137 women (63% of the cohort). Of those, 60 women were in the control group (mean age 29.2±5.3 years; median gestational age 15.9 weeks; interquartile range (IQR) 14.2 to 18.1) and 77 were in the FeNO group (mean age 28.2±5.2 years; median gestational age 16.7 weeks; IQR 14.4 to 19.1). Outcomes were total number of asthma exacerbations (defined as events for which the patient sought medical attention, or when oral corticosteroids were used for treatment of asthma). All exacerbations that occurred after randomization were included. Separate exacerbations with an interval of 7 days or more were counted as a second event. Maternal and neonatal complications, and pregnancy complications were reported for 78 women with any step-down in ICS during pregnancy and 50 women without step-down in ICS during pregnancy

Results

Maternal and neonatal complications

Preterm birth

Murphy (2020) found that preterm birth occurred more often in the step-down in ICS group (3.8%) compared to the group without step-down in ICS (2.0%). The RR was 1.92 (95% CI 0.21 to 17.98).

Pregnancy complications

Emergency C-section

Murphy (2020) found that emergency C section occurred more often in the step-down in ICS group (15.4%) compared to the group without step-down in ICS (8.0%). The RR was 1.92 (95% CI 0.66 to 5.63).

Gestational diabetes

Murphy (2020) found that gestational diabetes occurred more often in the step-down in ICS group (3.9%) compared to the group without step-down in ICS (2.0%). The RR was 1.92 (95% CI 0.21 to 17.98).

Preeclampsia

Murphy (2020) found that preeclampsia occurred less often in the step-down in ICS group (2.6%) compared to the group without step-down in ICS (8.0%). The RR was 0.32 (95% CI 0.06 to 1.69).

Asthma complications

Murphy (2020) found that in the ICS step-up group 34 women in the control group reported exacerbations compared to 53 in the FeNO group. Following step-up in ICS, more exacerbations occurred within 14 days in the control group (14.7%) compared to the FeNO group (3.8%). The RR was 0.26 (95% CI 0.05 to 1.25).

Murphy (2020) found that in the step-down group 34 women in the control group reported exacerbations compared to 50 women in the FeNO group. Following step-down in ICS, more exacerbations occurred within 14 days in the control group (14.7%) compared to the FeNO group (12.0%). The RR was 0.77 (95% CI 0.25 to 2.33).

Also, when considering a longer time period, up to 30 days after ICS down, more exacerbations occurred in the control group (20.6%) compared to the FeNO group (14.0%). The RR was 0.68 (95% CI 0.26 to 1.76).

Asthma control

No studies assessed the association of ICS or LABA step-up or step-down during pregnancy and the effect on asthma control.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for RCTs starts high. The quality of evidence regarding the outcome measures 'maternal and neonatal complications (preterm birth, infant respiratory distress)', 'pregnancy complications (emergency C-section, gestational diabetes, preeclampsia)' 'asthma complications (exacerbations)' was downgraded by three levels to very low because of serious imprecision (only one study assessed the outcome measures; -2) and applicability (bias due to indirectness; -1). The level of evidence for the outcome 'asthma control' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (unfavorable or beneficial) effects of "step-down" in (maintenance-) inhalation medication in accordance with current guidelines/GINA, compared to a continuous dose in pregnant women with asthma?

P (patients): pregnant women with asthma
 I (intervention): step down in inhalation medication
 C (control): continuation of treatment
 O (outcomes): maternal and neonatal complications, pregnancy complications, asthma complications, asthma control

Relevant outcome measures

The guideline development group considered maternal and neonatal complications (pre-eclampsia, preterm birth, low birthweight) as critical outcome measures for decision making; and pregnancy complications (emergency C-section, gestational diabetes and preeclampsia), asthma complications (exacerbations) and asthma control as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR <0.8 or >1.25) and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 01 January 2000 until 06 October 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 70 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCT) and observational studies which answered the PICO. Studies were initially selected based on title and abstract screening. Two studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, both studies were excluded, as they were conference abstracts (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). The actual RCT which conference abstracts were referring to was published soon after the systematic search and we therefore decided to include it for the literature analysis.

Results

One RCT was included in the analysis of literature reporting on exacerbations after changes to inhaled corticosteroid (ICS) and long acting beta-agonist (LABA) therapy in pregnant women with asthma (Murphy, 2020). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Blais, L., Beauchesne, M. F., Lemièrre, C., & Elftouh, N. (2009). High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(6), 1229-1234.

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022: <https://ginasthma.org/gina-reports/>

[geraadpleegd op 14-04-2022]

Murphy, V. E., Jensen, M. E., & Gibson, P. G. (2020). Exacerbations of asthma following step-up and step-down inhaled corticosteroid and long acting beta agonist therapy in the managing asthma in pregnancy study. *Journal of Asthma*, 1-8.

NHG standaard astma bij volwassenen:

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen>

[geraadpleegd op 14-04-2022]

Powell, H., Murphy, V. E., Taylor, D. R., Hensley, M. J., McCaffery, K., Giles, W., ... & Gibson, P. G. (2011). Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 378(9795), 983-990.

ICS-formoterol 'zo nodig' therapie

Uitgangsvraag

Is het toepassen van gecombineerde ICS-formoterol 'zo nodig' therapie aan te bevelen bij zwangere vrouwen met mild of matig astma?

Aanbeveling

Streef ernaar om bij een zwangere met astma die goed is ingesteld op medicatie, dit te continueren.

Bespreek met een zwangere met astma de voor- en nadelen van ICS-formoterol 'zo nodig' therapie ten opzichte van SABA 'zo nodig'.

Kies bij zwangeren met astma uit de verschillende combinaties van ICS-formoterol 'zo nodig' therapie bij voorkeur een strategie uit die gebruikt maakt van het Maintenance and Reliever Therapy (MART) principe, waarbij dezelfde inhaler wordt gebruikt voor zowel onderhoud als voor 'zo nodig' therapie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen directe wetenschappelijke literatuur gevonden die de zoekvraag beantwoordt voor zwangeren met astma. De aanbeveling berust op 'expert opinion' van de werkgroep.

Mogelijkerwijs worden patiënten middels behandeling volgens het MART-principe blootgesteld aan een hogere cumulatieve dosis van ICS-formoterol. Dit wordt echter niet ondersteund door bestaande studies. Indirect kan wel een overweging worden gemaakt. Bij niet zwangere patiënten blijkt het MART-principe een gunstiger effect te hebben in vergelijking met de meeste andere ICS-LABA strategieën en in vergelijking met SABA monotherapie (Rogliani, 2020). De kans op maternale en neonatale complicaties dient daarbij mede overwogen te worden. Omdat deze module specifiek betrekking heeft op combinatie preparaten, is de werkgroep ervan uitgegaan dat als de afzonderlijke medicamenten (ICS en LABA) veilig zijn (module 1a), de combinaties waarschijnlijk ook als veilig beschouwd kunnen worden omdat er voldoende gegevens beschikbaar zijn over de losse componenten). Er zijn ook studies die specifiek hebben gekeken naar combinatie preparaten en concluderen dat ICS-LABA combinatie preparaten waarschijnlijk veilig zijn tijdens de zwangerschap (Cosette, 2013; Eltonsy 2015).

De afweging van deze voor- en nadelen dient door de arts samen met de patiënt te gebeuren en zal mede afhangen van de ernst en stabiliteit van de astma, de complexiteit van de zwangerschap en van subjectieve waarden en voorkeuren van de patiënt.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten kan de voorkeur bestaan voor ICS-formoterol vanwege het bevorderen van therapietrouw en gebruikersgemak en reductie van exacerbaties. Daarnaast moeten de mogelijk negatieve gevolgen van het omzetten/switchen van medicatie altijd afgewogen worden tegen eventuele gevolgen van medicatie gebruik voor het beloop van de zwangerschap en voor het ongeboren kind.

Kosten (middelenbeslag)

Over kosteneffectiviteit van astmamedicatie is nog onvoldoende bekend bij zwangere vrouwen. De directe kosten van de medicatie zelf zijn in het geval van combinatietherapie met ICS-formoterol hoger dan alleen salbutamol. De indirecte kosten zoals bijvoorbeeld opname's of spoedeisende hulpbezoeken i.v.m. exacerbaties nemen echter af onder deze behandeling. In de algemene populatie met astma laten meerdere studies zien dat ICS-formoterol combinaties, en MART in het bijzonder, kosteneffectief zijn (Wickstrøm, 2009; Lin 2018).

De risicoreductie op exacerbaties zal echter vooral zichtbaar zijn op populatieniveau, waarbij het moeilijk is vast te stellen of de individuele patiënt hierbij gebaat is. De genoemde kosteneffectiviteitsanalyses hebben geen van allen kosten van zwangerschapscomplicaties meegerekend. Een kanttekening bij het toepassen van het MART-principe tijdens de zwangerschap is dat Powell (2011) laat zien dat gepersonaliseerde behandeling op basis van "treatable traits", klachten (ACQ) en inflammatie, leidt tot betere uitkomsten. In het behandel algoritme van deze studie worden ICS en formoterol afzonderlijk van elkaar gedoseerd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Aangezien ICS-formoterol 'zo nodig' pas vanaf 2020 in de GINA richtlijn en NHG standaard 'Astma voor volwassenen' is opgenomen, heeft er nog geen goede evaluatie plaatsgevonden van wijdverspreide implementatie. Voor de specifieke populatie van zwangere vrouwen met astma heeft er überhaupt geen evaluatie plaatsgevonden van dit behandelprincipe. Aangezien er met SABA 'zo nodig' wel jarenlange ervaring bestaat, is het met de huidige kennis van zaken te verdedigen om hier niet van af te wijken bij zwangere vrouwen met milde klachten en die SABA $\leq 2x$ per week gebruiken. Aan de andere kant is het voorkomen van exacerbaties een belangrijk behandeldoel bij de behandeling van astma en hierbij geniet ICS-formoterol combinatietherapie de voorkeur.

Rationale

Een goede instelling van astma wordt doorgaans individueel bereikt door regelmatige contactmomenten waarbij anamnese, testresultaten en persoonlijke ervaringen en voorkeuren een rol spelen. Indien met een bepaalde strategie een goede instelling is bereikt, is het van belang om deze strategie zo lang mogelijk vol te houden. Switch van medicatie kan op meerdere manieren leiden tot *incompliance*. Dit effect wordt versterkt bij zwangerschap, hetgeen een ingrijpende gebeurtenis is in het leven van een patiënt waarbij de medicatie switch slechts een van vele veranderingen is. Juist bij zwangerschap blijft het daarom van belang om alleen bij belangrijke bezwaren van therapie te veranderen. Dit kan een belangrijk argument zijn om 'zo nodig' SABA te continueren maar ook om eenmaal ingestelde 'zo nodig' ICS-formoterol therapie te continueren.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn bij zwangere vrouwen om een voorkeur uit te spreken voor ofwel ICS-formoterol ofwel SABA 'zo nodig' therapie. Vanwege de jarenlange ervaring met SABA monotherapie in Nederland is het gebruik hiervan goed verdedigbaar, zeker als de patiënte milde klachten heeft en SABA $\leq 2x$ per week nodig heeft. Daarentegen tonen internationale studies belangrijke voordelen van ICS-formoterol en kan het bij gebruik van >2 SABA per week helpen om exacerbaties te voorkomen. De afweging van de voor- en nadelen van ICS-formoterol ten opzichte van SABA dient derhalve door de arts samen met de patiënt te gebeuren en zal mede afhangen van de ernst en stabiliteit van de astma, de complexiteit van de zwangerschap en van subjectieve waarden en voorkeuren van de patiënt.

In vereenvoudigde termen kan men voor de zwangere patiënt de afweging als volgt samenvatten:

Voordelen:

- Kans op subjectief meer gebruikersgemak, wat therapietrouw kan bevorderen;
- Minder risico op SABA overgebruik;
- Bij niet zwangere patienten met astma werd ruwweg een 20% afname van kans op longaanval gezien en een verbetering van longinhoud >200 ml (Rogliani, 2020).

Nadelen:

- Mogelijk kans op systemische bijwerkingen door blootstelling aan hogere cumulatieve doses van ICS en/of formoterol;
- Wanneer aan nieuwe medicatie.

Bijkomende factoren:

- Ernst en stabiliteit van de astma;
- Ervaring van patiënt en astmacontrole bij gebruik ICS-formoterol 'zo nodig' bij aanvang van of voor de zwangerschap;
- Complexiteit van de zwangerschap;
- Subjectieve waarden en voorkeuren van de patiënt.

Bij zwangere patiënten is geen vergelijkend onderzoek beschikbaar tussen de verschillende vormen van ICS/formoterol therapie. Bij niet zwangere patiënten bleek er dat in een vergelijkende meta-analyse het Maintenance and Reliever Therapy (MART) principe en de combinatietherapie met 'zo nodig' SABA of formoterol het meest gunstige effect hadden op astma-aanval frequentie (Rogliani, 2020). Hierbij kon bij MART volstaan worden met lage of medium dosis ICS en diende bij combinatietherapie met 'zo nodig' SABA de ICS hoog gedoseerd te worden. Vanuit het principe dat bij de zwangere patiënt medicatie het liefst zo laag mogelijk gedoseerd wordt, heeft de werkgroep een voorkeur voor het MART-principe ('expert opinion').

Onderbouwing

Achtergrond

Bij mild astma werd tot het recente verleden 'zo nodig' *short-acting β 2-agonists* (SABA)-monotherapie beschouwd als de eerste stap in de medicamenteuze behandeling. Hoewel dit bij veel patiënten heeft geleid tot goede controle van de astma, bestaat er een risico op tolerantie en/of andere nadelige effecten. Bij veelvuldig gebruik kan de werking afnemen, waardoor juist bij toename van klachten het effect minder wordt. Dit zelfversterkende mechanisme is op populatieniveau een van de belangrijkste oorzaken van ziekenhuisopnames bij astma. Het toevoegen van inhalatiecorticosteroiden (ICS) kan dit in belangrijke mate helpen voorkomen. Ook kan toevoeging, of zelfs volledige vervanging van SABA (al of niet in combinatie met ICS) door langwerkende β 2-sympathicomimetica (LABA) een gunstig effect hebben op overgebruik van SABA door de langere werkingsduur van LABA. Formoterol heeft de voorkeur in deze categorie, omdat het niet alleen lang werkt (tot circa 12 uur), maar daarnaast ook al binnen 1-3 minuten werkt en daardoor ook als 'zo nodig' medicatie kan worden toegepast. Aan de hand van deze inzichten zijn de

huidige (2020) internationale astma richtlijnen (GINA) en de Nederlandse NHG richtlijnen nu aangepast zodat de combinatie (lage dosis) ICS-formoterol vanaf stap 1 is opgenomen in het medicamenteuze behandelplan van astma.

Er bestaan vier vormen van ICS-formoterol therapie:

1. een vorm waarbij de combinatie alleen 'zo nodig' wordt gebruikt;
2. een vorm waarbij de combinatie alleen voor onderhoud wordt gebruikt (eventueel met 'zo nodig' SABA of formoterol);
3. een vorm waarbij onderhoud ICS wordt gecombineerd met 'zo nodig' SABA of formoterol;
4. een vorm waarbij de combinatie zowel gebruikt wordt voor onderhoudstherapie als voor 'zo nodig' (ook wel het Maintenance and Reliever Therapy (MART)-principe genoemd).

Van deze vier vormen bleken in een vergelijkende meta-analyse het MART-principe en de combinatietherapie met 'zo nodig' SABA of formoterol het meest gunstige effect te hebben ten opzichte van SABA monotherapie met betrekking tot astma-aanval frequentie (RR=0.78) en verbetering van de longfunctie (verschil FEV1 262 ml; Rogliani, 2020). Hierbij kon bij MART volstaan worden met lage of medium dosis ICS en diende bij combinatietherapie met 'zo nodig' SABA de ICS hoog gedoseerd te worden.

In de trials waarop de voorkeur voor ICS-formoterol therapie boven SABA monotherapie is gebaseerd, zijn geen zwangere vrouwen geïnccludeerd. De werkgroep stelt zich daarom ten doel om te beoordelen of het waarschijnlijk is dat ook bij deze specifieke doelgroep met bijzondere kenmerken de potentiële voordelen van ICS-formoterol opwegen tegen de potentiële nadelen. De werkgroep koos uit de vier doseringsvormen het MART-principe voor de zoekstrategie omdat deze doseringsvorm bij meta-analyse het grootste effect op astma-aanval frequentie toonde bij zo laag mogelijke dosis van de medicatie (Cossette, 2014; Silverman, 2005).

Conclusies

- GRADE	<p>Due to the absence of relevant comparative studies in pregnant women with asthma, no conclusions could be drawn about the effects of combination ICS-formoterol therapy 'as needed' on frequency of asthma exacerbations, annualized asthma exacerbation rate, pregnancy complications and neonatal complications, compared to 'as needed' treatment with SABA (salbutamol) alone.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria, in particular because no such studies were performed in pregnant women.

Level of evidence of the literature

Due to the absence of relevant studies, the level of evidence for the outcome measures 'frequency of asthma exacerbations', 'annualized asthma exacerbation rate' and 'pregnancy complications' (gestational hypertension, (pre-)eclampsia, HELLP-syndrom, gestational diabetes), 'neonatal complications' (congenital malformations, preterm birth, birth weight < P10, Apgar score < 7 after 5 minutes, perinatal mortality, intrauterine growth restriction) could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the harms and benefits of 'as needed' inhaled corticosteroids(ICS)/formoterol combination therapy, compared to treatment with SABA (salbutamol) alone in pregnant women with asthma?

P: (patients) pregnant women with asthma

I: (intervention) rescue therapy – combination ICS/formoterol (budesonide or beclomethason/formoterol)

C: (control) rescue therapy – SABA monotherapy (salbutamol)

O: (outcomes) frequency of asthma exacerbations and annualized asthma exacerbation rate; pregnancy complications (gestational hypertension, (pre-) eclampsia, HELLP-syndrom, gestational diabetes), neonatal complications (congenital malformations, preterm birth, birth weight < P10, Apgar score < 7 after 5 minutes, perinatal mortality, intrauterine growth restriction)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered frequency of asthma exacerbations and annualized asthma exacerbation rate as critical outcome measures for decision making; and pregnancy and neonatal complications (gestational hypertension, (pre-)eclampsia, HELLP-syndrom, gestational diabetes, congenital malformations, preterm birth, birth weight < P10, Apgar score < 7 after 5 minutes, perinatal mortality, intrauterine growth restriction) as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group did not define a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1960 until the 7th of October 2020. All duplicates were removed. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 9 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews/meta-analyses and observational (case-control and cohort) studies investigating ICS/formoterol combination therapy compared to treatment with SABA alone in pregnant women with asthma and reporting relevant outcome measures.

Results

None of the studies met the PICO-criteria based on title and abstract screening (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cossette, B., Forget, A., Beauchesne, M. F., Rey, É., Lemière, C., Larivée, P., ... & Blais, L. (2013). Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*, 68(8), 724-730.
- Cossette, B., Beauchesne, M. F., Forget, A., Lemière, C., Larivée, P., Rey, É., & Blais, L. (2014). Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(5), 459-464.
- Lin, J., Zhou, X., Wang, C., Liu, C., Cai, S., & Huang, M. (2018). Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy (SMART) and the evolution of asthma management within the GINA guidelines. *Expert review of respiratory medicine*, 12(3), 191–202
- Patel, R., Naqvi, S. A., Griffiths, C., & Bloom, C. I. (2020). Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. *BMJ open respiratory research*, 7(1), e000756.
- Powell, H., Murphy, V. E., Taylor, D. R., Hensley, M. J., McCaffery, K., Giles, W., ... & Gibson, P. G. (2011). Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 378(9795), 983-990.
- Rogliani, P., Ritondo, B. L., Ora, J., Cazzola, M., & Calzetta, L. (2020). SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis. *The European respiratory journal*, 56(3), 2000625.
- Silverman, M., Sheffer, A., Diaz, P. V., Lindmark, B., Radner, F., Broddene, M., ... & START Investigators Group. (2005). Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 95(6), 566-570.
- Wickstrøm, J., Dam, N., Malmberg, I., Hansen, B. B., & Lange, P. (2009). Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy in Denmark—Cost-effectiveness analysis based on five randomised controlled trials. *The clinical respiratory journal*, 3(3), 169-180.

Astmamedicatie tijdens borstvoeding

Uitgangsvraag

Kan een vrouw tijdens borstvoeding veilig astmamedicatie blijven gebruiken?

Aanbeveling

Bespreek met de vrouw dat er (op basis van huidige beperkte kennis) geen grote risico's voor het kind zijn door minimale overgang van inhalatiemedicatie en biologicals in borstvoeding.

Handhaaf de bestaande astmamedicatie wanneer een vrouw met astma, die borstvoeding wil geven, goed is ingesteld.

Inhalatiecorticosteroiden, β 2-sympathicomimetica (zowel kort als langwerkend), parasymphatholytica (zowel kort als langwerkend), systemische corticosteroiden en leukotriënenreceptorantagonisten (montelukast) kunnen op basis van de huidige beschikbare gegevens tijdens borstvoeding gecontinueerd worden.

Omalizumab (anti-IgE) is de enige biological waarvan op dit moment beperkte gegevens over borstvoeding beschikbaar zijn en deze kan waarschijnlijk veilig worden gecontinueerd tijdens borstvoeding. Op basis van deze beperkte gegevens kan de werkgroep geen eenduidig advies geven over het gebruik van overige biologicals tijdens de borstvoeding.

Kies voor middelen met veel ervaring wanneer astmamedicatie tijdens het geven van borstvoeding moet worden gestart of gewijzigd.

1^e keus SABA: salbutamol/terbutaline.

1^e keus LABA: formoterol/salmeterol.

1^e keus ICS: beclometason, budesonide, fluticason.

1^e keus SAMA: ipratropium.

1^e keus LAMA: tiotropium.

1^e keus biologicals: geen advies.

1^e keus systemische corticosteroiden: predniso(lo)n.

1^e keus LTRA: montelukast.

Raadpleeg de beschikbare actuele informatie over geneesmiddelgebruik tijdens borstvoeding: Teratologie Informatie Service www.Lareb.nl en Drugs and Lactation Database (LactMed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>) wanneer er vragen zijn over specifieke middelen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden die de zoekvraag beantwoordt. De aanbeveling berust op 'expert opinion' van de werkgroep.

Het gebruik van de meeste in Nederland beschikbare inhalatiemedicatie tijdens het geven van borstvoeding wordt als veilig beschouwd op basis van de lage biologische beschikbaarheid en gebruikservaring. De opname vanuit het maagdarmkanaal is laag waardoor voor zover bekend slechts hele kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht zouden kunnen komen. Op basis van de gegevens uit de Drugs and Lactation Database (LactMed), de Teratologie Informatie Service (www.lareb.nl) en jarenlange ervaring met inhalatiemedicatie zijn nadelige effecten op de zuigeling niet te verwachten (Teratologie Informatie Service www.Lareb.nl en Drugs and Lactation Database (LactMed)).

LactMed is een Amerikaanse database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>) die informatie bevat over geneesmiddelen waarmee vrouwen die borstvoeding geven in aanraking kunnen komen, inclusief data over concentraties in borstvoeding en bloedspiegels bij het kind en de mogelijk schadelijke effecten voor het kind. De data is gebaseerd op wetenschappelijke literatuur, gereviewd door een *peer review panel*.

