

Folia Pharmacotherapeutica december 2020

Diabetes en zwangerschap, hypoglykemiërende behandeling: update

Bij diabetes en zwangerschap dient een onderscheid te worden gemaakt tussen zwangerschapsdiabetes (d.w.z. glucose-intolerantie die in de loop van het tweede of derde trimester van de zwangerschap optreedt en na de zwangerschap dikwijls verdwijnt) en diabetes (type 1 of type 2) die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is of in de loop van het eerste trimester gediagnosticeerd wordt¹. Dit artikel is een update van het artikel dat gepubliceerd werd in de Folia van januari 2009. Sindsdien hebben verschillende publicaties aanvullende informatie opgeleverd.

Zwangerschapsdiabetes

Zwangerschapsdiabetes gaat gepaard met een risico op potentieel ernstige complicaties bij moeder en foetus, en een goede controle van de glykemie vermindert het risico op deze complicaties. Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen. Er wordt gestart met **niet medicamenteuze maatregelen**, bestaande uit aanpassingen van de levensstijl (gezonde voeding en lichaamsbeweging). **Als deze maatregelen onvoldoende blijken, moet een hypoglykemiërend middel worden aangeboden.**

- **Insuline**, de enige molecule die de placenta niet passeert, is de meest voorgestelde molecule en blijft de voorkeur genieten.
- **Metformine** wordt in sommige aanbevelingen voorgesteld als eerstekeuzemiddel, behalve bij te uitgesproken hyperglykemie op het moment van de diagnose. De argumentatie hiervoor is dat metformine als voordeel heeft dat het oraal kan toegediend worden en bovendien ook goedkoper is dan insuline. Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden.
- Een behandeling met **glibenclamide**, een hypoglykemiërend sulfamide, wordt soms voorgesteld, maar moet worden voorbehouden voor situaties waarin metformine en/of insuline niet wenselijk zijn.
- Er zijn geen gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap van **andere hypoglykemiërende sulfamiden of recentere antidiabetica**.

Epidemiologie en diagnose

De incidentie van zwangerschapsdiabetes neemt wereldwijd gestaag toe en bedraagt momenteel 14% (1 op de 7 zwangerschappen)^{2,3}. Met de toenemende incidentie van type 2-diabetes in steeds jongere populaties, zijn talrijke diagnoses van hyperglykemie of glucose-intolerantie tijdens het eerste trimester in feite diagnoses van type 2-diabetes die reeds aanwezig was vóór de zwangerschap¹. Omdat zwangerschap een verandering veroorzaakt in de relatie tussen de glucosespiegels en het geglycosyleerde hemoglobinegehalte, kan een diagnose op basis van het HbA1c-gehalte misleidend zijn. Momenteel wordt de diagnose van zwangerschapsdiabetes meestal gesteld op basis van twee metingen van de bloedsuikerspiegel na inname van een vaste dosis orale glucose (orale glucosetolerantietest of OGTT), vanaf de 24^e week van de zwangerschap.

Complicaties

Zwangerschapsdiabetes kan verschillende complicaties geven, zowel bij de moeder als bij de foetus, voornamelijk pre-eclampsie en fœtale macrosomie, en de risico's die daarmee gepaard gaan.



Bij de moeder wordt een verhoogd risico op keizersnede en pre-eclampsie beschreven, alsook het ontwikkelen van type 2-diabetes op latere leeftijd.

Bij het kind worden volgende complicaties beschreven: macrosomie (d.w.z. geboortegewicht > 4 kg) met risico op letsels bij de geboorte (schouderdystocie, plexus brachialis letsel, ...), hypoglykemie en geelzucht post-partum, obesitas in de kindertijd en een algemeen verhoogd risico op type 2-diabetes^{1,2}.

Behandeling

- De basisbehandeling blijft **aanpassing van de levensstijl** (gezonde voeding en regelmatige lichaamsbeweging). Wanneer deze niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende blijken, moet een hypoglykemiërend geneesmiddel worden aangeboden.
- **Insuline**, het enige antidiabeticum dat de placenta niet passeert, blijft de voorkeursbehandeling. Insuline blijft de meest voorgestelde molecule, in het bijzonder bij uitgesproken hyperglykemie op het moment van de diagnose. De ervaring is het grootst met de humane insulines en de insuline-analogen lispro en aspart.



Volgens LAREB en BRIGGS zijn humane insulines en insuline-analogen lispro en aspart het veiligst tijdens de zwangerschap. Er zijn minder gegevens beschikbaar met de insuline-analogen detemir en glargine, maar ze kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden. Bij gebrek aan gegevens met de insuline-analogen degludec en glulisine is het niet mogelijk hun veiligheid tijdens de zwangerschap te beoordelen.

