

Astma en zwangerschap

E.H.J.VAN HAREN, I.E.C.DEVIES, M.J.MOL EN J.W.KOUDIJS

Astma is een veel voorkomend en potentieel ernstig medisch probleem, voorkomend bij circa 7% van de vrouwen in de fertile levensfase.¹ Voor een goed begrip van de manifestaties van pulmonale ziekten in de zwangerschap zullen wij eerst de anatomische en fysiologische consequenties van een normale zwangerschap bespreken; daarna volgt een bespreking van de behandeling van astma in de zwangerschap.

FYSIOLOGIE VAN LONGEN EN LUCHTWEGEN IN DE NORMALE ZWANGERSCHAP

Mechanische aspecten en longfunctieveranderingen. De groter wordende uterus veroorzaakt een opwaartse verplaatsing, tot 4 cm, van het diafragma, waarbij de apex van het hart naar boven en lateraal verplaatst wordt, zoals op de thoraxfoto te zien valt. De functie van het diafragma blijft ongestoord.² De functionele residuale capaciteit (het volume dat in de longen achterblijft na een normale uitademing) daalt hierbij 10-25% na de 5e maand van de zwangerschap.³ Het expiratoire reservevolume (het maximale volume dat uitgeademd kan worden op eindexpiratoir niveau) daalt 8-40%. De vitale capaciteit (het maximale volume dat ingeademd kan worden na maximale expiratie), het geforceerde expiratoire 1-secondenvolume (FEV₁; het maximale volume dat binnen 1 s uitgeademd kan worden) en de diffusiecapaciteit voor koolmonoxide veranderen niet.

Hormonale aspecten en fysiologische veranderingen. Tijdens de zwangerschap ontstaan, onder andere ten gevolge van een verhoogde serumconcentratie oestrogenen, hyperemie, oedeem en hypersecretie in de mucosa van de bovenste luchtwegen.³ Dit kan leiden tot neusverstopping, niesbuien, bloedneuzen en stemverandering, en kan chronische verkoudheid nabootsen. Door stijging van de progesteronspiegel en door toegenomen chemosensitiviteit voor CO₂ en O₂ neemt het ademminuutvolume toe met 20-50% (fysiologische hyperventilatie).^{2,3} Dit weerspiegelt zich in een toegenomen teugvolume, zonder stijging van de ademfrequentie. Het verhoogde ademminuutvolume gaat gepaard met een verlaagde arteriële Pco₂. Maternale bloedgasen tonen een pH van 7,4-7,47 en een Pco₂ van 3,3-4,3 kPa.

Gevolgen van daling maternale P_aO₂ voor foetus. De foetale bloedvoorziening verloopt via de V. umbilicalis

SAMENVATTING

– Tijdens zwangerschap ontstaat een fysiologische hyperventilatie die kan worden waargenomen als kortademigheid; oorzaken zijn een kleinere functionele residuale capaciteit en een kleiner expiratoir reservevolume ten gevolge van een groter wordende uterus, en een groter ademminuutvolume door een verhoogde progesteronconcentratie en een toegenomen chemosensitiviteit voor CO₂ en O₂. Ook klachten van vermoeidheid, verminderde inspanningstolerantie en orthopnoe kunnen optreden, evenals basale crepities bij auscultatie.

– Bij zwangeren met astma kunnen de klachten sterk verbeteren of verslechteren. Bij een astma-aanval wordt de foetus blootgesteld aan hypoxemie, eventueel verergerd door een afgenomen uteroplacentaire bloedstroom bij maternale alkalose. Een slecht gecontroleerd astma is nadeliger voor het ongeboren kind dan het oordeelkundig gebruik van medicijnen tegen astma.