1. Kortwerkende β 2-sympathicomimetica (SABA) tijdens lactatie:

Salbutamol en terbutaline inhalaties kunnen veilig worden gebruikt tijdens de borstvoeding (www.lareb.nl).

Langwerkende β 2-sympathicomimetica (LABA) tijdens lactatie:

LABA kunnen gebruikt worden tijdens lactatie, met een voorkeur voor formoterol en salmeterol.

(www.lareb.nl). Omdat er geen gedocumenteerde ervaring is met vilanterol geeft de werkgroep hierover geen advies.

2. Inhalatiecorticosteroiden (ICS) tijdens lactatie:

De inhalatiepreparaten met beclometason, budesonide, ciclesonide en fluticason kunnen veilig worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode. De opname vanuit het maagdarmkanaal is heel laag. Nadelige effecten bij de zuigeling zijn niet waarschijnlijk (www.lareb.nl, LactMed).

3. Parasympatholytica (ipratropium) tijdens lactatie:

Ipratropium kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding (www.lareb.nl). De ervaring met het gebruik van ipratropium wijst niet op nadelige effecten bij de zuigeling. De plasmaspiegels van ipratropium bij de moeder zijn laag door de lage systemische belasting. Daarnaast is de opname vanuit het maagdarmkanaal van het kind laag. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen worden geen nadelige effecten bij het kind verwacht.

4. Overige inhalatie-parasympatholytica tijdens lactatie:

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van acclidinium, glycopyrronium, tiotropium en umeclidinium tijdens de borstvoeding. De plasmaspiegels bij de moeder na inhalatie zijn laag door de lage biologische beschikbaarheid en het hoge verdelingsvolume (www.lareb.nl). Hierdoor zal er niet veel in de borstvoeding komen. Daarnaast is de opname vanuit het maagdarmkanaal van het kind laag. Op basis van deze farmacokinetische eigenschappen worden geen nadelige effecten bij het kind verwacht en kan gebruik gemaakt worden van een langwerkend inhalatieparasympatholyticum als dit tijdens een behandeling nodig is (www.lareb.nl).

5. Biologicals (anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4) tijdens lactatie:

Een relatief nieuwe categorie medicatie voor de behandeling van ernstig astma zijn de biologicals. Monoklonale antilichamen zijn grote eiwitmoleculen en gaan waarschijnlijk slechts in hele kleine

hoeveelheden over in de moedermelk. Bovendien worden deze grote moleculen waarschijnlijk in het maagdarmkanaal van de zuigeling geïnactiverd. Van omalizumab zijn beperkte gegevens beschikbaar in de vorm van enkele case reports. Er worden geen nadelige effecten gezien op de kinderen. Op basis van deze gegevens wordt het gebruik van omalizumab veilig geacht (www.lareb.nl, LactMed, Farmacotherapeutisch Kompas).

Voor reslizumab, mepolizumab, benralizumab en dupilumab zijn geen gebruiksdata tijdens borstvoeding beschikbaar. Hoewel de ERS/TANZ Taskforce aangeeft dat gebruik overwogen kan worden als conventionele therapieën niet toereikend zijn, is de werkgroep van mening dat op basis van de huidige gegevens geen advies gegeven kan worden over gebruik tijdens lactatie.

6. Systemische corticosteroiden tijdens lactatie:

Wanneer systemische corticosteroiden geïndiceerd zijn, gaat de voorkeur uit naar prednison of prednisolon (www.lareb.nl). Prednisolon gaat slechts in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinddosis bij doseringen tot 80 mg per dag bedraagt 1 tot 5%. Nadelige effecten op de zuigeling zijn niet gemeld, ook niet na eenmalige of kortdurende toediening van hogere doseringen. Wanneer predniso(lo)n over een langere periode moet worden gebruikt, kan worden overwogen om na inname 3 tot 4 uur te wachten met voeden (www.lareb.nl).

De ERS/TSANZ Task Force geeft ook als aanvullend advies dat de borstvoeding na inname van een hoge dosis 3-4 uur moet worden uitgesteld maar dus wel gecontinueerd kan worden (Middleton, 2020). Omdat er geen gedocumenteerde ervaring beschikbaar is rondom lange gebruiksduur en definities van hogere doseringen ontbreken geeft de werkgroep hierover geen advies.

7. Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA, montelukast) tijdens lactatie:

Hoewel de ervaring met montelukast tijdens borstvoeding nog beperkt is, gaat het weinig over in de borstvoeding (Datta, 2017). Het Teratologie Centrum geeft aan dat montelukast veilig gebruikt kan worden. (www.lareb.nl)

8. Antihistaminica tijdens lactatie:

Tijdens het geven van borstvoeding kunnen orale antihistaminica gebruikt worden. Hierbij hebben loratadine (1^e keus) en cetirizine de voorkeur (Lareb en ERS/TSANZ, Middleton, 2020). In de praktijk worden desloratadine (de werkzame metaboliet van loratadine) en levocetirizine (de werkzame (R)-enantiomeer van cetirizine) ook toegepast tijdens borstvoeding. De werkgroep is van mening dat dit een veilige keus is. Herhaald gebruik van antihistaminica die versuffend (bijv. clemastine/ hydroxyzine) zijn moet vermeden worden (www.lareb.nl).

9. Nasale steroïden tijdens lactatie:

Nasale corticosteroiden kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens borstvoeding. Hetzelfde geldt voor nasale antihistaminica en het combinatiepreparaat (fluticason + azelastine) mits kortdurend gebruikt omdat data van langdurig gebruik van nasale antihistaminica niet beschikbaar zijn (www.lareb.nl).

10. Immunotherapie (SLIT-SCIT) tijdens lactatie:

Het is niet bekend of allergeenextracten voor immunotherapie veilig gebruikt kunnen worden tijdens de borstvoeding. Er is geen ervaring vastgelegd. Er zijn geen nadelige effecten op de zuigeling gemeld, en deze

zijn onwaarschijnlijk (www.lareb.nl). De ERS/STANZ task force vermeldt dat het gebruik van immunotherapie waarschijnlijk veilig is tijdens borstvoeding (Middleton, 2020).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Vrouwen met astma die borstvoeding geven, willen de best mogelijke zorg voor hun pasgeboren kind. Borstvoeding moet veilig zijn, ook als de moeder medicatie moet gebruiken. Twijfel over veiligheid van medicatie kan ervoor zorgen dat een zuigeling borstvoeding onthouden wordt.

Kosten (middelenbeslag)

Bij het geven van borstvoeding gaan we uit van gezondheidswinst voor de zuigeling door mogelijk een lager risico op het ontwikkelen van luchtwegklachten en/of allergie. Daarnaast mogelijke kostenbesparingen door lager zorggebruik. Borstvoeding heeft ook gezondheidswinst voor de moeder in de vorm van een mogelijk lager risico op diabetes, reuma en een hoge bloeddruk (Buijssen, 2015; Harvey, 2020).

Harvey (2020) vond een associatie tussen borstvoeding gegeven door een moeder met astma gedurende meer dan 6 maanden en een risicoverlaging van de zuigeling op het ontwikkelen van luchtweg-gerelateerde klachten/problemen met een relatieve risico reductie van 0.54 (95%CI, 0.30-0.96) op wheezing op de leeftijd van 6 maanden. Bovendien was het geven van borstvoeding gedurende 4 tot 6 maanden geassocieerd met een lager risico op zorggebruik ten opzichte van geen borstvoeding met een afname in spoedeisende hulp bezoeken (RR 0.29; 95% CI, 0.10-0.86) en ziekenhuisopnames (RR 0.24; 95% CI, 0.06-0.95) (Harvey, 2020). Ander onderzoek liet echter zien dat bij oudere kinderen het beschermende effect op astma en atopie niet aantoonbaar was, wat doet vermoeden dat het beschermende effect van borstvoeding bestaat uit het uitstellen van luchtweg gerelateerde klachten (Sears, 2002).

Rationale

Dat borstvoeding voordelen heeft, is bekend zowel voor het kind als voor de moeder. Dat van de huidige astmamedicatie niet eenduidig bekend is of deze veilig gebruikt kan worden tijdens borstvoeding betekent niet dat borstvoeding direct afgewezen moet worden. Bovendien mag het geven van borstvoeding niet automatisch het staken van de behandeling van de moeder tot gevolg hebben. Wanneer een vrouw met astma goed is ingesteld op haar astmamedicatie en borstvoeding wil geven, kan op basis van de hierboven beschreven informatie de meeste medicatie veilig gecontinueerd worden. De eventuele invloed van de (inhalatie)medicatie op de zuigeling is naar verwachting klein. De aanstaande moeder moet hierover voorlichting ontvangen. Wanneer bijstellen van de therapie noodzakelijk is, heeft het de voorkeur om voor medicatie te kiezen waarmee de meeste ervaring is opgedaan.

Onderbouwing

Achtergrond

De World Health Organisation (WHO) adviseert het geven van borstvoeding gedurende tenminste 6 maanden na de geboorte voor een optimale groei, ontwikkeling en gezondheid van het kind (Buijssen, 2015). De multidisciplinaire richtlijn Borstvoeding (uit 2014) hanteert dit advies als uitgangspunt. Echter, voor vrouwen in de lactatieperiode die astma hebben kan de onzekerheid over het veilig gebruik van astmamedicatie leiden tot angst voor ongewenste effecten op het pasgeboren kind en tot het kiezen tussen geen astmamedicatie gebruiken en borstvoeding geven of wel medicatie gebruiken en flesvoeding geven.

Het eerste is onwenselijk voor de moeder en het tweede heeft niet de voorkeur voor het pasgeboren kind. Wetenschappelijke onderbouwing om tot juiste keuzes te komen is wenselijk. In deze module heeft de werkgroep zich beperkt tot het effect van astmamedicatie op het kind bij borstvoeding. Klachten van astma bij de moeder dienen derhalve conform de NHG standaard behandeld te worden, rekening houdend met mogelijke effecten op het kind zoals hier beschreven.

Conclusies

- GRADE	<p>No conclusions could be drawn about the occurrence of side effects of asthma medications in children of breastfeeding women with asthma, excretion of asthma medication in mother's milk and drug (metabolite) concentration in mother's milk, due to the absence of relevant comparative studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria.

Level of evidence of the literature

Due to the absence of relevant studies, the level of evidence for the outcome measures 'neonatal side effects of asthma medication used by breastfeeding women with asthma', 'excretion of asthma medication in mother's milk' and 'drug (metabolite) concentration in mother's milk' could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Does exposure to asthma medication during lactation lead to an increased risk of side-effects of this medication in children of women with asthma?

P: (patients) breastfeeding mothers with asthma

I: (intervention) asthma medications (short-acting β 2-agonists, long-acting β 2 agonists, inhaled corticosteroids, systemic corticosteroids, intranasal corticosteroids, parasympatholytics (tiotropium, ipratropium), biologicals (anti-IGE, anti-IL5, anti-IL4R), monteluklast, leukotriene receptor antagonists, antihistamines, sublingual or subcutaneous immunotherapy)

C: (control) no asthma medications during breastfeeding (discontinuation)

O: (outcomes) neonatal side effects of asthma medication used by breastfeeding women with asthma, excretion of asthma medication in mother's milk, drug (metabolite) concentration in mother's milk

Relevant outcome measures

The guideline development group considered neonatal side effects of asthma medication used by breastfeeding women with asthma as critical outcome measures for decision making; and excretion of asthma medication in mother's milk and drug metabolite concentration in mother's milk as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group did not define a minimal clinically important difference.

Search and select

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 1960 until the 10th of August 2020. All duplicates were removed. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

The systematic literature search returned 135 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomised controlled trials (RCT's) and comparative observational (case-control and cohort) studies, investigating the occurrence of side-effects of asthma medications in children of breastfeeding women with asthma. Initially, 2 studies were included based on title and abstract screening. After reading the full text none of the studies were included in the analysis of literature, because they did not fulfill the PICO-criteria (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Buijssen, M., Jajou, R., Van Kessel, F., & Vonk Noordegraaf-Schouten, M. Health effects of breastfeeding: Systematic literature review. RIVM report 2015-0043, 2015.
- Datta P, Rewers-Felkins K, Baker T, Hale TW. Transfer of Montelukast into Human Milk During Lactation. *Breastfeed Med*. 2017 Jan/Feb;12:54-57. doi: 10.1089/bfm.2016.0162. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002678.
- Drugs and Lactation Database (LactMed):
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> geraadpleegd op 25-11-2020
- Harvey SM, Murphy VE, Gibson PG, Collison A, Robinson P, Sly PD, Mattes J, Jensen ME. Maternal asthma, breastfeeding, and respiratory outcomes in the first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jul;55(7):1690-1696. doi: 10.1002/ppul.24756. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32250063.
- Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, MacKillop L, Button BM, Coleman C, Johnson B, Albrechtsen C, Edenborough F, Rigau D, Gibson PG, Backer V. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J*. 2020 Feb 6;55(2):1901208. doi: 10.1183/13993003.01208-2019. PMID: 31699837.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002 Sep 21;360(9337):901-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11025-7. PMID: 12354471.
- Teratologie Informatie Service: www.Lareb.nl [geraadpleegd op 25-11-2020].

De gevolgen van ongecontroleerd astma op neonatale uitkomsten

Uitgangsvraag

Wat zijn de gevolgen van ongecontroleerd astma tijdens zwangerschap op het kind?

Aanbeveling

Wees bedacht op mogelijke negatieve uitkomsten bij het kind als gevolg van ongecontroleerd astma tijdens de zwangerschap en streef naar een goed gecontroleerd astma bij de zwangere om negatieve neonatale uitkomsten en de kans op ontwikkeling van astma bij het kind te reduceren.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de huidige beperkte evidence is er geen goede uitspraak te doen over de gevolgen van ongecontroleerde astma tijdens zwangerschap op het kind in vergelijking met gecontroleerd astma. Neonatale uitkomsten waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. De bewijskracht hiervoor is beoordeeld als zeer laag, waardoor geen richting kan worden gegeven aan de besluitvorming.

Overwegingen bij uitkomstmaten 'neonatale uitkomsten (vroeggeboorte, klein voor zwangerschapsduur, geboortegewicht, spontane abortus, doodgeboorte, opname op de neonatale intensive care unit, congenitale afwijkingen)'

Voor de cruciale uitkomstmaten 'vroeggeboorte' en 'klein voor zwangerschapsduur' zijn er 3 studies gevonden. Samenvattend werd in de studie van Bakhireva (2008) het effect van zwangeren met een gecontroleerd astma en ongecontroleerd astma op vroeggeboorte en foetale groei vergeleken. Er werd alleen in het eerste trimester een klinisch significant verschil in het nadeel van zwangeren met een ongecontroleerd astma op vroeggeboorte gevonden. Tevens was het absolute risico op vroeggeboorte onder de opgenomen zwangeren met astma hoger. In het derde trimester was er een significant nadelig effect op 'te klein voor de zwangerschapsduur' bij zwangeren met een ongecontroleerd astma. De studie van Yland (2020) laat ook een klinisch relevant verschil zien in een verhoogde kans op vroeggeboorte bij een zwangere met een ongecontroleerd astma. Dit wordt nogmaals bevestigd in de studie van Robijn (2020) waarbij zwangeren met meerdere exacerbaties een verhoogde kans hadden op vroeggeboorte van het kind. Ook werd er een verhoogde kans op 'te klein voor de zwangerschapsduur' gezien in deze groep. Dit risico was ook aanwezig in de groep zwangeren met matig tot ernstig astma die tijdens de zwangerschap een exacerbatie doormaakten. De studie van Robijn (2020) is de enige studie die heeft gekeken naar het geboortegewicht. Zowel bij zwangeren met 1 en/of meerdere exacerbaties, als bij zwangeren met matig tot ernstig astma met 1 exacerbatie werd een lager geboortegewicht bij het kind gezien. Voor de uitkomstmaten spontane abortus, doodgeboorte, opname op de neonatale intensive care unit en congenitale afwijkingen worden in de studie van Yand (2020) geen verhoogd risico gezien bij een zwangere met een ongecontroleerd astma.

Overwegingen bij uitkomstmaat 'risico op ontwikkeling astma bij het kind' en uitkomstmaat 'risico op langere termijneffecten bij het kind'

Voor de belangrijke uitkomstmaten 'risico op ontwikkeling astma bij het kind' en 'risico op langere termijneffecten bij het kind' zijn geen studies gevonden die aan de PICO voldeden waardoor bewijskracht ontbreekt.

Aanvullende literatuur naar neonatale uitkomstmaten, risico op ontwikkeling van astma en lange termijneffecten bij het kind bij ongecontroleerd astma

Alhoewel er op basis van de PICO voor de systematische literatuuranalyse (vergelijking uitkomsten tussen zwangere vrouwen met goed gecontroleerd t.o.v. zwangere vrouwen met ongecontroleerd astma) maar 3 studies werden gevonden die aan de PICO-criteria voldeden, zijn er wel diverse observationele studies gepubliceerd waarin het effect van ongecontroleerde astma op neonatale uitkomstmaten wordt vergeleken met een gezonde controlegroep bestaande uit vrouwen zonder astma. De gegevens uit deze studies zijn weergegeven in Tabel 3 (zie onder Evidence tabellen).

Samenvattend laten al deze studies nadelige effecten op neonatale uitkomsten zien in zwangeren met ongecontroleerd astma ten opzichte van een gezonde controlegroep. Zo wordt in de systematische review van Murphy (2011) met observationele studies een 46% verhoogd risico gezien op laag geboortegewicht bij zwangeren met astma t.o.v. de gezonde controlegroep (Murphy, 2011). Dit wordt enkele jaren later nogmaals bevestigd in een tweetal observationele cohortstudies (Rejno, 2014; Rejno, 2018). Verder heeft een zwangere met een astma-exacerbatie tijdens de zwangerschap meer kans op een kind met een lager geboortegewicht en te klein voor de zwangerschapsduur (Robijn, 2020; Murphy, 2006 (systematic review)). Dit risico neemt toe wanneer er sprake is van meerdere exacerbaties. Belangrijk is te vermelden dat er een significante reductie van bovengenoemde risico's werd gevonden bij 'actief behandeld' en goed gecontroleerd astma tijdens de zwangerschap (Schatz, 1995; Murphy, 2011).

Het risico op de ontwikkeling van astma bij het kind (zowel vroeg 0-3 jaar, tussen 0-6 jaar en laat 4-6 jaar) is hoger bij een zwangere met astma t.o.v. de gezonde controlegroep in een observationele studie van Liu (2018). Uiteraard heeft dit ook te maken met een erfelijkheidsfactor. Astma wordt vaak gezien binnen een familie en bij ongeveer de helft wordt astma veroorzaakt door genetische gevoeligheid (Palmer, 2000; Duffy, 1990).

Ook bij een ongecontroleerd astma is dit risico verhoogd (Liu, 2018). Dit wordt nogmaals bevestigd in een secundaire analyse van een randomized controlled trial waarin kinderen van zwangeren met astma een verhoogd risico laten zien op het ontwikkelen van astma tot de leeftijd van 3 jaar. Dit risico neemt toe als er sprake is van ongecontroleerd astma bij de moeder (Mirzakhani, 2019).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Zorgen met betrekking tot potentieel schadelijke effecten van medicatie op de foetus resulteert vaak in een inadequate behandeling van astma tijdens de zwangerschap. Echter de risico's van een ongecontroleerd astma bij de zwangere worden vaak onderschat door zowel de zwangere zelf als de behandelaar. Dit kan leiden tot minder goede neonatale uitkomsten. Meer en sterker wetenschappelijk bewijs over de effecten van ongecontroleerd astma op neonatale uitkomsten zou positief kunnen bijdragen aan het besef van zowel de zorgverlener als de patiënt dat goede astmacontrole tijdens de zwangerschap altijd moet worden nagestreefd. Mogelijk kan dit bijdragen aan het voorkomen danwel het reduceren van risico's op complicaties tijdens de zwangerschap en astma bij de nakomelingen.

Kosten (middelenbeslag)

De hogere zorgkosten en zorggebruik die gerelateerd zijn aan een ongecontroleerd astma, zouden een extra motivatie moeten zijn om een zwangere met astma zo adequaat mogelijk te behandelen. Dit wordt onderbouwd met eerder onderzoek naar ongecontroleerd astma en zorggebruik bij niet zwangere patiënten (Bahadori, 2009). Na een adequate astma assessment, educatie van de patiënt en het instellen op de juiste behandeling zag men een reductie in zorggebruik en dientengevolge lagere zorgkosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een ongecontroleerd astma is gerelateerd aan meer zorggebruik en hogere zorgkosten. Een ongecontroleerd astma bij een zwangere patiënte zal naar verwachting dezelfde nadelige gevolgen met zich meebrengen en kan daarnaast nog negatieve gevolgen hebben voor de gezondheid van nakomelingen en toekomstige generaties. Derhalve is te verdedigen om juist bij een zwangere patiënt met ongecontroleerd astma een adequate astma assessment te verrichten, monitoring te doen en aandacht te hebben voor educatie van de patiënt om zo een gecontroleerd astma te bereiken.

Rationale

Ondanks het gebrek aan harde *evidence* door het ontbreken aan RCT's over de neonatale uitkomsten bij een ongecontroleerd astma t.o.v. een gecontroleerd astma bij zwangere vrouwen met astma, is de werkgroep van mening dat er aandacht moet zijn voor goede astmacontrole tijdens de zwangerschap. In de eerste plaats omdat er in de groep zwangeren met ongecontroleerd astma t.o.v. de groep met gecontroleerd astma nadelige effecten op neonatale uitkomsten worden gevonden. Echter berust deze conclusie op 3 studies. Wanneer dit effect nader wordt bekeken in een subgroep van zwangeren met astma en frequente exacerbaties en/of ziekenhuisopnames, een uiting van ongecontroleerd astma, dan neemt het risico op nadelige neonatale uitkomsten toe (zie Tabel 3 onder Evidence tabellen; Abdullah 2020).

Alhoewel deze resultaten vaak zijn gebaseerd op een retrospectieve analyse van longitudinale cohortstudies en registers, zijn de grote aantallen geïncludeerde zwangere vrouwen met astma (bijv. 58.524 vrouwen met astma (103.424 zwangerschappen) in de studie van Abdullah, 2020), en de lange periode (tussen 1975 en 2020) waarover consistente bevindingen worden gerapporteerd (Murphy 2011), een reden om de bevindingen op te waarderen.

In de tweede plaats zijn er aanwijzingen dat er in vergelijking met de gezonde controlegroep een vergroot risico is op de ontwikkeling van astma bij het kind bij zwangeren met astma. Dit heeft deels ook te maken met de erfelijkheidsfactor. Wanneer er binnen deze groep gekeken wordt naar een subgroep van patiënten met ongecontroleerd astma dan neemt dit risico toe. Daarnaast zijn er op basis van indirect bewijs wel aanwijzingen voor reductie op de kans op astma bij het kind, als het astma goed gecontroleerd is. Tenslotte is het niet te verwachten dat er in de nabije toekomst upgradering van evidence kan plaatsvinden o.b.v. nieuwe gerandomiseerde trials bij zwangere vrouwen met astma. Dit komt door de ethische bezwaren bij het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek bij zwangere vrouwen. Wel is er steeds meer aandacht voor het realiseren van ethisch verantwoorde inclusie van zwangere vrouwen met gedeelde verantwoordelijkheid van zorgprofessionals, METC leden, onderzoekers, methodologen, sponsors en regelgevers (PREGMETHICs studie ZonMw). Dit wordt verder uitgebreider toegelicht in de bijlage kennishiaten en onderzoek (<https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/priority-medicines-ouderen/ethically-sound-inclusion-of-pregnant-women-in-medical-research-pregmethics-study/resultaten/>).

