

Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn ‘Astma en zwangerschap’ is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

In algemene zin is het zo dat vrouwen zijn ondervertegenwoordigd in klinisch wetenschappelijk onderzoek en dat zwangere vrouwen of vrouwen met astma in de vruchtbare leeftijd veelvuldig worden uitgesloten van klinische trials (Weld, 2022). Dit berust vaak op ethische bezwaren. Het gebrek aan wetenschappelijke kennis in deze patientengroep dat op deze manier ontstaat, brengt echter weer risico's met zich mee (van der Zande, 2017). Anderzijds is er over de afgelopen 60-70 jaar een aanzienlijke hoeveelheid prospectief observationeel of retrospectief onderzoek verricht onder grote groepen zwangere vrouwen met astma (over de afgelopen 3 jaar gemiddeld 300 publicaties per jaar op PubMed). Deze onderzoeken laten bijvoorbeeld een kleine maar wel significante toename zien van het risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten bij ongecontroleerd astma. Meestal zijn dit data uit lang lopende geboortecohorten (ter illustratie van de grootte van de patientengroepen (*large sample size*); een grote retrospectieve cohortstudie vergeleek bijv. de uitkomsten van 200,000 zwangere vrouwen zonder astma met 17,000 vrouwen met astma (Mendola, 2013)). Een mogelijk nadeel van deze cohortstudies is dat er bijvoorbeeld geen gedetailleerde informatie beschikbaar is over de diagnose astma, en vrouwen met astma geselecteerd zijn o.b.v. de criteria; *'physician-diagnosed' astma (confirmed or subject self-report)* of *'database-coded' astma* diagnose. Deze cohortstudies hebben echter wel bijgedragen aan een aantal belangrijke systematische reviews en meta-analyses (Wang, 2014). Bij gebrek aan randomized controlled trials, is een deel van de aanbevelingen uit deze richtlijn op deze onderzoeken gebaseerd, ondersteund door expert opinion en afwegingen m.b.t. bijv. kosten en voorkeuren van patiënten.

Voor lange termijn uitkomsten, bijv. astma bij de nakomeling, zijn langere longitudinale follow-up data nodig en correctie voor de juiste confounders.

Module 1

1. Door het gebrek aan onderzoek naar de veiligheid van het gebruik van alle beschikbare biologicals tijdens de zwangerschap, is het niet mogelijk om een eenduidig en goed onderbouwd advies te geven. Het is daarom noodzakelijk dat er meer onderzoek plaatsvindt naar de veiligheid van het gebruik van alle biologicals. Momenteel worden er drie (exposure-) studies verricht naar de veiligheid van het gebruik van mepolizumab, benralizumab en dupilumab. Het zou wenselijk zijn dat soortgelijke studies ook worden verricht naar de veiligheid van het gebruik van reslizumab en toekomstige biologicals zoals tezepelumab. Daarnaast worden vrouwen die medicatie zoals biologicals gebruiken tijdens de zwangerschap verzocht zich te registreren op “moeders van morgen” (<https://www.moedersvanmorgen.nl/>) Hiermee kan een patiënt bijdragen aan meer kennis over dit soort geneesmiddelen rondom de zwangerschap.

Module 2

1. Het effect van step down in ICS op basis van structurele frequente monitoring op zwangerschaps- en astma uitkomsten in grotere studiepopulaties.

Deze onderzoeksvraag zou ook onderdeel kunnen uitmaken van het effect van behandeling volgens het MART principe op zwangerschapsuitkomsten (waarbij een subgroep van patiënten step down zal gaan).

Module 3

Ondanks het belang dat door GINA onderkend wordt aan toevoegen van ICS aan beta-agonist therapie in mild tot matig astma en de oververtegenwoordiging in deze groep van vrouwen in de vruchtbare leeftijd en het verhoogd risicoprofiel bij zwangerschap, is juist de groep zwangere vrouwen vaak buiten trials gehouden. Het is voor een verantwoord advies daarom dringend nodig dat bij zwangere astmapatiënten ICS-formoterol strategieën vergeleken worden met SABA monotherapie, hetzij retrospectief dan wel prospectief. Een extra argument om hier onderzoek naar te verrichten, zijn de toenemende zorgen rondom de schadelijke systemische effecten van hogere doses ICS bij niet zwangere patienten met astma (Kachroo, 2022; Dahl, 2006; van der Meulen, 2022). Dit verdient in het bijzonder aandacht onder zwangere vrouwen met astma, omdat dit mogelijk ook effect heeft op de het ongeboren kind (Kachroo, 2022).

Module 4

Hoewel er informatie beschikbaar is over het gebruik van astmamedicatie tijdens zwangerschap, bestaan gegevens over het effect van astmamedicatiegebruik tijdens lactatie en de effecten op de zuigeling voornamelijk uit gebruiksgegevens. Data of de gebruikte medicatie overgaat in de moedermelk en zo ja in welke concentratie en wat de mogelijke effecten op zowel korte- als lange termijn zijn voor het pasgeboren kind zijn niet of zeer beperkt beschikbaar. Dit dient verder onderzocht te worden.

De grootste kennislacunes liggen op dit moment bij de biologicals. Er is behoefte aan farmacologische data om de veiligheid van het gebruik tijdens het geven van borstvoeding beter te kunnen beoordelen.

