

Gestationsdiabetes – die wichtigsten neuen klinisch relevanten Aspekte

Gestational Diabetes – Major New Clinically Relevant Aspects



Autor

Ute Margaretha Schäfer-Graf

Institut

Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin

Schlüsselwörter

foetal period, gestational diabetes, metabolic defects

Key words

foetal period, gestational diabetes, metabolic defects

eingereicht 27. 7. 2018

revidiert 20. 8. 2018

akzeptiert 21. 8. 2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0707-6697>

Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 977–983 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf

Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus Wüsthoffstraße 15, 12101 Berlin
ute.schaefer-graf@sjk.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Aufnahme des Screenings auf Gestationsdiabetes (GDM) in die deutschen Mutterschafts-Richtlinien 2012 und die Publikation einer Vielzahl von neuen Studien führen zu klinisch relevanten Änderungen in der Versorgung der Schwangeren mit GDM, die in der im März dieses Jahres erschienenen neuen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Gestationsdiabetes (AWMF 057/008) berücksichtigt wurden. Einige Aspekte werden dargestellt und auf der Basis von weiteren Hintergrundinformationen diskutiert.

ABSTRACT

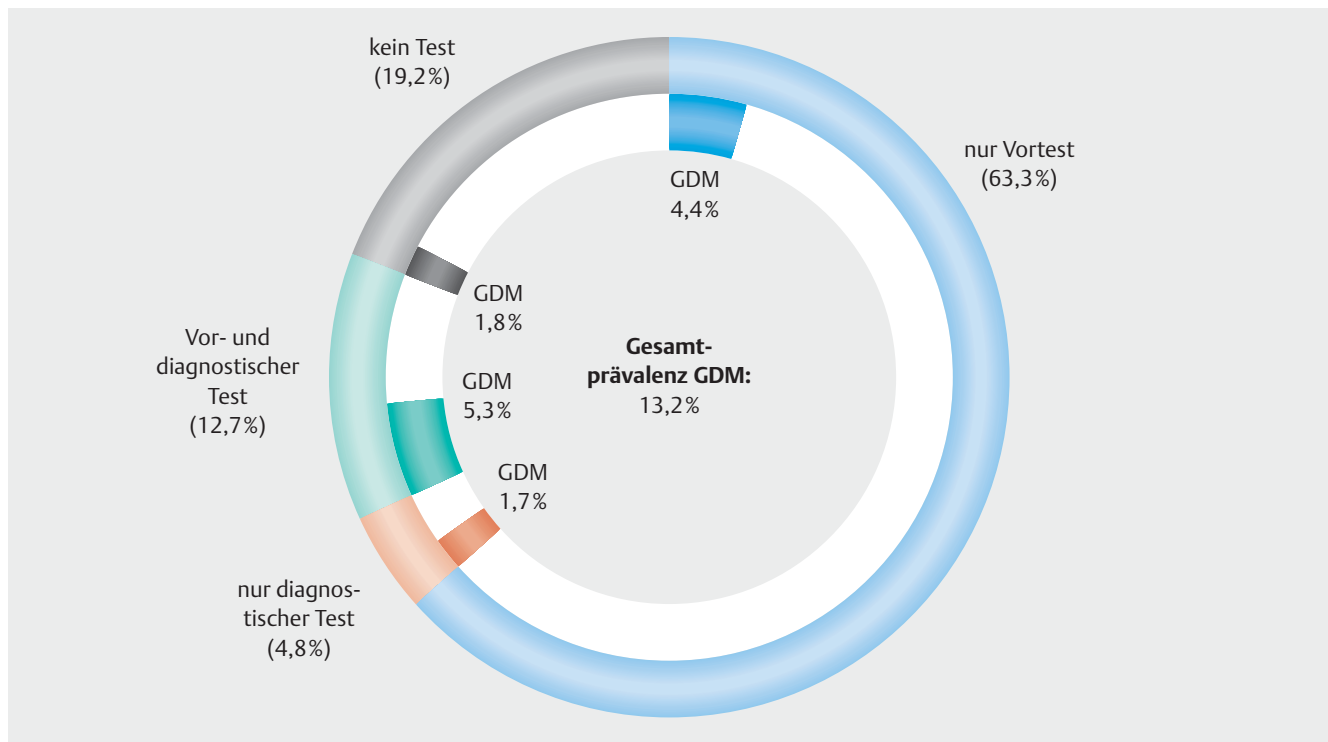
The implementation of screening for gestational diabetes (GDM) in the German Prenatal Care guidelines of 2012 and the publication of numerous new studies have led to clinically relevant changes in the care of pregnant women with GDM to whom consideration was given in the new S3 Guideline on the Diagnosis, Management and Follow-up of Gestational Diabetes (AWMF 057/008) published in March this year. Certain aspects are addressed and discussed on the basis of additional background information.

Einleitung

Die Aufnahme des Screenings auf Gestationsdiabetes (GDM) in die deutschen Mutterschafts-Richtlinien 2012 und die Publikation einer Vielzahl von neuen Studien führen zu klinisch relevanten Änderungen in der Versorgung der Schwangeren mit GDM, die in der im März dieses Jahres erschienenen neuen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Gestationsdiabetes (AWMF 057/008) berücksichtigt wurden. Einige Aspekte werden im Folgenden dargestellt und auf der Basis von weiteren Hintergrundinformationen diskutiert.