Onderbouwing

Achtergrond

Er zijn aanwijzingen dat niet goed gecontroleerd astma en longaanvallen bij astma tijdens de zwangerschap geassocieerd zijn met neonatale complicaties. Ook lijkt ongecontroleerd astma tijdens de zwangerschap geassocieerd met astma bij het nageslacht. Het is van belang om inzicht te krijgen in zowel de neonatale complicaties als het risico op ontwikkelen van astma bij het kind door ongecontroleerd astma tijdens de zwangerschap, omdat adequate behandeling en een goed gecontroleerd astma tijdens de zwangerschap waarschijnlijk kunnen bijdragen aan een reductie van deze risico's.

Conclusies

<p>Very low GRADE</p>	<p>Preterm birth</p> <p>The evidence is very uncertain about the association between poorly controlled asthma/asthma exacerbations during pregnancy and preterm birth, compared to well-controlled asthma/no exacerbations.</p> <p><i>Sources: Bakhireva, 2008; Yland, 2020; Robijn, 2020</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>Small for gestational age</p> <p>The evidence is very uncertain about the association between poorly controlled asthma/asthma exacerbations during pregnancy with being small for gestational age, compared to well-controlled asthma/no exacerbations.</p> <p><i>Sources: Bakhireva, 2008; Yland, 2020; Robijn, 2020</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>Birth weight (reduced, low, increased)</p> <p>The evidence is very uncertain about the association between poorly controlled asthma/asthma exacerbations during pregnancy and reduced or low birth weight, compared to well-controlled asthma/no exacerbations.</p> <p><i>Sources: Robijn, 2020</i></p>

<p>Very low GRADE</p>	<p>Spontaneous abortion</p> <p>The evidence is very uncertain about the association between poorly controlled asthma/asthma exacerbations during pregnancy and spontaneous abortion, compared to well-controlled asthma/no exacerbations.</p> <p><i>Sources: Yland, 2020</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>Stillbirth</p> <p>The evidence is very uncertain about the association between poorly controlled asthma/asthma exacerbations during pregnancy and stillbirth, compared to well-controlled asthma/no exacerbations.</p> <p><i>Sources: Yland, 2020</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>NICU admission</p> <p>The evidence is very uncertain about the association between poorly controlled asthma/asthma exacerbations during pregnancy and NICU admission, compared to well-controlled asthma/no exacerbations.</p> <p><i>Sources: Yland, 2020</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>Major congenital malformations</p> <p>The evidence is very uncertain about the association between poorly controlled asthma/asthma exacerbations during pregnancy and major congenital malformations, compared to well-controlled asthma/no exacerbations.</p> <p><i>Sources: Yland, 2020</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Risk of asthma development in the offspring</p> <p>No conclusions could be drawn about the effect of well-controlled or poorly controlled asthma on the outcome measure 'risk of asthma development in the offspring', because it was not reported in the included studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

- GRADE	<p>Long term effects in the offspring</p> <p>No conclusions could be drawn about the effect of well-controlled or poorly controlled asthma on the outcome measure 'long-term effects in the offspring', because it was not reported in the included studies.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Bakhireva (2008) conducted a prospective cohort study evaluating the effect of maternal asthma on preterm delivery and fetal growth. Included were pregnant women with physician-diagnosed asthma. Women had to be at least 18 years old, be in their first part of pregnancy (mean gestational age at enrollment was 13 weeks). In total 719 pregnant women with asthma were included (mean age, 31.4±5.4 years). Structured maternal interviews were conducted at enrollment, at the 26th and 32nd gestational weeks, and within 4 to 6 weeks after delivery and included information on maternal demographic and lifestyle characteristics, medication use, asthma control, and neonatal complications. Asthmatic women were asked at each interview to categorize their symptoms during the previous 2-week period using a (non-validated) 5-point scale. The scale is based on asthma symptoms and their interference with daily activities and sleep. Asthma control was categorized as adequate if no symptoms occurred or symptoms did not interfere with sleep or activity (score, 0–1), fair if symptoms occasionally interfered with sleep or activity (score, 2), and poor if symptoms frequently or constantly interfered with sleep or activity (score, 3–4).

Yland (2020) performed a cohort study within the IBM Health MarketScan Commercial Claims and Encounters Database (2011-2015) and the Medicaid Analytic eXtract (MAX) database (2000-2014). These are databases of commercial and public insurance plans. Pregnancies of women aged 12-55 years were identified in the database on the basis of International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) and current procedural terminology (CPT) codes. Ectopic pregnancies, molar pregnancies and those with unclassified delivery were excluded. Asthma was identified by diagnosis and treatment codes in the databases; asthma severity was based on dispensed medications, and asthma control was based on short-acting β -agonist dispensations and exacerbations. Perinatal outcomes were also identified using algorithms based on ICD-9 and CPT codes. The relative risks of stillbirth, spontaneous abortion, preterm birth (delivery before 37 weeks gestation), small for gestational age (SGA, birth weight below the 10th percentile for sex and gestational age), neonatal intensive care unit (NICU) admission (within 30 days of birth) and congenital malformations (within 90 days after birth) were estimated, comparing pregnancies with different asthma status (based on asthma severity and asthma control). Also a comparison was made with pregnant women without asthma. In this analysis of literature only comparison between women with well-controlled and poorly controlled asthma will be presented.

Asthma severity was classified according to the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: asthma diagnosis without treatment (step 0); only short-acting β -agonists (SABA) (step 1); low-dose inhaled corticosteroids (ICS) or leukotriene receptor antagonists (LTRA) or low-dose theophylline (step 2); low-dose ICS in combination with long-acting β -agonists (LABA), low-dose ICS plus LTRA or plus low-dose theophylline, or medium-high-dose ICS (step 3); medium-high-dose ICS in combination with LABA or high-

dose ICS alone plus LTRA or plus low-dose theophylline (step 4); and step 4 plus additional therapy with tiotropium, anti-IgE, or low-dose oral corticosteroids (step 5). Yland (2020) categorized asthma severity as mild (GINA steps 0, 1, 2), moderate (GINA step 3) and severe (GINA steps 4, 5).

Asthma control was defined by the use of asthma medications and presence of asthma exacerbations (asthma-related emergency department visit; asthma-related hospitalization or use of oral corticosteroids ≥ 20 mg prednisone equivalents for 3-28 days). Poor asthma control was defined as 5 or more SABA prescriptions dispensed or 1 or more asthma exacerbations within an ascertainment period. Severe uncontrolled asthma was defined as having both poorly controlled and severe asthma (GINA steps 4 and 5) over 9-month periods during baseline and early pregnancy.

Yland (2020) identified 29,882 pregnant women with asthma in the MarketScan database and 160,638 pregnant women with asthma in Medicaid Analytic eXtract database. There were 22,747 pregnant women with well-controlled asthma and 7,135 pregnant women with poorly controlled asthma in the MarketScan database, and 102,385 pregnant women with well-controlled asthma and 58,280 pregnant women with poorly controlled asthma in the MAX database. In the MarketScan database, the majority of women had mild asthma ($n=20,491$), moderate and severe asthma was determined in 4,162 and 5,229 pregnant women, respectively. In the MAX database, there were relatively many women with severe asthma ($n=43,948$), compared to the number of women with moderate ($n=20,208$) and mild asthma ($n=96,482$).

Robijn (2020) conducted a population-based cohort study in the Swedish Medical Birth Register (2006-2013) to investigate the association of asthma exacerbations with perinatal outcomes. Asthma was defined in the database based on ICD-10 codes for asthma diagnoses and hospitalizations related to asthma, and using ATC codes for dispensed asthma medication 12-24 months before and during pregnancy.

The pre-pregnancy asthma treatment regime was used as a proxy for severity of asthma. Asthma exacerbations were defined as unplanned emergency department visits for asthma or a short course of oral corticosteroids for asthma during pregnancy. Adjusted odds ratios (aOR) were estimated for the associations between asthma exacerbations during pregnancy and the following neonatal outcomes: SGA (defined as the mean gestational age minus 2 standard deviations), preterm birth (<37 weeks of gestation) and birthweight (low birthweight (≤ 2499 g), reduced birthweight (2500–2999 g), normal birthweight (3000–3999 g) and increased birthweight (≥ 4000 g)). The analysis was stratified by preconception treatment regime (including prescriptions for asthma medication within 24 months before pregnancy) and was adjusted for maternal age, BMI, parity, self-reported smoking, education level, country of birth and maternal health problems (Robijn, 2020). Study subjects were placed into 5 groups based on prescriptions for asthma medication: no prescriptions, prescriptions for short-acting β -agonists (SABA) only (“mild asthma”), ICS monotherapy (“mild asthma”), ICS/long-acting β -agonist (LABA) combination therapy (“moderate–severe asthma”), and other combinations of asthma medications (Robijn, 2020). These groups corresponded with treatment steps 1 to 4 of the GINA guidelines during the study period (2006–2013).

A total of 33,829 singleton pregnancies (in 27,081 mothers with asthma) were included, with asthma exacerbations (1,703 asthma exacerbation episodes) occurring in 1,430 of the pregnancies. Multiple exacerbations occurred in 192 pregnancies.

Results

The results are presented by outcome measure. Forrest plots of outcome measures presented in the studies by Robijn (2020) and Yland (2020) are shown in Figure 3.1. and Figure 3.2.

Preterm birth (critical outcome)

Bakhireva (2008) found that the absolute risk of pre-term birth in the adequate asthma control group was 6.3% and 11.4% in the fair to poor asthma control group in the first part of pregnancy, resulting in an unadjusted odds ratio (OR) of 1.90 (95% CI: 1.11 to 3.25). After adjusting for maternal age, body mass index, gravidity, parity, socioeconomic status, smoking in pregnancy, and ethnicity the OR was 1.93 (95% CI: 1.10 to 3.40). This is a clinically relevant difference.

The absolute risk of pre-term birth in the adequate asthma control group was 8.3% and 6.7% in the fair to poor asthma control group at 26 gestational weeks, resulting in an unadjusted OR of 0.81 (95% CI: 0.43 to 1.53). This difference is not clinically relevant or statistically significant. No adjusted effect measure was reported.

The absolute risk of pre-term birth in the adequate asthma control group was 7.9% and 5.7% in the fair to poor asthma control group at 32 gestational weeks, resulting in an unadjusted OR of 0.70 (95% CI: 0.35 to 1.42). This difference is clinically relevant, but not statistically significant. No adjusted effect measure was reported.

Finally, the absolute risk of pre-term birth in hospitalized group was 16.4% and 7.6% in non-hospitalized group during pregnancy, resulting in an unadjusted OR of 2.38 (95% CI 1.14 to 4.98). After adjusting for maternal age, body mass index, gravidity, parity, socioeconomic status, smoking in pregnancy, and ethnicity the OR was 2.29 (95% CI 1.06 to 4.94). This is a clinically relevant difference.

Yland (2020) found that the adjusted relative risk (RR) of preterm birth in the MarketScan database was 1.27 (95%CI: 1.06 to 1.53) in well-controlled vs. poorly controlled asthma (see Evidence tables for confounders used for adjustment in all models). In the MAX database, the adjusted RR for preterm birth in well-controlled vs. poorly controlled asthma was 1.40 (95% CI: 1.32 to 1.48). This is a clinically relevant difference.

Robijn (2020) reported no association between asthma exacerbations and preterm birth, compared to no exacerbations: aOR 1.00 (95% CI: 0.79 to 1.28). This difference is not clinically relevant.

However, in women with multiple exacerbations aOR was 1.38 (95% CI: 0.78 to 2.43), compared to no exacerbations (Robijn, 2020). This is a clinically relevant, but not statistically significant difference.

Women treated with ICS/LABA ("moderate-severe asthma" group) with exacerbations during pregnancy were also at increased risk of preterm birth (aOR 1.28 (95% CI: 0.92–1.79) (Robijn, 2020). This is a clinically relevant, but not statistically significant difference.

Small for gestational age (SGA) (critical outcome)

Bakhireva (2008) found that the absolute risk of SGA in the adequate asthma control group was 5.9% and 5.5% in the fair to poor asthma control group in the first part of pregnancy, resulting in an unadjusted OR of 0.95 (95% CI: 0.50 to 1.81). This difference was not clinically relevant or statistically significant. No adjusted effect measure was reported.

The absolute risk of SGA in the adequate asthma control group was 5.2% and 5.8% in the fair to poor asthma control group at 26 gestational weeks, resulting in an unadjusted OR of 1.17 (95% CI: 0.57 to 2.38). This difference was not clinically relevant. No adjusted effect measure was reported.

The absolute risk of SGA in the adequate asthma control group was 6.3% and 4.7% in the fair to poor asthma control group at 32 gestational weeks, resulting in an unadjusted OR of 0.72 (95% CI: 0.34 to 1.57). This difference is clinically relevant. No adjusted effect measure was reported.

Finally, the absolute risk of SGA in hospitalized group was 6.6% and 5.7% in non-hospitalized group during pregnancy, resulting in an unadjusted OR of 1.18 (95% CI: 0.41 to 3.42). This difference is not clinically relevant. No adjusted effect measure was reported.

Yland (2020) found that adjusted RR for SGA in well-controlled vs. poorly controlled asthma in the MarketScan database was 0.96 (95% CI: 0.66 to 1.39). In the MAX database the adjusted RR for SGA was 1.15 (95% CI 1.03 to 1.29). This difference is not clinically relevant.

Robijn (2020) found that multiple asthma exacerbations increased the odds of infants being born SGA (aOR 2.58 (95% CI: 1.38 to 4.82)). This is a clinically relevant difference.

Robijn (2020) also found an increased odds of having an SGA-infant in women in the ICS/LABA-treated group ("moderate/severe" asthma), who experienced an asthma exacerbation during pregnancy (aOR 1.74 (95% CI: 1.18 to 2.57)). This is a clinically relevant difference.

Birth weight (critical outcome)

Robijn (2020) reported that maternal asthma exacerbations were associated with reduced birthweight (aOR 1.45, 95% CI 1.24 to 1.70), compared to no exacerbations. Both one exacerbation and multiple asthma exacerbations increased the odds of reduced birthweight (aOR 1.39 (95% CI 1.17 to 1.65) and aOR 1.89 (95% CI: 1.24 to 2.86), respectively). This is a clinically important difference.

Multiple exacerbations increased the odds of babies being born with a low birth weight (aOR 1.43, 95% CI: 0.69 to 2.96). This is a clinically important difference, but it was not statistically significant.

Robijn (2020) also showed that asthma exacerbations during pregnancy were associated with reduced weight in infants of women on a single treatment regime (SABA only; 'mild asthma'), compared to no exacerbations: aOR 1.72 (95% CI: 0.99 to 3.00). This is a clinically relevant difference.

In the ICS/LABA treated group ("moderate/severe" asthma), asthma exacerbations during pregnancy increased the odds of having an infant with reduced birth weight (aOR 1.65 (95% CI: 1.29 to 2.24) and a low birth weight (aOR 1.54 (95% CI 1.05 to 2.24)), compared to no exacerbations. This is a clinically relevant difference.

Spontaneous abortion (critical outcome)

Yland (2020) reported that adjusted RR for spontaneous abortion was 1.03 (95% CI: 0.97 to 1.09) in the MarketScan database, and 0.97 (95% CI: 0.94 to 1.00) in the MAX database, comparing pregnant women with well-controlled and poorly controlled asthma. This difference is not clinically relevant.

Stillbirth (critical outcome)

Yland (2020) found that the adjusted RR for stillbirth was 1.14 (95% CI: 0.78 to 1.66) in the MarketScan database and 0.98 (95% CI: 0.88 to 1.10) in the MAX database, comparing pregnant women with well-controlled and poorly controlled asthma. This difference is not clinically relevant.

NICU admission (critical outcome)

In the study by Yland (2020), the authors note that increased risk of NICU admissions in the study is likely mediated through prematurity, because 60% of infants admitted to the NICU were born preterm. The adjusted RR for NICU admission was 1.23 (95% CI: 1.01 to 1.49) in the MarketScan database and 1.26 (95% CI: 0.16 to 1.36) in the MAX database, comparing pregnant women with well-controlled and poorly controlled asthma. This difference is (borderline) clinically relevant (for the MarketScan data).

Major congenital malformations (critical outcome)

Yland (2020) defined major congenital malformations as a structural abnormality with surgical, medical, or cosmetic importance. The analysis of major congenital malformations in children of women with well-controlled vs. poorly controlled asthma was adjusted for multiple confounders, including teratogen use and diseases known to increase the risk of congenital malformations (see Evidence tables for confounders used for adjustment in all models). The adjusted RR for major congenital malformations in the MarketScan database was 1.20 (95% CI: 0.84 to 1.70), and in the MAX database it was 1.08 (95% CI: 0.97-1.19). This difference is not clinically relevant or statistically significant.

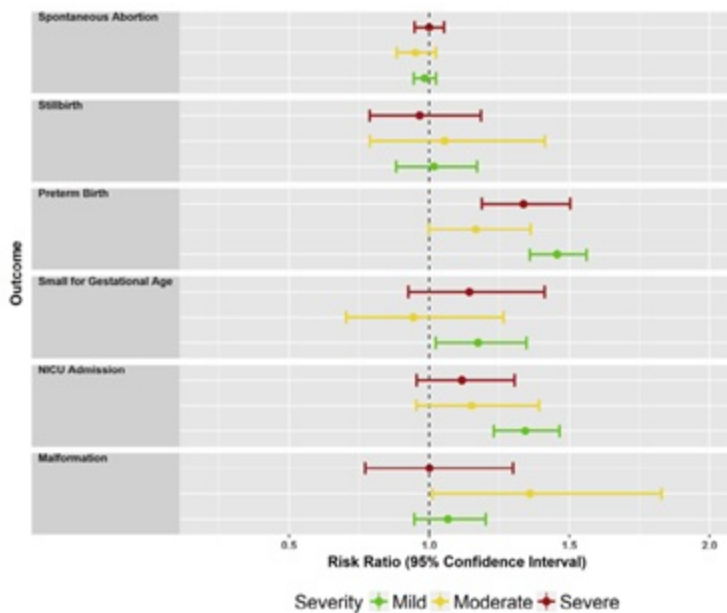
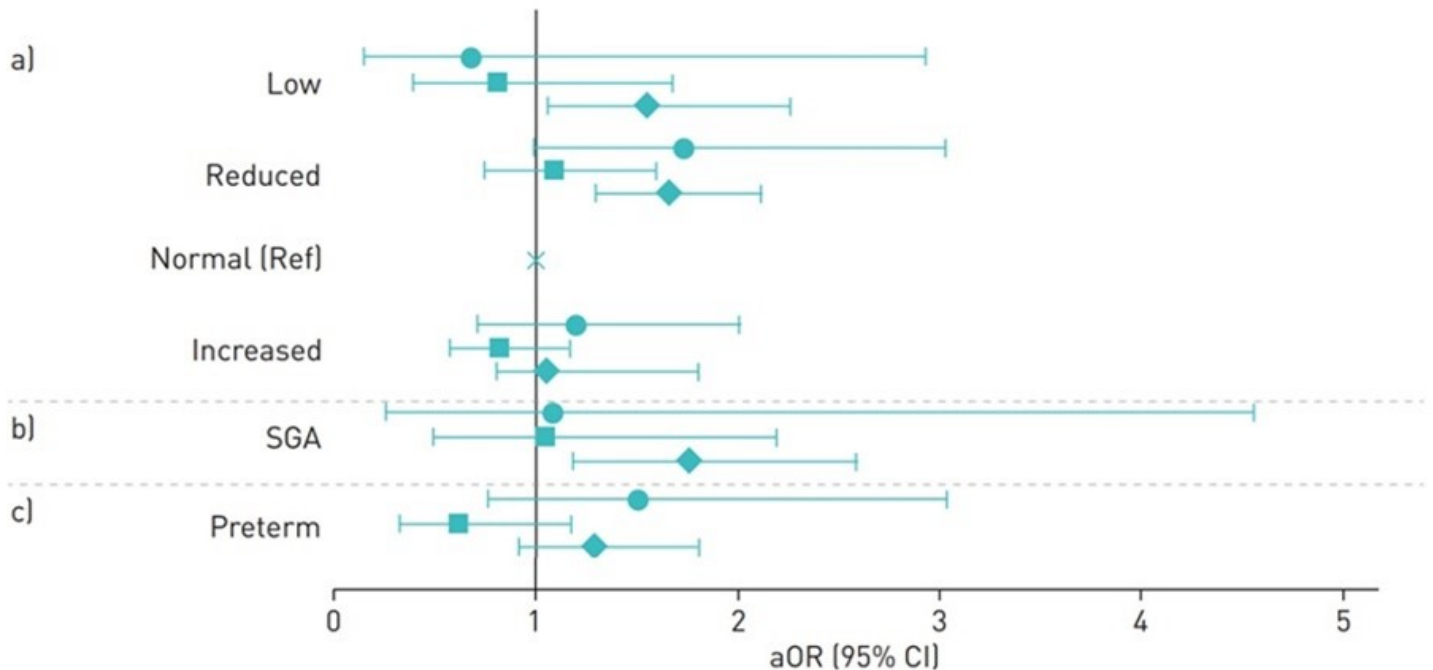


Figure 3.1. RRs and 95% CI's comparing pregnancies with poorly controlled asthma with those with well-controlled asthma, stratified by asthma severity (mild, moderate, severe). Results in the combined data from the MarketScan and MAX databases (Yland, 2020).



Figuur 3.2. Odds ratios for association between maternal exacerbations and perinatal outcomes among pregnant women with asthma, stratified by pre-pregnancy asthma treatment (circles: SABA only; squares: ICS monotherapy/other; diamonds: ICS/LABA). a) Birthweight categories (low ≤ 2499 g, reduced 2500–2999 g, normal 3000–3999 g, increased ≥ 4000 g); b) small for gestational age (SGA); c) preterm delivery. SABA, short-acting- β 2-agonists; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting- β -agonist; aOR: adjusted odds ratio (Robijn, 2020).

Risk of asthma development in the offspring (important outcome)

None of the included studies assessed the association of controlled vs. uncontrolled asthma during pregnancy with the risk of asthma development in the offspring.

Long-term effects in the offspring (important outcome)

None of the included studies assessed the association of controlled vs. uncontrolled asthma during pregnancy with long-term effects in the offspring.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for observational studies starts low. The quality of evidence regarding the outcome measures 'preterm birth', 'small for gestational age', 'stillbirth', 'spontaneous abortion', 'major congenital malformations', 'NICU admission', and 'birth weight' was downgraded to a 'very low' level, because of the risk of bias (unclear how loss to follow-up was treated in Bakhireva (2008); possible misclassification of the exposure and outcome in database analysis by Yland (2020) and Robijn (2020)).

