

Screening auf Gestationsdiabetes – Warum reichen Studien zum Behandlungsnutzen nicht für die Einführung eines Screenings aus?

Screening for Gestational Diabetes (GDM) – Why are Studies Showing Positive Treatment Effects not Sufficient to Implement a Screening Programme?

Heinz-Harald Abholz¹

Hintergrund: Ein manifester Diabetes in der Schwangerschaft ist für Mutter und werdendes Kind ein erheblich schädigender Faktor. Der Gestationsdiabetes (GDM), überwiegend eine gestörte Glukosetoleranz in der Schwangerschaft, ist es auch – wenn auch deutlich weniger ausgeprägt. Es besteht eine direkt proportionale Beziehung zwischen Ausprägung des GDM und Schäden in der Schwangerschaft. Die Frage aber stellt sich, ab welchem Grad der Ausprägung eine Behandlung des GDM sinnvoll ist, weil hier Nutzen im Verhältnis zu Schaden / Aufwand in günstigem Verhältnis steht. Therapiestudien haben nachgewiesen, dass eine Behandlung von Patientinnen mit GDM einen kleinen, aber statistisch signifikanten Nutzen hat (bezieht sich auf die Schulterdystokie sowie die Geburt zu großer Babys (Makrosomie); letzteres ist aber kein Gesundheitsschaden an sich). Methodisch akzeptable Studien zum Nutzen von Screenings liegen nicht vor.

Methoden: Konzeptionelle Überlegungen zur Begründung eines Screenings auf GDM basierend auf Risiko- und Therapiestudien zum GDM.

Ergebnisse: Der Nutzen eines GDM-Screenings (bei 100 % Teilnahme und in Bezug auf Deutschland) liegt – hochgerechnet aus Therapie-Studien – bei 13 verhinderten „bleibenden Schulterplexus-Lähmungen“ jährlich. Möglicherweise, weil nicht statistisch gesichert, kommt es auch zu etwa 400 verhinderten „Geburtskomplikationen“; welcher Ausprägung und Auswirkung auch immer. Die kindliche und mütterliche Mortalität wird nicht beeinflusst. Der Aufwand besteht in der Durchführung von Glukose-Belastungstests bei 650 000 Schwangeren jährlich und der „Krankenerklärung“ von 65 000 bis 100 000 Schwangeren.

Will man ein Screening durchführen, was einen wie oben angegebenen Nutzen hat, so muss man die gleichen Definitio-

Background: Fully developed diabetes mellitus has a negative influence on pregnancy outcomes in mother and child. Gestational diabetes (GDM), in most cases an impaired glucose tolerance for the time of pregnancy only, also is a risk factor for outcomes in mother and child. There is a direct proportional relationship between the grade of impaired glucose tolerance and negative outcomes. The question arises, from which point of impairment of glucose tolerance therapy of GDM is indicated, i. e. the relation between positive effects and treatment efforts / negative effects are within an optimum. Randomised controlled studies have shown that treatment of patients with GDM has a significant but very small effect concerning shoulder dystokia as well as the reduction of macrosomia (the latter not a disease in itself). There are no methodologically acceptable studies on the usefulness of screening for GDM.

Methods: Conceptual reflections concerning reasons for a screening for GDM, based on epidemiological and treatment studies.

Results: The gain of a GDM-screening (100 % participation, for Germany and for one year), extrapolated from small therapy studies, can be expressed in 13 children not getting a paresis of the nerval plexus of the shoulder. Additional, but not statistically proven in studies, a maximum of 400 children without “trauma of birth” perhaps can possibly be expected. Mortality of mother and child is not influenced by treatment. The expense for this would necessitate testing of 650 000 pregnant women yearly by oGTT and could find around 65 000 to 100 000 women bearing a risk for their children.

Conclusion: If such a screening will be implemented, a study on the positive and negative effects is required. This is

¹ Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf
Peer reviewed article, eingereicht: 23.03.2010, akzeptiert 28.05.2010
DOI 10.3238/zfa.2010.0290

nen von GDM wie in den Therapiestudien, auf denen der Nutznachweis basiert, benutzen.

