

Insuline-analoga en zwangerschap

Wat we anno 2009 weten

Bernadine J.G.M. Gouverneur en Lolkje T.W. de Jong-van den Berg*
 Basiseenheid farmaco-epidemiologie en farmaco-economie, Afdeling Farmacie,
 Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: l.t.w.de.jong-van.den.berg@rug.nl.

Kernpunten

- Insuline aspart is geregistreerd voor gebruik tijdens de zwangerschap, en lijkt even veilig als humane insuline, maar gebruiksvriendelijker en mogelijk werkzaam. Voor insuline lispro lijken dezelfde voordelen te gelden.
- Over het gebruik van insuline glulisine en de langwerkende insuline-analoga tijdens de zwangerschap is weinig bekend.
- Vergelijkingen van specifieke aangeboren afwijkingen bij gebruik van analoga dan wel humane insuline zijn niet beschikbaar. Daartoe zijn voor alle insuline-analoga grote observationele studies nodig naar zowel preconceptionele diabetes mellitus type 1 en type 2 als zwangerschapsdiabetes.

Een zwangerschap die wordt gecompliceerd door diabetes mellitus, brengt risico's met zich mee en vraagt om extra aandacht zowel voor, tijdens als na de zwangerschap. Diabetes tijdens zwangerschap is te onderscheiden in preconceptionele diabetes mellitus type 1, preconceptionele diabetes mellitus type 2 en zwangerschapsdiabetes (glucose-intolerantie die tijdens de zwangerschap ontstaat of dan voor het eerst ontdekt wordt) [1]. De prevalentie van zwangerschapsdiabetes in de Verenigde Staten ligt rond 4% en varieert, afhankelijk van de populatie, van 1 tot 14% [1, 2]. De prevalentie van preconceptionele diabetes in de Verenigde Staten in 1988 werd geschat op 0,5%, waarvan type 2 toen al zo'n 65% uitmaakte [2]. Aangezien de prevalentie van met name diabetes mellitus type 2 al jaren toeneemt en zal blijven toenemen, met een verschuiving naar jongere mensen, neemt het aantal door diabetes gecompliceerde zwangerschappen toe [3]. Zwangerschappen met diabetes mellitus zijn ondanks verbeterde behandeling nog steeds geassocieerd met foetale, neonatale en maternale complicaties. Beide typen preconceptionele diabetes geven een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, pre-eclampsie, vroeggeboorte, keizersnede, macrosomie en neonatale hypoglykemie [4, 5]. Zwangerschap is ook geassocieerd met progressie van diabetische retinopathie, al is dit veelal tijdelijk [6]. Zwangerschapsdiabetes geeft voor de moeder een verhoogde kans op ontwikkeling van diabetes type 2 in de jaren na de zwangerschap [7]. De belangrijkste neonatale complicatie bij zwangerschapsdiabetes is macrosomie, die weer geassocieerd is met andere complicaties [8]. Macrosomie lijkt gerelateerd te zijn aan postprandiale hyperglykemie [9-11].

Abstract

Insulin analogues and pregnancy. What we know in 2009
 Pregnancies complicated by diabetes mellitus, either pre-conceptional or gestational, are associated with foetal, neonatal and maternal complications. The risk of certain complications can be reduced by maintaining maternal normoglycaemia, in which insulin therapy is often required. Insulin analogues are used extensively among diabetic patients of childbearing age and among pregnant diabetic patients. Subsequently, studies on the use of insulin analogues during pregnancy are reviewed. The rapid-acting insulin analogues insulin aspart and insulin lispro appear to be safe and offer benefits with regard to efficacy and treatment satisfaction, although large analytical, observational studies are still lacking. No studies have been published yet evaluating rapid-acting insulin glulisine. The safety and possible benefits of long-acting insulin analogues in pregnancy still have to be established. There is some experience with insulin glargine and a randomized controlled trial with insulin detemir in pregnancy is ongoing.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(3):42-48

Ook het risico op andere complicaties, zoals aangeboren afwijkingen, heeft een relatie met hoge maternale glucosespiegels [12]. In de behandeling is normoglykemie daarom het streven. Een scherpe instelling vergroot het risico op hypoglykemie echter, met risico's voor de moeder. Mogelijke risico's voor de foetus door maternale hypoglykemie zijn minder bekend [13].

