

Kurzfassung

Fragestellung

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. Diese Glukosestoffwechselstörung kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten, die von einer gering eingeschränkten Glukosetoleranz bis zu einem manifesten Diabetes mellitus reichen.

Gestationsdiabetes wird von zahlreichen Fachgesellschaften als diagnose- und behandlungswürdige Störung angesehen, die durch ein allgemeines Screening gezielt identifiziert werden sollte. Ein möglicher Grund für ein Screening liegt in der Hoffnung, durch eine Diagnose und Intervention das Risiko von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen für Mutter und Kind zu verringern. Die Liste potenzieller mütterlicher Risiken und Komplikationen einer ausgeprägten Einschränkung der Glukosetoleranz umfasst zum Beispiel eine erhöhte Kaiserschnitttrate, Präeklampsie und Geburtsverletzungen. Die Liste kindlicher Risiken umfasst zum Beispiel Geburtstraumata, das akute Atemnotsyndrom und interventionsbedürftige metabolische Störungen.

Die beste Grundlage, um die Frage zu beantworten, ob ein Screening auf Gestationsdiabetes einen Nutzen hat, wären Studien, die an ausreichend großen Gruppen von Schwangeren die gesamte Screeningkette überprüfen. Dabei sollten auch die Schwangeren mit einbezogen werden, bei denen der Screeningtest einen „normalen“ Befund gebracht hat. Wenn angemessene Studien zur gesamten Screeningkette fehlen, kann auch eine hierarchische Bewertung der einzelnen Screeningbausteine „Diagnose“ und „Therapie“ sinnvoll sein.

Von diesen Vorüberlegungen ausgehend war das Hauptziel des vorliegenden Berichts 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 oralen Glukosetoleranztests (oGTT) und mütterlichen wie kindlichen Endpunkten und (4.) der Vergleichbarkeit der in den Studien zu diesen letzten beiden Teilzielen eingeschlossenen Frauen.

Methoden

Für die vorliegende Untersuchung wurde systematisch nach Studien für die Teilfragestellung gesucht (MEDLINE, EMBASE, Cochrane und weitere Datenbanken). Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und definierten Surrogatparametern wurden extrahiert und zusammenfassend bewertet.

Für Teilziel 1 „Screening“ kamen in erster Linie randomisierte kontrollierte Studien (RCT) an unselektierten Schwangeren infrage. Nicht-randomisierte kontrollierte Studien (nRCT) konnten herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) adäquat adressiert wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Nebenbedingungen vorlagen. Für Teilziel 2 „Therapie“ galten dieselben Vorgaben zu Studientypen. Studien sollten auf Schwangere zielen, bei denen in einem Screeningsetting eine Einschränkung der Glukosetoleranz diagnostiziert wurde. Für Teilziel 3 „Zusammenhang“ kamen in erster Linie prospektive Kohortenstudien an Schwangeren ohne bekannten Diabetes mellitus infrage, in denen die Ergebnisse des oGTT im Verlauf der Schwangerschaft verblindet blieben.

Für diese Untersuchung wurden insbesondere folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten. Mütterliche Ergebnisse: Mortalität, Art der Geburt, Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie), Präeklampsie / Eklampsie. Kindliche Ergebnisse: perinatale und neonatale Mortalität, Geburtstraumata, diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, Aufnahme auf eine Intensivstation, unerwünschte Ereignisse. Makrosomie / Geburtsgewicht war kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein Surrogatparameter unklarer Validität.

Ergebnisse

Die Kernfrage dieses Berichtes konnte nicht beantwortet werden. In Teilziel 1 „Screening“ konnten keine Studien gefunden werden, in denen ein Screening auf Gestationsdiabetes mit keinem Screening verglichen wurde. Es wurden zwar 2 nRCT identifiziert, in denen jeweils 2 Screeningstrategien miteinander verglichen wurden, allerdings gab es für keine der in den Studien eingesetzten Screeningstrategien einen Beleg, dass sie gegenüber einem Verzicht auf Screening einen Nutzen aufwies. Beide Studien hatten aufgrund ihrer Charakteristika in Design und Auswertung ein hohes Verzerrungspotenzial, sodass die Frage nach einem Effekt einer der Screeningstrategien auf ihrer Basis nicht mit ausreichender Ergebnissicherheit beantwortet werden konnte. Die Gesamtbewertung für Teilziel 1 lautete deshalb, dass für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes vorlag. Alle weiteren Ergebnisse dieses Berichts müssen unter diesem Vorbehalt gesehen werden.