Widersprüchliche Daten zur Prävalenz

Gestationsdiabetes hat inzwischen die hypertensiven Erkrankungen eingeholt in der Reihenfolge der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen. Laut Perinatalerhebung wurde 2017 in Deutschland bei 5,9% (44907) der Schwangeren ein GDM dokumentiert, die Prävalenz ist damit im Vergleich zu 2016 erneut um 10,5% angestiegen. Trotz eines Anstiegs von 4,4 auf 5,9% seit Einführung des Screenings liegt Deutschland jedoch im europäischen Vergleich noch im unteren Bereich. Die Prävalenzdaten der Perinatalerhebung decken sich nicht mit einer Auswertung von Leistungsdaten aller gesetzlichen Krankenkassen (2014–



► **Abb. 1** Screeningumsetzung und GDM-Prävalenz nach Testverfahren [1]. Äußerer Ring: Verteilung der Testverfahren bzw. kein Test, innerer Ring: Schwangere mit GDM-Diagnose. GDM: Gestationsdiabetes mellitus.

2015) durch die Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) [1]. Danach wäre die Prävalenz mit 13,2% deutlich höher. Betrachtet man die Zahlen detailliert, fallen etliche Widersprüche auf, die an der Validität der Datenauswertung der KBV zweifeln lassen (► **Abb. 1**):

- 1,3% Fälle mit vorbestehendem Diabetes wurden für die angegebene GDM-Prävalenz von 13,2% mit berücksichtigt.
- Bei 1,8% der Fälle wurde die Diagnose GDM ohne jeglichen Glukosetest gestellt.
- Bei 4,4% der Schwangeren wurde die Diagnose allein aufgrund des 50-g-Suchtests gestellt. Das müsste bedeuten, dass 4,4% aller deutschen Schwangeren im Suchtest einen Blutzuckerwert > 200 mg/dl gehabt haben müssten. Das ist unrealistisch.
- Es wurde von 12 300 Fällen mit manifestem Diabetes berichtet, im Gegensatz zu 6500 Fällen in der Auswertung der Perinatalerhebung des gleichen Zeitraums. Es ist vorstellbar, dass in der Kreißsaalhektik die Codierung eines GDM vergessen wird, allerdings fraglich bei $\frac{2}{3}$ aller Gestationsdiabetikerinnen und es ist mehr als unwahrscheinlich, dass dies bei 50% aller Typ-1-Diabetikerinnen passiert sein soll. Diese Frauen gelten als Hochrisikoschwangere. Wahrscheinlich liegt die „Wahrheit“ der Prävalenz bei 7–10%.

Wie ist die Validität des Screenings auf GDM basierend auf dem 50-g-Suchtest?

Die Autoren der KBV-Erhebung bewerteten aufgrund der eigenen Daten die Einführung und den Modus des Screenings als positiv.

Die Bewertung bezieht sich jedoch nur auf die Frage, ob ein flächendeckendes Screening umgesetzt wurde (80% aller Schwangeren) und wie viel Prozent der Schwangeren der 75-g-oGTT erspart werden konnte (63,3%). Die Leitliniengruppe hat sich jedoch in einer ausführlichen Literaturrecherche damit beschäftigt, welche Validität von dem geforderten 2-stufigen Screening mit obligatem 50-g-Suchtest als primärem Test zu erwarten ist. Folgende kritische Punkte ergaben sich aus den vorhandenen Studiendaten:

1. Die Testvalidität des 50-g-Tests ist von der Tageszeit der Durchführung und dem zeitlichen Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme abhängig.
2. Die Grenzwerte für den 50-g-Test wurden in den 60er-Jahren arbiträr festgelegt, während die WHO-Grenzwerte (= IADPSG-Kriterien) für den oGTT evidenzbasiert sind.
3. Je nach verwendeten Grenzwert schwankt in der Literatur die Sensitivität erheblich, für den in der Mutterschafts-Richtlinien (MuRiLi) verwendeten Wert von 135 mg/dl liegt sie zwischen 55–98% [2].
4. Alle Studien zur Validität des 50-g-Tests stammen primär aus den 90er-Jahren und basieren auf heute nicht mehr gültigen diagnostischen Kriterien für GDM. Das heißt, es gab bis jetzt keine Daten zur Sensitivität nach aktuellen GDM-Kriterien.
5. Laut HAPO-Studie lag bei 33% der Frauen mit GDM allein eine Erhöhung des Nüchternwertes vor, dieser wird durch den 50-g-GCT nicht erfasst [3]. Der Nüchternwert zeigte jedoch in der HAPO-Population die engste Korrelation zu ungünstigem Schwangerschaftsoutcome.

► **Tab. 1** Sensitivität und Spezifität des 50-g-Suchtests, Schwangere mit Risiko für GDM zu identifizieren bei verschiedenen Grenzwerten; 1583 Schwangere erhielten mit 24–28 SSW einen 50-g-Test gefolgt von einem 75-g-oGTT unabhängig vom Ergebnis des 50-g-Tests [3].