The level of evidence for the outcome measures 'risk of asthma development in the offspring' and 'long-term effects in the offspring' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are the consequences of uncontrolled asthma during pregnancy on the offspring?

P (patients)1: Pregnant women with uncontrolled asthma

P (patients)2: Pregnant women with controlled asthma

I (intervention): -

C (control): -

O (outcome measures): Neonatal outcomes (preterm birth, small for gestational age, stillbirth, spontaneous abortion, neonatal intensive care unit (NICU) admission, major congenital malformations, birth weight), risk of asthma development in the offspring, long-term effects in the offspring

Relevant outcome measures

The guideline development group considered neonatal outcomes (preterm birth, small for gestational age, stillbirth, spontaneous abortion, neonatal intensive care unit (NICU) admission, major congenital malformations, birth weight) as critical outcome measures for decision making; and asthma development in the offspring and long-term effects in the offspring as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. Definition of uncontrolled/poorly controlled asthma was based on Global Initiative for Asthma (GINA) treatment guidelines.

The working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR <0.8 or >1.25) and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1 January 2000 until 14 October 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 891 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCT) and observational studies, which answered the PICO. Studies were initially selected based on title and abstract screening. 27 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 24 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 3 studies were included. Additionally, 6 studies that were identified by the systematic search but did not directly answer the PICO-question were used as indirect evidence to support the recommendations. These studies were deemed relevant to answer the clinical question by the working group and were summarized in **Table 3a.1**.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature (Bakhireva, 2008; Yland, 2020; Robijn, 2020). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abdullah K, Zhu J, Gershon A, Dell S, To T. Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2020 Feb 12;55(2):1901335. doi: 10.1183/13993003.01335-2019. PMID: 31772000.
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*, 9(1), 1-16.
- Bakhireva, L. N., Schatz, M., Jones, K. L., Chambers, C. D., & Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. (2008). Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 101(2), 137-143
- Duffy, D. L., Martin, N. G., Battistutta, D., Hopper, J. L., & Mathews, J. D. (1990). Genetics of Asthma and Hay Fever in Australian Twins1-3. *Am rev respir Dis*, 142, 1351-1358.
- Liu, X., Agerbo, E., Schlünssen, V., Wright, R. J., Li, J., & Munk-Olsen, T. (2018). Maternal asthma severity and control during pregnancy and risk of offspring asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(3), 886892.e3.
- Mirzakhani, H., Carey, V. J., Zeiger, R., Bacharier, L. B., O'connor, G. T., Schatz, M. X., ... & Litonjua, A. A. (2019). Impact of parental asthma, prenatal maternal asthma control, and vitamin D status on risk of asthma and recurrent wheeze in 3-year-old children. *Clinical & Experimental Allergy*, 49(4), 419-429.
- Murphy, V. E., Clifton, V. L., & Gibson, P. G. (2006). Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*, 61(2), 169-176.
- Murphy, V. E., Namazy, J. A., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J., & Gibson, P. G. (2011). A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(11), 1314-1323.
- Palmer, L. J., Burton, P. R., Faux, J. A., James, A. L., William Musk, A., & Cookson, W. O. (2000). Independent inheritance of serum immunoglobulin E concentrations and airway responsiveness. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(6), 1836-1843.
- PREGMETHICs studie, ZonMw:
<https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/priority-medicines-ouderen/ethically-sound-inclusion-of-pregnant-women-in-medical-research-pregmethics-study/> [geraadpleegd op 02-05-2022]
- Rejnö, G., Lundholm, C., Gong, T., Larsson, K., Saltvedt, S., & Almqvist, C. (2014). Asthma during pregnancy in a population-based study-pregnancy complications and adverse perinatal outcomes. *PloS one*, 9(8), e104755.
- Rejnö, G., Lundholm, C., Larsson, K., Larsson, H., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., ... & Almqvist, C. (2018). Adverse pregnancy outcomes in asthmatic women: a population-based family design study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(3), 916-922.
- Robijn, A. L., Brew, B. K., Jensen, M. E., Rejnö, G., Lundholm, C., Murphy, V. E., & Almqvist, C. (2020). Effect of maternal asthma exacerbations on perinatal outcomes: a population-based study. *ERJ open research*, 6(4).
- Yland JJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Brill G, Schatz MX, Wurst KE, Hernández-Díaz S. Perinatal Outcomes Associated with Maternal Asthma and Its Severity and Control During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):1928-1937.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.016. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981730.

Voorspellers van negatieve uitkomsten

Uitgangsvraag

Welke factoren bij zwangeren met astma voorspellen bij aanvang van de zwangerschap neonatale complicaties en/of maternale astma-gerelateerde complicaties of maternale zwangerschapsgerelateerde complicaties?

Aanbeveling

Identificeer bij elke zwangere met astma of een vrouw met astma en actieve kinderwens de mogelijke risicofactoren voor ongecontroleerd astma tijdens de zwangerschap en negatieve zwangerschapsuitkomsten.

Besteed zo vroeg mogelijk in de zwangerschap of bij voorkeur voorafgaand aan de zwangerschap aandacht aan het optimaliseren, verbeteren of elimineren van deze risicofactoren.

Laat de volgende risicofactoren als **leidend** meewegen bij een inschatting van het risico op complicaties bij zwangeren met astma:

1) onvoldoende astmacontrole (*Asthma Control Questionnaire score, ACQ(6) ≥ 1.5*)¹;

2) matig en/of ernstig astma:

- > 1 exacerbatie met systemische corticosteroïden en/of ziekenhuisopname in voorafgaande jaar, of
- FEV1 < 80% van voorspeld, of
- gebruik van stap 4 NHG/ stap 5 GINA astmamedicatie en hoger², of
- behandeling astma in de 2e lijn.

Laat de volgende factoren als **ondersteunend** meewegen bij het inschatten van het risico op complicaties bij zwangeren met astma:

1) patiëntgerelateerde factoren:

- leeftijd ≥ 35 jaar;
- persisterend roken;
- obesitas (BMI > 30);
- angst/ depressieve stoornis.

2) zwangerschapsgerelateerde factoren:

- eerdere zwangerschap (multipariteit);
- meervoudige zwangerschap.

3) astmagerelateerde factoren:

- overmatig SABA gebruik³;

- therapieontrouw;
- non-atopisch astma;
- onvoldoende astmacontrole bij een eerdere zwangerschap.

¹Conform de terminologie in de NHG standaard Astma bij volwassenen.

²stap 4 astmamedicatie (NHG): intermediaire tot (tijdelijk) hogere dosis ICS + LABA of hogere dosis ICS (zonder LABA);

stap 5 astmamedicatie (GINA): 1) voor ICS-formoterol 'zo nodig': add-on LAMA ± anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL4R, overweeg hoge dosering ICS-formoterol; 2) voor kortwerkende β 2 - agonisten 'zo-nodig': add-on LAMA ± anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL4R, overweeg hoge dosering ICS -LABA.

³Definities van overmatig SABA gebruik:

1. Volgens de GINA: >2 canisters/year (ongeveer 200 doses per canister) = 1 inhalatie per dag.
2. Volgens de NHG: gebruik van 'zo nodig'-medicatie > 2x/week, ook als dit gebeurt ter preventie van inspanningsklachten bij frequente sporters, wijst op onvoldoende astmacontrole.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de huidige zeer beperkte literatuur is er geen goede uitspraak te doen over welke patiëntgerelateerde prognostische factoren bij aanvang van de zwangerschap, maternale astma-gerelateerde complicaties, maternale zwangerschapsgerelateerde complicaties, of neonatale complicaties kunnen voorspellen bij vrouwen met astma. De meeste studies uit de systematische search werden geëxcludeerd, omdat er geen rekening werd gehouden met potentiële confounders, waardoor onduidelijk is of het alleen de bewuste voorspellende factor is die verantwoordelijk is voor de gevonden uitkomsten. Neonatale uitkomsten (vroeggeboorte, SGA en LGA) waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. De bewijskracht hiervoor is beoordeeld als zeer laag, waardoor geen richting kan worden geven aan de besluitvorming. De bewijskracht voor de overige uitkomstmaten (zwangerschaps- en baringscomplicaties, astma exacerbaties en astmacontrole) kon niet worden beoordeeld, omdat de geïncludeerde studie deze niet heeft onderzocht. Alhoewel er op basis van de PICO maar één studie aan de zoekcriteria voldeed, heeft de werkgroep zich voor deze overwegingen gebaseerd op expert opinion, ondersteund door extrapolatie van gegevens uit o.a. studies onder niet-zwangeren met astma die richting kunnen geven voor in de praktijk.

Overwegingen bij overige relevante literatuur

Aanvullende literatuur naar negatieve zwangerschapsuitkomsten is opgenomen in Tabel 3 (zie onder Evidence tabellen). Gebaseerd op deze studies en de meta-analyse van observationele studies door Robijn (2022) zijn er een aantal voorspellende factoren geïdentificeerd die mogelijk kunnen bijdragen aan negatieve zwangerschap gerelateerde uitkomsten voor zowel moeder als kind. Met name een combinatie van risicofactoren is relevant. Bij slechts één risicofactor kan overwogen worden om verdere follow-up via de verloskundige te laten plaatsvinden, met uitzondering van de risicofactor ACQ (6) \geq 1,5.

De meest belangrijke voorspellers van slechte uitkomsten lijken de factoren die ook buiten de zwangerschap goed onderzocht zijn als risicofactoren voor slechte astmacontrole en exacerbaties (GINA, 2021; BTS/SIGN,

2019). Dit zijn: slechte symptoom controle (ACQ/ACT), een exacerbatie in het voorafgaande jaar, overmatig SABA gebruik, actief of passief roken, en therapieontrouw (Robijn, 2021).

Andere factoren die mogelijk voorspellend zijn voor het risico op een exacerbatie tijdens de zwangerschap zijn o.a. obesitas en een verminderde longfunctie. Zo lijkt een lagere FEV1 tijdens zwangerschap geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op zwangerschaps- hypertensie bij vrouwen met astma (Schatz, 2006).

Ook ernstig en moeilijk behandelbaar astma bij aanvang van de zwangerschap en instabiel astma gedurende een eerdere zwangerschap lijken risicofactoren voor exacerbaties tijdens de zwangerschap (Schatz, 2006; Ali, 2013; Xu, 2021). De gehanteerde definities voor ernstig astma in de diverse studies zijn echter niet consistent. In de meeste studies wordt het onderscheid tussen 'mild', 'moderate' en 'severe' astma gemaakt op basis van de hoeveelheid en dosis astmamedicatie die nodig is om het astma onder controle te houden.

Aangezien exacerbaties tijdens de zwangerschap zijn geassocieerd met slechte zwangerschapsuitkomsten, zoals een laag geboortegewicht (zie module '*neonatale uitkomsten ongecontroleerd astma*') (Xu, 2021), is het waarschijnlijk dat bovengenoemde factoren indirect ook bijdragen aan negatieve zwangerschapsuitkomsten. Dit is echter onvoldoende onderzocht. Er ontbreken goede vergelijkende studies of grote cohortstudies met een predictiemodel.

Therapieontrouw komt veel voor tijdens de zwangerschap, o.a. vanwege angst voor teratogene effecten (zie ook module '*veiligheid astmamedicatie*') en is sterk geassocieerd met exacerbaties tijdens de zwangerschap (Robijn, 2021). Ook sociaal-economische factoren kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op exacerbaties tijdens de zwangerschap en negatieve uitkomsten (Caroll, 2005). Wellicht zijn er ook bepaalde fenotypische karakteristieken van astma zoals *late-onset* (Grosso, 2018) van non-atopisch astma (Turkeltaub, 2017; Stenius-Aerniala, 1988), die geassocieerd zijn met een slechtere astmacontrole tijdens de zwangerschap. Dit is echter beperkt onderzocht in kleine groepen met onduidelijke of verouderde definities van astma en exacerbaties. Tenslotte zijn er in recente studies in tegenstelling tot de hierboven besproken studie van Thuot (2013) steeds meer aanwijzingen voor obesitas ($BMI \geq 30$) als risicofactor voor exacerbaties tijdens de zwangerschap en slechte zwangerschapsuitkomsten (Murphy, 2017; Das, 2021). Gezien de forse toename van obesitas in Nederland en zo dus ook onder zwangere vrouwen of vrouwen met een kindwens is dit een belangrijk probleem. Overigens is obesitas ook een onafhankelijke risicofactor (los van astma) op slechte zwangerschapsuitkomsten (richtlijn 'zwangerschap bij obesitas', NVOG 2009).

Een meta-analyse door Robijn (2022) liet zien dat astma-exacerbaties tijdens de zwangerschap zijn geassocieerd met de volgende risicofactoren: leeftijd van de moeder ≥ 35 jaar (relatief risico, RR 1.27; 95% BI 1.06–1.52), obesitas (RR 1.25, 95% BI 1.15–1.37), roken (RR 1.35, 95% BI 1.04–1.75), Afro-Americaanse afkomst (RR 1.62; 95% BI 1.52-1.73), multipariteit (RR 1.31; 95% BI 1.01-1.68), depressie/angststoornis (RR 1.42; 95% BI 1.27-1.59), matig-ernstig astma (RR 3.44; 95% BI 2.03-5.83, versus licht astma) en ernstig astma (RR 2.70; 95% BI 1.85-3.95, versus licht-matig astma). Veel van deze risicofactoren maken ook onderdeel uit van de 'treatable traits' (ofwel behandelbare kenmerken) bij astma (Agusti, 2016; Robijn, 2022). Aangezien dit concept steeds vaker tijdens reguliere astma- zorg wordt toegepast, zal dit hopelijk automatisch leiden tot bijbehorende interventies.

Een aantal van de genoemde factoren, zoals overgewicht en roken, horen ook aan bod te komen bij tijdens het pre-conceptioneel consult (zie module '*preconceptioneel advies*') met als ultiem doel om slechte zwangerschapsuitkomsten te voorkomen door hier tijdig op te interveniëren.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is voor een zwangere vrouw met astma relevant om de juiste zorg op de juiste plek te ontvangen. Door het identificeren van mogelijke risicofactoren voor een ongecontroleerd astma tijdens de zwangerschap of negatieve zwangerschap gerelateerde uitkomsten, kan er samen met de patiënt een geïndividualiseerd behandelplan worden opgesteld en patiënte zo nodig gericht worden verwezen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanbevelingen in deze module zijn specifiek toegespitst op de zwangere vrouw met astma, maar maken reeds onderdeel uit van standaard astma zorg volgens de daarvoor geldende richtlijnen (NHG, NVALT Richtlijn ernstig astma). Implementatie van de adviezen uit deze module lijkt daarom haalbaar.

Kosten (middelenbeslag)

De kosteneffectiviteit van de zorg voor zwangere vrouwen met astma is nog onvoldoende onderzocht. Het lijkt niet doelmatig om alle zwangere vrouwen met astma intensief te monitoren. Voor een subgroep van zwangere vrouwen met risicofactoren voor negatieve zwangerschapsuitkomsten lijkt het zinvol om tijdens de zwangerschap intensiever te monitoren of patiënt bijvoorbeeld te verwijzen naar de 2^e lijn. De extra kosten van deze interventies wegen mogelijk op tegen de kosten van de (lange termijn-) gevolgen van negatieve zwangerschapsuitkomsten, zoals astma exacerbaties en opnames tijdens de zwangerschap en laaggeboortegewicht. De overwegingen en aanbevelingen uit deze module (en de module organisatie van zorg) kunnen helpen om de zorg voor zwangere vrouwen met astma doelmatig en kosteneffectief in te richten.

Rationale

Het beloop van astma tijdens de zwangerschap is zeer variabel en vaak onvoorspelbaar. Het lijkt niet nodig en niet kosteneffectief om elke zwangere vrouw met astma intensief te monitoren. Maar wellicht is er een subgroep van zwangere vrouwen met astma die wel baat heeft bij bijvoorbeeld intensieve monitoring of verwijzing naar de 2^e lijn.

De werkgroep is van mening dat het identificeren van deze risicogroep kan bijdragen aan doelmatige zorg en wellicht preventie van negatieve zwangerschapsuitkomsten. Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag bij deze module heeft de werkgroep zowel gekeken naar negatieve astma-gerelateerde uitkomsten tijdens de zwangerschap (astmacontrole en astma exacerbaties) als naar negatieve zwangerschap gerelateerde uitkomsten (maternale en neonatale complicaties). De werkgroep heeft zich primair gericht op mogelijke voorspellende factoren bij aanvang van de zwangerschap (baseline). Hiervoor is gekozen omdat het wenselijk is om zo vroeg mogelijk tijdens of vóór de zwangerschap vrouwen te identificeren met een verhoogd risico op slechte uitkomsten. Omdat er slechts één onderzoek aan de PICO-vraag voldeed, heeft de werkgroep de aanbevelingen geformuleerd o.b.v. expert opinion, ondersteund door de literatuuranalyse en extrapolatie van gegevens uit studies die niet direct pasten bij de geformuleerde zoekvraag.

Onderbouwing

Achtergrond

Op dit moment wordt algemeen geadviseerd (GINA) om alle zwangere vrouwen met astma tijdens de zwangerschap intensiever te monitoren voor astma dan niet-zwangere vrouwen met astma. Ter bevordering van doelmatigheid en in het kader van zinnige zorg en beheersing van de kosten zou het helpen om negatief

voorspellende factoren te identificeren voor de subgroep van zwangeren met astma met het hoogste risico op slechte uitkomsten. In dit kader dienen deze voorspellende factoren zo eenvoudig mogelijk meetbaar te zijn, ter ondersteuning van brede inzetbaarheid.

Conclusies

<p>Very low GRADE</p>	<p>Small for gestational age The evidence is very uncertain about the association of body mass index at the onset of pregnancy in women with asthma with the risk of having a small for-gestational age baby.</p> <p><i>Sources: Thuot, 2013</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>Large for gestational age The evidence is very uncertain about the association of body mass index at the onset of pregnancy in women with asthma with the risk of having a large for gestational age baby.</p> <p><i>Sources: Thuot, 2013</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>Preterm birth The evidence is very uncertain about the association of body mass index at the onset of pregnancy in women with asthma with the risk of preterm birth.</p> <p><i>Sources: Thuot, 2013</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Asthma exacerbations No conclusions could be drawn about the association of patient factors at the onset of pregnancy with asthma exacerbations during pregnancy, because it was not reported in the included study.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Asthma control No conclusions could be drawn about the association of patient factors at the onset of pregnancy with asthma control during pregnancy, because it was not reported in the included study.</p> <p><i>Sources: -</i></p>

<p>- GRADE</p>	<p>Maternal (pregnancy and delivery) complications</p> <p>No conclusions could be drawn about the association of patient factors at the onset of pregnancy with maternal (pregnancy and delivery) complications in women with asthma, because it was not reported in the included study.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of the study

Thuot (2013) conducted a prospective cohort study investigating the combined effect of maternal asthma and obesity on perinatal outcomes. The study was based on a sub-cohort of a retrospective cohort of pregnancies in women with asthma. The original cohort included 13,007 singleton pregnancies from 9,925 asthmatic women who delivered between 1990 and 2002. That cohort was formed by the linkage of three administrative databases in Quebec, Canada. The study included pregnant women at the beginning of pregnancy who were covered by an RAMQ drug insurance plan for at least one year before and during pregnancy. Women were considered to have had asthma if they filled at least one prescription for an asthma medication and had at least one diagnosis of asthma (International Classification of Diseases, Ninth Revision codes 493, except 493.2) two years before or during pregnancy. In total 1,386,719 pregnant women with asthma were included in the subcohort used for this study (11% underweight, 53% normal weight, 20% overweight and 17% obese women before their pregnancy). Women were categorized using their pre-pregnancy body mass index. Underweight, overweight and obese women were compared with normal weight women. The primary outcome was the birth of a small-for gestational-age infant, defined as a birth weight below the 10th percentile for gestational age and sex. Secondary outcomes were large-for-gestational age infants (defined as birth weight >90th percentile for gestational age) and preterm birth (defined as <37 weeks' gestation).

Results

Neonatal outcomes

Small for gestational age

Thuot (2013) found that the absolute risk of a small for gestational age baby was 35/149 (23.5%) in the underweight group, 32/273 (11.7%) in the overweight group, and 19/225 (8.4%) in the obese group. After adjusting for maternal age at the beginning of pregnancy, nulliparity, maternal weight gain during pregnancy, low birth weight infant before the current delivery and maternal cigarette smoking during pregnancy, the adjusted odds ratio (OR) for 'small for gestational age' was 1.3 (95% CI: 0.8 to 2.0) in the underweight group, 0.9 (95% CI: 0.6 to 1.4) in the overweight group and 0.6 (95% CI: 0.4 to 1.0) in the obese group, in comparison to the normal weight group.

Large for gestational age

Thuot (2013) found that the absolute risk of a large for gestational age baby was 35/159 (2.7%) in the underweight group, 14/273 (5.1%) in the overweight group, and 22/225 (9.8%) in the obese group. After adjusting for maternal age at the beginning of pregnancy, nulliparity, maternal weight gain during pregnancy, low birth weight infant before the current delivery and maternal cigarette smoking during pregnancy the adjusted OR for 'large for gestational age' was 0.5 (95% CI: 0.2 to 1.5) in the underweight group, 0.7 (95% CI: 0.3 to 1.2) in the overweight group and 1.2 (95% CI: 0.7 to 2.1) in the obese group, in comparison to the

normal weight group.

Preterm birth

Thuot (2013) found that the absolute risk of preterm birth was 14/149 (9.4%) in the underweight group, 18/273 (6.6%) in the overweight group, and 21/225 (9.3%) in the obese group. After adjusting for maternal age at the beginning of pregnancy, nulliparity, maternal weight gain during pregnancy, low birth weight infant before the current delivery and maternal cigarette smoking during pregnancy the adjusted OR for preterm birth was 0.7 (95% CI: 0.4 to 1.2) in the underweight group, 0.6 (95% CI: 0.3 to 1.1) in the overweight group and 0.7 (95% CI: 0.4 to 1.2) in the obese group, in comparison to the normal weight group.

Asthma exacerbations and asthma control during pregnancy

No studies assessed the association of patient factors present at the onset of pregnancy and the risk of asthma exacerbations in pregnant women with asthma.

Maternal (pregnancy and delivery) complications

No studies assessed the association of patient factors present at the onset of pregnancy and the risk of maternal (pregnancy and delivery) complications in pregnant women with asthma.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for observational studies starts 'low'. The quality of evidence regarding the outcome measures 'neonatal outcomes (small for gestational age, large for gestational age, preterm birth)', was downgraded to 'very low' because of serious imprecision (only one study assessed these outcome measures) and risk of bias (it is unclear how loss to follow-up was treated in the included study). The level of evidence for the outcomes 'maternal (pregnancy and delivery) complications', 'asthma exacerbations during pregnancy' and 'asthma control during pregnancy' could not be assessed due to the absence of relevant studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What patient factors present in women with asthma at the onset of pregnancy predict maternal asthma-related and pregnancy-related complications and neonatal outcomes?

