

Was ist bei Behandlung von Schwangeren mit Gestationsdiabetes zu erwarten?

Systematische Übersicht und Metaanalyse von Therapiestudien aus 4 Jahrzehnten.

What Can be Expected by Treatment of Women with Gestational Diabetes?

Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Trials from 4 Decades

Klaus Koch¹, Karl Horvath², Andrea Siebenhofer³

Hintergrund: Unter Gestationsdiabetes (GDM, für: gestational diabetes mellitus) wird im Allgemeinen jede erstmalig im Rahmen einer Schwangerschaft auftretende oder diagnostizierte Einschränkung der Glukosetoleranz verstanden. Diese Glukosestoffwechselstörung kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten, die von einer gering eingeschränkten Glukosetoleranz bis zu einem manifesten Diabetes mellitus reichen. Der Nutzen einer Therapie ist nicht systematisch untersucht.

Methoden: Datenbanken wurden nach kontrollierten Studien durchsucht, in denen eine Intervention mit blutzuckersenkender Intention oder eine anderweitige Intervention, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet ist, aufgenommen wurde. Diese Interventionen wurden mit einem Vorgehen ohne eine solche Intervention („Routinebetreuung“) verglichen. Aus den eingeschlossenen Studien wurden Angaben zu mütterlichen und kindlichen Komplikationen extrahiert und zusammenfassend präsentiert.

Ergebnisse: Es konnten 5 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen werden, die eine GDM-spezifische Therapie mit Routinebetreuung verglichen. Insgesamt ergaben sich Nachweise, dass eine Therapie das Risiko bestimmter perinataler Komplikationen verringern kann (Schulterdystokie und Präeklampsie). Metaanalysen ergaben einen statistisch signifikant geringeren Anteil makrosomer / Large-for-Gestational-Age-Kinder durch eine GDM-spezifische Therapie. Schäden durch eine GDM-spezifische Therapie wurden in den Studien nicht explizit untersucht.

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as carbohydrate intolerance with onset during pregnancy. The severity of this carbohydrate intolerance can range from mild glucose intolerance to manifest diabetes mellitus. The treatment benefit has not yet been systematically analyzed.

Methods: In relevant databases we searched for controlled trials, in which treatment interventions – aiming at lowering blood glucose and/or optimizing obstetrical management – were compared to no intervention (“routine care”). Data on maternal and perinatal complications were taken from the studies and summarized.

Results: 5 randomized trials matched the inclusion criteria for comparing specific gestational diabetes mellitus therapies with routine care. Evidence suggests that the incidence of perinatal complications such as shoulder dystocia and pre-eclampsia can be reduced. Meta-analysis revealed significantly fewer children with macrosomia or large for gestational age respectively following specific gestational diabetes mellitus treatment. Harm resulting from a specific GDM therapy was not explicitly evaluated in the trials.

Conclusions: Treatment of gestational diabetes mellitus can reduce certain risks. However, proof of the benefit of a ther-

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

² EBM Review Center, Medizinische Universität Graz

³ Institut für Allgemeinmedizin Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Peer reviewed article eingereicht: 19.04.2010, akzeptiert: 11.06.2010

DOI 10.3238/zfa.2010.0278

Schlussfolgerungen: Die Behandlung von Schwangeren mit Gestationsdiabetes kann bestimmte Risiken verringern. Aus dem Nachweis eines Nutzens einer Therapie ergibt sich jedoch nicht zwangsläufig auch ein Nutzen durch ein Screening. Ob ein Screening eine positive Bilanz von Nutzen und Schaden aufweist, sollte in einer randomisierten Studie geklärt werden.

Schlüsselwörter: eingeschränkte Glukosetoleranz, Gestationsdiabetes, Screening, Glukosebelastungstest, systematische Übersicht

apy does not necessarily prove screening to be equally effective. Whether screening of gestational diabetes mellitus has a positive benefit / harm ratio should be investigated by means of a randomized controlled trial.

Keywords: Impaired Glucose Tolerance, Gestational Diabetes, Screening, Glucose Tolerance Test, Systematic Review

Hintergrund

Über die Bedeutung von Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes) und wie er diagnostiziert werden sollte, wird seit Jahrzehnten diskutiert. In den letzten Monaten hat die Diskussion aber an Brisanz gewonnen. Sowohl international als auch in Deutschland steht eine Entscheidung über einen Konsens bevor, ob, und wenn ja, wie ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) als Routineuntersuchung für jede Schwangere stattfinden soll. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) berät derzeit über diese Frage, die Folgen für mehr als 600000 Schwangere haben könnte. Der G-BA hat in diesem Rahmen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, das Wissen über den Nutzen und Schaden einer solchen Reihenuntersuchung zusammenzutragen. Das Ergebnis ist ein im September 2009 veröffentlichter Abschlussbericht [1], der im April 2010 durch ein Arbeitspapier [2] aktualisiert wurde. Wir beschreiben hier den Stand des Wissens.

Unter Gestationsdiabetes (GDM, für: gestational diabetes mellitus) wird im Allgemeinen jede erstmalig im Rahmen einer Schwangerschaft auftretende oder diagnostizierte Einschränkung der Glukosetoleranz (IGT, für: impaired glucose tolerance) verstanden [3]. Diese Glukosestoffwechselstörung kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten, die von einer gering eingeschränkten Glukosetoleranz bis zu einem manifesten Diabetes mellitus reichen.

Die Häufigkeit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ variiert je nach Risikokonstellation, ethnischer Zusammensetzung der untersuchten Population,

eingesetzten Tests, festgelegten Grenzwerten und der Teststrategie (allgemeines Screening oder selektives Screening von Risikogruppen). Da sich diese Faktoren national stark unterscheiden, ergibt sich weltweit eine breite Streuung der Angaben zur Prävalenz von < 1 bis 20 % [3, 4]. Schätzungen aus den USA gehen von einer Prävalenz von 2 bis 5 % aus [5]. Nach den Daten der Bundesauswertung „Geburtshilfe“ der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) [6] wiesen im Jahr 2007 etwa 0,8 % der Mütter Diabetes mellitus und etwa 2,7 % einen Gestationsdiabetes als Risiko auf.

Allerdings enthält die BQS-Auswertung keine Angaben, auf welchen Tests und diagnostischen Kriterien diese Diagnosen beruhen.

Erwartungen an den Nutzen

Gestationsdiabetes wird von zahlreichen Fachgesellschaften aus zwei Gründen als diagnose- und behandlungswürdige Störung angesehen, die durch ein allgemeines Screening gezielt identifiziert werden sollte.

Ein Grund liegt in der Hoffnung, durch eine Diagnose und Intervention das Risiko von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen für Mutter und Kind zu verringern.

Für Frauen mit einem vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mellitus ist ein erhöhtes Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen einschließlich Fehlbildungen belegt [7]. Diese Risiken können durch gezielte Betreuung vor und während der Schwangerschaft verringert werden [7, 8].

Auf die Frage, ob und welche Risiken für Mutter und Kind auf eine in der Schwangerschaft diagnostizierte einge-

schränkte Glukosetoleranz unterhalb der Schwelle eines manifesten Diabetes mellitus zurückzuführen sind, gibt insbesondere die in 2008 veröffentlichte Hyperglycemia-and-Adverse-Pregnancy-Outcome (HAPO)-Studie [9] eine Antwort.

In dieser internationalen Studie (Deutschland war nicht beteiligt) wurde der Zusammenhang zwischen Komplikationen für Mutter und Kind und den etwa im 6. Schwangerschaftsmonat gemessenen Blutzuckerwerten untersucht. Bestimmt wurden Blutglukosewerte nüchtern, eine Stunde und zwei Stunden nach einem 75-g-oGTT; die Ergebnisse wurden den Frauen und ihren Betreuern nicht mitgeteilt.