Grenzwert 50-g-Test	Prävalenz GDM (%)	Sensitivität (%) (n/N)	Spezifität (%) (n/N)
≥ 140 mg/dl	7,5 (136)	59,6 (136/228)	81,0 (1282/1583)
≥ 135 mg/dl	8,3 (151)	66,2 (151/228)	76,1 (1204/1583)
≥ 130 mg/dl	9,1 (165)	72,4 (165/228)	70,2 (1111/1583)
≥ 125 mg/dl	9,8 (177)	77,6 (177/228)	64,2 (1016/1583)
≥ 120 mg/dl	10,3 (187)	82,0(187/228)	56,0 (886/1583)

► **Tab. 2** Empfehlungen zum Screening auf GDM, aus AWMF 057/008.

Empfehlungen zum Screening auf GDM	Empfehlungsgrad
Nach der vorliegenden Evidenz soll bei Schwangeren ein 75-g-oGTT zwischen 24 + 0 SSW und 27 + 6 SSW durchgeführt werden.	A
Nach den deutschen Mutterschafts-Richtlinien sollte primär ein Screening durch einen 50-g-Suchtest durchgeführt werden. Wegen fraglicher Validität entspricht dies nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.	B
Wird entsprechend der deutschen Mutterschafts-Richtlinien ein 50-g-GCT zwischen 24 + 0 SSW und 27 + 6 SSW durchgeführt, sollte im Falle eines negativen GCT ergänzend die Nüchternblutglukose bestimmt werden.	B
Bei negativem GCT soll bedacht werden, dass es keine aktuellen Daten zur Sensitivität des GCT gibt. Deshalb soll bei klinischen Anzeichen (asymmetrisches übermäßiges Wachstum zugunsten des Abdominalumfangs, Polyhydramnion, maternale Glukosurie) unabhängig vom Vorbefund ein zusätzlicher 75-g-oGTT durchgeführt werden.	A

6. In der Praxis kommt es zum Teil zu erheblicher zeitlicher Verzögerung bis zum Therapiebeginn wegen langer Zeitspanne zwischen 50-g-Test und 75-g-oGTT.

BEGIP-Studie bestätigt niedrige Sensitivität des 50-g-Tests

Im Juni dieses Jahres wurde die Auswertung der BEDIP-Studie [4] veröffentlicht, die aktuelle Daten zur Sensitivität des 50-g-Suchtests liefert. Bei 1583 Schwangeren wurde mit 24–28 SSW sowohl ein 50-g-Test als auch ein 75-g-oGTT mit Bewertung nach den aktuellen IADPSG-Kriterien durchgeführt. Der in den MuRiLi festgelegte Grenzwert von 135 mg/dl (7,5 mmol/l) hat demnach nur eine 66%ige Sensitivität (► **Tab. 1**), Schwangere mit Risiko für GDM zu erfassen. Es ist zu vermuten, dass primär die 33% Schwangeren mit isoliert erhöhtem Nüchternblutzucker nicht erfasst werden [3]. Um 77% zu erreichen, müsste der Grenzwert auf 120 mg/dl abgesenkt werden, was zur Folge hätte, dass 40,8% der Schwangeren einen auffälligen Wert hätten und damit durch Anschluss des 75-g-oGTTs doppelt getestet werden. Das ist wohl weder im Interesse der Schwangeren noch ökonomisch effektiv. Die vollständigen Ergebnisse werden beim DGGG-Kongress im November in Berlin von der Studienkordinatorin Katrien Benhalima präsentiert. Die Gruppe analysierte zudem, ob sich anhand von maternalen Charakteristika eine Gruppe eingrenzen lässt, bei der ein Risiko für GDM durch einen Grenzwert von 130 mg/dl nicht erfasst wird. Die Daten sind noch nicht publiziert.

Die neue GDM-Leitlinie wurde vor Veröffentlichung der BEDIP-Studie abgeschlossen, daher konnten die Ergebnisse nicht mit aufgenommen werden. Die GDM-Leitliniengruppe hat jedoch in den Empfehlungen bereits die Problematik der Sensitivität des 50-g-Tests berücksichtigt. Basierend auf der vorliegenden Evidenz und der klinischen Erfahrung der letzten beiden Jahre wurden die Empfehlungen in ► **Tab. 2** formuliert. Die Expertengruppe ist sich des Konfliktpotenzials dieser Empfehlungen für die Umsetzung in den klinischen Alltag bewusst, aber entsprechend den Auflagen bei der Erstellung von S3-Leitlinien ist die Orientierung an der Evidenz bindend. Es gibt inzwischen 5 Cochrane Reviews 2010, 2014, 2015 und 2 in 2017 nach Abschluss der Literaturrecherche für die Leitlinie [5,6], die unisono zu dem Ergebnis kommen, dass die Datenlage unzureichend ist, um zu entscheiden, welches Screening-prozedere zu einem verbesserten maternalen und neonatalen Outcome führt. Der Outcomeparameter bei den bisherigen Studien ist primär die Prävalenz von GDM, die erwartungsgemäß bei generellem Screening höher ausfällt als bei selektivem Testen bei Risikofaktoren und bei 1-zeitigem Screening mit 75-g-oGTT im Vergleich zu 2-zeitigem mittels 50-g-Test. Es gab bisher keinen RCT mit ausreichender Fallzahl, der das Outcome bei Screening mit 50-g-Test vs. 75-g-Test untersucht.

