

Metformine bij zwangerschapsdiabetes?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van metformine (alleen of in associatie met insuline) in vergelijking met insuline bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes?
- **Achtergrond** Zwangerschapsdiabetes verhoogt het risico van perinatale verwikkelingen¹. Diagnose en behandeling van zwangerschapsdiabetes zou het aantal ernstige perinatale verwikkelingen reduceren². Wanneer de glykemie onvoldoende onder controle is met voedings- en bewegingsadvies, kan de behandeling aangevuld worden met insuline. Een veilig gebruik van insuline vraagt echter educatie en kan bovendien gepaard gaan met hypoglykemie en gewichtstoename. Orale antidiabetica zoals metformine kunnen daarom nuttig zijn als alternatieve behandeling. De werkzaamheid en veiligheid van metformine bij zwangerschapsdiabetes blijft echter onduidelijk.

Analyse

I. Van Pottelbergh,
T. Poelman

Referentie

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;358:2003-15.

Bestudeerde populatie

- 751 zwangere vrouwen tussen 18 en 45 jaar oud (gemiddeld 33 jaar) met zwangerschapsdiabetes; gerekruteerd in tien stedelijke verloskundige centra van Nieuw-Zeeland en Australië
- bijkomende inclusiecriteria: éénlingzwangerschap; zwangerschapsduur 20-30 weken; ondanks voedings- en bewegingsadvies meerdere malen nuchtere glykemie >97,2 mg/dl of twee uur postprandiale glykemie >120,6 mg/dl op capillair bloed
- exclusiecriteria: gekende diabetes, foetale anomalie of groeiretardatie, contra-indicatie voor metformine, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, gebroken vliezen.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, **open-label** studie
- twee groepen: metformine (n=373) versus insuline (n=378)
- metformine 500 mg één tot twee maal per dag, om de één tot twee weken verhoogd tot maximaal 2500 mg per dag; + insuline indien streefwaarde niet bereikt (in 46,3% van de gevallen)
- streefwaarde voor beide groepen: nuchtere glykemie <99 mg/dl of twee uur postprandiale glykemie <126 mg/dl op capillair bloed.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van neonatale complicaties: neonatale hypoglykemie, respiratoire distress tijdens de eerste 24 uren na de geboorte, nood aan fotherapie, geboortetrauma, Apgarscore <7 vijf minuten na de geboorte, vroeggeboorte (<37 weken)
- secundaire uitkomstmaten: neonatale anthropometrie; gewichtsevolutie bij moeder en kind; hypertensieve compli-

caties, glykemie, glucosetolerantie na zes tot acht weken, tevredenheid van de behandeling bij de moeder

- analyse volgens modified intention to treat.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in het optreden van neonatale complicaties tussen de metformine- en de insulinegroep (32% versus 32,2%; p=0,95)
- minder neonatale ernstige (<28,8 mg/dl) hypoglykemie (p=0,008) en meer vroeggeboorte (p=0,04) met metformine dan met insuline
- secundaire uitkomstmaten: significant minder gewichtstoename tijdens de zwangerschap en meer gewichtsafname postpartum in de metforminegroep; significant meer tevredenheid met metformine dan met insuline
- geen significant verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes metformine, alleen of in combinatie met insuline, niet tot méér perinatale complicaties leidt dan behandeling met insuline. De patiënten verkozen een behandeling met metformine.

Financiering: giften van de Auckland Medical Research Foundation, de National Women's Evelyn Bond Charitable Trust, de Health Research Council of New Zealand en de National Health and Medical Research Council of Australia.

Belangenvermenging: één auteur ontving honoraria van Sanofi-Aventis.

1. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
2. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
3. Rowan JA; MiG Investigators. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 2007;30; Suppl 2:S214-9.
4. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:67-72.
5. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, et al. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30.
6. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:193-205.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. NICE Clinical guideline 63, March 2008.
8. Ecker JL, Greene MF. Gestational Diabetes - Setting limits, exploring treatments. *N Engl J Med* 2008;358:2061-3.
9. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. WVVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.