Insuline en -analoga bij diabetes tijdens zwangerschap

Het beleid in Nederland bij diabetes tijdens zwangerschap is beschreven in de multidisciplinaire richtlijn *Diabetes en zwangerschap* [14], waarbij een recent artikel in het *Pharmaceutisch Weekblad* de praktijk overzichtelijk beschrijft [15]. Bij preconceptionele diabetes is insulinebehandeling aangewezen. Bij zwangerschapsdiabetes wordt gestart met dieetbehandeling. Indien de glykemische streefwaarden niet worden gehaald, wordt gestart met insuline. Kortom, insuline speelt een onmisbare rol. In de afgelopen tien jaar zijn verschillende insuline-analoga op de markt gekomen. Door veranderingen aan te brengen in de aminozuurvolgorde zijn insulines met verbeterde farmacokinetische eigenschappen verkregen: de (ultra)kortwerkende insulines (aspart, lispro en glulisine) en de langwerkende insulines (glargine en detemir). De kortwerkende analoga kunnen door hun snellere werking vlak voor of na de maaltijd geïnjecteerd worden, wat een flexibelere levensstijl mogelijk maakt [16]. De langwerkende analoga

hebben het voordeel van minder hypoglykemieën, met name 's nachts. Dit is voor insuline glargine vooral aangetoond bij diabetes mellitus type 2 en voor insuline detemir bij type 1 [16]. Het *Informatorium Medicamentorum* vermeldt dat zowel humane insuline als kortwerkende insuline-analoga tijdens de zwangerschap zonder bezwaar kunnen worden gebruikt, met een voorkeur voor humane insuline [17]. Insuline lispro is ingedeeld in zwangerschaps-categorie B2, aspart en glulisine in categorie B3. Over de langwerkende analoga is onvoldoende bekend, deze zijn ingedeeld in zwangerschaps-categorie B3. In de *Commentaren Medicatiebewaking 2007/2008* hebben alle insuline-analoga zwangerschaps-categorie B, hetgeen betekent dat er onvoldoende humane gegevens beschikbaar zijn om de veiligheid bij moeder en kind te kunnen vaststellen [18]. Een potentieel risico is een sterke immunogene respons op het insuline-analoga, omdat maternale insuline gebonden aan IgG-antilichamen de placenta kan passeren (in tegenstelling tot vrije insuline), wat nadelige gevolgen voor de foetus zou kunnen hebben [19]. Een ander potentieel risico van een nieuwe insuline is een hoge affiniteit voor de receptor van insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1). De natuurlijke processen waarbij het groeiregulerende hormoon IGF-1 betrokken is tijdens de zwangerschap, zoals de innesteling van het embryo in het endometrium, zouden verstoord kunnen worden door een insuline-analoga met sterke IGF-1-affiniteit [20]. Bovendien correleert de mitogene potentie van de insuline-analoga in vitro met de IGF-1-receptoraffiniteit en zou IGF-1 een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van tumoren, retinopathie en nefropathie [21]. Een goede glykemische instelling is vooral tijdens de zwangerschap essentieel. Insuline-analoga geven een betere glykemische controle en zijn bovendien gebruiksvriendelijker. Doorgebruik van insuline-analoga in de zwangerschap dient te worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen, zoals immunologische respons en mogelijke teratogene effecten. In dit artikel brengen we eerst het gebruik van insuline-analoga onder zowel vruchtbare als zwangere vrouwen in Nederland kort in kaart. Vervolgens bespreken we de tot nu toe verschenen studies over het gebruik van insuline-analoga tijdens zwangerschap. Hierbij delen we de studies in naar type en worden steeds werkzaamheid, veiligheid voor moeder en kind en patiënttevredenheid besproken.

Gebruik in Nederland

De insuline-analoga worden inmiddels zeer veel gebruikt. In 2006 varieerde het gebruik van analoga door vrouwen van 75% (bij 30- tot 34-jarigen) tot 100% (bij 15- tot 19-jarigen) van het totale insulinegebruik (gegevens InterActie DataBank, www.iadb.nl). Ook zwangere vrouwen in deze populatie gebruikten in de periode 2003-2006 al vaak insuline-analoga: van het totale insulinegebruik maakten analoge insulines in het eerste trimester 48% uit, tot 38% in het derde trimester (gegevens InterActie DataBank, dataset 2006 en 2003-2006).