– Veilige medicamenten tegen astma tijdens de zwangerschap, rond de partus en tijdens lactatie zijn cromoglicinezuur en ipratropium; relatief veilig zijn kortwerkende β-sympathicomimetica, inhalatiecorticosteroiden en systemische corticosteroiden, evenals theofylline vanaf het tweede trimester; het gebruik van langwerkende β-sympathicomimetica wordt afgeraden.

sinistra, waar een Po₂ van 3,5-4,3 kPa aanwezig is met een zuurstofsaturatie van 80-90%. Het zuurstoftransport via de placenta wordt bevorderd door de hogere zuurstofaffiniteit van foetaal hemoglobine en de hogere hemoglobineconcentratie. Terwijl een daling van de maternale Po₂ van 12,1 naar 8,6 kPa slechts weinig verandering geeft van de maternale zuurstofconcentratie (ml O₂ per 100 ml bloed), veroorzaakt eenzelfde daling van de Po₂ in de V. umbilicalis sinistra een belangrijke vermindering van de foetale zuurstofconcentratie, wat ook te zien is aan de vorm van de foetale oxyhemoglobine-dissociatiecurve.³ De foetus is derhalve erg gevoelig voor veranderingen in de maternale Po₂.

PULMONALE KLACHTEN EN VERSCHIJNSELEN IN DE NORMALE ZWANGERSCHAP

Kortademigheid is een normaal verschijnsel, dat optreedt bij 60-70% van de zwangeren en is het gevolg van de subjectieve gewaarwording van de fysiologische hyperventilatie. De proprioceptie van toegenomen spieractiviteit van de borstwandspieren in reactie op de door progesteron geïnduceerde ademhalingsstimulatie maakt het aannemelijk dat de zwangere zich bewust kan worden van deze overmatige ademhaling. Deze 'fysiologische dyspnoe' hindert meestal niet de algemene dagelijkse activiteiten.

Vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie zijn eveneens gebruikelijke klachten en worden onder

Atrium, Medisch Centrum (voorheen: Ziekenhuis De Wever en Gregorius), H.Dunantstraat 5, 6419 PC Heerlen.
Afd. Longziekten: dr.E.H.J.van Haren, longarts.
Afd. Apotheek: M.J.Mol, apotheker.
Academisch Ziekenhuis, afd. Gynaecologie, Maastricht.
Mw.I.E.C.Devies, assistent-geneeskundige.
J.W.Koudijs, huisarts te Heerlen.
Correspondentieadres: dr.E.H.J.van Haren.

andere veroorzaakt door gewichtstoename en de fysiologische anemie (ten gevolge van hemodilutie) van de zwangerschap.⁴

Klachten van orthopnoe en paroxismale nachtelijke dyspnoe komen sporadisch voor aan het einde van de zwangerschap en houden verband met de mechanische effecten van de zwangere uterus op het diafragma. Bij auscultatie van de longen bij een zwangere zijn nogal eens crepitaties hoorbaar ten gevolge van compressie van de basale longvelden.⁴ Een thoraxfoto laat een diafragmahoogstand zien, met hierbij een horizontale positie van het hart, waardoor de hart-thoraxratio vergroot lijkt. Door relaxatie van het skelet kan de voor-achterwaartse diameter van de borstkas toenemen. Soms is er een toegenomen vasculaire tekening ten gevolge van het toegenomen bloedvolume in de zwangerschap.⁵ Post partum worden overigens nogal eens bilateraal pleurale effusies waargenomen.⁶

ASTMA EN ZWANGERSCHAP

Ter illustratie worden kort 2 casussen besproken.