Es kann sicher nicht das Ziel der Schwangerenvorsorge sein, durch Einführung von Screeninguntersuchungen die Anzahl der „Risikoschwangeren“ ständig zu erhöhen. Die Tendenz geht leider in diese Richtung, aber bei der Diskussion darf nicht außer Acht gelassen werden, dass aufgrund der Änderung der Bevölkerungsstruktur und der medizinischen Gegebenheiten junge Schwangere ohne bereits in die Schwangerschaft eingebrachte Risiken wie

► **Tab. 3** Nüchternblutzucker im 1. Trimenon und GDM-Diagnose-Stellung im 3. Trimenon durch 75-g-oGTT [8].

Nüchternblutzucker (mmol/l)	n (%)	GDM n (% Outcome)
> 4.1	1938 (11,3)	186 (9,6)
4,10–4,59	7055 (41,1)	872 (12,4)
4,6–5,09	6234 (36,3)	1165 (18,7)
5,10–5,59	1668 (9,7)	617 (37,0)
5,6–6,09	226 (1,3)	119 (52,7)
6,10–6,99	65 (0,4)	43 (66,2)
Total	17 186 (100,0)	3002 (17,5)

Adipositas, höheres Alter, Sterilitätsbehandlung, Mehrlingschwangerschaften etc. immer seltener werden. Zudem steigt die Diabetesprävalenz in der Bevölkerung stetig an. Vielleicht muss man neu diskutieren, ob eventuell die IADPSG-Kriterien, die auch von der WHO übernommen wurden, für GDM für manche Populationen zu niedrig angesetzt sind, wie es kürzlich in einer Studie aus Dänemark gefordert wurde: Gestational Diabetes Mellitus: Does One Size Fit All? A Challenge to Uniform Worldwide Diagnostic Thresholds [7]. Nüchternblutzuckerwerte mit 24–28 Schwangerschaftswochen wurden mit dem Schwangerschaftsoutcome korreliert. Wenn der Nüchternwert der IADPSG-Kriterien von 92 mg/dl (5,1 mmol/l) angewandt worden wäre, hätten 40,1% der Schwangeren in Dänemark GDM gehabt. Das Outcome (LGA, Präeklampsie, Sectio) unterschied sich jedoch nicht von denen mit Nüchternwert < 100 mg/dl (5,6 mmol), dem in Dänemark gültigen Grenzwert. Es ist jedoch gegenüber den Schwangeren in Deutschland schwierig zu vertreten, dass nur ein Screeningprozedere als Kassenleistung übernommen wird, das basierend auf den in den Mutterschafts-Richtlinien festgelegten diagnostischen Kriterien nur 66% der Frauen mit Risiko für GDM erfasst. Es sind in Deutschland aufgrund der Evidenz der HAPO-Studie die IADPSG-Kriterien für GDM übernommen worden. Es wäre daher eine logische Konsequenz, ein Screening mit einer akzeptierbaren Sensitivität entsprechend diesen Kriterien anzubieten.

Deshalb wird basierend auf Daten der BEDIP-Studie die AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin der DGGG beim G-BA einen Antrag auf Wiederaufnahme der Beratung zum GDM-Screening stellen, um eine Klärung für das Vorgehen in der Praxis zu erreichen.

oGTT nach bariatrischer Operation obsolet

Nach operativen Verfahren, die die Resorption beeinflussen, ist eine GDM-Diagnostik über einen oralen Glukosetoleranztest nicht möglich, wegen des Dumping-Phänomens ergeben sich falsch negative Befunde. Es ist möglich, einen venösen Nüchternblutzuckerwert zu bestimmen und auf dieser Basis bei Überschreiten die Diagnose GDM zu stellen. Bei unauffälligem Nüchternwert kann zur Abklärung einer behandlungsbedürftigen postprandialen Hyperglykämie ein Monitoring durch Blutzuckertagesprofile

für 2 Wochen von postprandialen 1-Stunde-Blutzuckerwerten (2-Stunden-Werte sind nicht aussagefähig) unter normalen Ernährungsbedingungen zum Beispiel mit 12, 24 und 32 SSW empfohlen werden und bei Überschreiten der Zielwerte eine entsprechende diabetologische Betreuung. Für dieses Vorgehen gibt es bisher keine Studien. Die AG G der DGGG hat eine S3-Leitlinie initiiert zur „Adipositas und Schwangerschaft“, die weitreichend auf die Besonderheiten in der Schwangerenvorsorge eingehen wird.

