

Minder gewichtstoename bij moeder, kleiner risico op neonatale hypoglykemie

Metformine serieuze optie bij zwangerschapsdiabetes

Zwangerschapsdiabetes is een ernstige aandoening, waarvan de incidentie toeneemt en waarschijnlijk blijft stijgen. Metformine blijkt net als insuline effectief in de glucoseregulatie bij zwangerschapsdiabetes. Vergeleken met insuline is er bij de moeder minder gewichtstoename en minder kans op hypertensieve aandoeningen. Ook het risico op neonatale hypoglykemie is kleiner.

Auteur **Benedikte-Noël Cuppers-Maarschalkerweerd**

Zwangerschapsdiabetes is elke vorm van hyperglykemie die tijdens de zwangerschap wordt ontdekt. Door hormonale veranderingen in de zwangerschap ontstaat een toegenomen insulineresistentie. Zwangerschapsdiabetes ontstaat als de pancreas niet in staat is om voldoende insuline aan te maken om de insulineresistentie op te vangen. Het wordt veelal ontdekt in het tweede of derde trimester en gaat meestal over na de zwangerschap.

De aandoening kan ernstige gevolgen hebben voor de moeder en het (ongeboren) kind. Zo heeft de moeder meer kans om hypertensie of pre-eclampsie te ontwikkelen. Ook bestaat een toegenomen risico op een keizersnede of post-partum bloedingen en om later diabetes type 2 te ontwikkelen.

Bij de kinderen is er meer risico op macrosomie (geboortegewicht >4000 g), schouderdystocie, neonatale hypoglykemie en respiratoir distress syndroom. Vrouwen met ernstig overgewicht, een eerder kind met hoog geboortegewicht, diabetes in de familie of zwangerschapsdiabetes in een vorige zwangerschap hebben een grotere kans op het ontstaan van zwangerschapsdiabetes [1,2,3].

Hoe vaak deze aandoening voorkomt is niet precies bekend en er worden grote verschillen gezien tussen etnische groepen. Geschat wordt dat bij één op de zeven zwangerschappen in Europa sprake is van hyperglykemie. Het grootste deel hiervan, ongeveer 85%, betreft zwangerschapsdiabetes, de rest is diabetes type 1 en 2. Net als bij

diabetes type 2 is het aantal gevallen van zwangerschapsdiabetes de afgelopen jaren gestegen. De verwachting is dat de prevalentie de komende 25 jaar verder toeneemt (*IDF 2015 diabetes atlas - 7th edition*).

Bloedglucosespiegels

Gezien de mogelijk ernstige gevolgen van zwangerschapsdiabetes is een goede regulatie van de bloedglucosespiegels heel belangrijk. In eerste instantie zal de behandeling bestaan uit aanpassing van dieet en leefstijl. Als dit onvoldoende effect heeft, is insuline de standaardtherapie. Gebruik van insuline heeft echter nadelen: zoals risico op maternale hypoglykemie, sterke toename van het gewicht van de moeder, toedienen van dagelijkse injecties, uitgebreide ondersteuning en trainingen van de moeder en relatief hoge kosten [1,2,3,4]. Daarom wordt onderzocht of oraal metformine een goed alternatief kan zijn.

Of metformine het risico op aangeboren afwijkingen kan verhogen is slechts beperkt onderzocht. In een meta-analyse uit 2014 [5] is bekeken of er een relatie was tussen het gebruik van metformine in het eerste trimester en aangeboren afwijkingen. Negen studies met 351 zwangerschappen voldeden aan de inclusiecriteria. Er werd geen verschil gezien in het risico op aangeboren afwijkingen vergeleken met een controlegroep van 178 zwangeren. Daarnaast waren er zestien studies die weliswaar informatie over aangeboren afwijkingen vermeldden, maar door het ontbreken van een goede controlegroep niet voldeden aan de inclusiecriteria. In een aparte analyse keken de onderzoekers hoeveel kinderen een aangeboren afwijking hadden in alle studies samen: de negen geïncludeerde en zestien geëxcludeerde studies. Bij 1% van de kinderen (16 van 1522 zwangerschappen) werd een ernstige aangeboren afwijking gezien. Dit is lager dan het normale risico op

NAAR SCHATTING IS BIJ ÉÉN OP ZEVEN ZWANGERSCHAPPEN IN EUROPA SPRAKE VAN HYPERGLYKEMIE



Foto Studio Oostrum

METFORMINE BRACHT DE POSTPRANDIALE GLUCOSEWAARDEN SNELLER OMLAAG DAN INSULINE.

aangeboren afwijkingen van 3%. Ook studies met gebruik in het tweede en derde trimester laten geen toename zien in het aantal aangeboren afwijkingen.