Schlussfolgerungen: Entscheidet man sich zur Einführung eines Screenings, so muss aufgrund des fehlenden Belegs für einen Screening-Nutzen eine solche Einführung mit einer Nutzen-Schaden-Studie begleitet werden. Weiterhin muss man entweder die gleichen Grenzwerte zur GDM-Definition wie in den Therapiestudien benutzen oder aber verschiedene GDM-Definitionen in einer Screening-Studie in Bezug auf deren Nutzen / Schaden vergleichen. Ohne die Erfüllung dieser Bedingungen ist die Einführung eines Screenings ethisch nicht zu rechtfertigen.

Schlüsselwörter: Gestationsdiabetes, Screening, Ethik, Nutzen / Aufwand

Seit vielen Jahren gibt es immer wieder Gruppen, die die Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes (GDM) fordern. Und seit Jahren wird diese Untersuchung als IGeL-Leistung oder im Rahmen von § 73 Verträgen (http://www.bvf.de/fach_aktion.php?r=1&m=1#barmer) vorwiegend von Gynäkologen angeboten. Vielen Hausärzten erscheint eine solche Früherkennung in der Schwangerschaft ebenfalls plausibel; ja deswegen sogar notwendig. Die Befürworter eines Screenings haben im Kern drei Argumente:

1. Viele Schwangere haben einen GDM – bis zu 12 % der Schwangeren ist gar im Gespräch.
2. Manifeste Diabetes schade nachgewiesenermaßen Kind und Schwangerer; dies ist durch Therapie vermin-derbar.
3. Man könne durch Diät und ggf. Insulin auch einen möglichen Schaden aufgrund eines GDM verhindern.

An allen Argumenten ist etwas Wahres dran – aber eben nur etwas, was im folgenden Text gezeigt werden soll.

Die GKV hat sich mit diesem Thema bis etwa zum Jahre 2004 in Form einer Arbeitsgruppe (Gestationsdiabetes) im Rahmen des Arbeitsausschusses „Mutterschaftsrichtlinien“ eingehend beschäftigt, um dann die Empfehlung zu geben, eine solche Früherkennung nicht einzuführen, weil es aus der Studienlage heraus keinen Hinweis für den Nutzen dieser Untersuchung als Screening gäbe. Zudem sei nicht einmal klar, mit wel-

chen Grenzwerten im oralen Glukosebelastungstest und mit welchen Zuckerbelastungen hierbei ein GDM überhaupt sinnvoll definiert sei. Insbesondere gelte dies, weil bisher nicht auf solider Studienbasis entscheidbar sei, bei welchem „Grenzwert“, in welchem oGTT ein pathologischer Zustand beschrieben ist, der dann mit Nutzen zu therapieren sei. Schließlich seien nicht einmal die Zielwerte einer Therapie, durch Studien belegt, bekannt. Dies, wohl gemerkt, alles auf den GDM, nicht auf den manifesten Diabetes mellitus bezogen.

Das Thema sei dann wieder aufzunehmen, wenn einige der zu diesem Zeitpunkt laufenden größeren Studien zur Frage der Grenzwerte und des Therapienutzens abgeschlossen und publiziert seien.

Dies ist inzwischen der Fall und das IQWiG hat Ende 2009 einen Bericht [9] über die Studienlage vorgelegt, der gemeinsam mit Ärzten der Universität Graz erarbeitet wurde, und diese neueren Studien mit berücksichtigt [16; in diesem Heft]. Darin wird nun – im Wesentlichen auf zwei bis fünf – Therapiestudien basierend, ein Therapienutzen als nachgewiesen angesehen. Damit aber wäre eine der Voraussetzungen zur Einführung eines Screenings in der Schwangerschaft erfüllt. Wie die Autoren jedoch schreiben, ist dies nur eine der notwendigen Voraussetzungen: es gibt weitere. Denn weiterhin unklar bzw. zu klären bleibt: Welcher Screening-Test soll mit welchen Grenzwerten benutzt werden? Und: Wie hoch ist der

ethically necessary because a) there is no proof that a screening has more positive than negative effects, and b) it is not clear which definition of GDM is optimal for such a programme. Without such an accompanying study the implementation of screening is ethically not justified.

Keywords: gestational diabetes, screening, ethics, effects

absolute Nutzen (die Absolute Risikoreduktion), den man bei Übertragung der Ergebnisse aus Therapiestudien auf Deutschland zu erwarten hätte – und wie hoch ist der Aufwand / Schaden dafür?