Methodologische beschouwingen

Het open-label protocol vormt een belangrijke beperking van deze studie. Volgens de auteurs was blinding niet mogelijk omwille van praktische en ethische bezwaren. De onderzoekers vertrokken van de nulhypothese dat het aantal perinatale complicaties zou toenemen met 10% (van 30 naar 40%) in de metformine- versus de insulinegroep. De 30% perinatale morbiditeit met insuline was gebaseerd op lokale cijfers, terwijl de 10% toename met metformine volledig arbitrair gekozen was. Hieruit blijkt dat de onderzoekers, zonder dit expliciet te vermelden, gebruik maakten van een non-inferioriteitsprotocol. In hun discussie beweren ze echter in de eerste plaats een superioriteitsprotocol te hebben gebruikt, met als nulhypothese dat insuline beter is dan metformine. Het non-inferioriteitsprotocol met een delta van 1,33 (40%:30%) zou dan post hoc zijn uitgevoerd. De verwarring wordt nog groter wanneer uit een vroegere publicatie blijkt dat de studie vertrekt van de nulhypothese dat metformine dezelfde neonatale morbiditeit heeft als insuline, waarbij het dan eerder om een equivalentieprotocol zou gaan³.

De onderzoekers doen geen echte intention to treat analyse. Ze houden geen rekening met tien vrouwen in de metforminegroep en acht vrouwen in de insulinegroep waarvan na randomisatie geen gegevens beschikbaar waren.

Resultaten in perspectief

De primaire uitkomstmaat is samengesteld uit verschillende eindpunten van sterk uiteenlopende klinische relevantie. Op basis van het resultaat van de primaire uitkomstmaat kunnen we dus geen eenduidige conclusies trekken.

Metformine passeert de placenta waardoor de foetus wordt blootgesteld aan gelijkaardige concentraties als bij de moeder⁴. Volgens de auteurs zouden onbekende ongewenste effecten van metformine op foetale groei en welzijn zich dan ook moeten vertalen in een hogere frequentie van 'iatrogene' vroeggeboortes. Hoewel in de metforminegroep significant meer vroeggeboortes (<37 weken) voorkwamen, bleek alleen het aantal 'spontane' (zonder aanwijsbare oorzaak) vroeggeboortes te zijn toegenomen. Dit kan louter toevallig zijn of kan toch het gevolg zijn van een ongekend effect van metformine op de arbeid.

Het is de bedoeling om na twee jaar gegevens te verzamelen over de groei en de motorische ontwikkeling van de kinderen die in deze studie opgenomen zijn. Uit een vroegere studie met 126 kinderen waarvan de moeder tijdens de

zwangerschap metformine kreeg omwille van een polycystisch syndroom bleken er na achttien maanden geen storingen te zijn in groei, motorische en sociale ontwikkeling⁵. Tot slot kunnen we uit deze studie niets besluiten over een verschil in effect tussen metformine en insuline op glykemiecontrole in geval van zwangerschapsdiabetes, omdat in de metforminegroep 46% van de patiënten bijkomend insuline gebruikte.

Andere studies

Uit een recente systematische review blijkt dat dit de eerste studie is die metformine vergelijkt met insuline voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes⁶. Drie niet-geblindeerde RCT's in India, Brazilië en de V.S. met respectievelijk 23, 70 en 404 zwangere (22 tot 25 weken) vrouwen met zwangerschapsdiabetes vergeleken insuline met glyburide of acarbose. In geen enkele studie vond men een verschil in glykemiecontrole bij de moeder, aantal keizersnedes en andere maternele uitkomsten tussen insuline en glyburide of acarbose. De meta-analyse van deze drie studies kon evenmin een verschil in geboortegewicht aantonen.

Voor de praktijk

Gezien de langetermijneffecten van metformine en andere orale antidiabetica op het kind nog onvoldoende bestudeerd zijn, blijft de actueel aanbevolen behandeling van zwangerschapsdiabetes bestaan uit voedings- en bewegingsadvies, met eventueel toevoegen van insuline wanneer onvoldoende glykemiecontrole bereikt wordt. Deze aanpak komt overeen met de huidige NICE-richtlijn over zwangerschapsdiabetes⁷. Laten we ook niet vergeten dat het doormaken van zwangerschapsdiabetes een sterke voorspeller is van type 2-diabetes. Ná het doormaken van zwangerschapsdiabetes dient daarom extra aandacht te worden besteed aan sensibilisering voor een gezonde leefstijl, een goede gewichtscntrole en een gestructureerde follow-up^{8,9}.

● Besluit Minerva

Deze studie bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes toont aan dat metformine, alleen of in combinatie met insuline, niet méér perinatale complicaties veroorzaakt dan insuline. De langetermijneffecten op het kind zijn echter nog niet gekend. Voedings- en bewegingsadvies met eventueel toevoegen van insuline, blijft daarom de eerstekeuzebehandeling van zwangerschapsdiabetes.