Module 5

1. Grote cohort studies met predictiemodellen (waarbij voldoende rekening wordt gehouden met potentiële confounders) ter beantwoording van de PICO behorende bij deze uitgangsvraag (negatieve voorspellende factoren identificeren voor de subgroep van zwangeren met astma met het hoogste risico op slechte uitkomsten) ontbreken.
2. Wat zijn de zorgkosten van de huidige zorg voor zwangere vrouwen met astma in Nederland? Wat is er bekend over kosteneffectiviteit van de zorg voor zwangere vrouwen met astma de Nederlandse situatie? Aangezien astma de meest voorkomende chronische luchtwegaandoening is tijdens de zwangerschap, is dit relevant.

Module 6

Door het gebrek aan goed opgezet onderzoek naar de gevolgen van ongecontroleerde astma tijdens zwangerschap op het kind is het niet mogelijk om een verantwoord en goed onderbouwd advies te geven over de invloed van astmacontrole op neonatale uitkomsten en het ontwikkelen van astma bij het kind. Daarom is het dringend nodig dat er onderzoek wordt uitgevoerd naar de invloed van astmacontrole op neonatale uitkomsten waarin een groep zwangeren met een ongecontroleerd astma wordt vergeleken met een groep zwangeren met een gecontroleerd astma. Door ethische bezwaren bij onderzoek tijdens de zwangerschap zal dit onderzoek waarschijnlijk nooit uitgevoerd kunnen worden in een gecontroleerde gerandomiseerde studie, en zullen we dus voor aanvullend bewijs afhankelijk zijn van grote observationele cohortstudies in een populatie van zwangere vrouwen met astma.

Module 7

1. Onbekend is of en hoeveel vrouwen met astma en een kinderwens anno 2022 een preconceptioneel advies krijgen. De werkgroep acht het wenselijk om dit uit te zoeken en op basis van de uitkomsten verbeterdoelen te formuleren.
2. Daarnaast is over bepaalde groepen astmamedicijnen, zoals bijvoorbeeld tiotropium of biologicals, te weinig bekend met betrekking tot de veiligheid tijdens de zwangerschap om patiënten een goed

onderbouwd advies te kunnen geven. Voor toekomstige zwangeren met astma is het van belang om deze kennis te vergaren, zodat een goede afweging gemaakt kan worden over het wel of niet continueren van deze medicatie.

Module 8

1. Welke subgroep van zwangeren met astma heeft baat bij intensieve monitoring tijdens de zwangerschap?
2. Wat zijn de belangrijkste tools voor monitoring van astma tijdens de zwangerschap? (is bv een *E-Health* astma applicatie hiervoor een geschikt instrument?)
3. Hoe vaak moet een zwangere patiënt met astma gemonitord worden?
4. Is er een tijdsinterval/periode waarin meer intensieve monitoring gewenst is (bijv. bij aanvang van de zwangerschap, met name m.b.t. therapietrouw) en in het 2^e (14 t/m 27 week) trimester (gezien hoge frequentie exacerbaties dan)?
5. Wat is de plaats van geavanceerd ultrageluid onderzoek (GUO) bij zwangeren met astma, en wanneer moet dat plaatsvinden?
6. Hoe dient het beleid eruit te zien rondom de bevalling van een zwangere met astma?

Module 9

Goede astmacontrole in de zwangerschap wordt in meerdere internationale richtlijnen benadrukt. Er bestaan geen RCT's die interventies onderzoeken in de organisatie van de zorg, die op kosteneffectieve wijze leiden tot goede astmacontrole bij zwangeren.

1. Welke interventies in de organisatie van zorg kunnen op kosteneffectieve wijze leiden tot betere astmacontrole bij zwangeren?
2. Kan het gebruik van E-Health/telemonitoring (educatieprogramma's) astmacontrole en patiënttevredenheid in de zwangerschap verbeteren met winst in maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit?

Literatuur

- Dahl, R. (2006). Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiratory medicine*, 100(8), 1307-1317.
- Kachroo, P., Stewart, I. D., Kelly, R. S., Stav, M., Mendez, K., Dahlin, A., ... & Lasky-Su, J. A. (2022). Metabolomic profiling reveals extensive adrenal suppression due to inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Nature medicine*, 28(4), 814-822.
- Mendola, P., Laughon, S. K., Männistö, T. I., Leishear, K., Reddy, U. M., Chen, Z., & Zhang, J. (2013). Obstetric complications among US women with asthma. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(2), 127-e1.
- Van der Zande, I. S., van der Graaf, R., Oudijk, M. A., & Van Delden, J. J. (2017). Vulnerability of pregnant women in clinical research. *Journal of medical ethics*, 43(10), 657-663.
- Van der Meulen, M., Amaya, J. M., Dekkers, O. M., & Meijer, O. C. (2022). Association between use of systemic and inhaled glucocorticoids and changes in brain volume and white matter microstructure: a cross-sectional study using data from the UK Biobank. *BMJ open*, 12(8), e062446.
- Wang, G., Murphy, V. E., Namazy, J., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., ... & Gibson, P. G. (2014). The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(9), 934-942.
- Weld, E. D., Bailey, T. C., & Waitt, C. (2022). Ethical issues in therapeutic use and research in pregnant and breastfeeding women. *British journal of clinical pharmacology*, 88(1), 7-