In HAPO waren steigende Blutglukosewerte mit folgenden patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikant assoziiert:

- Erstkaiserschnitt,
- Schulterdystokie und / oder Geburtstrauma,
- Präeklampsie und
- Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation.

Außerdem gab es statistisch signifikante Assoziationen mit folgenden Endpunkten unklarer Patientenrelevanz: Hyperbilirubinämie und neonatale Hypoglykämien. Schließlich gab es statistisch signifikante Assoziationen mit den Surrogatendpunkten Geburtsgewicht (und Kinder mit Geburtsgewicht über der 90. Perzentile) und der Frühgeburtlichkeit.

Als zweite Begründung für ein Screening auf Gestationsdiabetes wird oft die Hoffnung angeführt, durch eine Intervention könne langfristigen gesundheitlichen Nachteilen für Mutter und Kind vorgebeugt werden. Diese Hoffnung basiert auf der Beobachtung, dass

	Teilnehmer n	Vorgehen zur Diagnose	Behandlung	Land Setting	Alter Jahre ^a (SD)	SSW Woche ^a	BMI (kg / m ²) ^a	Ethnie IG / KG (%)
Bonomo IG: 2005 KG:	150 150	2 Stufen: pos. RF + pos. 50 g GCT ^b + neg. 100 g oGTT ^c	Diät Routinebehandlung	Italien; Klinik- ambulanz	31 (5) 31 (5)	k. A. k. A.	23 (4) 23 (5)	K: 100 / 100
Crowther IG: 2005 KG:	490 510	2 Stufen: pos. RF oder pos. 50 g GCT ^b + pos. 75 g oGTT ^d	Diät / Insulin Routinebehandlung	Australien; Klinik- ambulanz	31 (5) 30 (6)	29 (28–30) ^e 29 (28–30) ^e	27 (23–31) ^e 26 (23–31) ^e	K: 73 / 78 A: 19 / 14 Andere: 9 / 8
Landon IG: 2009 KG:	485 473	2 Stufen: pos. 50 g GCT ^b + pos. 100 g oGTT ^g	Diät / Insulin Routinebehandlung	USA; Klinik- ambulanz	29 (6) 29 (6)	29 (2) 29 (2)	30 (5) 30 (5)	K: 25 / 25 L: 58 / 56 AA: 12 / 11 A: 5 / 6 Andere: 1 / 2
Langer IG: 1989 KG:	63 63	2 Stufen: pos. 50 g GCT ^h + pos. 100 g oGTT ⁱ	Diät / Insulin Routinebehandlung	USA; Klinik- ambulanz	31 (5) 28 (6)	31 (3) 31 (3)	k. A. ^k k. A. ^k	K: 36 / 33 L: 33 / 33 AA: 30 / 33
O'Sullivan IG: 1966 KG:	307 308	2 Stufen: pos. RF or pos. 50 g GCT ^b + pos. 100 g oGTT ^j	Diät + Insulin Routinebehandlung	USA; Klinik- ambulanz	30 (k. A.) 31 (k. A.)	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A.

A: Asiatinnen; AA: Afro-Amerikanerinnen; BMI: Body-Mass-Index; BZ: Blutzucker; K: Kaukasierinnen; KG: Kontrollgruppe; CGM: Kontinuierliches Glukosemonitoring; IG: Interventionsgruppe; ITT: Intention to treat; L: Latein-Amerikanerinnen; k. A.: keine Angaben; neg.: negativ; oGCT: oraler Glukose Belastungstest; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; pos.: positiv; RF: Risikofaktoren

^a: Mittelwert (SD = Standardabweichung), wenn nicht anders spezifiziert. ^b: positiv, wenn BZ 1 Stunde nach 50 g Glukose \geq 140 mg / dl. ^c: Carpenter-Coustan Kriterien: positiv, wenn \geq 2 Werte größer: Nüchtern-BZ \geq 95 mg / dl, 1 Stunden BZ \geq 180 mg / dl, 2 Stunden BZ \geq 155 mg / dl, 3 Stunden BZ \geq 140 mg / dl. ^d: WHO Kriterien. positiv, wenn Nüchtern-BZ $<$ 140 mg / dl und 2 Stunden BZ 140–198 mg / dl (ab 1998: Nüchtern-BZ \geq 126 mg / dl und / oder 2 Stunden BZ 140–198 mg / dl). ^e: Median und interquartilen Range. ^f: positiv, wenn 1 Stunden BZ 135–200 mg / dl. ^g: positiv, wenn Nüchtern-BZ $<$ 95 mg / dl und \geq 2 Werte größer: 1 Stunden BZ \geq 180 mg / dl, 2 Stunden BZ \geq 155 mg / dl, 3 Stunden BZ \geq 140 mg / dl. ^h: positiv, wenn Plasmaglukose 1 Stunde nach 50 g Glukose $>$ 130 mg / dl. ⁱ: NDDG Kriterien. positiv, wenn \geq 2 Werte größer: Nüchtern-BZ \geq 105 mg / dl, 1 Stunden BZ \geq 190 mg / dl, 2 Stunden BZ \geq 165 mg / dl, 3 Stunden BZ \geq 145 mg / dl. ^j: 38 % der Frauen in der IG und 41 % der Frauen in der KG hatten BMI \geq 27 kg / m². ^k: positiv, wenn 2 Werte: Nüchtern-BZ \geq 110 mg / dl, 1 Stunde BZ \geq 170 mg / dl, 2 Stunden BZ \geq 120 mg / dl, 3 Stunden BZ \geq 110 mg / dl.

Tabelle 1 Beschreibung der Studien im Pool A (siehe Text).

bei Frauen, die in der Schwangerschaft eine ausgeprägte Glukosetoleranzstörung entwickeln, in den folgenden Jahren häufig die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gestellt wird [10, 11]. Die Diagnose „Gestationsdiabetes“ könnte deshalb für Frauen ein geeigneter Anlass sein, präventive Maßnahmen zur Vorbeugung von Typ-2-Diabetes zu ergreifen [12]. Dazu wären jedoch verlässliche Belege nötig, dass eine während einer Schwangerschaft begonnene Intervention dieses Risiko verringern kann und – vor allem – dass eine Intervention der aus Patientensicht entscheidenden Behandlungsnotwendigkeit eines Diabetes mellitus vorbeugt [5].

Ebenfalls auf der Grundlage epidemiologischer Studien basieren Hypothesen, dass die Diagnose eines Gestati-

onsdiabetes bei der Mutter auch für das Kind langfristige gesundheitliche Bedeutung haben könnte. Manche Wissenschaftler vermuten einen kausalen Zusammenhang zum Beispiel mit einem späteren Übergewicht des Kindes oder kindlichen Störungen der Glukosetoleranz [3].

Aufgabe des IQWiG war es, diese – zum Teil unbewiesenen – Erwartungen und Hoffnungen zu überprüfen: Denn alleine aus der Existenz eines statistischen Zusammenhangs zwischen der Höhe des Blutzuckers in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Komplikationen lässt sich nicht sicher genug ableiten, dass Screening und Therapie dann auch einen Nutzen haben. Dazu braucht man ausdrückliche Nachweise durch vergleichende Studien, die tat-

sächlich den Nutzen und Schaden von Interventionen überprüfen.