- Er is een groeiende belangstelling voor het gebruik van **metformine**, dat als voordeel heeft dat het oraal kan toegediend worden en bovendien goedkoper is dan insuline (zie "Wat zeggen de aanbevelingen?"). In monotherapie geeft metformine een beperktere gewichtstoename bij de moeder in vergelijking met insuline, zonder verschil op andere eindpunten bij moeder en foetus (zoals letsels bij de geboorte, keizersnede, macrosomie, hypoglykemie, enz.)^{4,5}. Wanneer metformine toegediend wordt in associatie met insuline, kunnen lagere doses insuline gebruikt worden en is er een beperktere gewichtstoename bij de moeder. Met metformine wordt echter vaak onvoldoende glykemiecontrole bereikt, waardoor op een bepaald moment tijdens de zwangerschap insuline toegevoegd moet worden. Er blijven onzekerheden bestaan over het langetermijneffect van metformine bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld.



- **Werkzaamheid** : In een meta-analyse van RCT's⁶ bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes (en bij een minderheid type 2-diabetes), werd een significant verminderd risico op pre-eclampsie gevonden met metformine (al dan niet gecombineerd met insuline), in vergelijking met insuline in monotherapie (daling van de incidentie met 32% in de metforminegroep in vergelijking met de insulinegroep). Dit mogelijke voordeel van metformine op het risico van pre-eclampsie, dat verband zou kunnen houden met de lagere gewichtstoename van de moeder, moet verder worden onderzocht, vooral omdat pre-eclampsie slechts een secundair eindpunt was in alle geïnccludeerde studies⁷. Met metformine in monotherapie wordt echter vaak onvoldoende glykemiecontrole bereikt, waardoor op een bepaald moment tijdens de zwangerschap insuline toegevoegd moet worden. In de MiG-studie⁴ bijvoorbeeld, die metformine vergeleek met insuline bij zwangerschapsdiabetes, gebruikte 46% van de vrouwen in de metforminegroep insuline als bijkomende behandeling in de loop van de zwangerschap, omdat er geleidelijk aan niet meer voldoende glykemiecontrole bereikt werd met metformine alleen.
- **Veiligheid**: Het effect van metformine op kinderen die *in utero* werden blootgesteld, werd onderzocht in enkele klinische studies (follow-up van RCT's en epidemiologische studies) bij zwangerschapsdiabetes en bij vrouwen met een polycystisch ovarieel syndroom¹⁵. Metformine lijkt geen invloed te hebben op de groei of de psychomotorische ontwikkeling¹⁵. Er zijn tegenstrijdige aanwijzingen voor een effect op het metabolisme en de verdeling van het lichaamsvet³. De klinische relevantie van deze bevindingen is onduidelijk. Meer langetermijngegevens blijven nodig.
- Volgens LAREB is het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap waarschijnlijk veilig. BRIGGS vermeldt een laag risico met metformine tijdens de zwangerschap, maar stelt dat insuline de voorkeursbehandeling is bij zowel zwangerschapsdiabetes als diabetes die reeds vóór de zwangerschap bestond.

- Het gebruik van **glibenclamide** bij zwangerschapsdiabetes wordt soms voorgesteld, op basis van enkele werkzaamheidsgegevens, maar nooit als eerstekeuzemiddel (zie "Wat zeggen de aanbevelingen?").



- Uit één RCT⁸ blijkt het gebruik van glibenclamide bij zwangerschapsdiabetes, in vergelijking met placebo, een gunstig effect te hebben op de glykemiecontrole, maar niet op de complicaties bij de moeder en de foetus.
- In een andere RCT⁹ kon men de non-inferioriteit van glibenclamide in vergelijking met insuline niet aantonen bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes, op een gecombineerd eindpunt van macrosomie, hypoglycemie en hyperbilirubinemie bij de geboorte.
- Uit een meta-analyse⁵ waarin glibenclamide, metformine en insuline onderzocht werden bij zwangerschapsdiabetes, blijkt dat glibenclamide inferieur is aan insuline en metformine op verschillende eindpunten bij moeder en foetus.
- Van de hypoglykemiërende sulfamiden geniet, volgens LAREB, glibenclamide de voorkeur en zijn er onvoldoende gegevens met de andere hypoglykemiërende sulfamiden, waarvan het gebruik dus wordt afgeraden. BRIGGS vermeldt een laag risico met glibenclamide tijdens de zwangerschap, maar stelt dat insuline de voorkeursbehandeling is, zowel bij zwangerschapsdiabetes als bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is.

- Er zijn geen gegevens over andere **hypoglykemiërende sulfamiden** of **andere antidiabetica** bij zwangerschapsdiabetes.