P (patients): pregnant women with asthma

I (intervention): presence of predictive factors at the onset of pregnancy

(asthma-related factors: inflammatory biomarkers, such as fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and blood eosinophilia, asthma exacerbations in the previous year, asthma control (Asthma Control Questionnaire (ACQ) score), asthma severity, lung function;

obstetric factors: pregnancy complications in a previous pregnancy;

patient characteristics: atopy, obesity, smoking, compliance with asthma therapy)

C (control): absence of predictive factors

O (outcome measures): asthma exacerbations during pregnancy, asthma control during pregnancy, maternal (pregnancy and delivery) complications, neonatal outcomes

Relevant outcome measures

The guideline development group considered neonatal outcomes, asthma exacerbations and asthma control during pregnancy as critical outcome measures for decision making; and maternal (pregnancy and delivery) complications as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group did not define a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 01 January 2000 until 20 October 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1570 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies that answered the PICO-question. Studies were initially selected based on title and abstract screening. 63 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 62 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 1 study was included in the analysis of literature. Additionally, 6 studies that were identified by the systematic search but did not directly answer the PICO-question were used as indirect evidence to support the recommendations. These studies were deemed relevant to answer the clinical question by the working group and were summarized in **Table 3b.1**. Furthermore, a meta-analysis performed and published after the literature search date (Robijn, 2022) was identified with the snowball method and was used for writing Considerations for this module.

Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- Agusti, A., Bel, E., Thomas, M., Vogelmeier, C., Brusselle, G., Holgate, S., ... & Pavord, I. D. (2016). Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *European Respiratory Journal*, 47(2), 410-419.
- Ali, Z., Nilas, L., & Ulrik, C. S. (2018). Determinants of low risk of asthma exacerbation during pregnancy. *Clinical & Experimental Allergy*, 48(1), 23-28.
- Ali, Z., & Ulrik, C. S. (2013). Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy. *Journal of asthma and allergy*, 6, 53.
- Blais, L., Kettani, F. Z., & Forget, A. (2013). Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Human Reproduction*, 28(4), 908-915.
- Carroll, K. N., Griffin, M. R., Gebretsadik, T., Shintani, A., Mitchel, E., & Hartert, T. V. (2005). Racial differences in asthma morbidity during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 106(1), 6672.
- Das, J., Andrews, C., Flenady, V., & Clifton, V. L. (2021). Maternal asthma during pregnancy and extremes of body mass index increase the risk of perinatal mortality: a retrospective cohort study. *Journal of Asthma*, (just-accepted), 1-10.
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021:

<https://ginasthma.org/gina-reports/> (geraadpleegd op 01-01-2022)

Grzeskowiak, L. E., Smith, B., Roy, A., Dekker, G. A., & Clifton, V. L. (2016). Patterns, predictors and outcomes of asthma control and exacerbations during pregnancy: a prospective cohort study. ERJ open research, 2(1).

Grosso, A., Locatelli, F., Gini, E., Albicini, F., Tirelli, C., Cerveri, I., & Corsico, A. G. (2018). The course of asthma during pregnancy in a recent, multicasecontrol study on respiratory health. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 14(1), 1-5.

Health Improvement Scotland (2019). BTS/SIGN British Guideline for the management of asthma. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/> (geraadpleegd op 01-01-2022)

Murphy, V. E., Jensen, M. E., Powell, H., & Gibson, P. G. (2017). Influence of maternal body mass index and macrophage activation on asthma exacerbations in pregnancy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 5(4), 981-987.

NHG-standaard Astma bij volwassenen:

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen> (geraadpleegd op 01-01-2022)

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek_en_behandeling_van_ernstig_astma/startpagina_-_ernstig_astma.html (geraadpleegd op 01-01-2022)

Richtlijn Zwangerschap bij obesitas:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/zwangerschap_bij_obesitas/zwangerschap_bij_obesitas_-_startpagina.html (geraadpleegd op 01-01-2022)

Robijn, A. L., Barker, D., Gibson, P. G., Giles, W. B., Clifton, V. L., Mattes, J., ... & Murphy, V. E. (2021). Factors Associated with Nonadherence to Inhaled Corticosteroids for Asthma During Pregnancy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 9(3), 1242-1252.

Robijn, A. L., Bokern, M. P., Jensen, M. E., Barker, D., Baines, K. J., & Murphy, V. E. (2022). Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. European Respiratory Review, 31(164).

Schatz, M., Dombrowski, M. P., Wise, R., Momirova, V., Landon, M., Mabie, W., ... & National Heart, Lung, and Blood Institute. (2006). Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. American journal of obstetrics and gynecology, 194(1), 120-126.

Stenius-Aarniala, B., Piirilä, P., & Teramo, K. (1988). Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. Thorax, 43(1), 1218

Thuot, M., Coursol, M. A., Nguyen, S., Lacasse-Guay, V., Beauchesne, M. F., Fillion, A., ... & Blais, L. (2013). Impact of obesity on perinatal outcomes among asthmatic women. Canadian respiratory journal, 20(5), 345-350.

Turkeltaub, P. C., Cheon, J., Friedmann, E., & Lockey, R. F. (2017). The influence of asthma and/or hay fever on pregnancy: data from the 1995 National Survey of Family Growth. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 5(6), 1679-1690.

Xu, Z., Doust, J. A., Wilson, L. F., Dobson, A. J., Dharmage, S., & Mishra, G. D. (2021). Asthma severity and impact on perinatal outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.

Preconceptioneel advies

Uitgangsvraag

Wanneer, door wie en hoe dient een preconceptioneel advies plaats te vinden voor vrouwen met astma en een kinderwens, en welke zaken dienen besproken te worden tijdens het preconceptionele consult?

Aanbeveling

Bespreek minimaal eenmalig bij elke vrouw in de fertiele levensfase die bewezen astma heeft het onderwerp "kinderwens" en attendeer op de mogelijkheid van een preconceptioneel consult. Een geschikt moment hiervoor is de jaarlijkse controle.

(Mocht er een wens zijn tot het specificeren van een subgroep vrouwen, die mogelijk het meeste baat hebben bij een preconceptioneel consult, zie aanbevelingen bij de module 'Voorspellers van negatieve uitkomsten'.)

Overweeg om bij het uitschrijven van nieuwe medicatie aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd te benoemen om bij kinderwens altijd en tijdig te overleggen met de zorgverlener.

Bespreek patiënten met kinderwens en ernstige astma, biologicals, complexe co-morbiditeit of gestapelde risicofactoren in een multidisciplinair overleg (MDO).

Aanbevelingen voor een preconceptioneel advies door de huisarts

Voer een algemeen preconceptioneel consult uit of verwijst hiervoor naar een verloskundige bij goede astmacontrole of naar een gynaecoloog bij gebruik van biologicals of onvoldoende astmacontrole.

Aanbevelingen voor een preconceptioneel advies door de longarts

Voer een algemeen preconceptioneel consult uit of verwijst hiervoor naar een verloskundige bij goede astmacontrole of naar een gynaecoloog bij gebruik van biologicals of onvoldoende astmacontrole.

Aanbevelingen voor behandelaar astma (huisarts of longarts)

Informeert vrouwen met astma en hun partners over het volgende:

- Informeert vrouwen dat goede astmacontrole geen negatieve gevolgen heeft voor het beloop en uitkomsten van zwangerschap en baring.
- Informeert over de mogelijke effecten van onvoldoende astmacontrole op zwangerschapsuitkomsten als vroeggeboorte en laag geboortegewicht.
- Vertel over het te verwachten natuurlijk beloop van astma tijdens de zwangerschap.

Het is aan te raden eerst een goede astmacontrole te bereiken alvorens anticonceptie te staken bij kinderwens.

Benadruk het belang van:

- astmamonitoring en zo nodig het optimaliseren van de astmamedicatie voorafgaand aan de zwangerschap;
- een goede astmacontrole tijdens de zwangerschap en het daarbij voorkomen van longaanvallen.

Stel vrouwen met astma en een kinderwens gerust met betrekking tot mogelijke baringscomplicaties.

Stel vrouwen met astma en een actieve kinderwens gerust met betrekking tot het gebruik van astmamedicatie.

- Vertel dat medicatie doorgaans niet gestopt wordt maar wellicht preconceptioneel aangepast wordt.
- Bespreek de risico's van het staken van astmamedicatie tijdens de zwangerschap en in het kraambed.
- Bespreek de mogelijke zorgen van de vrouw over eventuele schadelijke effecten van astmamedicatie.

Bespreek het belang van een gezonde leefstijl op het beloop en uitkomsten van de zwangerschap. Adviseer stoppen met roken.

Bespreek het positieve effect van borstvoeding aan op minder kans op het ontwikkelen van astma bij het kind.

Bespreek met de patiënte dat de meeste bestaande astmamedicatie mag worden gecontinueerd tijdens borstvoeding.

Attendeer de patiënt op een samenvatting van de adviezen op Thuisarts.nl.

Overweeg om vrouwen met astma en een kinderwens ter voorbereiding op een gezonde zwangerschap te verwijzen naar: ZwangerWijzer (www.zwangerwijzer.nl)

Aanbevelingen preconceptioneel consult door verloskundig zorgverlener

Informeer vrouwen met astma en hun partners over het volgende:

- De mogelijke invloed van zwangerschap op astma.
- Goed gecontroleerd astma heeft geen negatieve gevolgen op het beloop van zwangerschap en baring.
- Het is belangrijk om longaanvallen te voorkomen.
- De mate van astmacontrole moet worden vastgesteld en zo nodig geoptimaliseerd worden door de behandelend arts.
- Medicatie wordt doorgaans niet gestopt maar wordt wellicht preconceptioneel aangepast (zie module 'Veiligheid van astmamedicatie').
- Adequate anticonceptie te gebruiken totdat er goede astmacontrole is bereikt.
- Bij goede astmacontrole vindt de begeleiding van de zwangerschap en de bevalling in de 1ste lijn plaats. Bij onvoldoende astmacontrole of gebruik van (nieuwe) 3e-lijns medicatie, zoals biologicals, vindt de begeleiding van de zwangerschap en de bevalling in de 2de lijn plaats.

Overwegingen

De preconceptionele periode is een zogenaamd '*window of opportunity*'. Alleen in deze fase kunnen risicofactoren herkend en mogelijk verminderd worden voordat deze negatieve effecten kunnen genereren

voor de foetus of de toekomstige moeder. Het is een middel om de gezondheid van toekomstige ouders en kinderen te bevorderen en toekomstige ouders zo veel mogelijk ruimte te bieden voor eventuele reproductieve beslissingen. Het is dus van belang bij vrouwen met astma in de fertiele levensfase met enige regelmaat anticonceptie en kinderverwens te bespreken. Ook het moment dat een arts astmamedicatie voorschrijft aan vrouwen in de fertiele levensfase kan worden aangegrepen om het gebruik van medicatie tijdens een mogelijke zwangerschap te bespreken. De hoop is dat alle zorgverleners aan de groep vrouwen in de vruchtbare leeftijd die medicatie gebruiken, de vraag stellen 'wil je het komende jaar zwangere worden?' en dat deze zorgverleners zich bewust zijn van nut en noodzaak van gezond zwanger worden (thema "Medicatie en anticonceptie" in het kader van het traject 'gezond zwanger worden' van het programma Kansrijke Start vanuit het ministerie van VWS.)

Alle zorgverleners die preconceptieconsulten uitvoeren kunnen te maken krijgen met consulten van vrouwen met astma. Als de vrouw zich, wellicht samen met haar partner, voor een preconceptioneel advies wendt tot haar astma behandelend zorgverlener, dan is het doel van het consult educatie en advies om te komen tot '*informed and shared decision-making*'. Voor het algemene preconceptionele advies kan verwezen worden naar de huisarts, verloskundige of gynaecoloog.

Mocht de vrouw met astma en kinderverwens voor een preconceptioneel advies bij een verloskundig zorgverlener komen, dan is het doel, naast het uitvoeren van het regulier preconceptioneel consult, om haar te informeren over de noodzaak een afspraak te maken met haar astma behandelend zorgverlener om de mate van instelling van astma te controleren (PIL, 2018). Het is van belang dat bij deze vrouwen de astmamedicatie voorafgaand aan de zwangerschap optimaal wordt ingesteld.

Bij een goed gecontroleerd astma zijn er geen negatieve gevolgen voor de zwangerschap en neonatale uitkomsten bekend in vergelijking met vrouwen die geen astma hebben (Schatz, 1995; Murphy, 2011). Daarentegen kan een slecht gecontroleerde astma in de zwangerschap leiden tot meer longaanvallen en daarmee gepaard gaande complicaties als zwangerschapshypertensie, vroeggeboorte, intra-uteriene groeirestrictie en laag geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap (Bakhireva 2008; Rejno 2018, Abdullah, 2020, Robijn 2022, Yland 2020, Namazy 2013).

Zwangerschap kan zowel een positieve als een negatieve invloed hebben op astma. Tijdens de zwangerschap ervaart ongeveer 30 tot 40% van de astmapatiënten verergering van hun symptomen, (Stevens, 2021; Schatz, 1998; Grosso, 2018). Deze bevindingen onderschrijven het belang van goede monitoring van astma en astmamedicatie tijdens een zwangerschap.

Tijdens de bevalling zijn exacerbaties van astma zeldzaam (Schatz, 1988).

Tijdens een preconceptieconsult moeten de volgende aspecten aan de orde komen:

- Informatie over de impact van de onderliggende ziekte op de zwangerschapsuitkomsten (en het gebrek aan 'hard wetenschappelijk bewijs' in deze patientengroep);
- Informatie over zwangerschapsuitkomsten in de algemene bevolking, zoals aangeboren afwijkingen en miskramen in de algemene bevolking;

- Informatie over effecten van zwangerschap en baring op de onderliggende ziekte;
- Informatie over de op dat moment beschikbare wetenschappelijke kennis over specifieke medicatie:
 - Mogelijke risico's op aangeboren afwijkingen, miskramen, vroeggeboorte, laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur of doodgeboorte,
 - Placentatransfer afhankelijk van trimester,
 - Foetale en maternale monitoring afhankelijk van onderliggende ziekte en ernst.
- Informatie over erfelijkheid van de onderliggende ziekte.

Met een preconceptioneel consult wordt beoogd om samen met de aanstaande ouders met kinderwens de mogelijke voordelen van behandeling van de ziekte en de medicatie tijdens de zwangerschap, baring en lactatieperiode af te wegen tegen de mogelijke risico's die de medicatie kan veroorzaken. Patiënten worden geïnformeerd waar aanvullende informatie te vinden is over de besproken onderwerpen en krijgen informatie mee naar huis. Op basis hiervan kan een gezamenlijk een geïnformeerd besluit worden genomen over astmabehandeling en controles in relatie tot een toekomstige zwangerschap.

Onderbouwing

Achtergrond

Idealiter vindt educatie en advies over astma en zwangerschap plaats voordat een patiënte zwanger wordt. Dit kan via een preconceptieconsult. Een eenduidig advies door de verschillende betrokken disciplines is hierbij van belang.

Samenvatting literatuur

Not applicable.

Zoeken en selecteren

Due to the nature of the question, no systematic literature review has been carried out. The recommendations are based on the Preconception Indication List (PIL, 2018) and the expert opinion of the multidisciplinary guideline working group.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abdullah, K., Zhu, J., Gershon, A., Dell, S., & To, T. (2020). Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: a population-based cohort study. European Respiratory Journal, 55(2).
- Bakhireva, L. N., Schatz, M., Jones, K. L., Chambers, C. D., & Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. (2008). Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 101(2), 137-143.

Gezond zwanger worden: wegwijzer voor professionals | Publicatie | Kansrijke Start (kansrijkestartnl.nl) [geraadpleegd op 01-12-2022]

Grosso, A., Locatelli, F., Gini, E., Albicini, F., Tirelli, C., Cerveri, I., & Corsico, A. G. (2018). The course of asthma during pregnancy in a recent, multicasecontrol study on respiratory health. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(1), 1-5.

Murphy, V. E., Namazy, J. A., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J., & Gibson, P. G. (2011). A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(11), 1314-1323.

Namazy, J. A., Murphy, V. E., Powell, H., Gibson, P. G., Chambers, C., & Schatz, M. (2013). Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *European Respiratory Journal*, 41(5), 1082-1090.

NVOG (2018). Preconceptie Indicatie Lijst (PIL).

<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/10/Preconceptie-Indicatie-Lijst-PIL.pdf> [geraadpleegd op 17 maart 2022]

Rejnö, G. (2018). Asthma, Anxiety and Depression in Pregnancy: The Impact on Pregnancy, Delivery and Perinatal Outcomes. Karolinska Institutet (Sweden).

Robijn, A. L., Bokern, M. P., Jensen, M. E., Barker, D., Baines, K. J., & Murphy, V. E. (2022). Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 31(164).

Schatz, M., Harden, K., Forsythe, A., Chilingar, L., Hoffman, C., Sperling, W., & Zeiger, R. S. (1988). The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 81(3), 509-517.

Schatz, M. (1998). Special considerations for the pregnant woman and senior citizen with airway disease. *Journal of allergy and clinical immunology*, 101(2), S373-S378.

Stevens, D. R., Perkins, N., Chen, Z., Kumar, R., Grobman, W., Subramaniam, A., ... & Mendola, P. (2021). Determining the Clinical Course of Asthma in Pregnancy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*.

Yland, J. J., Bateman, B. T., Huybrechts, K. F., Brill, G., Schatz, M. X., Wurst, K. E., & Hernández-Díaz, S. (2020). Perinatal outcomes associated with maternal asthma and its severity and control during pregnancy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(6), 1928-1937.

Monitoring van astma bij zwangeren

Uitgangsvraag

Hoe frequent en met welke parameters dient een zwangere vrouw met astma gemonitord te worden?

Aanbeveling

Voor de huisarts

Monitor astma bij zwangeren op zijn minst op basis van de aanbevelingen uit de NHG- standaard astma bij volwassenen.

(Maak bij ieder monitoringsconsult onderscheid tussen goede en onvoldoende astmacontrole met behulp van een ACQ of ACT vragenlijst. Monitor patiënten met onvoldoende astmacontrole elke 6-12 weken totdat de behandeldoelen zijn bereikt en de medicatie optimaal is ingesteld.)

Voor behandelaar astma (huisarts/longarts)

Maak samen met de patiënt een afweging wat de ideale frequentie van astma-monitoring is (middels *shared decision-making*). Bij deze afweging dient de ziektelast mee te worden gewogen, alsmede de risico inschatting van de arts op complicaties en de voor- en nadelen van structurele monitoring.

Voor risicoinschatting zie aanbevelingen bij de module 'Voorspellers van negatieve uitkomsten' [link] en het stroomdiagram [link].

[Informeer de patiënt over](https://nederland-davos.nl/astmatest/) de mogelijkheid om zelf een ACQ vragenlijst in te vullen of een astmatest online te doen (<https://nederland-davos.nl/astmatest/>, [Asthma Control Questionnaire – Meetinstrumenten in de zorg \(meetinstrumentenzorg.nl\)](https://meetinstrumentenzorg.nl)).

Voor behandelaar astma (huisarts/longarts)

Streef naar systematische structurele monitoring door middel van regelmatige consultatie van zorgverleners (met minimaal aandacht voor: educatie, ACQ en follow-up), en/of spirometrie en/of zelfmanagement d.m.v. een *E-health* toepassing.

Overweeg in de 2^e lijn gebruik van FeNO-metingen, indien beschikbaar.

Overweeg om monitoring van zwangere vrouwen met astma vast te leggen in regionale transmurale werkafspraken (RTA) voor 1e- en 2e-lijns zorgverleners.

Voor de verloskundig zorgverleners

De verloskundig zorgverlener verwijst elke zwangere vrouw met astma minimaal 1 keer vroeg in de zwangerschap naar de huisarts of longarts en wijst patiënt op informatie over astma en zwangerschap op de website [Thisarts.nl](https://www.thisarts.nl).

De verloskundig/obstetrisch zorgverlener verwijst elke zwangere vrouw met persisterende of terugkerende astmaklachten tijdens de zwangerschap naar de behandelaar voor astma (huisarts of longarts).

Tijdens de zwangerschap kan onvoldoende astmacontrole gesignaleerd worden aan de hand van een toename van astmaklachten. Hieronder wordt o.a. verstaan: klachten van kortademigheid, piepen, nachtelijke klachten of gebruikt van rescue medicatie >2x per week. Bij twijfel kan de patiënt zelf een ACQ astma vragenlijst of de astmatest invullen (Doe de AstmaTest – astma Vereniging Nederland en Davos (nederland-davos.nl)).

Voor behandelaar astma (huisarts of longarts)

De huisarts of longarts verstrekt tijdens het eerste consult in de zwangerschap (*primary assessment*) informatie over astma tijdens de zwangerschap en bepaalt met de patiënt de controlefrequentie op basis van de gemaakte risico-inschatting en de ziektelast.

Informeer patiënt over:

- het risico van onvoldoende astmacontrole op maternale en foetale complicaties;
- het daarbij behorende belang om klachten tijdig te melden;
- de voor- en nadelen van medicatie;
- nadelige effecten van therapieontrouw, (passief) roken, reflux en obesitas;
- de mogelijkheid om zelf een astma test online te doen via de website: <https://nederland-davos.nl/astmatest/>, Asthma Control Questionnaire – Meetinstrumenten in de zorg (meetinstrumentenzorg.nl).

Voor de apothekers

Controleer het medicatiegebruik van een zwangere met astma (registreer zwangerschap in het apotheek informatiesysteem). Gebruik deze resultaten en signalen om met de patiënt in de apotheek in gesprek te gaan.

Informeer ook de andere zorgverleners (voorschrijvers, etc.) over deze signalen zodat gezamenlijk kan worden gewerkt aan het versterken van beter gebruik van inhalatiemedicatie en therapietrouw bij zwangere vrouwen met astma.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Tot op heden is er weinig grootschalig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de toegevoegde waarde van structurele astma-zorg bij zwangeren. Een drietal RCTs vormen de basis van onderstaande conclusies. Onder structurele monitoring vallen strikt alleen de onderzochte methoden: behandelbeleid gebaseerd op 1) door apotheker maandelijks afgenomen ACQ, 2) op longpoli maandelijks gemeten FeNO of 3) 2x daags

ingevulde vragenlijst in een *Telehealth*-programma. Overige manieren van monitoring in aanbevelingen bij deze module zijn niet structureel te noemen, als hier geen geprotocolleerde afspraken over zijn gemaakt tussen de verschillende zorgverleners.

Overwegingen bij uitkomstmaten 'neonatale complicaties' en 'zwangerschaps- en baringscomplicaties'

Voor de cruciale uitkomstmaten 'neonatale complicaties' en 'zwangerschaps- en baringscomplicaties' zijn drie RCTs gevonden. Samenvattend werd in de RCT van Lim (2014) multidisciplinaire begeleiding en zelf-monitoring van astma vergeleken met reguliere zorg, met in elke groep 29 patiënten. Er werd geen klinisch relevant verschil gemeten in geboortegewicht, geboortetermijn, hoofdomtrek, APGAR score (1 en 5min) of vroeggeboorte, maar er werd niet genoeg power bereikt waardoor dit een lage kwaliteit van bewijs opleverde. De RCT van Powell (2011) vergeleek de monitoring middels FeNO in combinatie met ACQ-metingen met reguliere zorg. Hier werden geen klinisch relevante verschillen in de uitkomstmaten 'mediaan geboortegewicht', 'vroeggeboortes' en 'aantal neonaten met laag geboortegewicht (<2500 gr)' gevonden. Wel werd een hoger aantal neonatale ziekenhuisopnames gevonden. Zairina (2016) bestudeerde het effect van *telehealth* met een piekflowmeter en astma-aanvalsplan (Mastery®) tegenover een controlegroep met reguliere zorg. Beide groepen bestonden uit 36 zwangere eerstelijns astmapatiënten met inhalatiemedicatie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in neonatale complicaties gevonden (met als uitkomstmaten geboortegewicht, geboortetermijn, lengte, hoofdomtrek, prematuriteit en laag geboortegewicht).