Effectiviteit en veiligheid

De laatste tien jaar is veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van metformine bij zwangerschapsdiabetes. Sinds 2014 zijn meerdere meta-analyses verschenen waarin de studies geanalyseerd zijn die het gebruik van metformine vergeleken met insuline [1,2,6,7,8,9]. In de meta-analyses worden niet steeds dezelfde studies meegenomen, maar er is wel een grote overlap.

In totaal zijn zestien *randomised clinical trials* (RCTs) geanalyseerd met ruim 3200 zwangerschappen, gelijk verdeeld over metformine en insuline. Hieruit bleek geen verschil in glucoseregulatie bij gebruik van metformine of insuline. Beide zijn effectief in het behandelen van zwangerschapsdiabetes. Een meta-analyse uit 2013 laat bovendien zien dat bij metformine de postprandiale glucosewaarden één week na de start lager waren dan met insuline [10]. Wel blijkt dat een deel van de vrouwen naast metformine alsnog insuline nodig heeft. De incidentie verschilt per studie en ligt tussen de 15-40%. Dit wijst erop dat de therapie met metformine sneller aanslaat.

Verder bleek uit de meta-analyses dat gebruik van metformine een significant lager risico geeft op het ontstaan van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Ook is de gewichtstoename van de moeder in de zwangerschap significant lager. Alle meta-analyses laten ook een lager risico op neonatale hypoglykemie zien bij metformine. Er worden geen verschillen gezien in geboortegewicht, kans op macrosomie, op een keizersnee, schouderdystocie, respiratoir distress syndroom, opname op de NICU, hyperbilirubinemie en aangeboren afwijkingen.

IN MEERDERE META-ANALYSES IS HET GEBRUIK VAN METFORMINE VERGELEKEN MET INSULINE

Of gebruik van metformine in de zwangerschap effect kan hebben op de ontwikkeling van het kind is nauwelijks bekend. Doordat metformine de placenta kan passeren, kan dit theoretisch niet worden uitgesloten. In enkele kleine studies worden geen verschillen gezien tussen insuline of metformine in de ontwikkeling (groeï, sociaal en motorisch) bij kinderen tot 2-2,5 jaar [11]. Er zijn geen studies bekend waarbij kinderen tot een hogere leeftijd zijn gevolgd.

Metformine is effectief in de behandeling van zwangerschapsdiabetes en lijkt bovendien vergeleken met insuline enkele positieve effecten te hebben op moeder en kind. Hierdoor zou het een goed alternatief voor insuline kunnen zijn, ook als alsnog insuline nodig is. Het is wel belangrijk dat mogelijke effecten op de ontwikkeling van het kind verder worden onderzocht. De huidige standaardbehandeling in Nederland is met insuline. Begin volgend jaar komt de herziene richtlijn van internisten over zwangerschapsdiabetes uit (zie kader). Het is nog niet bekend wat de geadviseerde behandeling en de rol van metformine zal zijn. ■

Benedikte-Noël Cuppers-Maarschalkerweerd is verbonden aan de Teratologie Informatie Service van bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

Metformine al eerste keus in GB

In Nederland zijn twee richtlijnen over zwangerschapsdiabetes: die van de NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) uit 2010 en van de NIV (Nederlandse Internisten Vereniging) uit 2007. De NVOG ziet insuline als eerstekeuzemiddel in het eerste trimester, in het tweede en derde trimester kan ook metformine gegeven worden. De richtlijn van de NIV – insuline als eerstekeuzemiddel, de ervaring met metformine is te gering om dit aan te raden – wordt herzien; de nieuwe versie wordt begin 2017 gepubliceerd.

In het buitenland is de standaardbehandeling al aangepast. De NICE-richtlijn (GB) uit 2015 heeft metformine als eerstekeuzemiddel vastgesteld voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes als dieet en beweging onvoldoende effect hebben. In de VS worden insuline en metformine als gelijkwaardige optie gezien [12,13].