Woher wissen wir, dass GDM schädlich ist?

Primär weiß man, dass Frauen mit einem manifesten Diabetes, die schwanger sind, erhebliche Schäden für Mutter und Kind zu erwarten haben, wenn der Diabetes in der Zeit um die Schwangerschaft nicht sehr gut eingestellt ist. Eine erhöhte mütterliche Morbidität und Mortalität sowie kindliche Morbidität und Mortalität (Totgeburten, Frühgeburtlichkeit, perinatale Todesfälle) sind – wenn auch seltene – Folgen [14]. Hinzu kommen – deutlich häufiger – die Makrosomie (zu große Babys) mit entsprechenden Komplikationen bei der Geburt und deutlich erhöhter Rate an Kaiserschnittentbindungen sowie das Kind gefährdende Geburtslagen (Schulterdystokie) [15].

Aufgrund all dieser Erfahrungen mit Müttern, die einen Diabetes – nicht einen GDM – haben, erfolgte eine Extrapolation auch auf leichtere Störungen des Glukosestoffwechsels: Es wurde das Bild des Gestationsdiabetes geboren, bei dem man unterstellte, dass die o. g. Schäden ebenso, wenn auch seltener als beim manifesten Diabetes, auftreten würden [15].

In mehreren sehr kleinen, aber in- zwischen auch drei großen Verlaufsstudien [3, 18, 20, 21] wurde dies auch teilweise bestätigt; wenn auch die Ereignisse schwerwiegender Komplikationen sehr selten sind [15, 16]. So liegt der Prozentsatz der Schulterdystokie – als häufigste kindliche Komplikation überhaupt – zwischen 2 und 4 %. Bei kindlicher Mortalität zeigte sich in der größten und methodisch zuverlässigsten Studie [18] kein Zusammenhang mit den Blutzuckerwerten der Mutter, insgesamt lag die Mortalität in den Studien zwischen 0 und 0,1 % [16; in diesem Heft].

Bei der Schulterdystokie kommt es durch die dann zur schnellen Entbindung anhaltende Geburtslage immer wieder zur Zerrung im Bereich des entsprechenden Armes des Kindes; dies wiederum kann z. T. mit Schulterverletzungen, einschließlich einer Armplexusläsion, gefolgt sein. Dabei geht man von etwa 10 % Plexusläsionen bei Schulterdystokie aus; davon wiederum soll es bei etwa 10 % zu **bleibenden Plexuschäden, also Lähmungen**, kommen. Es wird also bei etwa 1 % der Schulterdystokien mit einer anhaltenden Plexusschädigung gerechnet [5].

Bezogen auf oben angegebene Häufigkeiten der Schulterdystokien (2–4 %) heißt dies, dass es bei 0,02 bis 0,04 % der Kinder einer Mutter mit einer gestörten Glukosetoleranz zu einem solchen Schaden kommt.

Nutzen einer Therapie?

Fast man die Studien zum Behandlungsnutzen eines GDM zusammen [16; in diesem Heft], dann hat man einen Nutzen – im Vergleich zu keiner gesonderten Therapie – in folgender Größenordnung anzunehmen:

- Nach Studienlage geht die Schulterdystokie unter gezielter Diabetes-Therapie um 2 / 100 Müttern mit GDM zurück (statistisch signifikante Senkung).
- Die Geburtstraumata gehen – wenn auch nicht signifikant – um weniger als 1 / 100 Schwangere mit GDM zurück (1:160).
- Die Präeklampsie der Mutter geht ebenfalls – wenn auch nur in einer einzigen Studie – signifikant zurück: 3 / 100 Schwangere.

Auf die zusätzliche positive Beeinflussung von sogenannten Surrogatparametern gehen Koch et al. in diesem Heft ein [16].

Was aber bedeutet dies, wollte man ein Screening einführen und würde man dafür aus diesen Ergebnissen von Therapiestudien hochrechnen? Einmal kann man dies nur als Annäherungsrechnung ansehen, denn bekanntermaßen sind Kollektive von Personen in Therapiestudien nicht solche, wie man sie dann in Screening-Studien findet: In der Regel ist die Übertragbarkeit in der Richtung zu relativieren, dass man von „Kränkern“ in Therapie- als in Screening-Studien ausgeht, also bei ersteren mit mehr Nutzen einer Therapie – bezogen auf die Therapierten – zu rechnen ist [1].