De werkgroep concludeert dat structurele monitoring (door middel van FeNO, een multidisciplinair zorgprogramma of *telehealth*-programma) van zwangeren met astma niet lijkt te leiden tot een vermindering van complicaties. De bewijskracht uit de literatuur voor deze bevindingen wordt als laag beoordeeld, omdat de power voor deze trials niet was berekend om de individuele maternale en neonatale complicaties te analyseren. Daarnaast was er risico op bias in de studies door een gebrek aan blindering van de participanten en het ontbreken van een *intention-to-treat* analyse.

Overwegingen bij uitkomstmaat 'exacerbaties van astma'

Uit de literatuuranalyse bleek dat Lim (2014) geen effect van de interventies vond op astma-gerelateerde ziekenhuisopnames, SEH-bezoeken of gebruik van systemische corticosteroiden. Powell (2011) vond wel een afname van astma-exacerbaties tijdens de zwangerschap met astma management op basis van het FeNO algoritme ten opzichte van monitoring middels ACQ metingen. In de studie van Zairina (2016) had van de 72 deelnemers slechts 1 deelnemer een extra zorgconsult nodig in verband met astma. Eén deelnemer van de interventiegroep met een astma-aanvalsplan en 2 van de op reguliere zorg gebaseerde controlegroep werden behandeld voor een exacerbatie met systemische corticosteroiden.

De werkgroep concludeert dat structurele monitoring middels FeNO-metingen in combinatie met ACQ meting in 1 RCT (Powel, 2011) leidde tot een afname van exacerbaties. Bij de andere monitoring methodes (een multidisciplinair zorgprogramma of *telehealth*-programma) werden geen klinisch relevante afname van astma complicaties aangetoond. De bewijskracht uit de literatuur voor deze bevindingen wordt als redelijk beoordeeld; echter ook hier geldt een risico op bias in de studieopzet door een gebrek aan blindering van de participanten of het ontbreken van een *intention-to-treat* analyse.

Overwegingen bij uitkomstmaat 'astmacontrole'

Uit de literatuuranalyse bleek verder dat Lim (2014) een klinisch relevant verschil vond in ACQ(7) na 3 en 6 maanden tussen de multidisciplinaire zorg groep en de reguliere zorg controlegroep. Bij Powell (2011) hadden zowel de FeNO als controlegroep goede astmacontrole aan het eind van de studie. Het aantal klachtenvrije dagen verschilde niet tussen de groepen. Zairina (2016) vond klinisch relevante veranderingen in astmacontrole na 3 en 6 maanden voor de groep met een astma-aanvalsplan ten opzichte van de reguliere zorg controlegroep.

De werkgroep concludeert dat structurele monitoring, door middel van multidisciplinair zorgprogramma of een *telehealth*-programma, lijkt te leiden tot een verbetering van de astmacontrole. De bewijskracht uit de literatuur voor deze bevindingen wordt als redelijk beoordeeld; echter ook hier geldt een risico op bias in de studie opzet door een gebrek aan blinding van de participanten of het ontbreken van een *intention-to-treat* analyse.

Extra overwegingen

In de uitgevoerde studies werden astmapatiënten geïncludeerd met een relatief lage ziektelast. De verschillen tussen de interventiegroep (actieve monitoring) en de controlegroepen waren klein. Wellicht dat bij zwangeren met een hoge ziektelast, vaak in de 2^e en 3^e lijn onder controle bij de longarts, wél meer significante verbetering in uitkomstmaten te verwachten is bij structurele monitoring. De controlegroepen ontvingen reguliere zorg in een setting in het buitenland, welke niet altijd overeenkomt met de Nederlandse reguliere astma- en zwangerschapszorg. Tenslotte wijst de werkgroep erop dat het aantal uitgevoerde studies naar gebruik van *E-health* bij zwangeren met astma zeer beperkt is. Desondanks is *E-health* momenteel snel in opkomst, in vele varianten. De werkgroep verwacht dan ook dat in de nabije toekomst *E-health* een grotere rol zal spelen in de inrichting van de zorg. Vanwege gebrek aan onderliggende bewijsvoering, kan de werkgroep echter geen uitspraak doen over een eventuele voorkeursvariant van *E-health*.

Het belang van educatie en monitoren van therapietrouw

Herhaaldelijke studies laten zien dat de therapietrouw bij zwangere patiënten met astma matig is. In een recente studie van Robijn (2019) werden 219 (38%) van de zwangere vrouwen die ICS gebruikt, geclassificeerd als non-adherent. Zwangere vrouwen met astma zijn geneigd om zelf medicatie te staken of te reduceren vaak zonder overleg met de zorgverlener (Chambers, 2003). Dit is een indirect argument om zwangere vrouwen met astma vroeg in hun zwangerschap te monitoren en aandacht te besteden aan educatie over het belang van therapietrouw, juist tijdens de zwangerschap. Ook een preconceptioneel consult kan hier positief aan bijdragen en mogelijk deze onderbehandeling voorkomen.

Het monitoren en begeleiden van zwangere vrouwen met astma is een multidisciplinair proces waarbij verschillende maar soms ook overlappende rollen bestaan voor onder andere huisarts, POH, longarts, PA, LVPK, verloskundige, gynaecoloog, apothekersassistent en apotheker. Apothekers (zowel in de 1^e als de 2^e lijn) en apothekersassistenten hebben de mogelijkheid te signaleren of chronische inhalatiemedicatie tijdig opgehaald wordt en of de medicatieveiligheid in gevaar is tijdens zwangerschap. Daarnaast bestaat er een belangrijke rol van de apotheek bij het geven van inhalatie-instructie en het waarborgen van continuïteit van

uitgifte van het type inhalator. Bekend is dat wisseling van type inhalator niet bevorderlijk is voor therapietrouw en sneller leidt tot onjuist gebruik.

Aanbevelingen met betrekking tot monitoring uit bestaande richtlijnen

De huidige NHG standaard adviseert om patiënten met astma en medicatiegebruik van stap 3 of hoger minimaal jaarlijks te monitoren. Bij onvoldoende astmacontrole is monitoring of herevaluatie van ingesteld beleid na 6 weken geïndiceerd. Dit advies geldt uiteraard ook voor zwangere vrouwen met astma. En moet in de toekomst, op basis van nieuwe studies, wellicht worden aangescherpt.

De meest recente GINA richtlijn (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020) adviseert om zwangere vrouwen met astma elke 4 tot 6 weken te monitoren. Ook de "*Global atlas of asthma*" adviseert maandelijkse monitoring van zwangere vrouwen met astma die onderhoudsmedicatie gebruiken (Global atlas of asthma 2021. EAACI, Namazy and Schatz).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Gesteld kan worden dat elke zwangere vrouw een veilige zwangerschap voor haar ongeboren kind en zichzelf als prioriteit heeft. De astmacontrole komt vaak op een lagere prioriteit, waarbij angst voor bijwerkingen van medicatie en angst voor risico's op het ongeboren kind kunnen bestaan.

Zwangere vrouwen met astma uit de gehouden focusgroep geven aan het belangrijk te vinden om in een vroeg stadium geïnformeerd te worden over hun astmamedicijnen en een mogelijke zwangerschap (bij de zwangerschapswens al actief bespreken met zorgverlener).

Hoewel geen bijwerkingen bestaan van monitoren, zou onnodig medicaliseren een valkuil kunnen zijn; een ongewenst effect zou zijn dat het monitoren leidt tot een disproportioneel ziekte-besef en mogelijk ongerustheid bij de patiënt met een lage ziektelast.

Anderzijds zijn er meerdere nadelige effecten beschreven van instabiel astma in de zwangerschap en zou een hoger ziektebesef voor de zwangere vrouw met astma gezondheidswinst kunnen opleveren. Het is aangetoond bij niet zwangere astmapatiënten dat zij hun klachten regelmatig kunnen onderschatten of niet aanvoelen (*poor perceivers*).

Betere monitoring kan de bewustwording op astmaklachten verbeteren, waardoor iemand met een neiging tot instabiel astma eerder actie onderneemt om de astma weer onder controle te krijgen (voorkomen van een astma-aanval).

In de focusgroep wordt aangegeven dat men zich zekerder voelt over de combinatie astma en zwangerschap als er vaker dan normaal standaardcontroles worden uitgevoerd. Vragen en eventuele zorgen zijn hierdoor eerder bespreekbaar en mogelijke acties kunnen eerder uitgevoerd worden wat het vertrouwen in het verloop van de astma tijdens zwangerschap vergroot.

Bovendien zou monitoring het inzicht in klachten en ziekte positief kunnen versterken bij rokende zwangeren en daarmee kunnen bijdragen aan de motivatie om het roken te staken. Gedragsverandering en leefstijlaanpassingen op dit gebied zijn echter geen uitkomstmaten in de geselecteerde studies. De rokende zwangeren met astma zouden kunnen worden beschouwd als subgroep waar meer aandacht voor vereist is.

Kosten (middelenbeslag)

De werkgroep acht het waarschijnlijk dat de relatief lage kosten van monitoring met behulp van bijvoorbeeld een ACQ of *E-health* toepassing opwegen tegen de hoge kosten van de behandeling en complicaties van suboptimale astmacontrole en astma exacerbaties bij zwangere vrouwen met astma.

Monitoring bij astma met hoge ziektelast of kwetsbare patiënten

De hogere zorgkosten en zorgdruk die een systematisch programma met structurele monitoring voor *elke* zwangere vrouw met astma die inhalatiemedicatie gebruikt met zich meebrengt, lijken op dit moment zwaarder te wegen dan de nog onvoldoende aangetoonde klinisch relevante gezondheidswinst. De kostenbaten-balans zal bij een specifiekere doelgroep (astma met hogere ziektelast of kwetsbare patiënten) verschuiven in positieve zin.

Vooraf kwetsbare populaties, zoals patiënten met een lage sociaal-economische status (SES) of lage gezondheids- vaardigheden, kunnen baat hebben bij een intake (*primary assessment*) vroeg in de zwangerschap (Yoo, 2021). Een recente studie onder ruim 80 zwangere vrouwen uit een *inner city/urban* uit de US, laat zien dat een eenmalige intake (met o.a. ACQ en zo mogelijk spirometrie en FeNO, educatie en controle inhalatietechniek), leidt tot aanpassing (step up) van medicatie bij de ruim 80% van de patiënten en een significante verbetering van zowel de ACT als de AQLQ. Het gaat hier echter wel om een betrekkelijk kleine groep patiënten en er ontbreekt een controlegroep. Toch ondersteunt deze studie het basisprincipe van de werkgroep waarbij uitgegaan wordt van drie achtereenvolgende stappen: 1) eenvoudige identificatie van alle zwangere vrouwen met (vermoeden van) astma, 2) selectie op risicofactoren door de astma-arts (huisarts of longarts), 3) individueel afgestemde monitoring frequentie waarbij het resultaat van eventuele interventies voortdurend geëvalueerd wordt.

Astma bij nakomelingen

Een studie van Morten (2018), laat in een kleine groep van 140 kinderen die tot de leeftijd van 4-6 jaar zijn gevolgd, zien dat er bij monitoring van astma tijdens de zwangerschap volgens het FeNO algoritme (Powell, 2011) 50% reductie is van de kans op astma bij nakomelingen. De hoogste prevalentie van astma werd gezien in de subgroep van vrouwen die voorafgaand en tijdens de zwangerschap niet behandeld werden met ICS. In de groep vrouwen die behandeld werden volgens het FeNO algoritme werden ICS sneller gestart of opgehoogd. Dus wellicht draagt het maandelijks titreren van de onderhoudsmedicatie (ICS) o.b.v. FeNO tevens bij aan minder astma bij de nakomelingen. Gezien er wereldwijd nog steeds een toename is van het aantal patiënten met astma en allergieën is primaire preventie van groot belang. In dit kader kan de studie van Morten (2018) gezien worden als suggestie dat goede astmacontrole en actieve astmabehandeling tijdens de zwangerschap door intensieve monitoring bijdraagt aan minder (maatschappelijke) kosten door afname incidentie van astma bij nakomelingen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De belasting van monitoren voor patiënten is niet meegenomen in de studies. Het invullen van ACQ scores, longfunctie - of FeNO-metingen kunnen worden beschouwd als laag-intensief en niet-invasief. Gezien de huidige ontwikkelingen met tele-monitoring/*E-health* en het digitaal kunnen verzenden van bijvoorbeeld een ACQ vragenlijst, is het de verwachting dat deze belasting voor de patiënt nog verder afneemt. Aangezien het

bij zwangere vrouwen om een jonge patiëntengroep gaat, die voldoende ervaring heeft met internetapplicaties en gebruik van mobiele telefoon, leent deze groep zich wellicht juist voor tele-monitoring (in de gehouden focusgroep spreekt 29% deze voorkeur eveneens uit).

Het lijkt niet haalbaar om alle patiënten met astma intensief te monitoren. De meeste winst van intensieve monitoring is waarschijnlijk te verwachten bij een subgroep van zwangere vrouwen die onderhoudsmedicatie gebruiken (NHG stap 2 en hoger), zwangere vrouwen met ernstiger astma en kwetsbare patiëntengroepen.

Gezien zwangere vrouwen met astma de meeste astmagerelateerde klachten ondervinden tussen de 24 en 36 weken en de meeste exacerbaties in het 2^e trimester (14 t/m 27 weken) lijken op te treden, is dit wellicht een periode waarin de meeste winst te behalen is van intensievere monitoring (Schatz, 1988). (Zie hiervoor ook module 'organisatie van zorg' en module 'voorspellers van negatieve uitkomsten'.)

Rationale

Gezien het gebrek aan goede wetenschappelijke bewijsvoering, de vele verschijningsvormen van astma en de huidige inzichten ten aanzien van '*shared decision-making*', '*patient empowerment*' en de regie over het zorgproces bij de patiënt, is de frequentie van en het type astma-monitoring ook iets wat in samenspraak met de patiënt (en partner) afgesproken kan worden, waarbij de patiënt uiteraard voldoende geïnformeerd dient te zijn om hierin een goede beslissing te kunnen nemen.

Uit de literatuur blijkt dat systematisch structureel monitoren van zwangere vrouwen met astma kan leiden tot een betere astmacontrole. Er is onvoldoende bewijs dat het kan leiden tot een vermindering van maternale en/of foetale (zwangerschaps-)complicaties; echter hiervoor was de *power* van de studies onvoldoende. Op basis van eerder in deze richtlijn beschreven associaties tussen onvoldoende gecontroleerd astma en maternale en/of foetale (zwangerschaps-)complicaties, zou geëxtrapoleerd kunnen worden dat systematische structurele monitoring wel een bijdrage zou kunnen leveren aan vermindering van complicaties. Dit alles dient afgewogen te worden tegen ongewenste medicalisering en zorgkosten.

Hoe een zwangere astmapatiënte optimaal gemonitord dient te worden en wat de klinische effecten hiervan zijn, is nog onvoldoende duidelijk. Wel lijken er voldoende argumenten te zijn om een astmapatiënt tijdens de zwangerschap frequenter te controleren dan buiten de zwangerschap. Nader onderzoek moet uitwijzen of het zinvol is om patiënten met risicofactoren voor slechtere astmacontrole tijdens de zwangerschap (zoals een exacerbatie in het voorafgaande jaar, ernstig astma, therapieontrouw, roken en obesitas) intensiever te monitoren.

Onderbouwing

Achtergrond

Astma heeft zeer uiteenlopende uitingsvormen en niet één ideaal behandeltraject; dit vraagt om zorg op maat. Naast de verschillende mate van ernst van klachten, interpreteren veel patiënten hun astma niet als ziekte of risico tijdens de zwangerschap. Astmamedicatie wordt vaak wél als risico voor de foetus ervaren, waardoor frequent sprake is van onderbehandeling en therapieontrouw tijdens de zwangerschap (Robijn, 2019).

Bovendien is het beloop van astma tijdens de zwangerschap onvoorspelbaar. Gemiddeld is er bij 30-40 % van de zwangere vrouwen sprake van toename van de klachten, 30% van de vrouwen ervaart een afname van de astmaklachten en bij ongeveer 30% van de vrouwen zijn de klachten van astma onveranderd (Schatz, 1988; Grosso, 2018; Stevens, 2021). Gezien deze onvoorspelbaarheid van astmacontrole tijdens de zwangerschap en een aanzienlijk deel van de patiënten die toename van klachten ervaart, lijken er voldoende argumenten om een astmapatiënt tijdens de zwangerschap frequenter te controleren dan buiten de zwangerschap.

De primaire verantwoordelijkheid voor de zorg voor astma bij de zwangere met astma ligt bij de arts die de astma behandelt (huisarts of longarts). De obstetrische zorg (verloskundige en/of gynecoloog) deelt voornamelijk een verantwoordelijkheid met de astmabehandelaar voor signalering en verwijzing naar de astmabehandelaar. Aanbevelingen over organisatie van obstetrische monitoring (aantal controles, minder of meer echo's etc) vallen derhalve buiten het doel van deze richtlijn.

Deze module van de richtlijn heeft tot doel om duidelijke, *evidence-based* handvatten te geven voor de optimale methode van structurele monitoring van astma bij zwangeren.

Onder structurele monitoring vallen strikt alleen in de literatuur onderzochte methoden: behandelbeleid gebaseerd op 1) door apotheker maandelijks afgenomen ACQ, 2) op longpoli maandelijks gemeten FeNO of 3) 2x daags ingevulde vragenlijst in een *Telehealth*-programma. Overige manieren van monitoring in aanbevelingen bij deze module zijn niet structureel te noemen, als hier geen geprotocolleerde afspraken over zijn gemaakt tussen de verschillende zorgverleners.

Vanuit de behoefte om een integraal advies te bieden voor organisatie van zorg rondom zwangeren met astma, wordt aan het einde van deze module een stroomdiagram getoond. Dit stroomdiagram biedt een samenvattend overzicht van zowel de evidence-based handvatten in deze module als ook van argumenten in deze module welke op expert opinion zijn, dan wel geextrapoleerd vanuit literatuur betreffende niet-zwangere patiënten met astma.

Conclusies

<p>Low GRADE</p>	<p>Neonatal complications</p> <p>Structural monitoring (a multidisciplinary care team, FeNO measurement, assessment of ACQ or a telehealth program) may result in little to no difference in neonatal complications.</p> <p><i>Sources: Lim, 2014; Powell, 2011; Zairina, 2016</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>Pregnancy and labor complications</p> <p>Structural monitoring (a multidisciplinary care team, FeNO measurement, assessment of ACQ or a telehealth program) may result in little to no difference in pregnancy and labor complications.</p> <p><i>Sources: Lim, 2014; Zairina, 2016</i></p>

Moderate GRADE	<p>Asthma exacerbations</p> <p>Structural monitoring (a multidisciplinary care team, FeNO measurement, assessment of ACQ or a telehealth program) likely results in a reduction of asthma exacerbations in selected pregnant women with asthma.</p> <p><i>Sources: Lim, 2014; Powell, 2011; Zairina, 2016</i></p>
-----------------------	--

Moderate GRADE	<p>Asthma control</p> <p>Structural monitoring (a multidisciplinary care team, FeNO measurement, assessment of ACQ, or a telehealth program) likely results in an improvement of asthma control in selected pregnant women with asthma.</p> <p><i>Sources: Lim, 2014; Powell, 2011; Zairina, 2016</i></p>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Lim (2014) performed a single-blind RCT assessing an intervention that incorporated regular patient self-monitoring and a multidisciplinary health professional approach to asthma management (Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma), compared to usual care. Eligible were pregnant women (up to 20 weeks gestation) with asthma attending antenatal outpatient clinics who could communicate in English. Patients aged < 18 years or who had no asthma symptoms (including wheezing, chest tightness, use of reliever asthma medication) in the previous 12 months were excluded. Women were prospectively randomized in a 1:1 ratio to either the usual care group (UCG) or the multidisciplinary care group (MCG). See table 1 for a summary of the intervention. In total, 29 women (mean age 31.97±4.33 years; gestational age 11.59±2.96 weeks) were randomized to the multidisciplinary care group and 29 (mean age 31.38±5.14 years; gestational age 11.97±2.01 weeks) women were randomized to the usual care group. Outcomes were change in baseline Asthma Control Questionnaire (ACQ) score at 3 and 6 months, asthma exacerbations (defined as having asthma-related hospital visits, emergency visits, days off from work, or use of oral corticosteroids). Pregnancy and neonatal outcomes were also collected, but the trial was not powered to assess these outcomes.

Powell (2011) performed a double-blind RCT assessing if control of asthma in pregnancy would be improved when based on measures of FeNO compared with a clinical algorithm for the primary study outcome of asthma exacerbations. Eligible were non-smoking pregnant women (aged >18 years) with asthma attending the antenatal clinics between weeks 12 and 20 of gestation. Women also needed to have a doctor's diagnosis of asthma and using inhaled therapy for asthma within the past year. Women were randomly assigned (1:1 ratio) before 22 weeks' gestation to a clinical guideline algorithm (control group) or a FeNO-algorithm to adjust therapy (active intervention group). See table 1 for a summary of the intervention. Treatment changes occurred monthly. In total, 109 women (mean age 28.8 years; 95%CI 27.72 to 29.84) were randomized to the

control group and 111 women (mean age 28.1 years; 95% CI 27.12 to 29.09) were randomized to the FeNO group. Outcome was the total number of asthma exacerbations (defined as events for which the patient sought medical attention, or when oral corticosteroids were used for treatment of asthma). Data were collected at monthly visits, follow-up telephone calls, and by review of medical records. All exacerbations that occurred after randomization were included. Exacerbation events separated by 7 days or more were counted as a second event.

Zairina (2016) performed a double-blind RCT assessing the efficacy of a telehealth program supported by a handheld respiratory device in improving asthma control during pregnancy. Eligible were pregnant women with asthma aged ≥ 18 years, up to 20 weeks gestation and able to communicate in English. Those who self-reported use of any inhaled bronchodilator or anti-inflammatory agent for asthma within the previous 12 months were included. Women under specialist care for brittle/difficult asthma or who were not in possession of or have not used a 'smart' mobile phone were excluded. Pregnant women with asthma were randomized to either a telehealth program (management of asthma with supportive telehealth of respiratory function in pregnancy (MASTERY[©])) supported by a handheld respiratory device and an Android smart phone application (Breathe-easy[©]) and written asthma action plan (intervention group) or usual care (control group). See table 1 for a summary of the intervention. In total, 36 (mean age 31.1 ± 4.7 years; gestational age 16.5 ± 2.9 weeks) were randomized to the intervention group and 36 (mean age 31.8 ± 4.3 years; gestational age 16.2 ± 2.9 weeks) were randomized to the control group. Outcomes were change in asthma control at 3 and 6 months (prenatal), changes in quality of life and lung function, and perinatal/neonatal outcomes.