Een 30-jarige vrouw was sinds 5 jaar bekend wegens asthma bronchiale en allergie voor huisstofmijt en katten. Bij chronisch gebruik van een inhalatiecorticosteroïd, alsmede een langwerkend β -sympathomimeticum (β -mimeticum) was zij klachtenvrij. Bij herhaalde pogingen tot medicatievermindering namen de klachten in onacceptabele mate toe. April 1995 meldde zij zich op de polikliniek met het nieuws dat zij zwanger was. Terugkijkend op haar vorige zwangerschap vertelde patiënte dat zij veel gesukkeld had met haar astma. Zij had toen zelf het gebruik van het langwerkende β -mimeticum reeds beëindigd, maar het astma was fors verergerd. Longfunctie-onderzoek toonde een toegenomen bronchusobstructie. Pas na ophogen van de dosering inhalatiecorticosteroïden tot 3 maal de tevoren effectieve dosis ging het beter met zowel de klachten als de longfunctie. De bevalling vond klinisch plaats en verliep zonder problemen, hoewel 1 maal tijdens de persweeën een inhalatie- β -mimeticum nodig was. Kort na de bevalling knapte patiënte uitstekend op en binnen enkele weken kon de inhalatiemedicatie worden verminderd.

Een 36-jarige vrouw was sedert haar vroege jeugd bekend wegens een fors astma. Al jarenlang gebruikte zij chronisch inhalatiemedicatie, bestaande uit ipratropium, een langwerkend β -mimeticum en 1 mg inhalatiecorticosteroïd; daarnaast kreeg zij zeker 4 maal per jaar een stootkuur prednison. De FEV₁ schommelde tussen 68 en 82% van de voorspelde waarde. Eind 1995 meldde zij dat zij zwanger was. Zij voelde zich fantastisch en haar astma was 'beter dan ooit'. In overleg met haar huisarts was zij gestopt met het inhalatiecorticosteroïd en het langwerkende β -mimeticum. De gemeten FEV₁ op dat moment bedroeg 106% van de voorspelde waarde. De gehele zwangerschap ging het prima met patiënte, haar astma bleef rustig en slechts sporadisch nam zij een kortwerkend β -mimeticum. Uiteindelijk beviel zij van een gezonde dochter na een sectio caesarea, geïndiceerd wegens een placenta praevia en uitgevoerd onder epidurale anesthesie; perinataal waren er voor patiënte geen astmaproblemen. Enkele weken na de bevalling namen haar astmatische klachten fors toe, zodat geleidelijk haar medicatie uitgebreid moest worden tot dezelfde onderhoudsmedicatie was verkregen als voorheen. Inmiddels is deze situatie een jaar post partum nog steeds zo en patiënte spreekt de wens uit weer snel zwanger te geraken.

Het beloop van astma kan, zoals geschetst in de beschreven casussen, in de zwangerschap veranderen. Verzamelde data in de literatuur laten zien dat in 36% van de gevallen verbetering optreedt en in 23% van de gevallen verslechtering van de astmatische klachten.⁷ Het variabele effect van zwangerschap op astma blijkt meer te zijn dan op grond van de fluctuatie in het natuurlijk beloop van de ziekte verwacht kan worden, omdat binnen enkele weken tot maanden post partum de ernst van het astma terugkeert naar het niveau van vóór de zwangerschap.⁸ Het is interessant dat de door zwangerschap geïnduceerde verandering in het beloop van astma bij een individuele vrouw meestal voorspelbaar en consistent aanwezig is bij volgende zwangerschappen.⁸ Zwangere astmapatiënten stoppen soms hun onderhoudstherapie op eigen initiatief of op advies van hun arts of verloskundige.⁹ Een niet goed gecontroleerd astma in de zwangerschap dient echter vermeden te worden.

Uit onderzoeken is gebleken dat astma ongunstige effecten kan hebben op de zwangerschap.¹⁰⁻¹¹ De frequentie van prematuriteit, laag geboortegewicht en perinatale sterfte waren verhoogd bij moeders met astma. Tijdens een astma-aanval wordt de foetus blootgesteld aan maternale hypoxemie, waar, zoals besproken, de foetus in grotere mate gevoelig voor is. Verder zal door toegenomen maternale respiratoire alkalose, onafhankelijk van de maternale P_{O_2} , de placentaire bloedstroom afnemen, waardoor meer foetale hypoxie ontstaat.¹² De gevolgen van maternale alkalose op de uteroplacentaire bloedstroom zijn uitgebreid onderzocht in dierexperimenteel onderzoek.¹³ De effecten van hypoxie op de foetus zullen vooral blijken uit een achterblijven in groei.¹⁴ Bij een goed gecontroleerd astma in de zwangerschap zijn deze complicaties te voorkomen.