Dennoch – und unter Beachtung dieser Einschränkung im Hintergrund – soll eine solche Rechnung hier vorgestellt werden: Rechnet man dies für die **Schulterdystokie**, die häufigste ernste Komplikation, für die zudem in den Therapiestudien ein signifikanter Unterschied im Auftreten nachgewiesen wurde, so kommt man zu folgender Abschätzung:

- Angenommen es gäbe 10 % Frauen mit GDM; dann würde dies bei 650 000 Geburten / Jahr 65 000 Frauen betreffen.
- Wenn 2 / 100 Kinder von Müttern mit GDM nach Studienlage einen Nutzen unter Therapie zu erwarten haben [16], dann sind dies 1300 Kinder bei den 65 000 Müttern mit GDM.
- 1 % der Schulterdystokien führen zu bleibenden Armplexusschäden; dies sind **13 Kinder / Jahr und für ganz Deutschland bei 100 %-iger Beteiligung am Screening**.

Macht man die gleiche Rechnung für die Verminderung von „Geburtstraumata“, die allerdings in den dafür vorliegenden beiden Studien [4, 17] sowie auch metaanalytisch ausgewertet [16] zwar in der Tendenz, wenn auch nicht signifikant mittels Diabetes-Therapie gesenkt werden können, dann sieht diese wie folgt aus:

- Es gibt 65 000 Mütter mit GDM und Jahr.
- 1 / 160 Kinder [16] dieser Mütter würden über eine Therapie von diesen Schäden bewahrt.
- Bei 65 000 Schwangeren mit GDM sind dies 400 Kinder / Jahr. Welche

Auswirkungen und in welchem Prozentsatz diese Geburtstraumen ernsthafte Folgen haben, lässt sich nicht festhalten.

- Nehmen wir einmal an, es wären dabei 20 % bleibende Schäden, dann wären dies **80 Kinder / Jahr**.

Diese zweite Hochrechnung ist aber rein hypothetisch, da für „Geburtstraumata“ ein Therapienutzen statistisch nicht nachgewiesen wurde. Man kann daher diese Rechnung nur als hypothetische Hochrechnung auf einen möglicherweise maximal erreichbaren Nutzen ansehen. Ob er überhaupt eintreten würde, weiß man nach Studienlage nicht.

Wer mit GDM profitiert?

Je ausgeprägter die Glukosestoffwechselstörung ist, um so häufiger treten Schäden auf [13, 18, 20, 21]. Da die meisten Studien sehr klein sind, ist dies in Bezug auf die selteneren, aber dramatischeren Folgen statistisch nicht zu sichern, jedoch in der Tendenz zu finden [15]. Eine Ausnahme ist nach Studienlage die kindliche Mortalität: Hier steigt das Risiko nicht mit Höhe der Blutzuckerwerte an, solange die Werte unterhalb eines manifesten Diabetes liegen.

Eine solche Beziehung zwischen Ausprägungsgrad der Glukosestoffwechselstörung und den möglichen Schäden ist zudem plausibel, da der Gestationsdiabetes – so wie er definiert ist – Teil in einer Skala des Risikos aufgrund gestörtem Glukosestoffwechsels ist, also einen klassischen Risikofaktor darstellt.

Risikofaktoren wirken auf die mit ihnen assoziierten Folgen in der Regel, bis in den Bereich der Extremwerte, direkt proportional in Bezug auf die Folgen. Das heißt, je ausgeprägter eine Störung ist (Risikofaktor-Ausprägung), umso wahrscheinlicher wird das Auftreten einer Folgekrankheit bzw. eines Schadens. Der manifeste Diabetes stellt den einen Pol, der GDM als geringere Störung des Glukosestoffwechsels den anderen dar. Und innerhalb der Ausprägung der gestörten Glukosetoleranz gilt dies nochmals so.