Literatuuronderzoek

In PubMed is gezocht naar Engelstalige publicaties, eerst met de zoektermen: 'insulin analogue pregnancy' en 'insulin analogs pregnancy'. Vervolgens is steeds gezocht op geneesmiddel (bijvoorbeeld 'insulin aspart') met de toevoeging 'pregnancy' of 'pregnant'. Daarnaast zijn de referentielijsten van de gevonden (overzichts)-artikelen en richtlijnen gebruikt. Alleen humane studies met originele gegevens zijn meegenomen in dit overzicht. De gevonden studies zijn ingedeeld in beschrijvende en analytische studies. Beschrijvende studies zijn onderscheiden in casereports/caseseries en blootgestelde series zonder referentiegroep. Analytische studies geven sterkere bewijzen dan beschrijvende studies. De drie typen analytische studies, in volgorde van oplopende bewijssterkte, zijn casecontrolestudies, cohortstudies en gerandomiseerde gecontroleerde studies.

Bij de evaluatie van de gevonden onderzoeken is steeds gekeken naar werkzaamheid, veiligheid en patiënttevredenheid. Hoe is de glykemische controle in vergelijking met de humane insulines? Resulteren de andere kinetische eigenschappen in betere zwangerschapsuitkomsten? Behalve naar HbA_{1c}-waarden wordt gekeken naar het effect op postprandiale hyperglykemie en naar het optreden van (nachtelijke) hypoglykemieën.

Bij de beoordeling van de veiligheid is gekeken naar parameters bij het kind (zoals mortaliteit, aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte, neonatale hypoglykemie, geboortegewicht en macrosomie) en naar parameters bij de moeder (zoals pre-eclampsie, mortaliteit, ernstige hypoglykemieën en het effect op diabetescomplicaties als retinopathie en nefropathie). Naast werkzaamheid en veiligheid spelen patiënttevredenheid en daarmee therapietrouw een belangrijke rol voor een goede effectiviteit in de praktijk.

Meerdere publicaties zijn verschenen over het gebruik van de insulines lispro, aspart en glargine tijdens zwangerschap. Over het gebruik van insuline glulisine en detemir bij zwangere vrouwen zijn geen studies verschenen. Een gerandomiseerde internationale studie naar insuline detemir bij zwangere vrouwen met type 1 is op dit moment gaande [22].

Insuline lispro

In 1996 kwam insuline lispro als eerste insuline-analoga op de markt. Twee kleine caseseries over gebruik tijdens zwangerschap meldden twee gevallen van ernstige aangeboren afwijkingen [23] en een mogelijk nadelig effect op maternale retinopathie [24]. Maar daarop volgende blootgestelde series, cohortstudies en enkele kleine gerandomiseerde gecontroleerde studies gaven gunstigere resultaten (tabel 1).

Bij niet-zwangere patiënten met diabetes mellitus blijkt de veranderde farmacokinetiek van dit analoga vaak te resulteren in een betere controle van postprandiale hyperglykemie en soms een afname van het aantal hypoglykemieën in vergelijking met humane

Tabel 1**Studies over insuline lispro en zwangerschap**

Publicatie	Aantal zwangerschappen [□]	Type diabetes [◇]	Resultaten
Caseseries			
[23]	2	1	ernstige aangeboren afwijkingen
[24]	3	1, 2	ontwikkeling en progressie naar proliferatieve diabetische retinopathie
Blootgestelde series			
[25]	19	?	1 aangeboren afwijking
[26]	7	1	geen aangeboren afwijkingen, IL groter gebruiksgemak dan vorige regimes
[27]	62	1	verbetering HbA _{1c} , geen onverwachte nadelige effecten voor moeder of kind (2 aangeboren afwijkingen, 24% macrosomie)
[28]	76	1	verbetering HbA _{1c} , geen onverwachte nadelige effecten voor moeder of kind (4 aangeboren afwijkingen)
[29]	533	vooral 1	5,4% ernstige aangeboren afwijkingen
Cohortstudies			
[30]	16 IL; 21 HI	vooral 1	geen progressie of ontwikkeling van retinopathie in beide groepen
[31]	12 IL; 42 HI	1	IL: geen verandering in retinopathiestatus, HI: 6 patiënten ontwikkeling/progressie retinopathie
[32]	102 IL; 208 HI	Z, 1, 2	vergelijkbare uitkomsten, IL grotere patiënttevredenheid
[33]	33 IL; 27 HI	1	4 afwijkingen/ongewone zwangerschappen in IL-groep, 1 afwijking in HI-groep (geen risicoverschil)
[34]	36 IL; 33 HI	1	HbA _{1c} lager in tweede en derde trimester bij IL, evenveel hypoglykemieën vergeleken met HI, type insuline verklaart retinopathieprogressie niet
[35]	25 IL; 46 HI	1	HbA _{1c} en uitkomsten (zoals geboortegewicht en neonatale hypoglykemie) vergelijkbaar
[36]	72 IL; 298 HI	1	IL neigt naar minder hypoglykemieën (2,8% versus 5,4% van de vrouwen, p = ns), IL hoger % LGA [△] , aangeboren afwijkingen en andere uitkomsten vergelijkbaar
[37]	27 IL; 59 HI	Z, 1, 2	HbA _{1c} niet-significant lager met IL (p = 0,067), vergelijkbare uitkomsten (onder andere aangeboren afwijkingen, geboortegewicht)
[38]	58 IL; 49 HI	1, 2	met IL lager HbA _{1c} , lagere insulinebehoefte en hoger gemiddeld geboortegewicht, andere perinatale uitkomsten vergelijkbaar
Gerandomiseerde gecontroleerde studies			
[39]	19 IL; 23 HI	Z	vergelijkbare insuline-antilichamen, IL niet gevonden in navelstreng, IL postprandiaal effectiever en minder hypoglykemieën voor ontbijt dan HI, HbA _{1c} en uitkomsten vergelijkbaar, geen neonatale afwijkingen
[40]	16 IL; 17 HI	1	vergelijkbare uitkomsten, retinopathieprogressie en glykemische controle (IL effectiever na ontbijt)
[41]	25 IL; 24 HI	Z	IL postprandiaal effectiever dan HI, met HI meer neonaten met lage hoofd-thoraxratio, neonatale resultaten verder vergelijkbaar
[42]	33 IL; 32 HI	Z	HbA _{1c} vergelijkbaar, met HI hoger postprandiaal glucose, hoger geboortegewicht en lagere hoofd-thoraxratio