Uit meerdere onderzoeken blijkt dat bij een hechte samenwerking tussen obstetricus, huisarts, longarts en patiënt de ongunstige invloed van astma op de zwangerschap veel minder is.^{9,15} Bij een goede astmacontrole was er geen sprake van verhoogde frequentie van laag geboortegewicht, prematuriteit, perinatale sterfte, lage Apgar-score, neonatale respiratoire problemen of congenitale misvormingen.¹⁵ Astmatische klachten tijdens de bevalling treden gelukkig slechts zelden op. De bevalling zelf lokt geen bronchoconstrictie uit. De angst dat een geïnhaleerd β -mimeticum de bevalling remt, is niet juist; de stress van een astma-aanval zal eerder de progressie van de bevalling beïnvloeden. De toediening van een β -mimeticum per inhalatie is meestal effectief voor het couperen van het astma, waarna de bevalling normaal kan voortgaan.^{1,8,15} Indien een sectio dient plaats te vinden, kan ook bij astmapatiënten zowel voor algehele als voor spinale of epidurale anesthesie gekozen worden. Bij astmapatiënten met een ernstig verlaagde FEV₁ kan zwangerschap beter ontraden worden.

THERAPIE VAN ASTMA IN DE ZWANGERSCHAP

Algemeen. De algemene principes van astmatherapie gelden vanzelfsprekend ook in de zwangerschap.¹⁶ Uit veiligheidsoverwegingen wordt het starten van immuno-

therapie en het verrichten van huidallergietests in de zwangerschap afgeraden.¹⁴ Er is geen bezwaar tegen het geven van influenzavaccinatie in de zwangerschap.

Farmacotherapie. In principe moeten alle geneesmiddelen als teratogeen beschouwd worden, tenzij het tegendeel is bewezen.¹⁷ Het onderzoek naar de schadelijke werking van geneesmiddelen in de zwangerschap is gecompliceerd. Dierproeven, voornamelijk uitgevoerd op knaagdieren, geven enig inzicht, maar alleen op grond daarvan vallen risico's niet te bepalen, omdat de resultaten niet zonder meer geëxtrapoleerd kunnen worden naar de mens. Bovendien heeft het onderzoek bij thalidomide aangetoond dat er tussen de diersoorten zeer belangrijke verschillen kunnen zijn.¹⁸ De passage van farmaci door de placenta is afhankelijk van vele factoren, zoals lipofiliteit, ionisatie, molecuulgewicht en plasma-eiwitbinding.¹⁸ Door veranderde klaring en verdelingsvolume kunnen bloedspiegels van medicijnen veranderen, zoals in geval van theofylline. Dosisaanpassing dient dan onder begeleiding van specialist en apotheker plaats te vinden.¹⁷ In een aantal landen (onder andere Zweden, Australië en de VS) wordt gebruik gemaakt van een classificatiesysteem om geneesmiddelen te coderen op grond van zwangerschapsrisico's. In Nederland is een classificatie in voorbereiding.¹⁹ De veiligheid van het medicijngebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt in de tabel samengevat en hieronder besproken.

HET GEBRUIK VAN SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN TEGEN ASTMA IN DE ZWANGERSCHAP

Kortwerkende β -mimetica per inhalatie, zoals terbutaline en salbutamol, kunnen relatief veilig gebruikt worden in de zwangerschap. In prospectief gecontroleerd onderzoek werd geen nadelig effect vastgesteld op de zwangerschap en (of) het kind van het gebruik van geïnhalede β -mimetica door zwangeren met astma.²⁰ Orale toediening van β -mimetica wordt niet aangeraaden, hoewel weeënremming zonder voorafgaande parenterale therapie niet optreedt.²¹ Het langwerkend β -mimeticum salmeterol geeft in dierexperimenten een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen (palatoschisis) en gebruik in de zwangerschap is gecontraïndiceerd.²² Het gebruik van formoterol wordt in de zwangerschap afgeraden;²¹ cromoglicinezuur kan veilig gebruikt worden.²³ Over nedocromil bestaan onvoldoende gegevens. Van ipratropium zijn geen nadelige effecten op de zwangerschap of de foetus waargenomen.^{12 21}