- **Wat zeggen de aanbevelingen?**

- Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen (endocrinologische opvolging, in overleg met de gynaecoloog en/of de behandelende arts).
- De NICE aanbeveling werd in 2015 herzien: bij zwangerschapsdiabetes wordt metformine, na het falen van niet-medicamenteuze maatregelen, de behandeling van eerste keuze, vóór insuline, op

voorwaarde dat op het moment van de diagnose de hyperglykemie niet te uitgesproken is of dat er geen complicaties zijn zoals hydramnios of macrosomie. Glibenclamide wordt voorgesteld, maar enkel wanneer metformine of insuline niet wenselijk zijn¹⁰.

- Andere recente aanbevelingen (2018) stellen ook voor om, na het falen van niet-medicamenteuze maatregelen, metformine te overwegen, als eerstekeuzemiddel of als alternatief voor insuline^{11,12}.
- De *American Diabetes Association* (ADA) blijft echter voorzichtig in haar *Standards of Medical Care 2020*¹. Ze stelt insuline voor als eerste keuze en raadt het gebruik van metformine of hypoglykemiërende sulfamiden af als eerste keuze bij zwangerschapsdiabetes omdat er nog te veel onzekerheid is omtrent het effect op kinderen die *in utero* werden blootgesteld.

Diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is

Bij een diabetespatiënte is een strikte glykemiecontrole nodig, niet alleen tijdens de zwangerschap maar ook reeds enkele maanden vóór de conceptie. Met een goede regeling van de glykemie kunnen de risico's voor moeder en kind beperkt worden.

- **Insuline** is de referentiebehandeling in alle aanbevelingen.
- De gegevens over **metformine** bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, zijn op dit moment nog te beperkt.
- **Hypoglykemiërende sulfamiden** en de **andere recentere antidiabetica** hebben geen plaats in de behandeling van diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, wegens gebrek aan gegevens.

Epidemiologie

Diabetes (vooral type 2) neemt gestaag toe in de Westerse bevolking, op steeds jongere leeftijd¹³. Als gevolg daarvan komen zwangerschappen steeds vaker voor bij vrouwen met diabetes (type 1 en 2). Het aantal complicaties bij moeder en kind blijft hoog¹³.

Complicaties

Bij vrouwen met reeds bestaande diabetes gaat zwangerschap gepaard met verschillende belangrijke complicaties, zowel bij de moeder als bij de foetus, net zoals bij zwangerschapsdiabetes. Bij vrouwen met reeds bestaande diabetes is zwangerschap bovendien specifiek geassocieerd met een risico op aangeboren afwijkingen en diabetische retinopathie (bij de moeder).



Bij de moeder wordt een verhoogd risico op keizersnede (1 op de 3 of zelfs 1 op de 2 gevallen) en pre-eclampsie (1 op de 5 gevallen) beschreven. Het risico op diabetische retinopathie neemt ook toe.

Bij het kind worden volgende complicaties beschreven: congenitale afwijkingen, macrosomie (het betreft bijna 1 op de 10 kinderen) met risico op letsels bij de geboorte (schouderdystocie, plexus brachialis letsel, ...), vroeggeboorten en verhoogde perinatale sterfte^{1,12,13,14}. Het risico op congenitale afwijkingen en intra-uteriene of neonatale sterfte is vergelijkbaar bij type 1- en type 2-diabetes. Bij type 2-diabetes ziet men wel meer perinatale sterfte; type 1-diabetes gaat dan weer vaker gepaard met diabetische ketoacidose en keizersnede¹⁴.

Behandeling

- De voorkeursbehandeling is **insuline**, en dit (indien mogelijk) enkele maanden vóór de conceptie¹⁴. De ervaring is het grootst met humaan insuline en de insuline-analogen lispro en aspart.



Volgens LAREB en BRIGGS zijn tijdens de zwangerschap humane insulines en insuline-analogen lispro en aspart het veiligst. Er zijn minder gegevens beschikbaar met de insuline-analogen detemir en glargine, maar ze kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden. Bij gebrek aan gegevens met de insuline-analogen degludec en glulisine is het niet mogelijk hun veiligheid tijdens de zwangerschap te beoordelen.

- Vanwege de positieve resultaten met **metformine** bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes en enkele gunstige studies bij zwangere vrouwen met reeds bestaande diabetes, groeit de belangstelling om het nut van de combinatie insuline + metformine verder te onderzoeken bij vrouwen met diabetes, in het bijzonder type2-diabetes. Er zijn echter nog te weinig gegevens om metformine aan te raden bij vrouwen met reeds bestaande diabetes voor de zwangerschap.