[□] IL: insuline lispro; HI: humane insuline.

[◇] 1: diabetes mellitus type 1; 2: diabetes mellitus type 2; Z: zwangerschapsdiabetes.

[△] LGA: *large for gestational age* (hier gedefinieerd als geboortegewicht >90ste percentiel, gerefereerd aan de standaard groei- en ontwikkelingstabellen van de Italiaanse bevolking).

insuline [43]. In een aantal studies onder zwangere vrouwen lijken deze verbeteringen in glykemische controle ook op te treden [36, 39-42]. De bereikte HbA_{1c}-waarde is niet overtuigend lager dan met humane insuline, wat ook het geval is bij niet-zwangeren. Mogelijk kan met insuline lispro een nog lagere HbA_{1c}-waarde bereikt worden

door het basale insulineregime te optimaliseren [44]. Uit de studies komt niet duidelijk naar voren dat de betere glykemische controle resulteert in betere zwangerschapsuitkomsten: slechts in twee studies bij zwangerschapsdiabetes lijken met insuline lispro betere resultaten wat betreft foetale groei behaald te zijn [41, 42].

Tabel 2**Studies over insuline aspart en zwangerschap**

Publicatie	Aantal zwangerschappen [□]	Type diabetes [◇]	Resultaten
Gerandomiseerde gecontroleerde studies			
[48]	15	Z	IA verlaagt postprandiale glucosespiegel effectiever dan HI
[42]	31 IA; 32 HI	Z	HbA _{1c} vergelijkbaar, met HI hoger postprandiaal glucose, hoger geboortegewicht en lagere hoofd-thoraxratio
[49]	14 IA; 13 HI	Z	IA verlaagt postprandiale glucosespiegel effectiever dan HI, antilichaambinding, maternaal veiligheidsprofiel en zwangerschapsuitkomsten vergelijkbaar
[50]	157 IA; 165 HI	1	maternaal: met IA minder hypoglykemieën (p = ns), is postprandiaal effectiever dan HI en hogere patiënttevredenheid, HbA _{1c} en maternaal veiligheidsprofiel vergelijkbaar
[51]	157 IA; 165 HI	1	foetaal en perinataal: foetusverlies, perinatale sterfte, aangeboren afwijkingen en neonatale hypoglykemie vergelijkbaar, met IA neiging naar lager geboortegewicht (3438 g versus 3555 g, p = 0,091) en minder preterme bevallingen (20,3% versus 30,6%, p = 0,053)

□ IA: insuline aspart; HI: humane insuline.
 ◇ 1: diabetes mellitus type 1; 2: diabetes mellitus type 2; Z: zwangerschapsdiabetes.