Hoewel het gebruik van theofylline in de zwangerschap als relatief veilig beschouwd wordt, zijn onlangs 3 kinderen beschreven met congenitale hartafwijkingen in verband met theofyllinegebruik in de zwangerschap.^{18 24} Het gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap kan dus beter ontraden worden. Theofylline, toegediend aan het einde van de zwangerschap, kan reversibele verschijnselen van intoxicatie geven bij de pasgeborene en een weeënremmend effect hebben.^{12 21 25} Door afgenomen eiwitbinding is er een toegenomen vrije theofyllineconcentratie, zodat met een relatief lagere therapeuti-

Veiligheid van longmedicatie tijdens zwangerschap en lactatie

medicatie	1e trimester	2e + 3e trimester	partus	lactatie
kortwerkende β -sympathicomimetica	±	±	±	±
langwerkende β -sympathicomimetica	-	-	-	-
cromoglicinezuur	+	+	+	+
ipratropium	+	+	+	+
theofylline	-	±	±	±
inhalatiecorticosteroiden	±	±	+	±
systemische corticosteroiden	±	±	+	±

+ = veilig; ± = relatief veilig; - = niet veilig, gebruik wordt afgeraden.

sche serumspiegel (8-12 $\mu\text{g/ml}$) volstaan kan worden.^{12 17} Veranderingen in klaring en verdelingsvolume maken frequente spiegelbepalingen noodzakelijk. De theofyllinespiegel van het kind komt ongeveer overeen met die van de moeder.²⁵ Vanwege de besproken problemen is theofylline geen middel van eerste keus bij de behandeling van zwangeren. Indien het gebruik ervan toch noodzakelijk is, is een goede samenwerking tussen longarts en apotheker aangewezen.

Beclometason per inhalatie heeft geen nadelige effecten op de zwangerschap en (of) het ongeboren kind en kan daarom veilig gebruikt worden.²⁶ Van budesonide en fluticason zijn minder gegevens bekend, maar beide medicamenten worden in de praktijk veel gebruikt en lijken ook in de zwangerschap relatief veilig. Astmapatiënten die adequate anti-inflammatoire therapie gebruiken, lopen duidelijk minder risico op acute astmaproblemen in de zwangerschap.⁸ Langdurig gebruik van systemische corticosteroiden in de zwangerschap zou nadelige effecten kunnen hebben op het geboortegewicht.¹² Indien echter voor de invloed van andere verstoringende variabelen (zoals roken) gecorrigeerd wordt, kan geen verband meer worden vastgesteld tussen corticosteroidgebruik en verlaagd geboortegewicht bij zwangeren met astma.²⁷ Ook de teratogene effecten in dieronderzoeken zijn niet waargenomen bij corticosteroidtherapie bij de mens.²⁸ Systemische corticosteroiden toegediend aan het eind van de zwangerschap kunnen reversibele bijniersuppressie geven bij de neonat, zodat een klinische partus in dat geval zeker geïndiceerd is. Op grond van de placentapassage wordt in de zwangerschap de voorkeur gegeven aan prednison of prednisolon als corticosteroidpreparaten.²⁹⁻³¹ Het gebruik van systemische corticosteroiden dient kortdurend te zijn (stootkuur). De corticosteroiden worden bij voorkeur gegeven als één gift in de vroege ochtend (als de endogene cortisolproductie het hoogst is) om de kans op bijniersuppressie zo gering mogelijk te houden. Een acute astmaaanval heeft, zoals besproken, belangrijke nadelige effecten op de oxygenatie van het kind. De nadelen van een slecht gereguleerd astma zijn derhalve groter dan de bijwerkingen van eventuele therapie met systemische corticosteroiden, zodat een zwangere astmapatiënt een noodzakelijke therapie met corticosteroiden zeker niet onthouden moet worden.

