

NEUE DATEN ZUM GESTATIONS-DIABETES

# Zeit zu (be)handeln!

Ute Schäfer-Graf<sup>1,2</sup>, Helmut Kleinwechter<sup>1</sup>

**Zwei große Studien, die im April und Juni 2005 erschienen sind, belegen auf hohem Evidenzniveau, dass ein unbehandelter Schwangerschaftsdiabetes mit einem beträchtlichen Risiko für das Kind verbunden ist.**

Im Herbst 2003 schob der damalige Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen die Entscheidung über die Einführung eines Blutzuckerscreenings in die Vorsorge-Richtlinien auf. Die Begründung: Es lägen keine ausreichenden evidenzbasierten Daten vor, um zu belegen, dass Gestationsdiabetes (GDM) mit maßgeblicher Morbidität und Mortalität verbunden sei und die Behandlung eines Gestationsdiabetes zu einem besseren Schwangerschaftsergebnis führe, und es sei somit unklar, ob durch die Behandlung und das Stigma „Gestationsdiabetikerin“ nicht nur die Lebensqualität der Schwangeren ohne erwiesenen Gewinn sinken würde (Bundesanzeiger 206, 1402 A vom 4.9.2003). Zudem gebe es keine einheitlichen diagnostischen Kriterien als Voraussetzung zur Anerkennung als Krankheitsbild. Die Entscheidung wurde aufgeschoben, bis die Ergebnisse einer weltweiten Studie zur Evaluation von Grenzwerten vorlägen.

Diese Studie wurde aber nicht, wie vom Ausschuss angenommen, im Jahr 2004 abgeschlossen, sondern die Ergebnisse werden frühestens 2007/2008 vorliegen. Somit wären unter diesen Umständen ca. vier Jahre Stillstand eingeplant worden.

Die hochaktuellen Veröffentlichungen von zwei Studien zu den Konsequenzen von unbehandeltem GDM, die im April (1) bzw. Juni 2005 (2) mit Editorial (3) erschienen, erbrachten evidenzbasierte Ergebnisse, welche die Diagnostik und Behandlung eines Gestationsdiabetes dringend erforderlich erscheinen lassen. Diese sollten den neuen Gemeinsamen Bundesausschuss zu erneuten Beratungen bewegen, da es ethisch kaum vertretbar ist, tatenlos über mehrere Jahre auf weitere Ergebnisse zu warten. Stattdessen sollte vorläufig, basierend auf den vorhandenen Kriterien, allen Schwangeren eine adäquate Diagnostik angeboten werden, um zu verhindern, dass in dieser Zeit immer wieder Fälle von GDM nicht erkannt werden – eine Erkrankung, deren Auswirkungen nun auch durch die geforderte Level-I-Studie (randomisierte klinische Studie) belegt wurden.

## Unbehandelter GDM: peripartale Komplikationen bei 60 % der Kinder

Im April wurde aus einem Zentrum in Texas/USA die bisher größte Fall-Kontroll-Studie mit 555 unbehandelten Schwangeren mit Gestationsdiabetes im Vergleich zu gematchten 1.100 behandelten Gestationsdiabetikerinnen und 1.100 Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz veröffentlicht (1). Das Kollektiv der unbehandelten Schwangeren bestand aus Frauen, die wegen der späten Diagnose des GDM, nach 37 Schwangerschaftswochen, nicht mehr be-

handelt, sondern gleich entbunden wurden. Die Schwangeren und die Betreuer waren in dieser Gruppe bezüglich der Diagnose GDM verblindet. Das behandelte Kollektiv war durch Screening mit dem 50-g-Test, gefolgt von einem 100-g-oGTT, bewertet nach den auch bei uns gültigen Kriterien nach Carpenter & Coustan (90/180/155 mg/dl), diagnostiziert worden. Die Behandlung erfolgte standardgemäß wie auch von der DGGG empfohlen.

Die drei Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der mütterlichen Charakteristika. Ein ungünstiges Schwangerschaftsergebnis, definiert als Totgeburt, Makrosomie, neonatale Hypoglykämie, Polyzythämie oder Hyperbilirubinämie, wurde beschrieben bei 59 % (!) der Frauen der unbehandelten Gruppe, bei 18 % der behandelten Gestationsdiabetikerinnen und bei 11 % des stoffwechselgesunden Kontrollkollektivs (OR 11,2, 95 %-CI 8,7–14,4). Unbehandelt vs. stoffwechselgesund im Detail:

- LGA-Rate: 29 vs. 11 % (OR 3,2),
- Hypoglykämie: 18 vs. 2 % (OR 10,3),
- Hyperbilirubinämie: 14 vs. 2 % (OR 3,8),
- Atemnotsyndrom: 12 vs 3 % (OR 4,4),
- Schulterdystokie: 2,5 vs 0,6 % (OR 4,1 und
- Totgeburt 5,4/1.000 vs. 1,8/1000 (OR 1,9).

Im Gegensatz zum schlechten Ergebnis in der unbehandelten Gruppe ergab der Vergleich der behandelten Gestationsdiabetikerinnen mit dem Kontrollkollektiv bei der Mehrzahl der Untersuchungsparameter kein signifikant erhöhtes Risiko (OR) bzw. eine deutlich niedrigere Odds Ratio gegenüber der unbehandelten Gruppe.