Blutglukosemessung nur valide mit Glykolysehemmung durch Citratpuffer

Ein maßgebliches Problem bei der Glukosebestimmung sind falsch negative Befunde durch unzureichende Glykolysehemmung bei Probenversand. Bei Versand von venösen Vollblutproben muss das Entnahmegefäß nach den neusten Richtlinien neben einem Gerinnungshemmer und Natriumfluorid (NaF) zusätzlich den sofort wirksamen Glykolysehemmer Citrat/Citratpuffer enthalten. NaF wirkt erst nach ca. 2 Stunden, mit vollständiger Wirkung nach ca. 4 Stunden. NaF in Kombination mit Citrat hemmt mit jedoch mit sofortiger Wirkung die Glykolyse. Diese Abnahmesysteme müssen den Einsendern vom Labor zur Verfügung gestellt werden. Dies geschieht jedoch nicht flächendeckend. Zu Beginn gab es Probleme mit eingesandten Proben, da nur bei vollständiger Befüllung der Gefäße (Verdünnungsfaktor!) eine valide Messung möglich ist.

Geänderte Bevölkerungsstruktur erfordert Screening in der Frühschwangerschaft

36% der Schwangeren in Deutschland sind übergewichtig oder adipös mit steigender Tendenz (IQTiG 2017), dazu kommen Frauen aus ethnischen Gruppen mit hohem Diabetesrisiko und das steigende Alter. Aufgrund der Zunahme von Schwangeren mit zuvor nicht diagnostiziertem Typ-2-Diabetes oder entsprechenden Vorstufen wäre ein Screening im 1. Trimenon in dieser Bevölkerungsgruppe wünschenswert. Die frühzeitige Erfassung eines Typ-2-Diabetes ist nicht Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinien.

Am besten untersucht ist der Nüchternblutzuckerwert und der HbA_{1c} hinsichtlich der Risikoabschätzung in der Frühschwangerschaft (► **Tab. 3**). Der Nüchternwert hat einen guten prädiktiven Wert für die Entstehung eines GDM im Verlauf der Schwangerschaft. Ab einem Wert von 92 mg/dl (5,1 mmol/l) im 1. Trimenon steigt die Prävalenz von späterem GDM deutlich [8]. Ein Nüchternwert von 92 mg/dl (5,1 mmol/l) wurde deshalb als Cut-off für weitere Diagnostik gewählt. Bei einem Blutglukosewert im venösen Plasma ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) sollte eine Zweitmessung am nächsten Tag erfolgen. Die Blutglukosemessungen müssen Laborstandard erfüllen. Das Ergebnis der Zweitmessung entscheidet, beide Messungen müssen über dem Grenzwert liegen, sonst kann die Diagnose GDM nicht gestellt werden.

Ähnlich gute Validität hat der HbA_{1c}, weshalb er als Screeningmethode mit aufgenommen wurde. Der HbA_{1c} sinkt von Konzeption an mit einem Nadir im frühen 2. Trimenon, die HbA_{1c}-Werte bleiben während der gesamten Schwangerschaft insgesamt nied-

► **Tab. 4** Empfehlungen zur Therapie des GDM, Zusammenstellung von Empfehlungen aus AWMF 057/008.

Empfehlungen zur Therapie	Empfehlungsgrad
Bei Festlegung der Frequenz der Blutzuckerkontrollen soll eine möglichst geringe Belastung der Schwangeren und eine Beschränkung der Selbstkontrollen auf das entscheidungsrelevante Minimum im Vordergrund stehen.	A
Schwangere mit GDM sollen auf die negativen Auswirkungen einer übermäßigen Gewichtszunahme hingewiesen werden.	A
Bei Adipositas kann die Gewichtszunahme auch darunterliegen.	C
Eine Indikation zur Insulintherapie soll nur gestellt werden, wenn 50% der Werte überschritten sind innerhalb einer Woche, das kann auch für einzelne tagesspezifische Messungen gelten.	A
Die Indikation soll sorgfältig und streng geprüft werden, da eine Insulintherapie, neben der Belastung der Schwangeren, maßgebliche geburtsmedizinische Auswirkungen wie eine Einleitung am Termin nach sich zieht.	A
Bei Schwangeren mit GDM und Verdacht auf ausgeprägte Insulinresistenz mit sehr hohem Insulinbedarf sowie nach individueller Indikationsstellung kann die Gabe von Metformin nach therapeutischer Aufklärung über den Off-Label-Use erwogen werden.	C

riger als bei Nichtschwangeren. Ein Werte von < 5,9% gilt als unauffällig, bei einem HbA_{1c} zwischen 5,9–6,5% sollte zusätzlich ein oGTT zum Ausschluss eines Diabetes durchgeführt werden, das entspricht dem Prozedere der aktuellen Praxis-Empfehlungen zur Diagnostik des Diabetes der DDG [9]. Der oGTT wird jedoch nach IADPSG/WHO-Kriterien für die Schwangerschaft beurteilt.