Methoden

Die Methoden sind ausführlich im Abschlussbericht und Arbeitspapier beschrieben und deshalb hier nur kurz skizziert. Hauptziel (1) des Projekts war die Nutzenbewertung eines Screenings auf eingeschränkte Glukosetoleranz in der Schwangerschaft hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Weitere Teilziele waren die Bewertung (2) der Effektivität von Therapien, (3) des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen eines oGTT und mütterlichen wie kindlichen Ergebnissen und (4) der Vergleichbarkeit der in den Studien zu diesen letz-

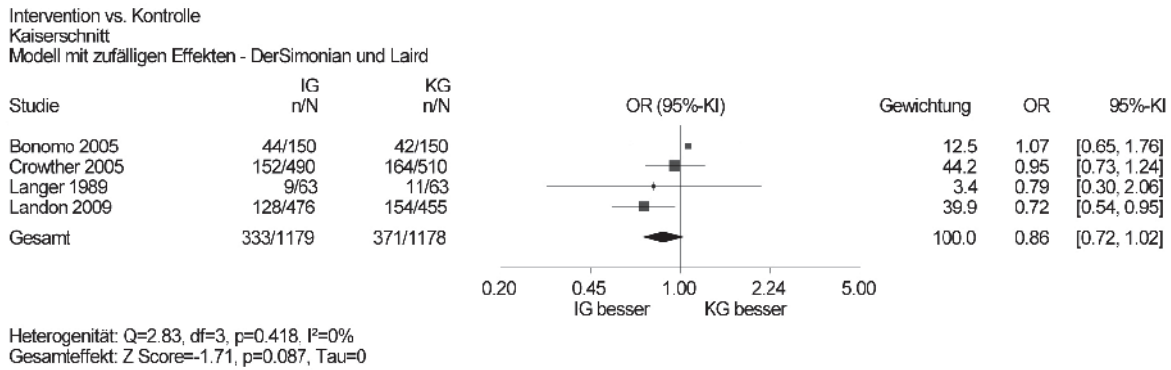


Abbildung 1 Studienpool A – Metaanalyse Anteil der Geburten mit Kaiserschnitt.

ten beiden Teilzielen eingeschlossenen Frauen.

Studien wurden systematisch in Medline, Embase, Cochrane Library und weiteren Datenbanken gesucht. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und definierten Surrogatparametern wurden extrahiert und zusammenfassend bewertet. Für die Teilziele Screening (1) und Therapie (2) kamen in erster Linie randomisierte kontrollierte Studien (RCT) infrage. Nicht-randomisierte kontrollierte Studien (nRCT) konnten herangezogen werden, sofern sie weitere methodische Vorgaben erfüllten.

Für diese Untersuchung wurden insbesondere folgende patientenrelevante Zielgrößen betrachtet:

Mütterliche Ergebnisse: Mortalität, Art der Geburt, andere Geburtsinterventionen, Geburtsverletzungen, Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie), Präeklampsie / Eklampsie, Dauer des stationären Aufenthalts, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, psychologische Ergebnisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Kindliche Ergebnisse: perinatale und neonatale Mortalität, Anteil der Fehlgeburten, Geburtstraumata, diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen inkl. Aufnahme auf eine Intensivstation und Dauer des stationären Aufenthalts, unerwünschte Ereignisse.

Makrosomie / Geburtsgewicht / LGA / SGA sowie der APGAR-Wert, die schwangerschaftsbedingte Hypertonie und die spätere Diagnose eines Diabetes mellitus der Mutter waren keine patientenrelevanten Endpunkte, sondern Surrogatparameter.

Ergebnisse

Screeningstudien

Die Kernfrage konnte der Bericht nicht beantworten. Es wurden keine belastbaren Studien gefunden, in denen ein Screening auf Gestationsdiabetes mit keinem Screening verglichen wurde. Das bedeutet, dass kein direkter Beleg für einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes vorliegt. Alle weiteren Überlegungen auf Boden der Studienergebnisse zur Therapie müssen daher unter diesem Vorbehalt gesehen werden.

Therapiestudien

Zur Bewertung des Nutzens von Therapien (Teilziel 2) wurden insgesamt 25 Studien (17 RCT, 8 nRCT) in 2 Gruppen ausgewertet. Dabei wurden die Studien nach der Therapie in der Kontrollgruppe in 2 Pools einsortiert. Ein Studienpool (A) enthielt Studien, in denen die Kontrollgruppe keine besondere Therapie erhalten hat, also Routineversorgung wie sie für Schwangere ohne Schwangerschaftsdiabetes stattfand. Dem anderen Studienpool (B) wurden Studien zugeordnet, in der auch die Frauen in der Kontrollgruppe eine GDM-spezifische Therapie erhielten, sich die beiden Therapien aber in der Intensität unterschieden. Tragend für die Bewertung erwiesen sich die Studien in Pool A, sodass wir uns in diesem Artikel auf die Schlussfolgerungen auf Pool A beschränken. Die Ergebnisse zu Pool B können im Abschlussbericht nachgelesen werden [1].

Studiendesign und Studienpopulationen: In Tabelle 1 sind zu Studienpool A Basisdaten der untersuchten Po-

pulationen zusammengefasst. Es wurden 5 randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen identifiziert (siehe Tabelle 1). In den Studien Landon 2009 [13] und Crowther 2005 [14] waren die Frauen in der Kontrollgruppe und deren Behandler für die Ergebnisse des oGTT verblindet, die übrigen Studien wurden in einem ausschließlich offenen Design durchgeführt. Die Zahl der Teilnehmerinnen reichte von 126 bis 1000 Frauen (weitere Details siehe Tabelle 1). Insgesamt wurden die Ergebnisse von Crowther 2005 und Landon 2009 dominiert; beide Studien mit zusammen fast 2000 Frauen waren auch weitgehend frei von methodischen Einschränkungen.

Strategie der Diagnose: Allen RCTs in Pool A ist gemeinsam, dass die Diagnose in 2 Stufen stattfand. Als erste Stufe wurde bei fast allen Frauen ein 50-g-Belastungstest (Glucose Challenge Test, GCT) als Vortest eingesetzt. Es handelt sich also um eine geringe Zuckerbelastung, bei der eher die Frauen identifiziert werden, die eine stärkere Störung der Glukosetoleranz aufweisen. Für diesen Test müssen die Frauen nicht nüchtern sein; der Blutzucker wird nach einer Stunde gemessen. Die Grenzwerte lagen zwischen ≥ 130 und 140 mg/dl .

Als zweite Stufe – also bei denen, die im ersten Test schon auffällig waren – wurde dann ein oGTT eingesetzt, allerdings variierten hierbei die in den Studien verwendeten Grenzwerte erheblich. Crowther 2005 verwendete einen 75-g-oGTT, der nach WHO-Kriterien ausgewertet wurde (siehe Tabelle 2). In Landon 2009 wurden Schwangere eingeschlossen, die ≥ 2 auffällige Werte in einem Dreistunden-100-g-oGTT nach

Organisation	Glukosebelastung	GDM-Kriterien	Nüchtern mg / dl	1 h mg / dl	2 h mg / dl	3 h mg / dl
NDDG 1979 [38]	100 g	≥ 2 Werte überschritten	≥ 105	≥ 190	≥ 165	≥ 145
WHO 1999 [37]	75 g	1 Wert überschritten	≥ 126		≥ 140	
DDG 2001 [2]	50 g	Vortest		≥ 140		
	75 g	≥ 2 Werte überschritten	≥ 95	≥ 180	≥ 155	
CDA 2003 [39]	50	Vortest		≥ 140		
	75 g	≥ 2 Werte überschritten	≥ 95 ^c	≥ 190 ^c	≥ 160 ^c	
ADA 2007 [36]	50 g	Vortest		≥ 130–140		
	100 g / 75 g	≥ 2 Werte überschritten	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
Crowther 2005	50 g	Vortest		≥ 140		
	75 g	1 Wert überschritten	≥ 126 ^d		≥ 140	
Landon 2009	50 g	Vortest		≥ 135		
	100 g	1 Wert überschritten oder ≥ 2 Werte überschritten	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140

DDG: Deutsche Diabetesgesellschaft; ADA: American Diabetes Association; WHO: World Health Organization; NDDG: National Diabetes Data Group; CDA: Canadian Diabetes Association; IGT: eingeschränkte Glukosetoleranz; GDM: Gestationsdiabetes
^a: Sowohl bei IGT als auch bei GDM wird eine Therapie empfohlen
^b: bei IGT Therapie als Option, bei GDM Therapie empfohlen
^c: umgerechnet aus mmol / l
^d: anfangs ≥ 140 mg / dl

Tabelle 2 Beispiele für Grenzwerte in oralen Glukosetoleranztests.