Bei Risikofaktoren kann man damit aufgrund der direkt proportionalen Beziehung zu ihren Folgen keine harte Grenze zwischen „gesund“ und „krank“ ziehen, sondern die Betroffenen haben

524 Schwangere nach unterschiedlichen Definitionen als GDM identifiziert:	
Gesund:	532
ADA* only:	2
WHO only:	10
ADIPS only	42
ADA / WHO	0
ADA / ADIPS	13
WHO / ADIPS	45
ADA / WHO / ADIPS	26
* Die Abkürzungen geben die Amerikanische, WHO und Australische Fachgesellschaft an, auf deren Basis eine Schwangere mit unterschiedlichen oGTT als GDM definiert wurde. Bei Kombinationen der Abkürzungen heißt dies, dass eine Schwangere nach den beiden, ggf. drei Definitionen als GDM definiert war.	

Tabelle 1 GDM Definition – Auswirkungen an einem Kollektiv [nach 22].

ein großes, ein mittelgroßes, ein kleines, ein sehr kleines etc. Risiko – aber selbst in den unteren Extrembereichen ist das Risiko nie gleich Null. In einer solchen Situation lässt sich damit keine „natürliche Grenze“ festlegen, ab der zu behandeln ist.

Um in einer solchen Situation – typisch für Risikofaktoren – eine Festlegung zu begründen, ab welcher Ausprägung behandelt werden soll, muss man immer folgende Fragen beantworten: Wie ist das Verhältnis von Nutzen einer Behandlung eines Risikofaktors zu dem Schaden, der durch die Behandlung entsteht? Zum Beispiel basieren unsere Empfehlungen, ab wann (Grenzwert) ein Hochdruck zu behandeln ist, nur auf Studien, die eine Therapiegruppe gegenüber einer nicht therapierten oder mit anderem Zielwert therapierten Gruppe in Bezug auf verhinderte Folgeerkrankungen des Hochdrucks verglichen haben. Dabei werden dann in diesen Vergleichen auch die Folgen der Behandlung – oder der besonders intensiven Behandlung – in die Abwägung eingebracht, um so ein Optimum zur Definition des Grenzwertes zu finden. Mit anderen Worten: Die „Krankheit Bluthochdruck“ beginnt dort, wo für eine Therapie ein Nutzen direkt nachgewiesen ist, der höher als der Schaden ist. Durch Studien nachgewiesen, wohl gemerkt, und nicht aufgrund epidemiologischer Daten hochgerechnet. So etwas aber gibt es für den Risikofaktor

GDM in Bezug auf ein Screening nicht [9, 14, 19].

Da Schaden und Nutzen der Behandlung sich meist jedoch auf unterschiedliche Krankheitsfolgen und Auswirkungen beziehen, bleibt es am Schluss immer noch eine gesellschaftliche Abwägungsentscheidung, für welchen Grenzwert man eine Behandlungsindikation sieht. Unterschiedliche Vorgaben in unterschiedlichen Ländern, bei unterschiedlichen Fachgesellschaften zeugen davon – dies bei Hochdruck, aber eben auch bei GDM [2, 6, 8, 16: Tabelle 1, 19].

Denn beim GDM verhält es sich identisch: Es gibt verschiedene orale Glukose-Toleranztests (oGTT) mit unterschiedlichen Glukosebelastungen sowie dann noch unterschiedlichen Grenzwerten mit Ein- und Zwei-, manchmal auch Drei-Stunden-Werten nach Belastung. Sie alle beschreiben damit unterschiedliche Punkte auf der gradlinigen Beziehung zwischen Risikoausprägung und Risiko-Folgeerkrankung. Mit anderen Worten: Die unterschiedlichen Glukose-Belastungsmengen (50, 75, 100 g) sowie die unterschiedlichen Definitionen, ab wann ein Ein- bzw. Zwei- aber manchmal auch Drei-Stunden-Wert als krankhaft anzusehen ist, und ob es für die Diagnose ausreicht, dass ein Wert erhöht ist oder ob zwei Werte erhöht sein müssen, haben alle etwas Richtiges. Nur beschreiben sie jeweils unterschiedliche Ausprägungen einer gestörten Glukosetoleranz – die

momentan aber alle die *eine Diagnose* GDM bekommen [8, 19].