Unklar ist bisher, welches Testverfahren und welche Grenzwerte in der Frühschwangerschaft am sensitivsten und praktikabelsten ist. Die WHO empfiehlt die Anwendung der IADPSG-Kriterien für den oGTT zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft ([apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf](https://www.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf)). Die IADPSG-Kriterien sind in der Frühschwangerschaft jedoch nicht evaluiert, nur für 24 + 0–28 + 0 SSW. Zurzeit fehlen zudem noch randomisierte Studien, ob und welche Intervention in der Frühschwangerschaft das maternale und neonatale Outcome verbessert. Es gibt jedoch gute Daten, dass ein „früher“ GDM mit einem ungünstigen Schwangerschaftsoutcome einhergeht [10]. Vom klinischen Standpunkt her kann eine frühzeitige Beratung und individuell angepasste Intensität der Intervention nur von Vorteil sein. Wünschenswert wäre die Aufnahme einer strukturierten Ernährungs- und Lifestyleberatung für alle Schwangeren in der Frühschwangerschaft in die Mutterschafts-Richtlinien.

Therapeutische Intervention- so wenig wie möglich, so viel wie nötig

Es werden weiterhin aus Unsicherheit und Besorgnis zu viele Blutzuckermessungen von Diabetologen empfohlen. So werden nicht selten auch bei stabil normalen Werten tägliche Tagesprofile mit 6 Messungen durchgeführt. Seit Neuestem wird sogar gelegentlich eine kontinuierliche Blutzuckermessung (CGM) verordnet, was Typ-1-Diabetikerinnen vorbehalten ist, bei GDM eine unnötige Belastung der Schwangeren darstellt und die Kosten der Betreuung erhöht. Die Messhäufigkeit ist basierend auf Interventionsstudien in der Leitlinie festgelegt (► **Tab. 4**): Für die ersten 1–2 Wochen 4-Punkte-Profil – morgens nüchtern und 1 oder 2 Stunden nach Beginn der Hauptmahlzeiten. Sind alle Werte innerhalb der ersten 2 Wochen im Zielbereich, wird nachfolgend auf eine einzige tägliche Messung im Rotationsverfahren oder ein 4-Punkte-Profil 2×/Woche reduziert. Häufigkeit und Zeitpunkt der Selbstkontrol-

len können individuell gemäß den gemessenen Ergebnissen fortlaufend angepasst werden. Im Vordergrund soll jedoch eine möglichst geringe Belastung der Schwangeren und eine Beschränkung der Selbstkontrollen auf das entscheidungsrelevante Minimum stehen. Die behandelnden Gynäkologen können dazu beitragen, indem sie sich in die diabetologische Betreuung involvieren, sich bei den Vorsorgeterminen die Blutzuckertagebücher zeigen lassen und auch Insulinindikationen mal kritisch hinterfragen.

Auch die Indikation zur Insulintherapie ist eindeutig in der Leitlinie festgelegt (► **Tab. 4**): innerhalb einer Woche $\geq 50\%$ der Selbstmessungen aus den 4-Punkt-Profilen oberhalb der Zielwerte. Dies gilt auch, wenn nur isoliert 50% der Messungen der Nüchternnglukose überschritten sind (Beginn mit Basalinsulin) oder die postprandialen Werte nach einer Mahlzeit, was häufiger das Frühstück betrifft (kurzwirksames Insulin). Aber auch da wird die Indikation oft zu großzügig gestellt, was sich schon daran zeigt, dass eine sehr niedrige Dosierung gewählt wird, die in der Schwangerschaft wegen der hohen Insulinresistenz eher homöopathische Wirkung hat.

Metformin – Datenlage pro Metformin

Die Leitlinie empfiehlt erstmals, in individuellen Situationen die Gabe von Metformin nach therapeutischer Aufklärung über den Off-Label-Use zu erwägen. Das kann eine zusätzliche Gabe bei sehr hohem Insulinbedarf ($> 1,5 \text{ IE/kgKG}$) oder Ultima Ratio bei Non-Compliance, Überforderung/Risiken durch Insulintherapie u. a. sein. Eine Metformin-Tagesdosis von 2,0 g sollte nicht überschritten werden.

In der Version von 2011 wurde noch eine Kontraindikation für alle orale Antidiabetika ausgesprochen. Die Datenlage ist inzwischen sehr umfangreich und weist auf ein gutes bzw. sogar besseres maternales und neonatales Outcome im Vergleich zu Insulin hin, Versagerrate im Mittel 31%, Dosierung 500–2500 mg/d (Metaanalyse von 16 RCT [11]):

- geringere maternale Gewichtszunahme
- weniger SIH
- weniger LGA
- gleiche Frühgeburtenrate
- weniger neonatale Hypoglykämie
- weniger Verlegung in Neonatologie

Es fehlten jedoch weiterhin Langzeitdaten für die Kinder. Bis zum Alter von 2 Jahren fanden sich keine Unterschiede in der somatischen [12], motorisch kognitiven [13] oder neuro- und psychomotorischen Entwicklung [14]. Bei den Kindern des MiG-Trails (Metformin in GDM) (REF.) hatten die Kinder zwar einen größeren Armumfang und mehr subkutanes Fettgewebe im Bereich von Trizens und Biceps, jedoch identischen Anteil an %Körperfettanteil [12].