ADA-(Carpenter-Coustan-)Kriterien aufwiesen.

Befunde zu Patienten-relevanten Therapiezielen

Mütterliche Mortalität

Angaben zur mütterlichen Mortalität werden zwar in keinem der RCTs direkt berichtet, sie lassen sich aber aus Crowther 2005, Langer 1989 [15] und O'Sullivan 1966 [16] ableiten. Da in diesen Studien keine Teilnehmerin vorzeitig aus der Analyse ausgeschlossen wurde, können sich bis Studienende in keiner Gruppe Todesfälle ereignet haben. Für Landon 2009 und Bonomo 2005 [17] kann diese Schlussfolgerung nicht sicher getroffen werden, da ein Teil der randomisierten Schwangeren vorzeitig aus der Analyse ausgeschlossen wurde.

Kaiserschnitte

In 4 Studien waren Angaben zum Anteil der Kaiserschnitte vorhanden (siehe Tabelle 3). Nur in Landon 2009 gab es einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Behandlungsgruppe und Therapie „as usual“, also ohne spezielle Diabetestherapie (siehe Abbildung 1).

Schulterdystokien

Tabelle 3 enthält die von Landon 2009 und Crowther 2005 berichteten Ergebnisse zu Schulterdystokien. Eine metaanalytische Zusammenfassung ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Diabetestherapie (siehe Abbildung 2). Das Odds Ratio beträgt 0,40 (95 %-KI (0,21; 0,75)). Bezogen auf die beiden

vergleichen Gruppen entspricht dies etwa einer Reduktion von 2 Schulterdystokien pro 100 Schwangere.

Präeklampsie / Eklampsie

Die Häufigkeit von Präeklampsien wurde nur in Landon 2009 berichtet (Tabelle 3). Hier traten Präeklampsien bei 2,5 % der Frauen in der Interventionsgruppe (12 von 476) und 5,5 % (25 von 455) der Frauen in der Kontrollgruppe auf. Es profitierten also etwa 3 von 100 schwangeren Frauen. Der Unterschied war statistisch signifikant (adjustiertes RR: 0,46; 95 %-KI (0,22; 0,97); p = 0,02). Das spricht für einen Vorteil der Therapie.

Perinatale und neonatale Mortalität

3 der 5 RCTs berichten Angaben zur perinatalen und neonatalen Mortalität (siehe Tabelle 4). Auffällig ist in O'Sulli-

	Mortalität n (%) ^a	Schulterdystokie n (%)	Kaiserschnitt n (%)	Präeklampsie n (%)	Schwangerschaftsbedingte Hypertonie n (%)	Diabetes mellitus im späteren Leben n (%)	Einleitung der Geburt n (%)
Bonomo IG: 2005 KG:	k. A.	k. A.	44 (29) 42 (28) p = k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Crowther IG: 2005 KG:	0 (0) 0 (0) p = k. A.	7 (1) 16 (3) p = 0.08	152 (31) 164 (32) p = 0.73	k. A. ^b	58 (12) 93 (18) p = 0,02	k. A.	189 (39) 150 (29) p = 0.02
Landon IG ^c : 2009 KG ^c :	k. A. k. A. p = k. A.	7 (2) 18 (4) p = 0.02	128 (27) 154 (34) p = 0.02	12 (3) 25 (6) p = 0.02	29 (6) 37 (8) p = 0.23 ^d	k. A. k. A. p = n. a	130 (27) 122 (27) p = 0.86
Langer IG: 1989 KG:	0 (0) 0 (0) p = k. A.	k. A.	9 (15) 11 (17) p = k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
O'Sullivan IG: 1966 KG:	0 (0) 0 (0) p = k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	107 (35) 110 (36) p = n. s.	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; DM: Diabetes mellitus; k. A.: keine Angaben; n. s.: nicht signifikant

^a: Es fanden sich in keiner Studie Angaben zur mütterlichen Mortalität. Da in den Studien Crowther 2005, Langer 1989, O'Sullivan 1966 alle randomisierten Frauen auch in die Analysen inkludiert wurden, wurde angenommen, dass keine der Teilnehmerinnen während der Studie verstorben war. Diese Aussage konnte für die weiteren Studien nicht getroffen werden. ^b: Die Definition der Präeklampsie in Crowther 2005 wurde durch einen Blutdruck von mindestens 140 / 90 mmHg (2-malige Messung in einem mehr als vierstündigen Abstand) definiert. Dies ist eher als Schwangerschaftshypertonus und nicht als Präeklampsie zu werten. ^c: Anzahl der eingeschlossenen Frauen in die Analysen: IG 476, KG 455

^d: Differenz aus dem kombinierten Endpunkt Präeklampsie oder Schwangerschaftshypertonie und dem Endpunkt Präeklampsie Tabelle 4 [6]

Tabelle 3 Mütterliche Ergebnisse.

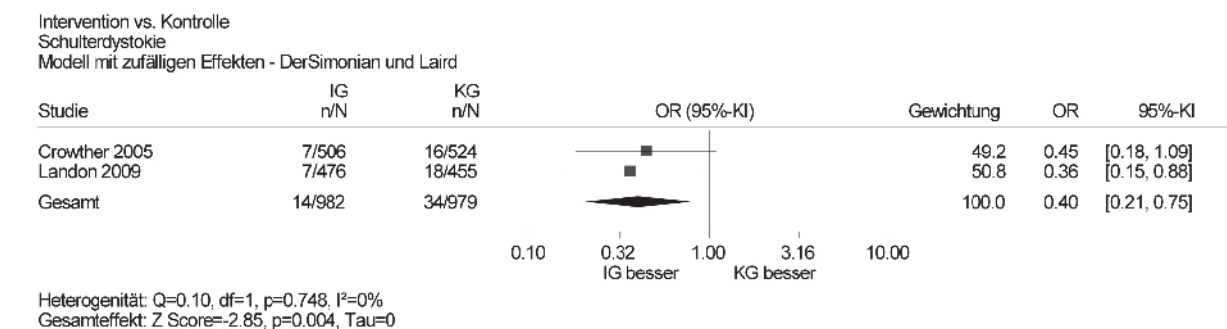


Abbildung 2 Studienpool A – Metaanalyse der Schulterdystokien.

van 1966 die in allen Gruppen sehr hohe Mortalitätsrate. Diese Studie fand unter den vor 40 Jahren üblichen Betreuungsstandards statt – Einflüsse auf die Mortalitätsrate können deshalb kaum auf heutige Raten übertragen werden. In Crowther 2005 lag die Rate selbst in der Kontrollgruppe deutlich niedriger als in O'Sullivan 1966. Crowther 2005 und O'Sullivan 1966 berichteten zwar über eine numerisch niedrigere Rate kindli-

cher Todesfälle in der Interventionsgruppe, nach Berechnungen der Autoren war der Unterschied aber jeweils nicht statistisch signifikant. In Landon 2009 sind keine perinatalen Todesfälle berichtet, allerdings fehlen Daten zur Auswertung von 8 Geburten der Interventions- und 18 Geburten der Kontrollgruppe.