VERLOSKUNDIGE ASPECTEN VAN ZWANGEREN MET ASTMA

Bij de behandeling van hypertensie in de zwangerschap zijn β -receptorblokkerende stoffen (β -blokkers) bij patiënten met astma gecontraïndiceerd. Het middel van keuze is dan methyldopa, onder gynaecologische controle. Intraveneus, transcervicaal of intra-amnionisch toegediend prostaglandine kan bronchusobstructie induceren en gebruik hiervan bij astmapatiënten dient vermeden te worden.³² Toediening van intravaginale dinoprostongel voor rijping van de cervix en het inleiden van de bevalling zou minder risico's geven op bronchospasme, maar het gebruik ervan bij astmapatiënten wordt toch afgeraden.³³ Ergometrine en methylergometrine worden gebruikt als uteronicum bij de behandeling van een uterusbloeding na de bevalling. Door deze medicamenten kan echter eveneens bronchospasme optreden, zodat gebruik bij astmapatiënten zekere risico's oplevert.³⁴ Indien gebruik toch noodzakelijk is, verdient het aanbeveling corticosteroiden bij te geven en luchtwegverwijders gereed te hebben.

HET GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN TEGEN ASTMA TIJDENS LACTATIE

Het mogelijke effect op het kind is afhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk, van de hoeveelheid melk die het kind drinkt en van de mate waarin het middel door het kind wordt geabsorbeerd en geëlimineerd. Inhalatietherapie heeft hier dus duidelijke voordelen. Terbutaline, salbutamol en fenoterol als inhalatie kunnen veilig gebruikt worden.³⁵ Waarschijnlijk gaan deze kortwerkende β -mimetica over in de moedermelk, maar in normale therapeutische doseringen treden geen effecten op de zuigeling op. Ook cromoglicinezuur en inhalatiecorticosteroiden zijn zonder problemen te gebruiken. Tegen een kortdurende stootkuur van orale corticosteroiden is geen bezwaar tijdens lactatie.³⁵ Eventueel kan de moeder tijdelijk flesvoeding geven en intussen de moedermelk afkolven en weggooien, om de melkproductie op gang te houden. Theofylline gaat over in de moedermelk en veroorzaakt prikkelbaarheid en slaapproornissen bij de zuigeling. Het nut voor de moeder moet hier afgewogen worden tegen het risico voor het kind. Indien theofylline toch noodzakelijk is, verdient het aanbeveling het middel vlak na het voeden in te nemen om piekconcentraties in de melk te vermijden.

BESLUIT

In de normale zwangerschap kunnen pulmonale klachten en verschijnselen optreden die onderscheiden moeten worden van astma. Het beloop van tevoren aanwezige astma kan in de zwangerschap in belangrijke mate veranderen. Zwangerschap is een indicatie voor maximaal effectieve therapie van astma met bronchusverwijders en zo nodig anti-inflammatoire geneesmiddelen om een optimale uitkomst voor moeder en kind te waarborgen. Door deze uitdaging is er geen plaats voor nihilisme. Met de patiënte moet besproken worden dat er medicijnen tegen astma zijn die veilig genoeg zijn, zodat het

gebruik ervan op indicatie opweegt tegen de nadelen van een slecht gecontroleerd astma. Regelmatige controles zijn hierbij aangewezen en de patiënte moet bij toename van de klachten gemakkelijk toegang hebben tot haar hulpverleners. Goede samenwerking en communicatie tussen huisarts, longarts en obstetricus is noodzakelijk voor optimale begeleiding van de moeder en haar ongeboren kind.