Die Society of Fetal Maternal Medicine [15] veröffentlichte im Februar 2018 eine Empfehlung, in der Metformin „as a reasonable and safe first-line pharmacologic alternative to insulin“ bezeichnet wurde. Das entspricht auch den NICE-Guidelines, geht jedoch weit über die Empfehlungen in der deutschen GDM-LL hinaus, die sich eher an der Second-Line-Option von ADA und AJOG orientieren.

Die Nachuntersuchung der Kinder des MiG-Trails in Neuseeland von 7–9 Jahren [16], die aktuell nach Erscheinen der Leitlinie veröffentlicht wurde, gibt nun Anlass zur Sorge, dass – im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen der sehr jungen Kinder – sich doch Langzeitfolgen des Eingriffs in den fetalen Stoffwechsel abzeichnen. Die Auswertung der Follow-up-Daten erfolgte getrennt für die Kollektive in Adelaide (n = 109, 60% des Ausgangskollektivs) und Auckland (n = 99, 25%). Während sich in Adelaide mit 7 Jahren kein Unterschied in der somatischen Entwicklung der Kinder zeigt, waren die Kinder der metforminbehandelten Mütter in Auckland, die mit 9 Jahren untersucht wurden, signifikant schwerer und zeigten Anzeichen von vermehrter Bildung von Körperfett. Die Autoren spekulieren über einen eventuell unterschiedlichen Langzeiteffekt von Metformin in Abhängigkeit von Geburtsgewicht und maternaler Blutzuckerwerte; Parameter, die in der Metformin-Gruppe in Adelaide signifikant höher waren als bei ausschließlich insulinbehandelten Frauen. Zudem fehlte der positive Einfluss auf die Gewichtszunahme, der in Auckland beobachtet wurde.

Die Empfehlung der SMFM und die aktuellen MiG-Daten veranlassten führende amerikanische und europäische Wissenschaftler zu einem im AJOG zur Veröffentlichung anstehenden Statement, in dem in bisher einmaliger Komplexität die verschiedenen Ebenen der biochemischen und physiologischen Wirkungen von Metformin in vivo außerhalb der Schwangerschaft und in Tierexperimenten in der Schwangerschaft dargestellt werden (bisher persönliche Übermittlung). Der potenziell weitreichende Eingriff von Metformin in den fetalen Stoffwechsel in Kombination mit den MiG-Daten weist für die Autoren darauf hin, dass Metformin zu einem metabolischen Phänotyp mit kindliches Übergewicht führen kann. Sie raten aufgrund der Datenlage von einer First-Line-Therapie mit Metformin ab, zumal es im Falle von maternaler Hyperglykämie mit Insulin eine nicht plazentagängige, effektive Behandlungsalternative gibt. Eine Anwendung von Metformin sollte daher zurzeit nur unter sehr sorgfältiger Abwägung der Gesamtsituation und möglicher Alternativen erwogen werden.

Einleitungsindikation bei GDM – schwierige Interpretation der Daten

Eine Vielzahl von Studien, größtenteils Kohortenstudien mit zum Teil hoher Fallzahl sind in den letzten Jahren zum Thema Einleitung bei GDM und Makrosomie erschienen [17–19]. In den meisten vorhandenen Studien wird jedoch nicht unterschieden, ob GDM nur diätetisch behandelt wurde oder eine Insulintherapie nötig war.

Aus einer Arbeit, die bei GDM das Outcome untersucht bei abwartenden Verhalten vs. Einleitung mit 38 oder 39 SSW [17], lässt sich ableiten, dass eine Einleitung < 39 + 0 SSW die neonatale Morbidität und Verlegungsrate erhöht und vermieden werden soll. Eine Einleitung mit 39 + 0–39 + 6 SSW kann erwogen werden, ist jedoch mit einer 50%-Erhöhung der Einleitungsrate verbunden und verringert nicht die neonatale Morbidität. ES gab keine Unterscheidung in diätetisch oder insulinpflichtigen GDM.

Besonders schwierig ist die Abwägung bei ultrasonografischem fetalen Schätzwert > 95. Perzentile. Viel Beachtung fand ein 2016 im Lancet veröffentlichter RCT bei 822 Schwangeren mit sonografisch und klinisch als LGA (> 95. Perzentile) geschätzten Feten [19]. In der Gruppe mit Einleitung zwischen 37 + 0 und 38 + 6 SSW trat eine Schulterdystokie (RR 0,32, 95%-KI 0,15–0,71; p = 0,004) signifikant seltener in der Gruppe mit Einleitung auf als in der exspektativen Gruppe, aber das Auftreten von Clavicula- oder Humerusfrakturen (RR 0,25; 95%-KI 0,05–1,18), Plexusparese, Tod oder verstärkter Blutung war nicht signifikant seltener. Die Rate an Sectiones oder vaginal operativen Geburten unterschied sich ebenfalls nicht. Phototherapie war signifikant häufiger nötig in der Einleitungsgruppe, und der stationäre Aufenthalt vor der Entbindung betrug 16,2 Tage in der Einleitungs- und 7,6 Tage in der exspektativen Gruppe (p < 0,001). Somit wird durch Einleitung vor dem ET die Rate an Schulterdystokie verringert, jedoch ohne Einfluss auf Plexusparese oder Frakturen bei Erhöhung der Notwendigkeit für Phototherapie und Verlängerung des präpartalen stationären Aufenthalts [19]. Die Number-needed-to-treat für die Verhinderung einer Schulterdystokie beträgt 67, verbunden mit 523 zusätzlichen stationären Tagen.