Zur Bewertung des Nutzens von Therapien (Teilziel 2) wurden insgesamt 25 Studien (17 RCT, 8 nRCT) in 2 Gruppen ausgewertet. Ein RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (Crowther 2005) berichtete über eine Reduktion perinataler Komplikationen durch eine GDM-spezifische Therapie. Diese Ergebnisse wurden als Hinweis auf einen Nutzen bewertet. Die Größe des Nutzens blieb jedoch unklar. Für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie lag ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Schäden durch eine GDM-spezifische Therapie wurden in den Studien nicht explizit untersucht und infolgedessen auch nicht berichtet.

Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen eines oralen Glukosetoleranztests und mütterlichen oder kindlichen Endpunkten (Teilziel 3) wurden 3 Kohortenstudien eingeschlossen. In 2 der 3 Studien, die für dieses Teilziel eingeschlossen werden konnten und ein niedriges Verzerrungspotenzial aufwiesen, wurde der natürliche Zusammenhang zwischen den Ergebnissen eines oGTT in einem Screeningsetting bei Schwangeren und dem mütterlichen und kindlichen Outcome ausführlich beschrieben. Steigende Blutglukosewerte im oGTT waren 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 LGA und Frühgeburtlichkeit.

Teilziel 4 „Übertragbarkeit“: Die zu den Teilzielen 2 und 3 identifizierten Studien erfüllten nicht die grundlegenden Voraussetzungen, die für eine Übertragung der Ergebnisse gegeben sein sollten. Es blieb somit unklar, ob sich die in Teilziel 2 „Therapie“ gefundenen Effekte auf andere Populationen übertragen lassen. Das bedeutet, dass der Nutzen einer Therapie nur für eine Population angenommen werden kann, die durch die in Teilziel 2 beschriebene Kombination aus Screeningstrategie (Kombination GCT / oGTT) und Ein- und Ausschlusskriterien definiert ist.

Auch wenn ein Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie vorliegt, ergibt sich daraus nicht zwangsläufig auch ein Hinweis auf einen Nutzen durch ein Screening. Als Aspekte eines potenziellen Schadens wurden betrachtet: Aufwand für den Test, unerwünschte Ereignisse des oGTT, nachteilige psychologische Effekte, falsch-negative Testergebnisse und Effekte durch Risikokompensation. 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.

Eine direkte Aussage über Nutzen und Schäden des Screenings war nicht möglich. Es wurde aber ein Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie hinsichtlich der Reduktion perinataler Komplikationen gefunden. Indirekt wurde daraus ein Hinweis abgeleitet, dass ein Screening auf Gestationsdiabetes zu einer Reduktion von perinatalen Komplikationen führt. Diese Ableitung basiert auf der Annahme, dass ein Screening eine Population identifiziert, wie sie in den maßgeblichen Therapiestudien eingeschlossen wurde.

Fazit

Es liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Gestationsdiabetes-spezifischen Therapie vor. Es existieren keine direkten Belege für oder Hinweise auf einen Nutzen oder einen Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes, da keine geeigneten Screeningstudien identifiziert wurden. Trotzdem kann indirekt ein Hinweis darauf abgeleitet werden, dass ein Screening auf Gestationsdiabetes zu einer Reduktion von perinatalen Komplikationen führt.

Schlagwörter: eingeschränkte Glukosetoleranz, Schwangerschaftsdiabetes, Gestationsdiabetes, Screening, gestational diabetes, IGT, GIGT, oGTT, Glukosebelastungstest, Glukosetoleranztest, systematisches Review