Bei den 5 perinatalen Todesfällen in Crowther 2005 handelte es sich um 3

Fehlgeburten und 2 neonatale Todesfälle. Zwei Fehlgeburten waren unerklärbar intrauterine Todesfälle bei reifen Kindern normalen Wachstums. Die 3. Fehlgeburt fand in der 35. Schwangerschaftswoche statt und war assoziiert mit Präeklampsie und einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. Ein Kind starb nach der Geburt an einer angeborenen Fehlbildung, das andere Kind starb nach einer Asphyxie während der Geburt. Ein

	Peri-natale Mortalität n (%)	Intensiv-pflege n (%)	Geburts-trauma n (%)	Intra-venöse Glukose n (%)	Makro-somie ^a n (%)	LGA n (%)	SGA n (%)	Geburtsge-wicht g ^b (SD)	Gestationsal-ter Woche ^b (SD)
Bonomo IG: 2005 KG:	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. (3) k. A. (5) p = n. s.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.	8 (5) 16 (11) p = n. s.	9 (6) 21 (14) p = 0.046	13 (9) 9 (6) p = n. s.	3365 (436) 3437 (462) p = n. s.	39.4 (1.2) 39.6 (1.7) p = n. s.
Crowther IG: 2005 KG:	0 (0) 5 (1) p = 0.07	k.A. ^c k.A. ^c p = k. A.	0 (0) 3 (1) p = 0.11	35 (7) 27 (5) p = 0.16	49 (10) 110 (21) p < 0.001	68 (13) 115 (22) p < 0.001	33 (7) 38 (7) p = 0.59	3335 (551) 3482 (660) p < 0.001	39.0 (k. A.) ^d 39.3 (k. A.) ^d p = k. A.
Landon IG: 2009 KG:	0 (0) 0 (0) p = k. A.	43 (9) ^e 53 (12) ^e p = 0.19	3 (1) ^f 6 (1) ^f p = 0.33	25 (5) ^g 31 (7) ^g p = 0.32	28 (6) ^h 65 (14) ^h p < 0.001	34 (7) ^h 66 (15) ^h p < 0.001	36 (8) ^e 29 (6) ^e p = 0.49	3302(502) 3408 (589) p < 0.001	39.0 (1.8) 38.9 (1.8) p = 0.87
Langer IG: 1989 KG:	k. A. k. A. p = k. A.	4 (6) 7 (11) p = n. s.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.	13 (4) 40 (13) p = n. s.	4 (6) 15 (24) p < 0.03	6 (10) 4 (6) p = n. s.	3261 (496) 3422 (584) p = n. s.	39.0 (2.0) 39.0 (1.0) p = n. s.
O'Sullivan IG: 1966 KG:	13 (4) 15 (5) p = n. s.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.	k. A. ^j k. A. ^j p = k. A.	k. A. k. A. p = k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angaben; LGA: large for gestational age (> oder ≥ 90-ste Perzentile); n. s.: nicht signifikant; SGA: small for gestational age (< oder ≤ 10-te Perzentile).

^a: ≥ oder > 4000 g. ^b: Mittelwert. ^c: Es wurden nur Daten für die „Aufnahme auf eine Neonatologie-Station“ berichtet. (IG: 357 (71 %), KG: 321 (61 %), p = 0.01). ^d: Median (Range). ^e: Anzahl derer, welche in die Analysen inkludiert wurden: IG 477, KG 455. ^f: Anzahl derer, welche in die Analysen inkludiert wurden: IG 476, KG 455. ^g: Anzahl derer, welche in die Analysen inkludiert wurden: IG 475, KG 455. ^h: Anzahl derer, welche in die Analysen inkludiert wurden: IG 477, KG 454. ⁱ: Bei der Arbeit von O'Sullivan wurde das Geburtsgewicht nur in einer Grafik dargestellt. Das Geburtsgewicht kann auf 3200 g in der IG und auf 3500 g in der KG geschätzt werden.

Tabelle 4 Kindliche Ergebnisse.

direkter Zusammenhang mit Gestationsdiabetes ergab sich aus diesen Ursachen nicht.

Die metaanalytische Zusammenfassung ergab eine hohe Heterogenität, sodass hier kein gemeinsamer Effekt geschätzt wurde (siehe Abbildung 3). Insgesamt gibt es damit keinen statistisch gesicherten Hinweis, dass die kindliche Mortalität durch die Therapie beeinflusst wurde.

Geburtstraumata

Lediglich Landon 2009 und Crowther 2005 berichten über Geburtstraumata (siehe Tabelle 4). Eine metaanalytische Zusammenfassung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 4).

Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie

Zum Endpunkt Hypoglykämie der Kinder berichteten lediglich Landon 2009 und Crowther 2005 über Ereignisse, bei denen intravenös Glukose gegeben wurde. Eine metaanalytische Zusammenfassung ergab jedoch eine hohe Heterogenität mit einander entgegengesetzten Effekten in den beiden Studien, sodass hier kein gemeinsamer Effekt geschätzt wurde.

Aufnahme auf eine Intensivstation

Der Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation wurde in 3 Studien berichtet. In Bonomo 2005 wurden 3 bzw. 5 %, in Langer 1989 6 bzw. 11 % und in Landon 2009 9 bzw. 12 % der Kinder zur neona-

talen Intensivversorgung überwiesen. Der Unterschied war in keiner der 3 Studien zwischen den Gruppen statistisch signifikant. Auch die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 5).

Crowther 2005 berichtete über die Aufnahme auf eine „neonatale Pflegestation“ („neonatal nursery“). Die Indikation zur Überweisung eines Kindes wurde in dieser Studie völlig anders als in Bonomo 2005 und in Langer 1989 gestellt, offenbar auch schon bei leichten Auffälligkeiten. Die Indikationen zur Überweisung wurden nicht berichtet. In Crowther 2005 wurden 71 % der Kinder der Interventionsgruppe und 61 % der Kinder in der Kontrollgruppe auf eine solche „neonatale Pflegestation“ verlegt. Die Ergebnisse können deshalb

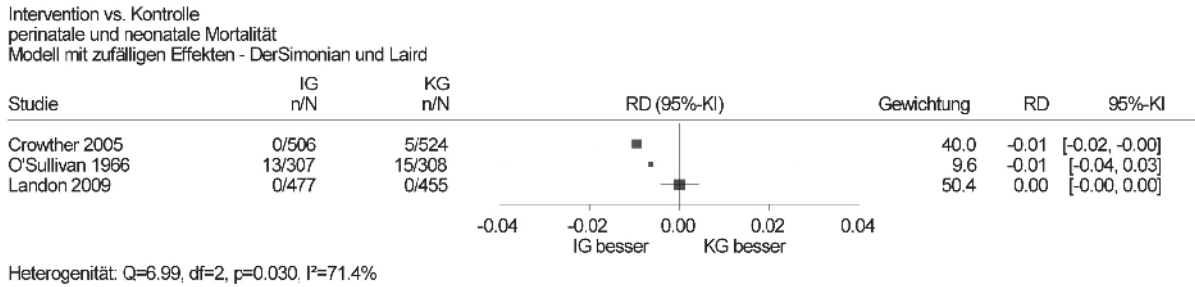


Abbildung 3 Studienpool A – Forest-Plot perinatale und neonatale Mortalität.