Die unterschiedlich definierten Glukosebelastungen und dabei verwendeten unterschiedlichen Grenzwerte zur Beurteilung einer gestörten Glukosetoleranz in der Schwangerschaft haben zu sehr unterschiedlichen Definitionen der Gruppe der GDM-betroffenen Patientinnen geführt. In Tabelle 1 sind an einem identischen Kollektiv von Frauen die Auswirkungen der unterschiedlichen Fachgesellschaftsdefinitionen (basierend auf unterschiedlichen oGTTs und Grenzwerten) untersucht worden. Wie man sieht, sind in Abhängigkeit der verwendeten Definition sehr unterschiedliche Frauen von der Diagnose betroffen. Nur 26 Patientinnen werden über alle drei Definitionen mit der Diagnose GDM versehen, die Mehrzahl ist es nur nach einer oder nach zwei Definitionen [22].

Es lässt sich auf diesem Wege also nicht entscheiden, welche Definition die Richtige ist: Einmal ist die Zahl der Folgen (hier nur die häufigste, die Makrosomie genommen) selbst bei dem Kollektiv von 600 Frauen zu klein, als dass man die Prädiktion der jeweils verwendeten Definition von GDM auf das Auftreten der Makrosomie berechnen könnte. Zudem wäre damit ja auch nur der erste Schritt in einer Screening-Kette – die Prädiktion eines unerwünschten Ereignisses – benannt.

Wichtiger aber wäre zu wissen, ob und in welchem Ausmaß eine Behandlung des GDM nach der einen oder der anderen Definition zur Verhinderung unerwünschter Ereignisse – wie z. B. Schulterdystokien – führt, welche Definition also die adäquateste ist (analog zu dem, was zur Indikationsfindung bei Hochdrucktherapie gesagt wurde). Dies hätte dann auch noch im Abgleich zu unerwünschten Wirkungen zu geschehen.

Fast man zusammen: Welche Glukose-Belastungen und welche Grenzwerte „sinnvoll“ zur Definition einer Pathologie sind, wäre – identisch wie beim Beispiel des Hochdrucks – nur durch Studien zu beantworten, die den über die Screening-Diagnose GDM entstandenen Nutzen einer Therapie gegen den Schaden einer solchen abwägen ließe [6]. Derartige Studien aber gibt es für ein Screening nicht! Eine Annäherung zur Beantwortung dieser Frage wird – wenn

Prof. Dr. med. H.-H. Abholz ist ...

... Facharzt für Allgemeinmedizin und Facharzt für Innere Medizin. Langjährig in Klinik und Allgemeinpraxis tätig. Seit 1998 Leiter der Abteilung für Allgemeinmedizin der Universität Düsseldorf.

auch nur eben annähernd – aber durch die Betrachtung der Ergebnisse randomisierter Therapiestudien ermöglicht.

Wissensstand heute

Wir wissen, dass es einen Nutzen der Behandlung von Schwangeren mit GDM – statistisch gesichert – in Bezug auf die signifikante Reduzierung der Schulterdystokien gibt. Der Nutzen in Bezug auf andere Effekte wie Geburtskomplikationen ist nicht statistisch belegt und nur in der Tendenz durch 2 Studien [4, 17] nahe gelegt.

Und wir wissen, wie der GDM in diesen Studien definiert war. Dies war zwar nicht einheitlich, so doch nach dem Muster: erst einmal eine niedrige Zuckerbelastung (50 g), dann bei den hier „Auffälligen“ ein gezielter oGTT – hier meist mit 75 g. Die dabei verwendeten Grenzwerte, ab denen von GDM gesprochen wurde, waren zwischen den Studien unterschiedlich.

Dennoch hat man damit etwas, was man als Basis für ein gedachtes Screening nehmen könnte. Man würde damit gewissermaßen die Therapiestudienbedingungen imitieren und so hoffen können, dass das, was sich in den Studien zeigte, auch übertragbar in die Routineversorgung mittels eines Screenings ist.

Nur was geschieht momentan? Es werden nach einer, wenn auch der besten, Beobachtungsstudie [18] zur Beziehung von Ausprägungsgrad eines GDM und Auftreten von Komplikationen der Schwangerschaft und beim Kind Grenzwerte (und deren Zustandekommen mittels Nüchtern-Blutzucker oder eines bestimmten oGTT) definiert, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen [10]. Da man aber hier für fast alle Komplikationen – mit Ausnahme der kindlichen Mortalität – eine gradlinige direkt proportionale Beziehung zwischen GDM-Ausprägung und den gesundheitlichen Folgen fand [11], steht man mit diesem

Ansatz vor der oben skizzierten Problematik: Wo fängt die Behandlungsindikation an?