## Randomisierte Interventionsstudie belegt den Nutzen der Behandlung

Während der obigen Studie hinsichtlich einer evidenzbasierten Medizin

<sup>1</sup> Sprecher/in der AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

<sup>2</sup> Vorsitzende des AK mütterliche Erkrankungen der AGMFM der DGGG

wieder der Makel einer Beobachtungsstudie Level III anhaftet, haben die Daten der zweiten Studie mit dem Design einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen klinischen Interventionsstudie das im Jahr 2003 vom Bundesausschuss gewünschte hohe Evidenzniveau von Level Ib. In dieser Studie (14 Zentren aus Australien, 4 aus Großbritannien) wurden im Zeitraum 1993 bis 2003 1.000 Schwangere zwischen 24 und 34 Schwangerschaftswochen mit Gestationsdiabetes entweder einer Interventionsgruppe (n=490) oder einer Routinegruppe (n=510) zugeordnet (2). Die Schwangeren in der Interventionsgruppe erhielten eine Ernährungsberatung, führten täglich Blutglukose-Selbstkontrollen durch und bekamen bei Bedarf Insulin. Die Routinegruppe erhielt die übliche Betreuung, in dieser Gruppe wussten weder die Schwangeren noch ihre Betreuer, dass ein Gestationsdiabetes vorlag.

Die primäre Ergebnisanalyse schloss schwere perinatale Komplikationen (Tod, Schulterdystokie, Fraktur, Plexusparese), Verlegung auf die Neugeborenen-Intensivstation, Ikterus mit Indikation zur Phototherapie oder peripartale Parameter wie Geburtseinleitung, Sektio-Entbindung und – erstmalig untersucht – das Vorliegen von mütterlichen Ängsten, Depression und ihren Gesundheitszustand ein.

Berücksichtigt wurden auch Frauen mit einem im venösen Plasma bestimmten Nüchternblutzucker <140 mg/dl und einem Zweistundenwert nach Belastung mit 75 g Glukose von 140–199 mg/dl. Diese Kriterien basierten auf der zu Studienbeginn gültigen WHO-Klassifikation für Diabetes und Glukosetoleranzstörung von 1985. Entsprechend dieser Definition handelte es sich also damals nicht um manifeste Diabetes-Fälle, was die Durchführung der Studie unter ethischen Gesichtspunkten erlaubte. Inzwischen liegt der Nüchtern-Grenzwert für die Diabetesdiagnose bei 126 mg/dl (im venösen Plasma zweimalig erhöht bestimmt).

Die Auswertung der primären Ergebnisparameter der Neugeborenen ergab in der Interventionsgruppe signifikant weniger schwere perinatale Ereignisse im Vergleich zur Routinegruppe (4 vs. 1 %, OR 0,33, 95%-CI 0,14–0,75) mit einer „number needed to treat (NNT)“ zur Prävention eines schweren perinatalen Ereignisses von 34 (95%-CI 20–103). Es kam in der Routinegruppe zu fünf kindlichen Todesfällen, während in der Interventionsgruppe kein Kind verstarb, und zu drei versus null Fällen von Plexusparese. Kinder der Interventionsgruppe wurden im Vergleich zur Routinegruppe signifikant häufiger auf die Neugeborenen-Intensivstation aufgenommen (OR 1,13, 95%-CI 1,03–1,23, NNH 11, 95%-CI 7–29), was aber bei gleicher Rate an Hypoglykämien und RDS sicherlich eher auf ein höheres Sicherheitsbedürfnis der Betreuer zurückzuführen ist – ein Problem, das allgemein bei Risikoschwangerschaften zu beobachten ist.

## Langfristige Verbesserung des Gesundheitszustandes der Mütter

Eine Befragung der Mütter sechs Wochen nach Studienaufnahme und zwölf Wochen postpartal zeigte in der Interventionsgruppe in fast allen Bereichen einen besseren physischen, seelischen und sozialen Gesundheitszustand der Mütter. Drei Monate post partum lag nach dem Depressions-Score bei den Frauen in der Interventionsgruppe hochsignifikant seltener eine Depression vor (8 vs. 17 %, p=0,001). Die in der Schwangerschaft und drei Monate postpartal gemessene Angstausrprägung war in beiden Gruppen ohne Unterschiede.

## Nun müssen die Ergebnisse in die Behandlungspraxis umgesetzt werden

In einem Leitartikel in der gleichen Ausgabe des New England Journal of Medicine kommentieren der Diabetologe Michael Greene und die Ärztin und Expertin für Öffentliches Ge-

sundheitswesen, Caren Solomon, die Ergebnisse der Studie und stellen fest, dass die vorliegende Untersuchung die lang erwarteten Beweise für den Sinn von Screening und Therapie der Schwangeren mit Gestationsdiabetes liefert und es daher an der Zeit sei, den Gestationsdiabetes zu behandeln („Gestational diabetes – time to treat“).

Wir haben bereits mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss Kontakt aufgenommen, um den Ausschuss Familienplanung über die neue Datenlage zu informieren, mit der Bitte um Vorschläge, wie diese evidenzbasierten Erkenntnisse in die Behandlungspraxis in Deutschland umgesetzt werden sollten. Durch das günstige Erscheinungsdatum der australischen Studie konnten die aktuellen Daten auch in einem von uns mitgeplanten Beitrag des Politmagazins Panorama am 24.6.2005 zum Thema Screening auf GDM einer breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht und diskutiert werden.

## Literatur

1. Langer O, Yogev Y, Most O et al.: Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J Obstet Gynecol 192 (2005) 989–997.
2. Crowther C, Hiller J, Moss J et al.: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. N Engl J Med 352 (2005) 2477–2486.
3. Greene MF, Solomon C: Gestational diabetes mellitus – time to treat. N Engl J Med 352 (2005) 2544–2546.



### Für die Autoren

**PD Dr. Ute Schäfer-Graf**  
 Vivantes Klinikum Neukölln  
 Perinatalzentrum  
 Klinik für Geburtsmedizin  
 Rudower Straße 48  
 D-12351 Berlin  
 E-Mail ute.schaefer-graf@vivantes.de