Table 5.1 Summary of the interventions used to perform structural monitoring of pregnant women with asthma

Study	Intervention	Control
Lim, 2014	Participants were contacted for an hour every month by the trial's nominated pharmacist to assess asthma control ACQ, and a short data collection form which inquires about oral corticosteroid use. They were followed up every month till delivery. The ACQ states that an increase in a score of 0.5 is a clinically significant deterioration of asthma control.	Received usual antenatal care. They did not receive the additional monitoring or education sessions offered to multidisciplinary care group.
Powell, 2011	Asthma therapy (inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist therapy) was adjusted according to monthly measurement of exhaled nitric oxide (FeNO) during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy (approximately 6 months).	Asthma therapy (inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist therapy) was adjusted according to clinical guidelines (GINA) during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy (approximately 6 months).
Zairina, 2016	A telehealth program supported by a handheld respiratory device (COPD-6). Participants were asked to measure their lung function (FEV1 and FEV6) using the COPD-6 device (twice) daily and to record their asthma symptoms and medication usage. Any clinically significant reduction in lung function was communicated to GPs in order for them to determine if any medication changes are needed. Participants were followed up until delivery.	Usual medical care was provided by the antenatal clinics and/or their health professionals.

Results

Neonatal complications

Three studies reported on maternal and/or neonatal complications (Lim, 2014; Powell, 2011; Zairina, 2016).

Lim (2014) found no significant or clinically relevant difference in neonatal complications between MCG and UCG. The mean difference for birth weight was 7.80 g (95% CI -324.94 to 340.54), for gestational age 0.00 weeks (95% CI -1.21 to 1.21), for length -0.50 cm (95% CI -1.72 to 0.72), head circumference -0.50 cm (95% CI -1.40 to 0.40), for APGAR score at 1 min 0.70 (95% CI -0.04 to 1.44) and for APGAR score at 5 min 0.70 (95% CI -0.04 to 1.44). There was also no significant difference in premature birth (UCG=10.3%, MCG=6.9%, $P=0.67$) and low birth weight (UCG=3.4%, MCG=3.4%, $P>0.9$).

Powell (2011) found no significant or clinically relevant differences between the FeNO group and the control group with respect to the median birth weight (FeNO group 3520 g (IQR 3060–3920) vs. control group 3460 g (IQR 3040–3730); $p=0.233$) and the proportion of preterm deliveries (6% vs 8%, respectively; $p=0.466$). The

groups also had similar numbers of low birth weight (<2500 g) babies (5% vs 5%) and babies with a birth weight less than the tenth percentile (14% vs 15%). There was, however, a significant difference in the proportion of neonatal hospitalization (8% vs 17%, $p=0.046$).

Zairina (2016) found no significant or clinically relevant difference in neonatal complications. The mean difference for birth weight was -13.00 g (95%CI -275.10 to 249.10), for gestational age -0.20 weeks (95% CI -0.82 to 0.42), for length -0.40 cm (95% CI -1.60 to 0.80), for head circumference -0.50 cm (95% CI -1.59 to 0.59). There was also no significant difference in premature birth (MASTERY=3%, usual care=6%, $P=0.61$) and low birth weight (MASTERY=12%, usual care=19%, $P=0.41$).

Pregnancy and labor complications

Two studies reported on pregnancy complications (Lim, 2014; Zairina, 2016).

Lim (2014) found no differences between the groups in normal vaginal delivery (MCG=72.4%, UCG=69.0%; $P = 0.85$), pregnancy-induced hypertension (MCG=6.9%, UCG=0%; $p=0.24$), gestational diabetes (MCG=6.9%, UCG=0%; $p=0.24$), and macrosomia (MCG=3.4%, UCG=0%; $p=0.49$). It should be noted that the trial was not powered to assess these outcomes.

Zairina (2016) found no differences between the groups in normal vaginal delivery (MASTERY=58%, usual care = 47%; $P = 0.39$), emergency caesarean section (MASTERY=12%, usual care=17%; $p=0.74$), gestational diabetes (MASTERY=9%, usual care=17%, $p=0.09$), pregnancy-induced hypertension (MASTERY=6%, usual care=6%, $p=0.93$), post-partum haemorrhage (MASTERY=3%, usual care=6%, $p=0.61$), macrosomia (MASTERY=6%, usual care=14%, $p=0.29$), and intrauterine growth restriction (MASTERY=3%, usual care=0%, $p=0.46$)

Asthma exacerbations

Three studies reported on asthma exacerbations (Lim, 2014; Powell, 2011; Zairina, 2016). Health care utilization (asthma-related hospital admissions, emergency/unscheduled visits related to asthma) and use of oral corticosteroids were used as proxies for asthma exacerbations in two studies (Lim, 2014; Zairina, 2016).

Lim (2014) found no asthma-related hospital admissions, emergency visits, or oral corticosteroid use in either group during the trial.

Powell (2011) found a reduction in asthma exacerbations during pregnancy with FeNO-guided asthma management. The exacerbation rate was significantly lower in the FeNO group (0.288 exacerbations per pregnancy) than in the control group (0.615 exacerbations; incidence rate ratio 0.496, 95% CI 0.325 to 0.755). In total, 28 (25%) women in the FeNO group had an exacerbation compared with 45 (41%) in the control group. For every six women receiving treatment adjustment by the FeNO-based algorithm, one woman was prevented from having an exacerbation (number needed to treat (NNT)=6).

Zairina (2016) found that only one control participant had an unscheduled health visit related to asthma. One participant from the MASTERY and two from the control group were prescribed an oral corticosteroid. One participant in each group reported days off work/study related to asthma.

Asthma control

Three studies reported on asthma control (Lim, 2014; Powell, 2011; Zairina, 2016).

Lim (2014) found that In the ACQ score in the MCG group decreased by a mean \pm SD of 0.46 ± 1.05 at 3 months and 0.89 ± 0.98 at 6 months. The UCG group had a mean decrease of 0.15 ± 0.63 at 3 months and 0.18 ± 0.73 at 6 months. The difference in ACQ scores between groups, adjusting for baseline, was -0.22 (95% CI -0.54 to 0.10) at 3 months and -0.60 (95%CI -0.85 to -0.36) at 6 months in favour of the multidisciplinary care group.

Powell (2011) found that both the FeNO and control group had good symptom control at the end of the study. The number of symptom-free days did not differ between the FeNO group (median 6 days; IQR 2 to 7) and the control group (median 7 days; IQR 4 to 7; $P=0.058$). Mean ACQ scores were 0.56 ± 0.67 in the FeNO group and 0.72 ± 0.80 in the control group. The mean difference was -0.16 (95%CI -0.36 to 0.04) in favour of the control group.

Zairina (2016) found changes in ACQ score from baseline to 3 months (mean \pm SE) for MASTERY and usual care groups were -0.01 ± 0.11 and 0.16 ± 0.09 , respectively. The mean difference between groups adjusted for baseline was -0.45 (95% CI -0.45 to 0.12). At 6 months, the changes in ACQ score in the two groups from baseline were -0.30 ± 0.11 and 0.06 ± 0.10 , respectively. The mean difference between groups adjusted for baseline was -0.66 (95% CI -0.66 to 0.07). At 6 months, the MASTERY group had a higher proportion of participants with well controlled asthma (ACQ $<$ 1.5) than the control group (82% vs 58%, $P = 0.03$).

Level of evidence of the literature

The level of evidence for RCTs starts 'high'. The quality of evidence regarding the outcome measures 'neonatal complications' and 'pregnancy and labor complications' was downgraded to 'low' because of imprecision (studies were not adequately powered to assess these outcomes) and because of the risk of bias (no blinding of participants, no intention-to-treat analysis). The quality of evidence regarding the outcome measures 'asthma exacerbations' and 'asthma control' was downgraded to 'moderate' because of the risk of bias (no blinding of participants, no intention-to-treat analysis).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (unfavorable or beneficial) effects of structural monitoring of pregnant women with asthma on maternal and neonatal complications?

P (patients): pregnant women with asthma

I (intervention): structural monitoring (with a certain frequency of visits and pre-defined measurements, using E-health or a measurement of exhaled nitric oxide (FeNO))

C (control): standard care (based on complaints or regular care)

O (outcomes): neonatal complications (low birth weight, premature birth (<37 weeks gestation), length of the newborn, head circumference of the newborn, APGAR-score at 1 and 5 minutes), pregnancy and labor complications (rates of pregnancy-induced hypertension, gestational diabetes, vaginal delivery, emergency cesarean section, postpartum hemorrhage, intrauterine growth restriction, macrosomia), asthma exacerbations, asthma control (measured by Asthma Control Questionnaire (ACQ), FeNO)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered maternal and neonatal complications as critical outcome measures for decision making; and pregnancy complications, asthma exacerbations and asthma control as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions provided in the studies. The guideline working group also did not define the minimal (clinically) important difference for relevant outcome measures.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 01 January 2000 until 06 October 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 393 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews (with meta-analyses), randomized controlled trials (RCT) and observational studies, which answered the PICO. Studies were initially selected based on title and abstract screening. Nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 5 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 4 studies were included.

Results

Three RCTs were included in the analysis of literature reporting on regular patient self-monitoring and a multidisciplinary health professional approach to asthma management (Lim, 2014), monitoring of pregnant women based on exhaled nitric oxide (FeNO), compared with a clinical algorithm (Powell, 2011), a telehealth program supported by a handheld respiratory device in improving asthma control during pregnancy (Zairina, 2016).

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Gluck, J. C. (2004). The change of asthma course during pregnancy. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 26(3), 171-180.
Grosso, A., Locatelli, F., Gini, E., Albicini, F., Tirelli, C., Cerveri, I., & Corsico, A. G. (2018). The course of asthma during pregnancy in a recent, multicasecontrol study on respiratory health. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(1), 1-5.

- Lim, A. S., Stewart, K., Abramson, M. J., Walker, S. P., Smith, C. L., & George, J. (2014). Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest*, 145(5), 1046-1054.
- Morten, M., Collison, A., Murphy, V. E., Barker, D., Oldmeadow, C., Attia, J., ... & Mattes, J. (2018). Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(6), 1765-1772.
- Powell, H., Murphy, V. E., Taylor, D. R., Hensley, M. J., McCaffery, K., Giles, W., ... & Gibson, P. G. (2011). Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 378(9795), 983-990.
- Rapport Goed Inhalatiemedicatie bij Astma en COPD 2018, Long Alliantie Nederland.
https://inhalatorgebruik.nl/contents/uploads/zorgverleners-pagina/3_6.8_1rapport-goed-gebruik-inhalatiemedicatie-2018-definitief.pdf [geraadpleegt op 01-03-2022]
- Robijn AL, Jensen ME, McLaughlin K, Gibson PG, Murphy VE. Inhaled corticosteroid use during pregnancy among women with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2019 Nov;49(11):1403-1417.
- Robijn, A. L., Bokern, M. P., Jensen, M. E., Barker, D., Baines, K. J., & Murphy, V. E. (2022). Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 31(164).
- Schatz, M., Harden, K., Forsythe, A., Chilingar, L., Hoffman, C., Sperling, W., & Zeiger, R. S. (1988). The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 81(3), 509-517.
- Stevens, D. R., Perkins, N., Chen, Z., Kumar, R., Grobman, W., Subramaniam, A., ... & Mendola, P. (2022). Determining the clinical course of asthma in pregnancy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(3), 793-802.
- Yoo, E. J., Most, J. F., Lee, N. L., McWilliams, T., Plante, L. A., & Schulman, E. S. (2021). Improving asthma symptoms among inner-city women during pregnancy: a prospective cohort intervention. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(10), 3672-3678.
- Zairina, E., Abramson, M. J., McDonald, C. F., Li, J., Dharmasiri, T., Stewart, K., ... & George, J. (2016). Telehealth to improve asthma control in pregnancy: a randomized controlled trial. *Respirology*, 21(5), 867-874.

Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg voor zwangere vrouwen met astma te worden georganiseerd?

Deze module bevat de volgende submodules:

- Continuïteit van zorg
- Educatie
- Betrokken zorgprofessionals

Onderbouwing

Achtergrond

Astma is een frequent voorkomende aandoening met een prevalentie in de huisartsenpraktijk van 31 per 1,000 vrouwen in de leeftijdscategorie 20 tot 44 jaar (www.volksgezondheidenzorg.nl). Goed-gecontroleerde astma heeft geen negatieve gevolgen voor een zwangerschap en geeft neonatale uitkomsten vergelijkbaar met vrouwen die geen astma hebben. Daarentegen kunnen een slecht gecontroleerde astma en exacerbaties tijdens de zwangerschap leiden tot negatieve uitkomsten bij zowel moeder als kind (Murphy, 2011). De uitdaging is het organiseren van continuïteit van zorg in een multidisciplinaire inter- en interdisciplinaire setting gericht op optimale astmacontrole bij de zwangere.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

VZinfo, gemaakt door Centrum Gezondheid en Maatschappij van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu:

www.volksgezondheidenzorg.nl [geraadpleegd op 01-04-2022]

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. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03055.x. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21749633.

Continuïteit van zorg

Uitgangsvraag

Welke zorgprofessionals moeten (in de verschillende fases) betrokken worden om optimale zorg aan zwangere patiënten met astma mogelijk te maken (en welke taken hebben zij)?

Aanbeveling

Vraag bij voorschrijven van nieuwe astmamedicatie aan vrouwen met astma in de fertiele leeftijd uit of er sprake is van een actieve kinderwens om te beoordelen of een preconceptioneel advies gewenst is.

Verwijs vrouwen met astma en kinderwens voor een algemeen preconceptioneel advies naar een verloskundig hulpverlener en preconceptioneel advies gericht op astma naar de behandelaar van astma. Breng de huisarts van de patiënt op de hoogte van de verstrekte preconceptionele adviezen.

Streef ernaar om de astmacontroles tijdens de zwangerschap zoveel mogelijk bij de eigen behandelend huisarts of longarts voort te zetten.

Begeleid zwangeren met goede astmacontrole via de 1^{ste} lijn (verloskundige en huisarts).

De verloskundig/obstetrisch zorgverlener verwijst elke zwangere met persisterende of terugkerende astmaklachten tijdens de zwangerschap naar de behandelaar voor astma (huisarts of longarts).

Attendeer de patiënt op de mogelijkheid tot inzage in de verslaglegging van de preconceptionele adviezen in het elektronisch patiëntendossier of geef de patiënt een uitgeprinte brief van de verslaglegging.

Organiseer waar mogelijk een multidisciplinair overleg (MDO), waar complexe patiënten met astma en zwangerschap of kinderwens besproken worden en wordt vastgelegd wie hoofdbehandelaar is, zowel voor de begeleiding van de zwangerschap als de behandeling van het astma.

Stem gezamenlijk het te volgen beleid af tussen de longarts en gynaecoloog, en wanneer nodig andere specialismen (zoals KNO-arts of dermatoloog).

Bepaal de plaats van bevalling in principe op basis van obstetrische factoren en ernst van astma. De baring bij zwangeren met goede astmacontrole is onder leiding van de 1^e lijn. Bij onvoldoende astmacontrole of gebruik van (nieuwe) 3^e-lijns medicatie, zoals biologicals, vindt de bevalling in de 2^{de} lijn plaats.

Overweeg om de zorg voor zwangere vrouwen met astma vast te leggen in regionale transmurale werkafspraken (RTA) voor 1^e- en 2^e-lijns zorgverleners.

Overwegingen

De huisarts begeleidt en behandelt volwassenen met goed-gecontroleerde astma, ook tijdens de zwangerschap (NHG, 2020). Ruim de helft van de huisartspraktijken leverde in 2019 astma-ketenzorg. Bij aanhoudende onvoldoende astmacontrole, waarbij een combinatie van hogere dosis inhalatiecorticosteroiden

en eventueel een langwerkend bètamimeticum is ingezet (stap 4 NHG), waarbij complexe co morbiditeit aanwezig is of discrepantie bestaat tussen klachten en spirometrie verwijst de huisarts naar de longarts (NHG, 2020). Vrouwen met goed gecontroleerde astma kunnen bij een zwangerschap door de verloskundige in de 1^e lijn begeleid worden, waarbij deze dient te overleggen met de behandelaar astma (huisarts of longarts) (VIL, 2003).

Zwangeren die *biologicals* of prednison onderhoud gebruiken, exacerbaties in de zwangerschap ontwikkelen of andere risicofactoren hebben op een gecompliceerd beloop (zie module 3 [link]) worden bij voorkeur in een multidisciplinaire *setting* gecontroleerd door de longarts en gynaecoloog. Het heeft de voorkeur om deze patiënten minimaal 1 keer in een multidisciplinair overleg (MDO) te bespreken, met aanwezigheid van onder andere de gynaecoloog, longarts en longverpleegkundige. Tijdens dit MDO wordt gezamenlijk besloten door wie en waar de begeleiding van zowel de zwangerschap, de bevalling als het astma zal plaatsvinden. De bevindingen van dit MDO worden onder andere in een brief naar de huisarts en de verloskundige vastgelegd. Patiënten worden geattendeerd op inzage van deze brief en het behandelplan in het elektronisch patiëntendossier.

Voor de frequentie van de follow-up zie module 'Monitoring' en bijbehorend stroomschema.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Een enquête naar de voorkeuren van patiënten in de ERS/STANZ *Statement on asthma and pregnancy*' (162 vrouwen met astma uit 26 verschillende landen) (Middleton, 2019) laat zien dat vrouwen die bij een longarts onder controle zijn voor hun astma de input van de medisch specialist extra waarderen tijdens een zwangerschap. Vrouwen die niet onder controle waren van een longarts tijdens de zwangerschap gaven aan dit als een gemis te hebben ervaren. Veel van de ondervraagde vrouwen hadden het gevoel dat de huisarts niet altijd de vragen m.b.t. bijvoorbeeld veiligheid van astmamedicatie kon beantwoorden (Middleton, 2019). Deze resultaten zijn niet direct door te trekken naar de Nederlandse situatie, maar geven wel inzicht in de wensen van patiënten met betrekking tot de zorg rondom astma en zwangerschap.

Er kan een onderrapportage van astma gerelateerde klachten zijn in de zwangerschap, omdat vrouwen de klachten toeschrijven aan de zwangerschap. Ook kan angst voor (vermeende) teratogene effecten van voorgeschreven medicatie leiden tot onderrapportage van klachten aan de hulpverlener en een gebrek aan therapietrouw (Robijn, 2019). Tenslotte kan het onduidelijk zijn voor de zwangere of ze deze klachten kan bespreken met de verloskundig zorgverlener, omdat deze (meestal) niet de behandelaar van de astma is. In de gehouden focusgroep (van deze richtlijn) van zwangeren met astma wordt aangegeven dat regelmatig contact en overleg belangrijk wordt gevonden om op tijd actie te kunnen ondernemen bij verandering van de klachten.

Tevens werd aangegeven dat onderlinge afstemming tussen zorgverleners met eenduidige informatie en kennis en een betere samenwerking tussen de zorgverleners de zwangere met astma meer zekerheid en vertrouwen geeft.

Kosten (middelenbeslag)

De hogere zorgkosten en zorgdruk die gestructureerde multidisciplinaire zorg voor *elke* zwangere met astma met zich meebrengt, weegt mogelijk op tegen de klinisch relevante gezondheidswinst. De kostenbatenbalans zal bij een specifiekere doelgroep (astma met hogere ziektelast) verschuiven in positieve zin.

Voor een MDO astma-zwangerschap bestaat vooralsnog geen vergoeding. Voor complexe patiënten met bijvoorbeeld gestapelde risicofactoren of een ernstig astma, is het aannemelijk dat de voordelen van een MDO met betrekking tot bijvoorbeeld kwaliteit van zorg en doelmatige zorg opwegen tegen de kosten en tijdsinvestering. Daarnaast kan een MDO hoogst waarschijnlijk onnodige verwijzingen tussen gynaecoloog en longarts of vanuit de 1^e lijn naar de 2^e lijn voorkomen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het streven is continuïteit van de zorgverlening, waarbij de zorg die de zwangere ontvangt, van het begin tot het einde van het zorgtraject naadloos in elkaar overgaat. Hieruit vloeit voort dat verloskundige zorgverleners, zowel intra- als interdisciplinair vaststellen wie welke zorg op welke wijze aanbiedt. Deze afspraken moeten inzichtelijk zijn voor collegae, waarnemers en cliënten. De zwangere en haar ongeboren kind dienen hierbij centraal te staan.

Regionale afspraken

Iedere regio maakt afspraken over de vormen van overleg van het interprofessionele geboortezorgteam om invulling te geven aan het zorgpad en het bespreken van de zwangere en/of het (ongeboren) kind binnen een interprofessioneel geboortezorgteam (ZIG, 2019).

Omdat bij een zwangere met astma het netwerk ook de apotheker, de huisarts, en eventueel de longarts betreft, acht de werkgroep het verstandig om lokaal dan wel regionaal vanuit de verloskundige samenwerkingsverbanden of integrale geboortezorgorganisatie samen met de apothekers, de huisartsen en longartsen afspraken te maken over de lokale organisatie van zorg. Er zijn geen studies die aantonen, dat deze afspraken leiden tot betere astmacontrole bij zwangeren. Tele-consultaties interdisciplinair kunnen worden ingezet als middel in regio's om de afstemming vorm te geven.

Binnen de afdeling longziekten is het wenselijk dat minimaal 1 in astma gespecialiseerde longarts als vast aanspreekpunt voor de 1e lijn bereikbaar is (NHG standaard Astma, 2020). Deze longarts kan dan samen met de kaderhuisarts astma het voortouw nemen in het vastleggen van regionale transmurale afspraken (RTA) rondom de zorg van zwangere vrouwen met astma.

Digitale gegevensuitwisseling

Vooralsnog is er nog geen mogelijkheid tot digitale gegevensuitwisseling tussen de verschillende zorgverleners in dit multidisciplinaire netwerk. Volgens de werkgroep is dit een randvoorwaarde bij gezamenlijke zorg voor optimale astmacontrole in de zwangerschap.

Er zijn meerdere initiatieven, zoals het VIPP Programma Babyconnect dat van 2019 tot juli 2023 loopt. Dit ontwikkelt op een innovatieve wijze oplossingen om wel op een veilige en betaalbare wijze digitale informatie binnen het netwerk van de geboortezorgpartijen uit te wisselen. Ook met het gebruik van een persoonlijke gezondheidsomgeving (PGO) en verdere ontwikkeling hiervan kunnen in de toekomst gezondheidsgegevens door de patiënt gebruikt worden om uit te wisselen met de verschillende zorgverleners.

Scholing/ deskundigheidsbevordering

Scholing wordt verzorgd door longartsen en huisartsen met ervaring in de behandeling van zwangere patiënten met astma. Scholing over astma en zwangerschap komt regelmatig aan bod tijdens grote landelijke

congressen voor longverpleegkundigen en verpleegkundig specialisten uit zowel de 1^e als de 2^e lijn. Ook vanuit onder andere de NVALT/CAHAG/VND wordt bijscholing over astma en zwangerschap georganiseerd. Daarnaast vindt regionaal bijscholing plaats van verloskundigen (in opleiding, i.o.), longartsen (i.o.), gynaecologen (i.o.), apothekers (i.o.) en apothekersassistentes (i.o.).