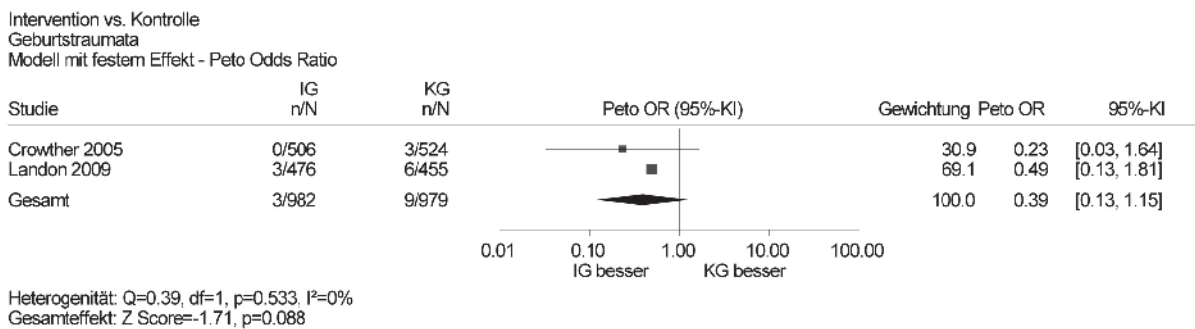


Abbildung 4 Studienpool A – Meta-Analyse der Geburtstraumata.

nicht als Aufnahme auf eine Intensivstation bewertet werden, sondern eher als Ausdruck besonderer pflegerischer Sorgfalt bei diesen Kindern, und wurden folglich in der Metaanalyse nicht berücksichtigt. Der Anteil war in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht. Die in der Interventionsgruppe erhöhte Zahl der Aufnahmen auf eine neonatale Pflegestation in Crowther 2005 wird als Element der Intervention bewertet.

„Ernste perinatale Komplikationen“

In Crowther 2005 wurden die Endpunkte perinatale Mortalität, Schulterdys-tokie und kindliche Geburtstraumata noch zu einem gemeinsamen Endpunkt zusammengefasst. Dies tut man dann, wenn die einzelnen Endpunkte nicht häufig genug sind, um eine mögliche statistische Unterschiedlichkeit nachweisen zu können.

Die Einzelergebnisse finden sich in Tabelle 2 und 3. Für den kombinierten Endpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe. In absoluten Zahlen waren es etwa 3 von 100 Kindern, die in dieser Stu-

die nach diesem Kriterium einen Nutzen hatten; dabei dominierte von der Zahl der Endpunktfälle hier die Schulterdys-tokie.

Befunde zu Surrogatparametern

Makrosomie und Large-for-Gestational-Age

Zur „Makrosomie“ berichteten Landon 2009, Crowther 2005 und O'Sullivan 1966 über eine statistisch signifikant niedrigere Rate in den Interventionsgruppen (siehe Tabelle 4). Zu Large-for-Gestational-Age (LGA) fand sich in Landon 2009, Bonomo 2005, Crowther 2005 und Langer 1989 eine statistisch signifikante niedrigere Rate in den Interventionsgruppen (siehe Tabelle 4). Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien bestätigte diesen Unterschied. Das Odds Ratio betrug für Makrosomie 0,38 (95 %-KI 0,30; 0,49) (für LGA 0,48 (95 %-KI 0,38; 0,62) (siehe Abbildung 6)). In Landon 2009 bedeutete das beispielsweise, dass ohne Intervention 15 von 100 Kindern schwerer als 4000 g waren, mit Behandlung waren es 6 von 100.

SGA

Landon 2009, Bonomo 2005, Crowther 2005 und Langer 1989 machen Angaben zur Häufigkeit von Kindern Small-for-Gestational-Age (SGA). Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 7).

Schwangerschaftsbedingte Hypertonie

Der Endpunkt schwangerschaftsbedingte Hypertonie wurde in Landon 2009 und in Crowther 2005 berichtet. Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für die Interventionsgruppen. Das Odds Ratio betrug 0,64 (95 %-KI 0,48; 0,86). Das Risiko betrug zum Beispiel in Crowther 2005 etwa 18 % in der unbehandelten und etwa 12 % in der behandelten Gruppe.

Spätere Diagnose eines Diabetes mellitus der Mutter

Angaben zu diesem Endpunkt fanden sich in der Studie von O'Sullivan 1966. Innerhalb von 16 Jahren nach der Diag-

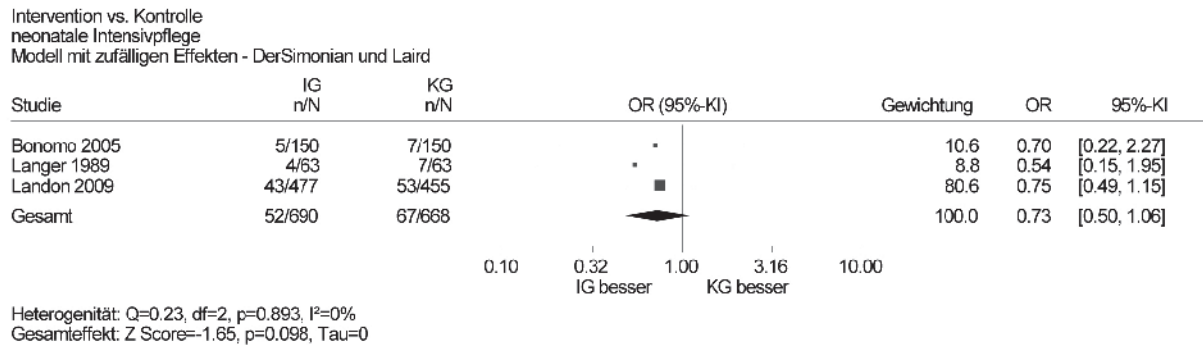


Abbildung 5 Studienpool A – Metaanalyse Aufnahme auf eine Intensivstation.

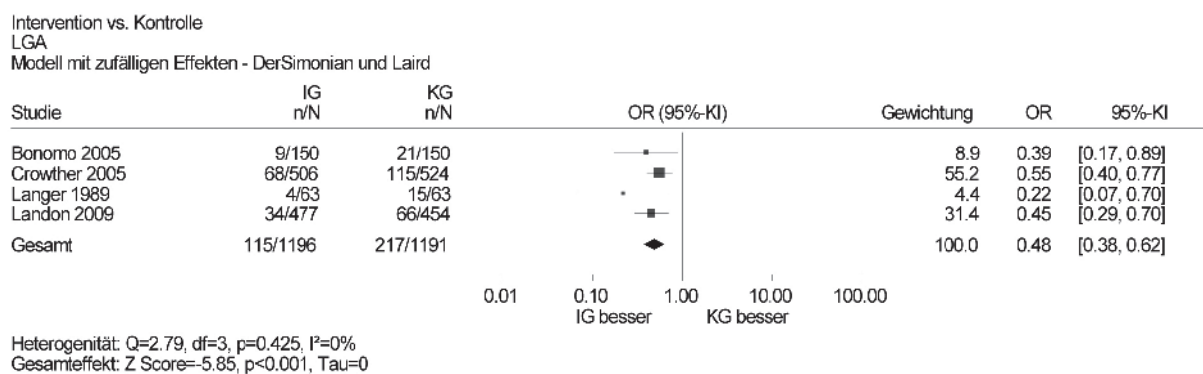


Abbildung 6 Studienpool A – Metaanalyse Large-for-Gestational-Age.

nose GDM entwickelten in der Interventionsgruppe 34,9 % der Frauen einen manifesten Diabetes mellitus, in der Kontrollgruppe waren es 35,7 % der Frauen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Einleitung der Geburt

Landon 2009 und Crowther 2005 enthalten Angaben zur Einleitung der Geburt (siehe Tabelle 4) Der in der Interventionsgruppe von Crowther 2005 beobachtete erhöhte Anteil der Frauen mit Einleitung der Geburt wird als Element der Intervention bewertet und nicht als Schaden. Eine metaanalytische Zusammenfassung ergab eine hohe Heterogenität (Heterogenitätstest $p < 0,02$), sodass hier kein gemeinsamer Effekt geschätzt wurde.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den 5 RCTs des Studienpools A ergibt sich folgendes Bild zum Vergleich

zwischen GDM-spezifischen Therapien und einer Routinebetreuung:

Nutzen: In der Gesamtabwägung wurde die Studie von Crowther 2005 als Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich „ernster perinataler Komplikationen“ bewertet, die sich aus den 3 Komponenten Schulterdystokie, Geburtstrauma und Mortalität zusammensetzten. Allerdings konnte durch weitere Studien nur für Schulterdystokien ein signifikanter Effekt der Therapie nachgewiesen und bestätigt werden. Für den Endpunkt Schulterdystokie liegt damit allein ein Beleg für einen Nutzen durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Darüber hinaus liegt für den Endpunkt Präeklampsie ein Hinweis auf einen Nutzen vor, der auf den Ergebnissen aus Landon 2009 beruht. Hier hatten etwa 3 von 100 Frauen von einer Therapie profitiert.