Het veiligheidsprofiel van insuline lispro lijkt op basis van de studies in tabel 1 vergelijkbaar met humane insuline. In 533 zwangerschappen van vrouwen met preconceptionele diabetes heeft 5,4% van de pasgeborenen ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik van insuline lispro, terwijl in studies met andere insulines vergelijkbare percentages van 2,1% tot 10,9% gevonden zijn [29]. Ook uit andere studies naar insuline lispro blijken geen nadelige effecten van insuline lispro op de zwangerschapscijfers of gezondheid van de foetus/neonaat in vergelijking met humane insuline [32, 35-42]. Maar geen van deze studies heeft voldoende statistische power om specifieke aangeboren afwijkingen en andere relatief weinig voorkomende complicaties goed te kunnen vergelijken tussen de blootgestelde groep en de referentiegroep.

Naar aanleiding van een caseserie over drie vrouwen [24] is in een aantal studies gekeken naar een mogelijk effect van insuline lispro op retinopathie [27, 28, 30, 31, 34, 40]. In deze studies is ofwel geen verandering gevonden, ofwel een progressie van retinopathie die vergelijkbaar is met de referentiegroep met humane insuline. De binding van insuline lispro aan de IGF-1-receptor, die zou kunnen samenhangen met verergering van retinopathie, is in vitro anderhalf keer zo sterk als die van humane insuline, terwijl de mitogene potentie kleiner is. De toename in affiniteit wordt niet als significant beschouwd [21]. De gesignaleerde ontwikkeling van retinopathie was waarschijnlijk meer gerelateerd aan bekende factoren zoals glykemische controle, duur van diabetes en de fysiologie van de zwangerschap zelf, dan aan het gebruik van insuline lispro [6]. Zoals verwacht blijkt uit in-vitro-perfusiestudies met humane placenta's dat het onwaarschijnlijk is dat vrije insuline lispro in fysiologische concentraties via passage door de placenta de foetus bereikt [45, 46]. Insuline zou gebonden aan antilichamen de placenta wel kunnen passeren, maar uit een studie bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes bleek dat de vorming van insuline-antilichamen vergelijkbaar was met de humane insulinegroep en dat insuline

lispro niet te detecteren was in de navelstreng, ook niet na intraveneuze toediening tijdens de bevalling [39].

Insuline lispro kan vlak voor of zelfs na de maaltijd geïnjecteerd worden, ook door zwangere vrouwen [47]. Dit flexibele gebruik leidt tot een grotere tevredenheid van vrouwen die insuline lispro tijdens de zwangerschap hebben gebruikt [26, 32].

Insuline aspart

Nadat insuline aspart op de markt kwam, volgden geen alarmerende caseseries of de daaropvolgende observationele studies zoals bij insuline lispro. Er zijn vier onderzoeken gedaan naar het gebruik van insuline aspart tijdens zwangerschap (tabel 2), allemaal gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. Op basis van de twee recentste gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken [49, 51] heeft het EMEA geconcludeerd dat insuline aspart niet meer bijwerkingen heeft op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/neonaat dan humane insuline en dat insuline aspart gebruikt kan worden tijdens de zwangerschap [52]. Daarmee is insuline aspart het enige insuline-analogon dat geregistreerd is voor gebruik tijdens zwangerschap.

Insuline aspart is qua farmacokinetiek en mogelijke voordelen in werkzaamheid vergelijkbaar met insuline lispro [53]. Dienovereenkomstig blijkt uit de studies bij zwangere vrouwen dat insuline aspart de postprandiale glucosespiegel effectiever verlaagt dan humane insuline, met vergelijkbare HbA_{1c}-waarden, en er lijken minder ernstige hypoglykemieën op te treden bij diabetes type 1 [42, 48-50]. De resultaten van de zwangerschap zijn grotendeels vergelijkbaar met die bij gebruik van humane insuline, al lijkt er met insuline aspart een neiging te zijn naar minder voortijdige bevallingen en een lager geboortegewicht in de studie naar diabetes type 1 [51]. In een kleinere studie bij zwangerschapsdiabetes is het geboortegewicht in de aspartgroep ook lager dan in de humane-insulinegroep [42].