- Een kleine, open gerandomiseerde studie (n = 90; patiënten met type 2-diabetes of met zwangerschapsdiabetes en insulineresistentie, percentage patiënten met type 2-diabetes niet bekend) toonde een winst met de combinatie metformine + insuline ten opzichte van insuline alleen: er waren minder neonatale hypoglykemieën en opnames in de intensieve zorg¹³.
- In een recent gepubliceerde RCT¹⁶ bij 500 vrouwen met type 2-diabetes, werd metformine vergeleken met placebo, in aanvulling van insuline. Metformine zorgt voor een betere glykemiecontrole, lagere insulinedoses, minder gewichtstoename bij de moeder en minder gevallen van macrosomie, maar meer gevallen van laag geboortegewicht (*small-for-gestational age* of SGA). Er is momenteel nog een andere studie lopende met een gelijkaardig design³.
- Aangezien zwangerschap de insulineresistentie verergert, zou het nuttig zijn het voordeel van de combinatie metformine + insuline ook bij type 1-diabetes te onderzoeken⁶.

- Er zijn geen gegevens over de **hypoglykemiërende sulfamiden** of de **andere antidiabetica** bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is.
- **Wat zeggen de aanbevelingen?**

Alle huidige aanbevelingen wijzen op het belang van preconceptionele opvolging bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, en stellen voor insuline toe te dienen vanaf het begin van de zwangerschap^{1,10,12}. Hypoglykemiërende sulfamiden en metformine worden niet voorgesteld voor gebruik bij zwangere vrouwen met reeds bestaande diabetes.

Plaatsbepaling door het BCFI

Bij zwangere vrouwen met diabetes, zowel reeds bestaande als zwangerschapsdiabetes, is een strikte regeling van de glykemie essentieel. Insuline blijft als best bestudeerde hypoglykemiërende behandeling de eerste keuze, zeker bij diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is (zowel type 1 als 2). De gegevens over het gebruik van metformine bij zwangerschapsdiabetes lijken gunstig zowel naar veiligheid als naar werkzaamheid, maar de ervaring blijft beperkt, en gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden. Volgens de SKP's zijn enkel bepaalde insulines toegestaan tijdens de zwangerschap.



Kort samengevat, de info uit de SKP's ivm insulines, metformine et sulfamiden:

- Gebruik toegestaan tijdens de zwangerschap:
 - Ultrasnelwerkende insuline-analogen lispro en aspart
 - Humane insulines, snelwerkend en met intermediaire werkingsduur, Humuline® en Insulatard®.
- Voorzichtig gebruik indien nodig:
 - Langwerkende insuline-analogen glargine en detemir
- Onvoldoende gegevens, voorzichtigheid geboden tijdens de zwangerschap:
 - Ultrasnelwerkend insuline-analoog glulisine
 - Humane insulines, snelwerkend en met intermediaire werkingsduur, Insuman®
- Te vermijden tijdens de zwangerschap:
 - Metformine
 - Hypoglykemiërende sulfamiden glimepiride en gliclazide
 - Langwerkend insuline-analoog degludec
- Gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap:
 - Hypoglykemiërende sulfamiden glibenclamide, gliquidon en glipizide.

In de SKP's van de andere antidiabetica wordt zwangerschap niet altijd als contra-indicatie vermeld, maar er wordt steeds gesteld dat gebruik tijdens de zwangerschap moet worden vermeden bij gebrek aan gegevens.

Bronnen

- 1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2020. *Diabetes Care* 2020; volume 43, supplement 1. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1
- 2 Coustan DR, Barbour LA. Insulin vs Glyburide for Gestational Diabetes. *JAMA* 2018; 319 (17): 1769-70.
- 3 Barbour LA, Feig DS. Metformin for Gestational Diabetes Mellitus: Progeny, Perspective, and a Personalized Approach. *Diabetes Care* 2019; 42: 396–399. <https://doi.org/10.2337/dci18-0055>
- 4 Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358 (19): 2003–15.
- 5 Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350 : h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)
- 6 Alqudah A, McKinley MC, McNally R, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.* 2018; 35: 160–172.
- 7 Holt RIG. Clinical aspects of diabetes in pregnancy. *Diabet. Med.* 2018; 35: 159.
- 8 Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, et al. Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes. A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 303–9.
- 9 Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319 (17): 1773-1780. doi:10.1001/jama.2018.4072.
- 10 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3] Published date: 25 February 2015 Last updated: 26 August 2015.
- 11 Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.041>
- 12 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and Pregnancy. Canadian Diabetes Association 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038>
- 13 Feig DS, Murphy K, Asztalos E, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16: 173. DOI 10.1186/s12884-016-0954-4.
- 14 Alexopoulos A-S, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy : A Review. *JAMA*. 2019; 321 (18): 1811-1819. doi:10.1001/jama.2019.4981.
- 15 Terti K, Eskola E, Rönnemaa T, et al. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr* 2015; 36: 752–7.

16 Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (10): 834-44. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30310-7.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.