

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 58

Screening auf Gestationsdiabetes

Abschlussbericht

Auftrag S07-01
Version 1.1
Stand: 25.08.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit des Screenings auf Gestationsdiabetes

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.05.2007

Interne Auftragsnummer:

S07-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, die an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt waren:

Dr. Andrea Siebenhofer
Dr. Karl Horvath
Dr. Klaus Jeitler
Eva Matyas
Nicole Pignitter
EbM Review Center, Medizinische Universität Graz

Prof. Martin Häusler
Universitätsfrauenklinik, Medizinische Universität Graz

Externes Review des Vorberichts:

Prof. Dr. Hans-Joachim Trampisch
Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie Ruhr-Universität Bochum

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xviii
Abkürzungsverzeichnis	xx
1 Hintergrund	1
1.1 Definition der Diagnose „Gestationsdiabetes“	1
1.2 Bedeutung der Diagnose „Gestationsdiabetes“	1
1.3 Häufigkeit der Diagnose „Gestationsdiabetes“	3
1.4 Screeningempfehlungen von Fachgesellschaften und Organisationen	5
1.5 Für das Screening und die Diagnose verwendete Tests und Grenzwerte	7
1.6 Konsequenzen eines Screenings auf Gestationsdiabetes für Schwangere	9
2 Ziele der Untersuchung	11
2.1 Teilziel 1 „Screening“	14
2.2 Teilziel 2 „Therapie“	14
2.3 Teilziel 3 „Zusammenhang“	15
2.4 Teilziel 4 „Übertragbarkeit“	15
3 Projektablauf	16
3.1 Verlauf des Projekts	16
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	16
4 Methoden	18
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	18
4.1.1 Population.....	18
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	18
4.1.3 Zielgrößen	19
4.1.4 Surrogatparameter	20
4.1.5 Studientypen.....	21
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	22

4.2	Informationsbeschaffung	23
4.2.1	Literaturrecherche	23
4.2.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	25
4.2.3	Identifizierung relevanter Studien	25
4.2.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	25
4.2.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	26
4.3	Informationsbewertung	26
4.4	Informationssynthese und -analyse	27
4.4.1	Charakterisierung der Studien	27
4.4.2	Meta-Analyse	28
4.4.3	Sensitivitätsanalyse	28
4.4.4	Subgruppenanalyse.....	28
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	29
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	29
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	29
5	Ergebnisse	30
5.1	Teilziel 1 „Screening“	30
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	30
5.1.2	Resultierender Studienpool	32
5.1.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	32
5.1.3.1	Vergleiche „Screening gegen kein Screening“	32
5.1.3.2	Vergleiche verschiedener Screeningstrategien.....	32
5.1.3.3	Studiendesign und Studienpopulationen	33
5.1.4	Verzerrungspotenzial der Studien zu Teilziel 1 „Screening“.....	38
5.1.5	Ergebnisse zu patientenrelevanten Therapiezielen	41
5.1.5.1	Unerwünschte Ereignisse	42
5.1.6	Teilziel 1 „Screening“: Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	42
5.2	Teilziel 2 „Therapie“	44
5.2.1	Ergebnis der Literaturrecherche	44
5.2.1.1	Kriterien für die Zusammenfassung der Studien zu inhaltlichen Gruppen.....	46
5.2.2	Studienpool A: Vergleich „GDM-Therapie gegen keine GDM-Therapie“	46
5.2.2.1	Resultierender Studienpool	46
5.2.2.2	Studienpool A: Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen randomisierten Studien.....	47

5.2.2.3	Studienpool A: Verzerrungspotenzial der Studien.....	54
5.2.2.4	Studienpool A: Ergebnisse der randomisierten Studien zu patientenrelevanten Therapiezielen.....	57
5.2.2.5	Crowther 2005: Bewertung des kombinierten Endpunkts „ernste perinatale Komplikationen“	72
5.2.2.6	Studienpool A: nicht-randomisierte Studien	77
5.2.2.7	Studienpool A: Zusammenfassung der Ergebnisse	78
5.2.3	Studienpool B: Vergleich unterschiedlich intensiver Therapien.....	81
5.2.3.1	Resultierender Studienpool	81
5.2.3.2	Studienpool B: Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen randomisierten Studien.....	83
5.2.3.3	Studiendesign und Studienpopulation	83
5.2.3.4	Studienpool B: Verzerrungspotenzial der Studien	103
5.2.3.5	Studienpool B: Ergebnisse der RCTs zu den patientenrelevanten Endpunkten.....	108
5.2.3.6	Studienpool B: nicht-randomisierte Studien	137
5.2.3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studienpool B.....	140
5.2.4	Zusammenfassung zu Teilziel 2 „Therapie“	143
5.3	Teilziel 3 „Zusammenhang“	145
5.3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	145
5.3.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	145
5.3.2	Resultierender Studienpool	147
5.3.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	147
5.3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	147
5.3.3.2	Verzerrungspotenzial der Studien zu Teilziel 3 „Zusammenhang“	154
5.3.4	Teilziel 3 „Zusammenhang“: Ergebnisse der Studien.....	156
5.3.4.1	Athukorala 2007	156
5.3.4.2	Athukorala 2007: Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation ..	156
5.3.5	HAPO 2008	157
5.3.5.1	Mortalität.....	159
5.3.5.2	Art der Geburt	159
5.3.5.3	Andere Geburtsinterventionen	161
5.3.5.4	Geburtsverletzungen.....	161
5.3.5.5	Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen).....	161
5.3.5.6	Präeklampsie / Eklampsie	162