Tabel 3

Studies over insuline glargine en zwangerschap

Publicatie	Aantal zwangerschappen \square	Type diabetes \diamond	Resultaten
Casereports			
[54]	1	1	2 voorbijgaande neonatale hypoglykemieën, verder geen complicaties, gezonde baby's
[55]	1	1	2 voorbijgaande neonatale hypoglykemieën, verder geen complicaties, gezonde baby's
[56]	1	1, Addison's	2 voorbijgaande neonatale hypoglykemieën, verder geen complicaties, gezonde baby's
[57]	1	1	2 voorbijgaande neonatale hypoglykemieën, verder geen complicaties, gezonde baby's
Blootgestelde series			
[58]	5	1	geen aangeboren afwijkingen of complicaties
[59]	7	1	goede/verbeterde glykemische controle, geen complicaties, gezonde baby's
[60]	4	Z	verbetering glykemische controle, gezonde baby's
[61]	10	1	gezonde baby's
[62]	7	1	3 neonatale complicaties, geen aangeboren afwijkingen of macrosomie
[63]	6	1	verbetering glykemische controle, gezonde baby's
[64]	13	1	3 neonatale hypoglykemieën, verder gezonde baby's
[65]	115	1	verbetering HbA _{1c} , geen onverwachte nadelige effecten voor moeder/foetus/neonaat
Cohortstudies			
[66]	32 IG; 32 HI	Z, 1	glykemische controle, geboortegewicht, macrosomie en neonatale morbiditeit vergelijkbaar
[67]	42 IG; 50 HI	1	vergelijkbare glykemische controle, geen progressie nefropathie of retinopathie
[68]	15 IG; 15 HI	1	met IG lager HbA _{1c} in eerste trimester, verder vergelijkbare glykemische controle, maternale complicaties en foetale en neonatale uitkomsten

\square IG: insuline glargine; HI: humane insuline.

\diamond 1: diabetes mellitus type 1; 2: diabetes mellitus type 2; Z: zwangerschapsdiabetes.

Uit de uitgevoerde studies komt geen nadelig effect van insuline aspart op het verloop van de zwangerschap of op de gezondheid van moeder en kind naar voren, al is dit bij zwangerschapsdiabetes nog amper onderzocht. De grootte van de studie naar diabetes type 1 is berekend op het vinden van mogelijke verschillen in incidentie van ernstige hypoglykemieën bij de moeder, niet op het kunnen vergelijken van aangeboren afwijkingen ($n = 6$ in de aspartgroep, $n = 9$ in de humane-insulinegroep) [51]. In in-vitro-onderzoek heeft insuline aspart een iets lagere affiniteit voor de IGF-1-receptor en een lagere mitogene potentie dan humane insuline [21]. Eén studie heeft gekeken naar de immunogene respons op insuline aspart tijdens de zwangerschap [49]. De specifieke antilichaambinding is laag en de binding van kruisreagerende antilichamen stijgt tijdens de zwangerschap, maar is vergelijkbaar met humane insuline. In de navelstreng van een vrouw die insuline aspart intraveneus kreeg toegediend tijdens de bevalling, is insuline aspart gevonden. Er zijn geen studies die aangeven of insuline aspart de placenta passeert tijdens de zwangerschap.

Zoals ook bij insuline lispro, rapporteren de vrouwen een hogere tevredenheid na behandeling met insuline aspart dan met humane insuline [50].

Insuline glargine

Insuline glargine was het eerste langwerkende insuline-analoon. Gebruik ervan tijdens de zwangerschap is nog niet goed bestudeerd

(tabel 3). Er zijn voornamelijk beschrijvingen van individuele gevallen of kleine groepen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan insuline glargine, waarbij insuline glargine in een aantal gevallen niet gedurende de hele zwangerschap is gebruikt. Een recente beschrijving van 115 zwangere vrouwen met diabetes type 1 vormt veruit de grootste bestudeerde serie. Daarnaast zijn drie cohortstudies verschenen.

In de beschrijvingen van gebruik bij zwangere vrouwen valt op dat regelmatig tijdens de zwangerschap wordt overgestapt op insuline glargine wegens frequent optreden van (nachtelijke) hypoglykemieën of instabiele glykemische controle [54, 59-61, 63-65], zoals ook bij niet-zwangeren wordt gedaan. In de gevallen waarbij overgestapt werd naar insuline glargine lijkt de langwerkende insuline voor de gewenste verbetering in glykemische controle te hebben gezorgd, maar er is nog geen studie bij zwangere vrouwen die dit voordeel bevestigt. In de drie cohortstudies is de incidentie van hypoglykemieën vergelijkbaar voor de groepen die insuline glargine of humane insuline gebruiken [66-68].

De weinige beschikbare gegevens geven geen aanwijzingen voor nadelige effecten van insuline glargine op de zwangerschap of op de gezondheid van moeder en kind. In de observationele studie van 115 zwangerschappen was 95% een levende geboorte en hadden drie baby's aangeboren afwijkingen, wat goede resultaten zijn vergeleken met andere grote studies bij diabetes type 1 [65]. De bezorgdheid om de veiligheid is versterkt toen in vitro een

zesvoudige affiniteit voor de IGF-1-receptor en een bijna achtvoudige mitogene potentie werden gevonden [21]. In humane skeletspiercellen is de mitogene potentie van insuline glargine echter equivalent aan die van humane insuline [69].