Schaden: Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Hinweis auf einen Schaden durch eine GDM-spezifische Therapie vor. Allerdings wurden auch in keiner dieser Studien psychologische Schäden sowie Therapieschä-

den bei den Behandelten methodisch ausreichend untersucht.

In Crowther 2005 waren die Raten für die Ereignisse „Einleitung der Geburt“ und „Überweisungen auf eine neonatale Pflegestation“ allerdings in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Diese erhöhten Raten wurden als Elemente der GDM-spezifischen Intervention bewertet und nicht als Schaden angesehen.

Surrogatparameter: Ein einheitliches Ergebnis der Studien in Pool A ist, dass eine GDM-spezifische Therapie zu einem geringeren Anteil großer Kinder führte. Die Häufigkeit der Surrogatendpunkte Makrosomie und LGA waren in allen Studien in den Interventionsgruppen meist halbiert, die Reduktion erreichte auch in einzelnen Studien statistische Signifikanz. Das ist ein Nachweis, dass eine GDM-spezifische Therapie den Anteil der Kinder über 4000 g oder über der 90. Perzentile reduzieren kann.

Man sollte dazu aber wissen, dass bei etwa 90 % der Kinder mit Makrosomie und LGA, die in Deutschland geboren

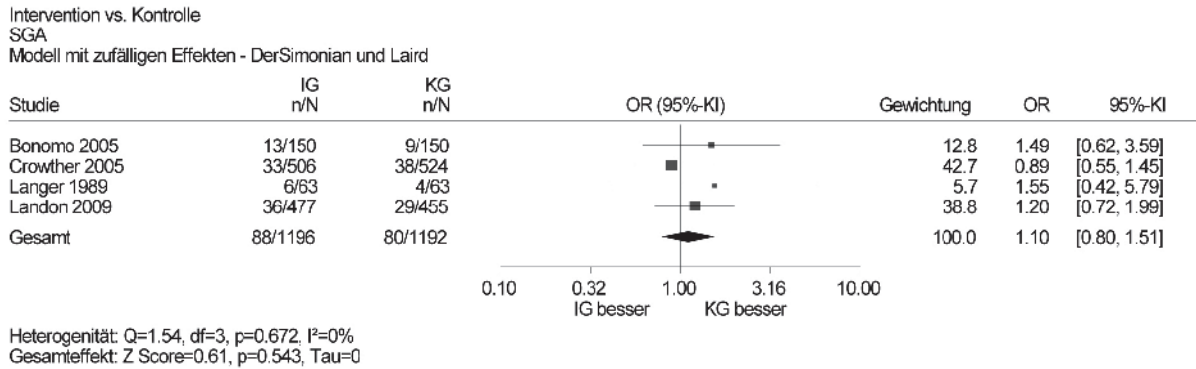


Abbildung 7 Studienpool A – Metaanalyse Small-for-Gestational-Age.

werden, die Mütter eine normale Glukosetoleranz aufweisen. Ein hohes Geburtsgewicht hat also ganz überwiegend andere Ursachen.

Die Metaanalyse für SGA ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dieses Ergebnis spricht gegen die Befürchtung, dass an die Stärke der Glukosetoleranzstörung angepasste Therapien, die auf eine Reduktion der Makrosomie- / LGA-Raten zielen, auch deutlich die SGA-Raten erhöhen.

Die Metaanalyse für schwangerschaftsbedingte Hypertonie ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen.

Nicht interpretierbar: In Crowther 2005 wurden Angst, schwangerschafts-assoziierte Depression und gesundheitsbezogene Lebensqualität zwar gemessen, die Ausfallzahlen sind aber so groß, dass die Ergebnisse nicht interpretiert werden können.

Keine Unterschiede: Folgende Endpunkte wurden in einer oder mehreren Studien berichtet, es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Studie: perineale Geburtsverletzungen, postpartale Blutungen, Kindbettfieber, Dauer des stationären Aufenthalts, Hyperbilirubinämie, Beatmungen aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms, Apgar-Wert, Hypoglykämie, Frühgeburten, spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus.

Außerdem liefern die Studien keinen Beleg dafür, dass durch eine GDM-spezifische Therapie Risiken für das Leben der Mutter oder des Kindes reduziert werden.

Keine Daten: Zu folgenden Endpunkten konnten keine Daten gefunden werden: Fehlgeburten, unerwünschte Fol-

gen der Interventionen, spätere Entwicklung von Übergewicht des Kindes.

Schlussfolgerungen

Diese Auswertung der Therapiestudien belegt, dass eine gezielte Therapie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes einige Risiken verringern kann. Insgesamt sind die belegten Vorteile einer Therapie aber auf unmittelbare Geburtskomplikationen begrenzt. Im Vordergrund steht dabei die Schulterdystokie. Die Schulterdystokie ist eine kritische Verzögerung der Geburt, in der rasches Eingreifen erforderlich ist. Sie führt aber nur in einer Minderzahl der Fälle zu weiteren Komplikationen wie Geburtstraumata oder Verletzungen der Mutter. So wurden in Crowther 2005 bei 22 von 23 Schulterdystokien keine weiteren Komplikationen berichtet, bei einem Kind kam es zu einer Nervenlähmung. In der Studie HAPO 2008 kam es bei 18,9 % der Kinder mit Schulterdystokie auch zu einem Geburtstrauma (siehe [1]: Tabelle 57, S. 162). HAPO 2008 [9] zeigt aber auch, dass Schulterdystokien und kindliche Geburtstraumata selten sind. Sie traten im Durchschnitt bei 1,3 % der Geburten auf. Die Spannweite zwischen den Zentren reichte von 0,1 – 3,4 %.

Den deutlichsten Effekt hat die Therapie auf die Zahl der Kinder mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile. Dieser Effekt auf das Gewicht der Kinder genügt alleine jedoch nicht als Rechtfertigung für eine Therapie, da die Geburt eines leichteren Kindes per se keinen Nutzen darstellt.

Manche Experten vermuten, dass sich bei einigen Kindern während der Schwangerschaft durch eine Therapie ei-

nes Gestationsdiabetes auch eine Programmierung des Stoffwechsels vermeiden lässt, die die Kinder langfristig anfälliger für Übergewicht machen würde. Die von uns analysierten Studien geben keine Antwort, ob diese Hypothese richtig ist. Das gilt auch für die Hoffnung, dass die Diagnose und Therapie eines Gestationsdiabetes bei einer Schwangeren auch ein Ansatzpunkt zu einer langfristigen Vorbeugung von Diabetes mellitus Typ 2 sein könnte. Solch ein langfristiger Nutzen wurde in den Studien jedoch nicht untersucht.

Nutzen eines Screenings?

Durch den Nachweis, dass eine Therapie von Gestationsdiabetes einen Nutzen hat, ist *eine* (von mehreren) Voraussetzung für die Einführung eines Screenings erfüllt.