Onderbouwing

Achtergrond

Voor een zwangere met (vermoeden) astma is er een breed aanbod aan behandelaars (huisarts/praktijkondersteuner huisarts (POH), longarts, physician assistant (PA), verpleegkundig specialist (VS), longverpleegkundige, verloskundige, gynaecoloog, en apotheker en apothekersassistent) met lokaal en regionaal een grote variatie aan inrichting van de zorg. De rol van elke zorgverlener is voor henzelf en voor de patiënt niet altijd duidelijk en informatie of adviezen die gegeven worden, verschillen ook nog per zorgverlener, wat kan zorgen voor onzekerheid en verwarring (door onder andere tegenstrijdige adviezen) bij de patiënt. Ook is er vaak geen duidelijke *casemanager* of hoofdbehandelaar aangewezen, dit kan leiden tot het ontbreken van een duidelijk aanspreekpunt voor de patiënt. Daarnaast is de overdracht tussen zorgverleners niet altijd goed vastgelegd. Gezamenlijk dienen zorgverleners en zwangeren zorg te dragen voor optimale astmacontrole, voor de beste gezondheidsuitkomsten voor moeder en kind, zonder onnodige medicalisering (de juiste zorg op de juiste plek).

Samenvatting literatuur

Er is vrijwel geen onderzoek gedaan met de vraag hoe de zorg voor zwangere vrouwen met astma moet worden georganiseerd. Omdat veel aspecten van de organisatie van zorg specifiek zijn voor de Nederlandse situatie, is voor de uitgangsvraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn, gezien de aard van de uitgangsvraag, uitsluitend gebaseerd op overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek en bestaande internationale leidraden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Farmacotherapeutisch kompas:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Middleton, P. G., Gade, E. J., Aguilera, C., MacKillop, L., Button, B. M., Coleman, C., Johnson, B., Albrechtsen, C., Edenborough, F., Rigau, D., Gibson, P. G., & Backer, V. (2020). ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *The European respiratory journal*, 55(2), 1901208.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01208-2019> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Murphy, V. E., Namazy, J. A., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J., & Gibson, P. G. (2011). A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(11), 1314-1323.

Preconceptie Indicatie Lijst (PIL, 2018):

<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/10/Preconceptie-Indicatie-Lijst-PIL.pdf> [geraadpleegd op 01-04-2022]

RIVM informatie over volksgezondheid en zorg:

www.volksgezondheidenzorg.nl

<https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/10/Preconceptie-Indicatie-Lijst-PIL.pdf> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Robijn, A. L., Jensen, M. E., McLaughlin, K., Gibson, P. G., & Murphy, V. E. (2019). Inhaled corticosteroid use during pregnancy among women with asthma: A systematic review and meta-analysis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 49(11), 1403–1417. <https://doi.org/10.1111/cea.13474>

Richtlijn 'Astma bij kinderen' (NCJ, 2011):

<https://assets.ncj.nl/docs/eb11508c-4f9f-4b39-b6a5-708d2720e3d5.pdf> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling ernstig astma' (NVALT, 2012):

<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek-en-behandeling-van-ernstig-astma/startpagina-ernstig-astma.html>

[geraadpleegd op 01-04-2022]

Standaard 'Preconceptiezorg' (NHG, 2011):

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/preconceptiezorg> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Standaard 'Astma bij volwassenen' (NHG, 2020):

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Verloskundige Vademecum – Verloskundige Indicatie Lijst (VIL, 2003):

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/standaard/download/verloskundig_vademecum_2003.pdf

[geraadpleegd op 01-04-2022]

Zorgstandaard 'Astma Kinderen & Jongeren' (Long Alliantie Nederland (LAN), 2012):

https://www.longalliantie.nl/content/Zorgstandaard_Astma_Kinderen_en_Jongeren.pdf [geraadpleegd op 01-04-2022]

Zorgstandaard 'Astma Volwassenen' (Long Alliantie Nederland (LAN), 2012):

https://www.longalliantie.nl/content/Zorgstandaard_Astma_Volwassenen.pdf [geraadpleegd op 01-04-2022]

Zorgstandaard integrale geboortezorg (ZIG) (versie 1.2, 2020):

<https://www.kennisnetgeboortezorg.nl/wp-content/uploads/2020/11/zorgstandaard-integrale-geboortezorg-1.2.pdf>

[geraadpleegd op 01-04-2022]

Zorgstandaard van KNMP:

<https://www.knmp.nl/richtlijnen/astma> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Educatie

Uitgangsvraag

Hoe dient de educatie en 'personalized care' van vrouwen met astma rondom zwangerschap georganiseerd te worden om onder andere therapietrouw te bevorderen?

Aanbeveling

Overweeg om patiënt te ondersteunen bij het bevorderen van zelfmanagement met behulp van een AAP (*asthma action plan*, zie <https://bestellen.longfonds.nl/product/astma-actieplan/>), LAP (longaanval actieplan) en/of een astma E-*health* applicatie.

Neem beslissingen altijd gezamenlijk met de patiënt(e) en eventuele partner(s), waarbij alle opties, voor- en nadelen, patiëntvoorkeuren en omstandigheden worden meegenomen.

Informeer zwangeren over het belang van goede astmacontrole en het voorkomen van longaanvallen in de zwangerschap.

Overweeg om vrouwen met astma en een kinderwens ter voorbereiding op een gezonde zwangerschap te verwijzen naar: ZwangerWijzer (www.zwangerwijzer.nl)

Overwegingen

Wanneer op meerdere momenten door alle verschillende zorgverleners in het netwerk rondom de zwangere met astma uniforme informatie wordt gegeven over preventie en het belang van goede astmacontrole, neemt continuïteit van zorg en vertrouwen van de zwangere in deze zorg toe. Ook de apotheker kan hierbij een rol spelen.

Deze informatie dient tenminste onderstaande te bevatten:

1. De primaire preventie van astma door middel van "rookvrij opgroeien" en het geven van borstvoeding gedurende tenminste 6 maanden (NCJ, 2011).
2. Het stoppen met roken en interventies die hierbij kunnen helpen.
3. Risico's van het staken van astmamedicatie tijdens de zwangerschap en in het kraambed.
4. Veiligheid van (de meeste) astmamedicatie.
5. Het belang van het voorkomen van longaanvallen.
6. Het melden van toename van astma gerelateerde klachten aan de (verloskundig) hulpverlener.
7. Goed gecontroleerde astma heeft geen negatieve gevolgen voor het beloop van de zwangerschap en baring.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het centraal zetten van de zwangere en regie laten nemen door de zwangere wordt bevorderd door passende informatie. Een methode die bij objectieve voorlichting en behulpzaam en ondersteunend kan zijn, is BRAINS (ZIG 1.2, 2020).

'Brains' staat voor:

Benefits: Wat zijn de voordelen, wat willen we hiermee bereiken?

Risk: Wat zijn de risico's? Welke andere interventies hangen hiermee samen?

Alternatives: Wat zijn de alternatieven?

Intuition: Heb je meer informatie nodig of wellicht een second opinion?

Nothing: Wat als we niets doen? Of een tijdje wachten voordat we beslissen?

Scuse me: 'Sorry', wil je ons/mij even alleen laten om te overleggen en te beslissen?

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld, die van invloed zijn op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een optimaal zelfmanagementplan gaat uit van de patiënt en wordt in samenspraak met de patiënt en zorgverlener gemaakt, waardoor er een gepersonaliseerd astma actieplan (AAP) komt met aandacht voor educatie van ernstig astma en de bijbehorende medicatie, therapietrouw en inhalatietechniek (richtlijn ernstig astma, NVALT, 2020). Een dergelijk actieplan biedt de patiënt meer kennis van en inzicht in het ernstig astma en de mogelijkheid vroegtijdige interventie toe te passen om daarmee astma-aanvallen te voorkomen of de ernst te verminderen (Pinnock, 2015). Niveau van de gezondheidsvaardigheden van de patiënt is belangrijk om mee te nemen.

De long alliantie Nederland (LAN), Longfonds en de vereniging Nederland Davos (VND) hebben een format van een AAP voor volwassenen gelanceerd. Deze AAP is opgesteld samen met huisartsen, longartsen, apothekers, longverpleegkundigen en patiënten. De AAP (drukversie en een invulbare pdf-versie) is vanaf 3 mei 2022 gratis te downloaden via de webshop van Longfonds (<https://bestellen.longfonds.nl/product-categorie/astma/>) en via de website van de VND (<https://nederland-davos.nl/persoonlijk-astma-actie-plan/>).

E-health is momenteel snel in opkomst, in vele varianten. De werkgroep verwacht dan ook dat in de nabije toekomst *E-health* (middels, bijvoorbeeld, klachtenscores, zoals ACQ, of thuis- spirometrie) een grotere rol zal spelen in de inrichting van de zorg. *E-health* applicaties zouden kunnen bijdragen aan het monitoren op afstand van de zwangere met astma, educatie en het bevorderen van zelfmanagement. Gezien de relatief jonge doelgroep waarbij ruime ervaring met internet en apps, is het te verwachten dat het gebruik van een *E-health* applicatie bij zwangere vrouwen met astma positief wordt ontvangen en bijdraagt aan de juiste zorg op de juiste plek. Het aantal uitgevoerde studies naar gebruik van *E-health* bij zwangeren met astma is zeer beperkt (Zairina, 2016). Vanwege gebrek aan onderliggende bewijsvoering, kan de werkgroep geen uitspraak doen over een eventuele voorkeursvariant van *E-health*.

Onderbouwing

Achtergrond

Zwangeren zien astma vaak niet als ziekte of risico tijdens de zwangerschap. Astmamedicatie wordt vaak (ten onrechte) wel als risico voor de foetus ervaren. Op eigen initiatief of op aanraden van omgeving of hulpverleners wordt medicatie geminderd of gestopt, waardoor vaker sprake is van onderbehandeling van

astma tijdens zwangerschap. Hierdoor wordt de kans op ziektelast en/of een astma-aanval vergroot met de risico's voor maternale en foetale morbiditeit. Zwangerschap kan bij patiënten met (ongecontroleerd) astma ook leiden tot veel onzekerheid en angst. Dit vraagt om extra begeleiding.

Samenvatting literatuur

Er is vrijwel geen onderzoek gedaan met de vraag hoe de zorg voor zwangere vrouwen met astma moet worden georganiseerd. Omdat veel aspecten met betrekking tot educatie en 'personalized care' regionaal en lokaal worden ingericht, is voor de uitgangsvraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn, gezien de aard van de uitgangsvraag, uitsluitend gebaseerd op overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek en bestaande nationale en internationale astma richtlijnen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Richtlijn 'Astma bij kinderen' (NCJ, 2011):

<https://assets.ncj.nl/docs/eb11508c-4f9f-4b39-b6a5-708d2720e3d5.pdf> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling ernstig astma' (NVALT, 2012):

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek_en_behandeling_van_ernstig_astma/startpagina_-_ernstig_astma.html

[geraadpleegd op 01-04-2022]

Standaard 'Preconceptiezorg' (NHG, 2011): <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/preconceptiezorg> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Standaard 'Astma bij volwassenen' (NHG, 2015):

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Verloskundige Vademecum – Verloskundige Indicatie Lijst (VIL, 2003):

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/standaard/download/verloskundig_vademecum_2003.pdf

[geraadpleegd op 01-04-2022]

Zorgstandaard 'Astma Volwassenen' (Long Alliantie Nederland (LAN), 2012):

https://www.longalliantie.nl/content/Zorgstandaard_Astma_Volwassenen.pdf [geraadpleegd op 01-04-2022]

Zorgstandaard 'Astma Kinderen & Jongeren' (Long Alliantie Nederland (LAN), 2012).

https://www.longalliantie.nl/content/Zorgstandaard_Astma_Kinderen_en_Jongeren.pdf [geraadpleegd op 01-04-2022]

Zairina, E., Abramson, M. J., McDonald, C. F., Li, J., Dharmasiri, T., Stewart, K., ... & George, J. (2016). Telehealth to improve asthma control in pregnancy: a randomized controlled trial. *Respirology*, 21(5), 867-874.

Addendum Zorgstandaard 'Integrale Geboortezorg' (ZIG 1.2, 2020):

[addendum-zorgstandaard-integrale-geboortezorg-1.pdf \(kennisnetgeboortezorg.nl\)](#) [geraadpleegd op 01-04-2022]

Betrokken zorgprofessionals

Uitgangsvraag

Wat is de rol van de physician assistant (PA)/verpleegkundig specialist longgeneeskunde (VS), longverpleegkundige (LVPK), apotheker, apothekersassistent en praktijkondersteuner huisarts (POH) bij de begeleiding en behandeling van zwangeren met astma?

Aanbeveling

Voor de huisarts

Overweeg, afhankelijk van individuele afspraken en capaciteit binnen de huisartsenpraktijk, om taken omtrent de astmamonitoring van zwangere vrouwen in de 1e lijn aan de POH te delegeren.

Voor de longarts

Betrek, indien lokaal mogelijk, VS en/of PA bij het behandelen en monitoren van vrouwen met astma tijdens de zwangerschap in de 2^{de} lijn.

Schakel de LVPK in voor aanvullende uitleg en begeleiding. De LVPK kunnen ook een rol hebben in het monitoren van de gezondheidstoestand van de zwangere vrouwen met astma.

Zorg ervoor dat zwangere vrouwen met astma laagdrempelig toegang hebben tot zorgverleners door patiënten te voorzien van contactgegevens van de LVPK of POH, zoals e-mail of telefonisch spreekuur.

De apotheker of de apothekersassistent benoemt bij alle vrouwen in fertile leeftijd die inhalatiemedicatie gebruiken, het belang van medicatietrouw en goede astmacontrole bij zwangerschap(wens), waarbij zij adviseren contact op te nemen met de eigen astma behandelaar voor verdere begeleiding hierbij.

Vraag als voorschrijver, apotheker of apothekersassistent bij uitgifte van nieuwe medicatie aan vrouwen met astma in de fertile leeftijd of er sprake is van een kinderwens/zwangerschap en pas de te geven informatie hierop aan.

Overweeg om regionaal goede en eenduidige afspraken te maken tussen apothekers en voorschrijvers van astmamedicatie over voorlichting van vrouwen met betrekking tot veiligheid van medicatie tijdens zwangerschap.

Draag zorg voor eenduidige adviezen om verwarring en onzekerheid bij patiënten te voorkomen.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat ketenzorg met specifieke (pre)conceptionele aanbevelingen en zorg rondom de zwangerschap van vrouwen met astma van meerwaarde is.

Protocollaire astmazorg in de eerste lijn met structurele aandacht voor o.a. klachtenherkenning, inhalatietechniek en stop-met-roken, is bewezen kosteneffectief (RIVM Rapport 260544001/2012).

Onder- en overbehandeling, het aantal ziekenhuisopnames en longaanvallen is omlaag te brengen door deze manier van zorgverlening. Voor de subgroep van zwangeren met astma geldt dit mogelijk des te meer,

aangezien ongeveer 40% van de zwangeren een toename van klachten zal ervaren en een ongecontroleerde astma tot complicaties voor zowel moeder als kind kan leiden (Stevens, 2021).

Praktijkondersteuner huisarts (POH)

De meeste POH's hebben, in tegenstelling tot verloskundigen, expertise en ervaring met longzorg. Toch kan de kanttekening geplaatst worden dat dit nog enigszins in de kinderschoenen staat en pas in ruim de helft van de eerstelijns praktijken astma-ketenzorg geleverd wordt. Binnen het ketenzorgprogramma zijn regionaal voor zover bekend bij de werkgroep nog geen werkafspraken gemaakt voor zwangeren. De werkgroep spreekt de hoop uit dat op basis van deze richtlijn wel regionale werkafspraken voor zwangeren met astma tot stand zullen komen.

Longverpleegkundige

De longverpleegkundige vormt een ondersteunend aanspreekpunt voor de zwangere patiënten met astma in de 2e lijn. De longverpleegkundige kan ondersteunen in het geven van voorlichting en het bevorderen van therapietrouw en zelfmanagement. Daarnaast kan de longverpleegkundige, naar gelang van lokale afspraken, een deel van de basale monitoring, bijvoorbeeld met behulp van ACQ, overnemen bij zwangeren waarbij frequente monitoring afwisselend plaats vindt tussen longverpleegkundige en longarts.

Verpleegkundig specialist (VS), physician assistant (PA), arts in opleiding (AIOS) en arts niet in opleiding (ANIOS)

De VS, PA, AIOS of ANIOS zijn integraal onderdeel van het medisch team van de huisarts, longarts en/of gynecoloog. Gezamenlijk waarborgen zij de medische begeleiding van de zwangere met astma. Ieder lid van het medisch team is bevoegd om consulten uit te voeren bij het behandelen en monitoren van vrouwen met astma tijdens de zwangerschap. De verdeling van zorg rondom de zwangere vrouw met astma kan, mits goed afgestemd, locoregionaal worden ingericht, mede afhankelijk van de beschikbare zorgverleners en hun bestaande rol bij astmazorg.

Apotheker, apothekersassistent

De apotheker heeft eveneens een rol in de (pre)conceptieve zorg. Uitgifte van veel chronisch medicatie verloopt via een automatische herhaalservice zonder dat de patiënt direct contact heeft met de voorschrijver. Apothekers of apothekersassistenten kunnen veranderingen in chronisch medicatiegebruik hierdoor als eerste detecteren. Het stoppen van inhalatiemedicatie en anticonceptie zijn beide signalen om de patiënte te informeren over het belang van goede astmacontrole bij een eventuele zwangerschap(wens). Om de continuïteit van de verstrekte adviezen rondom veiligheid van medicatie te waarborgen, kan het bijdragen om op een recept voor medicatie die niet bewezen veilig is tijdens de zwangerschap maar bewust door een zorgverlener tijdens de zwangerschap wordt gecontinueerd, te vermelden dat het middel 'bewust is voorgeschreven'. Het risico is anders dat een zwangere vrouw tegenstrijdige adviezen krijgt over veiligheid van voorgeschreven medicatie door apotheek en bijvoorbeeld de longarts. Ook regionale afspraken binnen zorggroepen kunnen hieraan bijdragen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Ketenzorg astma

Ondanks de meerwaarde van ketenzorg voor zwangere patiënten met astma, verloopt de implementatie hiervan nog niet optimaal. Een beperkt aantal zorggroepen heeft de ketenzorg voor astma gecontracteerd en levert daarmee geprotocolleerde zorg. Ook staat het mogelijk niet contracteren van ketenzorg goede kwaliteit van longzorg in de weg.

POH's dienen geschoold te zijn in het medisch inhoudelijke aspect en de regionale werkafspraken over zwangeren met astma. Op technisch vlak biedt het huidige gebruik van de ICT-kansen in de monitoring van zwangeren. POH's werken onder eindverantwoording van de huisarts, waarbij gebruik wordt gemaakt van éénzelfde medisch patiëntendossier. De informatie over zwangerschap, comorbiditeit en astmazorg staan in hetzelfde systeem en wordt gelezen door de behandelend huisarts bij verwerken van nieuwe berichtgeving.

Signaleren van kinderwens of zwangerschap bij patiënten met astma

Doktersassistenten communiceren elke gemelde zwangerschap aan de huisarts.

Huisartsen kunnen hun POH informeren bij zwangerschap van een astmapatiënt die in het ketenzorgprogramma opgenomen is of zou moeten zijn. De afname van de Asthma Control Questionnaire (ACQ) zou tot hun taak kunnen behoren. Binnen individuele huisartsenpraktijken kunnen afspraken over het signaleren van zwangere patiënten met astma worden gemaakt.

Betrek ook de apotheker hierbij, bijvoorbeeld door het “gezond zwanger worden” ter sprake te brengen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die astmamedicatie gebruiken en door patiënt te adviseren met de astmazorgverlener in gesprek te gaan bij het staken van anticonceptie. Daarnaast is het te overwegen om bij een eerste uitgifte van astmamedicatie door de apotheek bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, een etiket ‘op het doosje’ aan te brengen, met het advies ‘bij kinderwens dit te bespreken met de zorgverlener’. Een nieuw initiatief (april 2022) van het College ter beoordeling van geneesmiddelen, waarbij waarschuwingspictogrammen over zwangerschap en borstvoeding op het medicijn doosje zullen worden aangebracht, kan hier positief aan bijdragen (www.CBG-med.nl).

Onderbouwing

Achtergrond

Het behandelen en begeleiden van zwangere vrouwen met astma is een multidisciplinair proces waarbij verschillende maar soms ook overlappende rollen bestaan voor de verpleegkundig specialist longgeneeskunde (VS), physician assistant (PA), longverpleegkundige (LVPK) en praktijkondersteuner huisarts (POH).

Het ketenzorgprogramma voor astma bevat criteria opgesteld voor patiënten voor wie astma-monitoring in de 1^{ste} lijn zinvol is (NHG; Ketenzorg astma). Doel daarvan is dat alle astmapatiënten volledige controle over hun ziekte bereiken én behouden. Deze protocollaire zorg met voornamelijk aandacht voor adequate monitoring (volgens de NHG- standaard ‘astma bij volwassenen’), inhalatietechniek, ziektelast, educatie en individuele zorgplannen, wordt uitgevoerd in de huisartspraktijk door praktijkondersteuners-somatiek (POH-S), die ook de ketenzorg voor diabetes, cardiovasculair risicomangement (CVRM) en chronisch obstructieve longziekte (COPD) tot hun takenpakket hebben, en in mindere mate door longverpleegkundigen. Bij patiënten met (ernstig of gecompliceerd) astma die onder controle zijn in de 2^e of 3^{de} lijn, is altijd een LVPK betrokken bij de behandeling en begeleiding. De POH kan overleggen met de in astma gespecialiseerde longverpleegkundige, in de 2^e lijn.

Samenvatting literatuur

Er is vrijwel geen onderzoek gedaan met de vraag hoe zorg voor zwangere vrouwen met astma moet worden georganiseerd. Omdat veel aspecten van de organisatie van zorg specifiek zijn voor de Nederlandse situatie, is voor de uitgangsvraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn, gezien de aard van de uitgangsvraag, uitsluitend gebaseerd op overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-04-2023

Laatst geautoriseerd : 12-04-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Zorgprogramma 'Ketenzorg astma':

<https://www.onzehuisartsen.nl/zorgprofessionals/zorgprogramma-s/zorgprogramma-s/astma/ketenzorg-astma/?download=1.7+Astma+InEen+indicatoren.pdf> [geraadpleegd op 01-04-2022]

NHG standaard Astma bij volwassenen:

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Maatschappelijke kosten voor astma, COPD en respiratoire allergie. RIVM Rapport 260544001/2012:

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260544001.pdf> [geraadpleegd op 01-04-2022]

Stevens, D. R., Perkins, N., Chen, Z., Kumar, R., Grobman, W., Subramaniam, A., Biggio, J., Grantz, K. L., Sherman, S., Rohn, M., & Mendola, P. (2022). Determining the Clinical Course of Asthma in Pregnancy. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(3), 793–802.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.09.048>

Zorgstandaard astma:

<https://www.venvn.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/zorgstandaard-astma-volwassenen/> [geraadpleegd op 01-04-2022].