Eine Internationale Kommission [10, 11] hat sich zu einer Definition auf Basis der Daten der HAPO-Studie [18], einer rein Risiko-epidemiologischen Studie, festgelegt. Nach diesen Empfehlungen [10] soll – vereinfacht ausgedrückt – jede Frau, die keinen manifesten Diabetes hat, mit 75 g Glukose zwischen 24–18 Schwangerschaftswochen belastet und dann als GDM definiert werden, wenn sie nüchtern 92 mg %, 1 Std. 180 mg % und / oder 2 Std. 153 mg % überschreitet [10]. Dies weitet die Gruppe der Frauen mit GDM (auf Basis der HAPO-Studie ausgedrückt) auf 16 % aller Schwangeren aus [10].

Diese „Empfehlung“ der Kommission wird ohne Berücksichtigung der Daten aus den Therapiestudien ausgesprochen. Dies ist – wie wir aus der „Geschichte der Risikofaktoren-Behandlungen“ wissen – sehr problematisch: Übertherapie mit teilweise schweren Folgen waren nicht selten. Man fällt damit also wissenschaftlich-konzeptionell zurück: Man hat inzwischen mehr, nämlich relativ gute Therapiestudien, aber benutzt dennoch nur Ableitungen aus Risiko-Assoziationen [12].

Ob damit aber etwas vom Nutzen, der in den Therapiestudien, mit ausgeprägteren Störungen der Glukose-Toleranz, gezeigt wurde, nun bei Screening-Populationen – mit erweiterter Population auf Basis geringer gradiger Störungen – noch erhalten bleibt, muss unklar bleiben. Vielmehr muss angenommen werden, dass der in den Behandlungsstudien ja eh sehr kleine, statistisch gesicherte Nutzen bei Frauen mit ausgeprägterer als nun vorgeschlagener gestörter Glukosetoleranz zustande kam. Dieser Nutzen wird aber dann relativ kleiner – also noch kleiner – werden, wenn durch eine andere, hier das Kollektiv mit GDM erweiternde Diagnosedefinition, mehr nur leicht im Glukose-

stoffwechsel gestörte Frauen hineinkommen: Einigen mehr wird damit wahrscheinlich auch noch geholfen, aber sehr vielen mehr wird – da mehrheitlich am unteren Ende der Ausprägungs-Schadens-Kurve – eher geschadet.

Als Schaden ist schon anzusehen, dass dann jede 6. Schwangere erfahren würde, sie sei eine „Gefährdung“ für ihr Kind. Nach den jetzigen Gepflogenheiten würden diese Frauen alle unter Spezialbetreuung kommen, in spezialisierten Kliniken entbinden „müssen“, viele Kontrollen erfahren. Schwangerschaft wäre noch mehr als jetzt schon medikalisiert. Und es könnten bei dieser Betreuung auch Schäden durch Überversorgung zustande kommen.

Was tun ohne Nutzenbeleg auf Basis von Screening-Studien?

In einer Situation, in der man keine Studien über den Nutzen eines Screenings, gemessen an erreichter Verbesserung im Outcome von Schwangerschaften mit GDM, vorliegen hat, ist es ethisch nicht verantwortbar, dass ein solches eingeführt wird [1, 7].

Dies gilt insbesondere nochmals, wenn ein solches Screening gar mittels anderer als in den Therapiestudien verwendeten Kriterien zur Definition des GDM erfolgen soll (s. obige Darstellung).

Denn führte man ein solches, nach der internationalen Kommission [10, 11] vorgeschlagenes Screening in die Regelversorgung ein, so bleibt die Beantwortung der Frage nach dem Verhältnis von Nutzen zu Schaden und Aufwand weiterhin unbeantwortet. Es könnte sogar zu mehr Schaden als Nutzen kommen; und wir würden dies nicht einmal merken. Denn die Zahlen für den Nutzen sind schon so „erdrückend“ klein [16; und s. o.], dass diese im Alltag der Versorgung ebenso wenig wie möglicherweise leicht höhere Zahlen für Schäden wahrnehmbar für die Handelnden sind.