Conclusies en aanbevelingen

De insuline-analoga worden tegenwoordig veelvuldig gebruikt onder jonge vrouwen in Nederland, ook tijdens de zwangerschap. In de praktijk heeft kortwerkende analoge insuline bij preconceptionele diabetes type 1 inmiddels zelfs de voorkeur [15].

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat er met name vrij kleine observationele studies naar zwangerschap en insuline-analoga zijn uitgevoerd. Naast de beperkte statistische bewijskracht is het probleem van alle onderzoeken naar de veiligheid van insuline-analoga dat door diabetes gecompliceerde zwangerschappen op zich al geassocieerd zijn met veel complicaties. Een oorzakelijk verband tussen geneesmiddel en nadelig effect is dan moeilijk vast te stellen. Verder valt op dat er bijna geen onderzoek is gedaan onder zwangere vrouwen met preconceptionele diabetes type 2.

Insuline lispro en insuline aspart zijn voor zover bekend veilig, geven een minstens zo goede glykemische controle als humane insuline en hebben als belangrijk voordeel het flexibelere gebruik. Het bewijs voor insuline aspart is sterker en heeft geleid tot registratie van insuline aspart voor gebruik tijdens zwangerschap, al is er onvoldoende bekend over het gebruik bij zwangerschapsdiabetes. Insuline lispro lijkt in dezelfde mate gebruikt te worden als insuline aspart, omdat er zoveel overeenkomsten zijn tussen de twee analoga. Met insuline glulisine bestaat nog helemaal geen ervaring tijdens zwangerschap. Over de insulines glargine en detemir tijdens de zwangerschap is nog te weinig bekend. Het is belangrijk dat er grote observationele analytische studies uitgevoerd worden, omdat we daarmee de verwachte voordelen op zwangerschapsuitkomsten kunnen onderbouwen.

Geen van de uitgevoerde studies naar insuline-analoga beschikt over voldoende power om specifieke aangeboren afwijkingen te beoordelen, de conclusie kan hoogstens zijn dat er geen verband is gevonden tussen de analoge insuline en een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen in het algemeen. In een grote cohortstudie zouden de patronen van aangeboren afwijkingen vergeleken kunnen worden en met case-controlesurveillance kunnen eventuele risico's efficiënt geïdentificeerd en gekwantificeerd worden [70]. Nu de kortwerkende analoga zo veel gebruikt worden tijdens zwangerschap zouden dergelijke studies gedaan moeten worden, naar zowel preconceptionele diabetes mellitus type 1 en type 2 als zwangerschapsdiabetes.

LITERATUUR

1 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.

- 2 Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 1995;18(7):1029-33.
- 3 Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002;359(9318):1690-2.
- 4 de Valk HW, van Nieuwaal NH, Visser GH. Pregnancy outcome in type 2 diabetes mellitus: a retrospective analysis from the Netherlands. *Rev Diabet Stud* 2006;3(3):134-42.
- 5 Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328(7445):915.
- 6 Kaaja R, Loukovaara S. Progression of retinopathy in type 1 diabetic women during pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2007;3(2):85-93.
- 7 Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862-8.
- 8 Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B79-B84.
- 9 de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333(19):1237-41.
- 10 Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15(10):1251-7.
- 11 Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development. *Diabetes in Early Pregnancy Study. Am J Obstet Gynecol* 1991;164(1 Pt 1):103-11.
- 12 Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 1995;346(8968):157-61.
- 13 ter Braak EW, Evers IM, Willem ED, et al. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(2):96-105.
- 14 Richtlijn Diabetes en Zwangerschap. Utrecht: Nederlandsche Internisten Vereniging; 2007.
- 15 de Valk HW. Zwangerschap met risico voor moeder en kind. Extra zorg noodzakelijk. *Pharm Weekbl* 2007;142(36):40.
- 16 Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2008. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 15 oktober 2008.
- 17 Informatorium Medicamentorum. Den Haag: WINAP; kennisbank.knmp.nl. Geraadpleegd 13 oktober 2008.
- 18 Commentaren Medicatiebewaking 2007/2008 Pharmacom Medicom. Houten: Stichting Health Base, 2007.
- 19 Gamson K, Chia S, Jovanovic L. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15(1):26-34.
- 20 Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34(2):275-91, ix.
- 21 Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49(6):999-1005.
- 22 Larsen J, Novo Nordisk. Efficacy and safety of insulin detemir versus nph insulin in pregnant women with type 1 diabetes. www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00474045?order=7. Geraadpleegd 13 oktober 2008.
- 23 Diamond T, Kormas N. Possible adverse fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1997;337(14):1009.
- 24 Kitzmiller JL, Main E, Ward B, et al. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999;22(5):874-6.
- 25 Anderson JH, Bastyr EJ, Wishner KL. Spokespersons for Lilly Research Laboratories reply to: Possible adverse fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1997;337(14).
- 26 Idama TO, Lindow SW, French M, et al. Preliminary experience with the use of insulin lispro in pregnant diabetic women. *J Obstet Gynaecol* 2001;21(4):350-1.