Bei der Einführung einer Reihenuntersuchung für alle Schwangeren muss aber gewährleistet sein, dass dieser Nutzen nicht durch Nachteile und Schäden für andere Frauen zunichte gemacht wird. Denn der Nutzen durch eine Therapie ist ja nur für die kleinere Gruppe von Schwangeren zu erwarten, bei denen durch einen Test ein Gestationsdiabetes identifiziert wird. Man darf nicht vergessen, dass ein Screening sich an alle Schwangeren richtet, von denen die meisten von der Untersuchung keinen Nutzen haben, weil sie normale Blutzuckerwerte aufweisen. Hier können sehr wohl Schäden entstehen. Als Aspekte eines potenziellen Schadens wurden vom IQWiG betrachtet: Aufwand für den Test, unerwünschte Ereignisse des oGTT, nachteilige psychologische Effekte, falsch-negative Testergebnisse und Effekte durch Risikokompensation.

Dr. rer. medic. Klaus Koch ...

... Biologiestudium in Bonn und Köln, Abschluss 1989 Diplom-Biologe; 1990 Stipendium „Wissenschaftsjournalismus“ der Robert-Bosch-Stiftung, bis Ende 2005 freier Wissenschaftsjournalist und Buchautor; 2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2007 Promotion zum Dr. rer. medic. an der Universität zu Köln.

Damit ist gemeint, dass auch ein negativer Test („Alles ist normal!“) dazu führen könnte, dass einige Frauen ihr (Ess-)Verhalten so ändern, dass sich das Risiko für Störungen der Glukosetoleranz und Komplikationen erhöht. Dieser Effekt könnte im Extremfall den Nutzen eines Screenings zunichtemachen. Hinzu kommt eine – schlecht messbare – bedenkliche Konsequenz: die weitere Medikalisation der Geburt bei Frauen, die in der Mehrzahl keinen Nutzen haben.

Zusammenfassend ergab sich aus diesen Überlegungen zwar das Potenzial für Schäden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes, die potenziellen Risiken durch ein Screening für Frauen mit negativem oGTT wurden aber nicht als schwerwiegend bewertet.

Das IQWiG geht unter 3, allerdings entscheidenden Voraussetzungen davon aus, dass ein Screening eine positive Bilanz haben kann. Diese Voraussetzungen sind:

1. Die Aufklärung über die gesundheitliche Bedeutung von Gestationsdiabetes und die Mitteilung der Diagnose finden so statt, dass psychologische Schäden minimiert werden. Insbesondere dürfen Frauen nicht durch übertriebene Darstellung der Art und Höhe der Risiken in Sorge versetzt werden. Es gelten die Maßstäbe guter Informationen [18]. Es muss darauf verwiesen werden, dass keine Belege dafür existieren, dass Gestationsdiabetes das Leben von Mutter und Kind gefährdet.

2. Die Strenge der Therapie wird der Schwere der Glukosetoleranzstörung angepasst und die Therapieziele angemessen formuliert. In den Studien hat bei den meisten Frauen eine Diät ausgereicht. Um Übertherapie zu vermeiden, braucht es eine „begleitende Therapieleitlinie“.

3. Das Screening identifiziert Frauen, die denen entsprechen, die auch in den maßgeblichen Therapiestudien eingeschlossen wurden. Es muss also das „Screening“-Prozedere benutzt werden, für das ein Nutzen belegt ist.

Der letzte Punkt hat eine konkrete Konsequenz. Denn in allen maßgeblichen Therapiestudien beruhte die Diagnose „Schwangerschaftsdiabetes“ auf einer 2-stufigen Selektion. Alle Frauen (bis auf etwa 70 Schwangere in Crowther 2005) hatten zuerst in einem 50-g-Vortest und dann auch in einem anschließenden oGTT erhöhte Blutzuckerwerte. Nur für Frauen, die nach diesen 2 Stufen eine Diagnose erhalten haben, ist ein Nutzen einer Therapie gezeigt.

Diese Stufung erreicht, dass eher deutlich in ihrer Glukosetoleranz gestörte Frauen überhaupt zu einem Bestätigungstest eingeladen werden.

Wenn man auf den Vortest verzichtet und / oder die Grenzwerte für eine Diagnose zu niedrig ansetzt, würden schon leichtere Störungen der Glukosetoleranz als „pathologisch“ klassifiziert. Das kann und wird – nachdem, was über die „Wirkung“ des Risikofaktors GDM bekannt ist – aber bedeuten, dass für die-

se Frauen der Nutzen einer Therapie kleiner als in den bisherigen Studien wird.

Tatsächlich aber fordern Fachvertreter derzeit, ein 1-stufiges Screening einzuführen, dass alleine auf einem 75-g-oGTT beruhen soll [19]. Dabei werden zudem eher niedrige Grenzwerte angesetzt, die vermutlich zur Gewinnung einer viel größeren Gruppe von Frauen führen würden [20; in diesem Heft].

Es kann sein, dass ein solches Screening auch eine positive Bilanz von Nutzen zu Schaden aufweist. Doch das müsste erst gezeigt werden.

Angesichts der generellen Unsicherheit nicht nur zur Frage des Screenings, sondern auch zur Festlegung der adäquaten Teststrategie und -grenzwerte sollte die Auswahl der in Deutschland eingesetzten Screeningstrategie auf der Basis einer randomisierten Studie stattfinden. In dieser Studie sollten nicht nur mehrere Strategien miteinander verglichen werden, sondern auch die Präferenzen der Schwangeren erhoben werden.

Interessenkonflikte: Karl Horvath und Andrea Siebenhofer arbeiten als externe Sachverständige für das IQWiG. Die Ergebnisse stammen aus dem Projekt S07 – 01 des IQWiG.

Korrespondenzadresse:

Dr. Klaus Koch
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburg Str. 27
51105 Köln
Tel.: 0221 / 35685156
Fax: 0221 / 35685845
E-Mail: koch@iqwig.de

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening auf Gestationsdiabetes. Abschlussbericht S07-01. Köln: IQWiG, 2009
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier - Aktualisierungsrecherche zum Bericht S07-01 – Screening auf Gestationsdiabetes. Köln: IQWiG, 2010
3. Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). 2008 [2010/01/19/]; http://www.dggg.de/fi/leadadmin/public_docs/Leitlinien/g_03_03_04_diagnostik_therapie_gestationsdiabetes.pdf
4. Arbeitsausschuss „Familienplanung“ des Bundesausschusses der Ärzte und K. Screening auf Gestationsdiabetes: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Familienplanung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V. Berlin: Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, [updated 2003/11/05/2009/01/08/]; <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-265/2003-11-05-Abschluss-Gestationsdiabetes.pdf>
5. Brody S, Harris RP, Whitener BL, Krasnov C, Lux LJ, Sutton SE, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. Rockville: AHRQ, [updated 2003/02//]; <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/gdmsr.pdf>
6. BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. BQS-Bundesauswertung 2007: Geburtshilfe. Düsseldorf: BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, [updated 2008/2009/05/13/]; http://www.bqs-outcome.de/2007/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/buaw/bu_Gesamt_16n1-GEBH_2007_10n0.pdf
7. Djelmić J. Diabetology of pregnancy. Basel: Karger, 2005
8. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1060–79
9. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New Engl J Med*. 2008; 358: 1991–2002
10. Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1862–8
11. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*. 1991; 40 (Suppl 2): 131–5
12. ACOG. Gestational diabetes: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, ACOG Practice Bulletin number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 525–38
13. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1; 361: 1339–48
14. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New Engl J Med*. 2005; 352: 2477–86
15. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 593–9
16. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1966; 27: 683–9
17. Bonomo M, Corica D, Mion E, Goncalves D, Motta G, Merati R, et al. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2005; 22: 1536–41
18. Klemperer D, Lang B, Koch K, Bastian H, Brunsmann F, Burkhardt M, et al. Die Gute Praxis Gesundheitsinformaton. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh*. 2010; 104: 66–8
19. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33: 676–82
20. Abholz, H-H. Screening auf Gestationsdiabetes – Warum reichen Studien zum Behandlungsnutzen nicht für die Einführung eines Screenings aus? Artikel in diesem Heft