Schlussfolgerung

Die Vielzahl von neuen Studien in den letzten Jahren sowohl zur Diagnostik und Therapie als auch zu geburtshilflichen Aspekten schlägt sich auch in den Empfehlungen der neuen Leitlinie der DGGG und DDG zum klinischen Management bei GDM nieder [20]. Einige werden kontrovers diskutiert, insbesondere die Empfehlungen zum Screening im 3. Trimenon, da sie vom geforderten Prozedere in den Mutterschafts-Richtlinien abweichen. Es bleibt zu hoffen, dass der Vorstoß der AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin der DGGG erfolgreich verlaufen wird, den G-BA zur Wiederaufnahme der Beratung über ein valides Screeningprozedere zu bewegen. Auch ein Screening auf unentdeckten Typ-2-Diabetes im 1. Trimenon bei Risikogruppen für Diabetes ist dringend gefordert angesichts unserer geänderten Bevölkerungsstruktur. Weiterhin sollte der Fokus bei der Betreuung von Schwangeren auf der Prämisse „so wenig Intervention wie möglich, beschränkt

auf ein entscheidungsrelevantes Minimum“ liegen. Das betrifft die Frequenz der Blutzuckerkontrollen, die Beurteilung der Blutzuckerwerte im Gesamtkontext und die strenge Indikation zur Insulintherapie. Eine Öffnung zur ergänzenden Anwendung von Metformin bei extrem hohem Insulinbedarf oder in Einzelfällen auch statt Insulin erscheint inzwischen gerechtfertigt zu sein auf der Basis vielfältiger Studien und Metaanalysen. Die Frage, wann und bei welcher Indikation eine Einleitung sinnvoll ist, ist weiterhin nicht allgemeingültig zu beantworten. Die Daten weisen jedoch darauf hin, dass eine Einleitung vor 39 Schwangerschaftswochen mit erheblichen neonatalen Problemen einhergeht und dass auch bei späterer Einleitung, zum Beispiel bei Makrosomie, die Balance zwischen neonatalem Benefit einerseits und Belastung der Frau und unserer klinischen Ressourcen andererseits eher kritisch zu sehen ist.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Melchior H, Kurch-Bek D, Mund D. The prevalence of gestational diabetes – a population-based analysis of a nationwide screening program. *Dtsch Arzteblatt Int* 2017; 114: 412–416
- [2] Prutsky GJ, Domecq JP, Sundaresh V et al. Screening for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4311–4318
- [3] Metzger BE, Dyer AR. Comment on d’Emden. Do the new threshold levels for the diagnosis of gestational diabetes mellitus correctly identify women at risk? *Diabetes Care* 2014; 37: 43–44
- [4] Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C et al. The sensitivity and specificity of the glucose challenge test in a universal two-step screening strategy for gestational diabetes mellitus using the 2013 WHO Health organisation criteria. *Diabetes Care* 2018; 41: e111–e112. doi:10.2337/dc18-0556
- [5] Farrar D, Duley L, Dowswell T et al. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (8): CD007122. doi:10.1002/14651858.CD007122.pub4
- [6] Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA et al. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (8): CD007222. doi:10.1002/14651858.CD007222.pub4
- [7] McIntyre HD, Jensen DM, Jensen RC et al. Gestational Diabetes Mellitus: Does One Size Fit All? A Challenge to Uniform Worldwide Diagnostic Thresholds. *Diabetes Care* 2018; 41: 1339–1342. doi:10.2337/dc17-2393
- [8] Zhu WW, Yang HX, Wei YM et al. Evaluation of the Value of Fasting Plasma Glucose in the First Prenatal Visit to Diagnose Gestational Diabetes Mellitus in China. *Diabetes Care* 2013; 36: 586–590
- [9] Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12 (S02): S94–S100
- [10] Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 115
- [11] Butalia S, Gutierrez L, Lodha A et al. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017; 34: 27–36
- [12] Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34: 2279–2284
- [13] Tertti K, Eskola E, Ronnema T et al. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr* 2015; 36: 752–757
- [14] Woudes TA, Battin M, Coat S et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; pii: fetalneonatal-2015-309602
- [15] Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: B2–B4
- [16] Rowan JA, Rush EC, Plank LD et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000456. doi:10.1136/bmjdr-2017-000456
- [17] Niu B, Lee VR, Cheng YW et al. What is the optimal gestational age for women with gestational diabetes type A1 to deliver? *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 418.e1–418.e6
- [18] Sutton AL, Mele L, Landon MB et al. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 244.e1–244.e7
- [19] Boulvain M, Senat MV, Perrotin F et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: A randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2600–2605
- [20] Schäfer-Graf U, Gembruch U, Hösl I et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-008.html>; Stand: 18.08.2018