Damit gilt für die Einführung eines Screenings auf Basis von nur aus Therapiestudien hochgerechnetem Nutzen sowie auf Grundlage *anderer als in diesen Therapiestudien verwendeten Definitionen des GDM*, dass dies ethisch nicht gerechtfertigt werden kann [1, 7]. Es sei

denn, man kontrolliert das, was man tut, mittels Studien.

So etwas ist sogar in Deutschland schon einmal geschehen: Das Neuroblastom-Screening wurde so – studienkontrolliert – durchgeführt [23]. Allerdings wurde es aufgrund der Ergebnisse dieser Begleitstudie dann wieder eingestellt, da der Schaden größer als der Nutzen war: In der Screening-Interventionsgruppe kamen gleich viele wie in der Kontrollgruppe zu Tode – bei allerdings gleichzeitig noch statistisch signifikant mehr an Überdiagnostik und konsekutiver chemotherapeutischer sowie operativer Übertherapie.

Interventionsgruppe kamen gleich viele wie in der Kontrollgruppe zu Tode – bei allerdings gleichzeitig noch statistisch signifikant mehr an Überdiagnostik und konsekutiver chemotherapeutischer sowie operativer Übertherapie.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz
Abt. Allgemeinmedizin
Heinrich-Heine-Universität
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 / 8 11 77 71
Fax: 0211 / 8 11 87 55
E-Mail: abholz@med.uni-duesseldorf.de

Literatur

1. Abholz H-H, Lerch C. Früherkennung, Screening – Zielsetzungen und Gesetzmäßigkeiten, Teil I und II. *Zeitschr Allg Med* 2010; 86: 39–47 und 53–60
2. Agarwal MM, Dhath GS, Punnoset J, Kostert. Gestational diabetes: dilemma caused by multiple international diagnostic criteria. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1731–1736
3. Athukorala C, Crowther CA, Willson K. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47 (1): 37–41
4. Crowther CA, Hillier JE, Moss JR et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–86
5. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Empfehlungen zur Schulterdystokie. AWMF Leitlinie 015/024, Stand 5/2008
6. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: The effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 307–312
7. Health Council of The Netherlands: Screening between hope and hype. The Hague 2008
8. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational diabetes: A review of the current literature and guidelines. *Obstet and Gynecol Survey* 2007; 62: 125–36
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Screening auf Gestationsdiabetes – Abschlussbericht. Bericht Nr. 58, 2009; ISSN 1864–2500
10. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups – Consensus Panel: Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabet Care* 2010; 33: 676–82
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups – Consensus Panel: Appendix. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc09-1848/DC1>
12. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L, Damm P. Adverse pregnancy outcome in woman with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2008; 87: 59–62
13. Kerbel D, Glazier R, Holzapfel S, et al. Adverse effects of screening for gestational diabetes: A prospective cohort study in Toronto, Canada. *Journal of Medical Screening* 1997; 4: 128–132
14. Kimmerle R, Fuhrmann K. Schwangerschaft bei Diabetes mellitus Typ 1. In: Berger M. *Diabetes mellitus*, 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München / Jena 2000; 701–718 (A)
15. Kimmerle R, Abholz HH. Gestationsdiabetes. In: Berger M. *Diabetes mellitus*, 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München / Jena 2000; 719–727 (B)
16. Koch K, Horvath K, Siebenhofer A. Was ist bei Behandlung von Schwangeren mit Gestationsdiabetes zu erwarten? Systematische Übersicht und Metaanalyse von Therapiestudien aus 4 Jahrzehnten. Artikel in diesem Heft
17. Landon MB, Spong CY, Carpenter MW, et al. for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339–48
18. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 1991–2002
19. Sacks DA. Gestational Diabetes-Whom Do We Treat? *N Engl J Med* 2009; 361: 1396–1398
20. Sermer M, Naylor D, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes, The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 146–56
21. Sermer M, Naylor DC, Farine D et al. The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *Diabetes Care* 1998; 21: B33–B42
22. Shirazian N, Mahboubi M, Emdadi R, et al: Comparison of different diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus based on the 75-g oral glucose tolerance test: a cohort study. *Endocrin Pract* 2008; 14: 312–317
23. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, et al. Neuroblastoma Screening at One Year of Age. *NEJM* 2002, 346: 1047–53