ABSTRACT

Asthma and pregnancy

– Pregnancy is accompanied by physiological hyperventilation that may be perceived as shortness of breath; causes are a reduced residual capacity and a reduced expiratory reserve volume due to the swelling uterus, and a larger tidal volume due to increase of the progesterone concentration and of the chemosensitivity to CO₂ and O₂. Fatigue, lowered exercise tolerance and orthopnoea also may occur, as do basal crepitations at auscultation.

– In pregnant asthma patients the symptoms may either improve greatly or become aggravated. During an asthma attack the foetus is exposed to hypoxaemia, which may be worsened by a decreased uteroplacental blood circulation in case of maternal alkalosis. Poorly controlled asthma has a stronger adverse effect on the unborn child than the judicious use of anti-asthma drugs.

– Safe drugs against asthma during pregnancy, around parturition and during breast feeding, are cromoglycic acid and ipratropium; relatively safe drugs are short-acting beta-sympathomimetics, inhalation corticosteroids and systemic corticosteroids, as well as theophylline from the second trimester; use of long-acting beta-sympathomimetics is advised against.

LITERATUUR

- 1 Greenberger PA. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13:597-605.
- 2 Garcia-Rio F, Pino JM, Gomez L, Alvarez-Sala R, Villasante C, Villamor J. Regulation of breathing and perception of dyspnea in healthy pregnant women. *Chest* 1996;110:446-53.
- 3 Elkus R, Popovich jr J. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:555-65.
- 4 Contreras G, Gutierrez M, Beroiza T, Fantin A, Oddo H, Villaroel L, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:837-41.
- 5 Zeldis SM. Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clin Chest Med* 1992;13:567-85.
- 6 Gourgoulis KI, Karantanis AH, Diminikou G, Molyvdas PA. Benign postpartum pleural effusion. *Eur Respir J* 1995;8:1748-50.
- 7 Gluck JC, Gluck PA. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy* 1976;37:164-8.
- 8 Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:509-17.
- 9 Stenius-Aarniala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996;51:411-14.
- 10 Bahna SL, Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol* 1972;27:397-406.
- 11 Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxicogenic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:421-9.
- 12 Sach BP, Brown RS, Yeh J, Acker D, Niaraki M. Is maternal alkalosis harmful to the fetus? *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:65-8.
- 13 Buss DD, Bisgard GE, Rawlings CA, Rankin JHG. Uteroplacental blood flow during alkalosis in sheep. *Am J Physiol* 1975;228:1497-500.
- 14 Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. *Ann Allergy* 1992;68:123-33.

- 15 Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988;43:12-8.
- 16 Lusken AT, Clark S, Frederiksen M, Jacobo M. Management of asthma during pregnancy. Report of the working group on asthma in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:139-62.
- 17 Meyboom-de Jong B, Jong-van den Berg LTW de. Zwangerschap en geneesmiddelengebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1843-7.
- 18 Merkus FWHM, Eskes TKAB, Peters PWJ, Smet PAGM de. Farmacotherapie tijdens zwangerschap en lactatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:381-7.
- 19 Jong-van den Berg LTW de, Peters PWJ. Zwangerschap en geneesmiddelengebruik. *Geneesmiddelenbulletin* 1993;27:53-6.
- 20 Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:686-95.
- 21 Montella KR. Pulmonary pharmacology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:587-95.
- 22 Farmacotherapeutisch kompas. Amstelveen: Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad, 1996.
- 23 Wilson J. Use of sodium cromoglycate during pregnancy. *Acta Ther* 1982;8(suppl):45-51.
- 24 Park JM, Schmer V, Myers TL. Cardiovascular anomalies associated with prenatal exposure to theophylline. *South Med J* 1990;83:1487-8.
- 25 Labovitz E, Spector S. Placental theophylline transfer in pregnant asthmatics. *JAMA* 1982;247:786-8.
- 26 Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:478-80.
- 27 Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group. *Chest* 1990;98:389-92.
- 28 Barron WM, Leff AR. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:510-1.
- 29 Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972;81:936-45.
- 30 Osathanondh R, Tulchinsky D, Kamali H, Fencl M, Tausch jr HW. Dexamethasone levels in treated pregnant women and newborn infants. *J Pediatr* 1977;90:617-20.
- 31 Chung KF, Barnes PJ. Treatment of asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:103-5.
- 32 Fishburne jr JI, Brenner WE, Braaksma JT, Hendricks CH. Bronchospasm complicating intravenous prostaglandin F 2a for therapeutic abortion. *Obstet Gynecol* 1972;39:892-6.
- 33 Lao TT, Huengsborg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1990;35:183-90.
- 34 Crawford JS. Bronchospasm following ergometrine [letter]. *Anaesthesia* 1980;35:397-8.
- 35 Bruning DP, Jong-van de Berg LTW de. Geneesmiddelen en borstvoeding. *Geneesmiddelenbulletin* 1993;27:71-8.