- 27 Garg SK, Frias JP, Anil S, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 2003;9(3):187-93.
- 28 Masson EA, Patmore JE, Brash PD, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabet Med* 2003;20(1):46-50.
- 29 Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005;22(6):803-7.
- 30 Bhattacharyya A, Vice PA. Insulin lispro, pregnancy, and retinopathy. *Diabetes Care* 1999;22(12):2101-4.
- 31 Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, et al. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1162-5.
- 32 Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, et al. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM* 2001;94(5):255-60.
- 33 Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B, et al. Insulin lispro in pregnancy-retrospective analysis of 33 cases and matched controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110(1):6-9.
- 34 Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, et al. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003;26(4):1193-8.
- 35 Cypriak K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004;10(2):PI29-I32.
- 36 Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 2008;45(1):61-6.
- 37 Aydin Y, Berker D, Direktor N, et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(3):444-8.
- 38 Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(5):309-13.
- 39 Jovanovic N, Ilic S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(9):1422-7.
- 40 Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58(2):115-21.
- 41 Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111(1):19-24.
- 42 Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care* 2007;30(4):e11.
- 43 Simpson D, McCormack PL, Keating GM, et al. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67(3):407-34.
- 44 Carr KJ, Lindow SW, Masson EA. The potential for the use of insulin lispro in pregnancy complicated by diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(6):323-9.
- 45 Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003;26(5):1390-4.
- 46 Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(1):117-8.
- 47 Carr KJ, Idama TO, Masson EA, et al. A randomised controlled trial of insulin lispro given before or after meals in pregnant women with type 1 diabetes. The effect on glycaemic excursion. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(4):382-6.
- 48 Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, et al. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(1):183-6.
- 49 Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, et al. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007;24(10):1129-35.
- 50 Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30(4):771-6.
- 51 Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;186(2):186.e1-7.
- 52 Novorapid (insuline aspart) [IB-tekst]. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novorapid/H-258-PI-nl.pdf. Geraadpleegd 30 januari 2008.
- 53 Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62(13):1945-81.
- 54 Devlin JT, Hothersall L, Wilkiss JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 2002;25(6):1095-6.
- 55 Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Use of insulin glargine during embryogenesis in a pregnant woman with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20(9):779-80.
- 56 Dolci M, Mori M, Baccetti F. Use of glargine insulin before and during pregnancy in a woman with type 1 diabetes and Addison's Disease. *Diabetes Care* 2005;28(8):2084-5.
- 57 Caronna S, Cioni F, Dall'Aglio E, et al. Pregnancy and the long-acting insulin analogue: a case study. *Acta Biomed* 2006;77(1):24-6.
- 58 Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005;28(4):982-3.
- 59 Woolderink JM, van Loon AJ, Storms F, et al. Use of insulin glargine during pregnancy in seven type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005;28(10):2594-5.
- 60 Graves DE, White JC, Kirk JK. The use of insulin glargine with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(2):471-2.
- 61 Al Shaikh AA. Pregnant women with type 1 diabetes mellitus treated by glargine insulin. *Saudi Med J* 2006;27(4):563-5.
- 62 Cechurova D, Lacigova S, Jankovec Z, et al. The insulin analog glargine during an unplanned pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(19-20):619-20.
- 63 Torlone E, Gennarini A, Ricci NB, et al. Successful use of insulin glargine during entire pregnancy until delivery in six type 1 diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132(2):238-9.
- 64 Tahrani AA, Varughese GI, Wilkins JD, et al. Glargine in pregnant patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(1):111-2.
- 65 Gallen IW, Jaap A, Roland JM, et al. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(2):165-9.
- 66 Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114(4):453-7.
- 67 Poyhonen-Alho M, Ronnema T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;1-4.
- 68 Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, et al. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther* 2008;30(8):1476-84.
- 69 Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, et al. Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5838-47.
- 70 Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects. A new opportunity. *N Engl J Med* 2003;349(26):2556-9.