Aanvaard op 17 september 1997

Aids; nieuwe ontwikkelingen. V. De rol van chemokinen en chemokinereceptoren tijdens infectie met HIV

K. BRINKMAN EN P.P. KOOPMANS

In mei vorig jaar verscheen in dit tijdschrift een aantal overzichtsartikelen waarin de snel veranderende inzichten in de screening, behandeling en controle van met het humane immuundeficiëntievirus (HIV) geïnfecteerde personen werden samengevat.¹⁻⁴

Parallel aan deze ontwikkelingen ontstonden er ook nieuwe inzichten in de HIV-pathogenese en dan vooral ten aanzien van het mechanisme waarmee het virus de gastheer binnendringt. Een aparte groep van chemotactische cytokinen (chemokinen), die zelf nog maar nauwelijks gekarakteriseerd was, en hun respectievelijke receptoren bleken hierin een sleutelrol te vervullen. In snel tempo verschenen in de vooraanstaande tijdschriften in een jaar tijd tenminste 250 publicaties. In dit artikel geven wij een overzicht van deze nieuwe ontwikkeling.

HET BINNENDRINGEN VAN HIV IN DE CEL

Al sinds de karakterisering van het HIV in het midden van de jaren tachtig was het duidelijk dat de sterke interactie van het virusmembraaneiwit gp120 met het leukocytenantigeen CD4 het virus in staat stelde tot se-

SAMENVATTING

- Chemokinereceptoren blijken voor de HIV-infectie essentiële coreceptoren te zijn, naast de CD4-receptor.
- HIV-varianten die in vitro geen syncytium induceren (NSI-varianten, die zijn monocytotroop) maken gebruik van de β -chemokinereceptor CCR5; varianten die wel syncytium induceren (SI-varianten, die zijn lymfocytotroop) van de α -chemokinereceptor CXCR4.
- Mutatie van de CCR5 lijkt bescherming te bieden tegen HIV-infectie en ziekteprogressie.
- Blokkering van chemokinereceptoren kan HIV-infectie in vitro voorkomen en opent daardoor nieuwe mogelijkheden voor therapeutische interventie.
- Ontwikkeling van proefdiermodellen van HIV-infectie is theoretisch een stap dichterbij gekomen door de opheldering van de rol van chemokinereceptoren bij het binnendringen van HIV in de cel.
- HIV-varianten zullen voortaan op basis van hun interactie met chemokinereceptoren worden ingedeeld.

lectieve invasie (en uitschakeling) van CD4⁺-T-lymfocyten. Ook monocytten, macrofagen en dendritische cellen leken te worden geïnfecteerd via dit mechanisme. Het bleek echter ook al snel dat dit niet het enige infectiemechanisme kon zijn: cellijnen die getransfecteerd werden met het CD4-gen en daarmee veel CD4 tot expressie brachten, bleken niet met HIV te kunnen wor-

Academisch Ziekenhuis, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr.K.Brinkman en dr.P.P.Koopmans, internisten.

Correspondentieadres: dr.K.Brinkman.