5.3.5.7	Dauer des stationären Aufenthalts.....	163
5.3.5.8	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)	163
5.3.5.9	Psychologische Ergebnisse (zum Beispiel postnatale Depression, Angst)	163
5.3.5.10	Perinatale und neonatale Mortalität.....	163
5.3.5.11	Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)	164
5.3.5.12	Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms)	164
5.3.5.13	Dauer des stationären Aufenthalts.....	166
5.3.5.14	Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation	166
5.3.5.15	Unerwünschte Ereignisse der Tests.....	167
5.3.5.16	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	167
5.3.5.17	Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA / SGA.....	167
5.3.5.18	Schwangerschaftsbedingte Hypertonie	169
5.3.5.19	Spätere Diagnose eines Diabetes mellitus.....	169
5.3.5.20	Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und zur Frühgeburtlichkeit	169
5.3.5.21	Apgar-Wert:	169
5.3.5.22	Spätere Entwicklung von Übergewicht.....	169
5.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation:	170
5.3.7	Toronto 1998	173
5.3.7.1	Mortalität.....	175
5.3.7.2	Art der Geburt	175
5.3.7.3	Andere Geburtsinterventionen	176
5.3.7.4	Geburtsverletzungen.....	176
5.3.7.5	Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen).....	176
5.3.7.6	Präeklampsie / Eklampsie	177
5.3.7.7	Dauer des stationären Aufenthalts.....	178
5.3.7.8	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)	179
5.3.7.9	Psychologische Ergebnisse (zum Beispiel postnatale Depression, Angst).....	179

5.3.7.10	Perinatale und neonatale Mortalität.....	179
5.3.7.11	Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)	179
5.3.7.12	Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms) inkl. Aufnahme auf eine Intensivstation und Dauer des stationären Aufenthalts	180
5.3.7.13	Dauer des stationären Aufenthalts.....	182
5.3.7.14	Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation	183
5.3.7.15	Unerwünschte Ereignisse der Tests (zum Beispiel Erbrechen)	183
5.3.7.16	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	183
5.3.7.17	Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA	183
5.3.7.18	Apgar-Wert.....	185
5.3.7.19	Schwangerschaftsbedingte Hypertonie	185
5.3.7.20	Spätere Diagnose eines Diabetes mellitus.....	185
5.3.7.21	Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und Frühgeburtslichkeit.....	185
5.3.7.22	Spätere Entwicklung von Übergewicht.....	185
5.3.8	Toronto 1998: Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation	186
5.3.9	Teilziel 3 „Zusammenhang“: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	190
5.4	Teilziel 4 „Übertragbarkeit“	191
5.5	Bewertung des Screenings auf der Basis der Ergebnisse der Teilziele 1 bis 4.....	198
6	Diskussion	210
7	Fazit	247
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	248
8.1	Teilziel 1 „Screening“.....	248
8.2	Teilziel 2 „Therapie“	248
8.2.1	Studienpool A: Vergleich „Therapie gegen keine Therapie“	248
8.2.2	Studienpool B: „Vergleich unterschiedlich intensiver Therapien“	249
8.3	Teilziel 3 „Zusammenhang“	252
9	Literatur.....	254
Anhang A: Suchstrategien.....		265
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		298

Anhang C: Teilziel 2 „Therapie“ – Dokumentation der nicht-randomisierten Studien.....	308
Anhang D: Dokumentation der Autorenanfragen	320
Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers	323

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte Daten der 2006 in Deutschland geborenen Kinder [1].....	4
Tabelle 2: Ausgewählte Daten der Mütter der 2006 in Deutschland geborenen Kinder [1]	5
Tabelle 3: Beispiele für Grenzwerte und Diagnosekriterien internationaler Organisationen für die Diagnose des Gestationsdiabetes und der eingeschränkten Glukosetoleranz in der Schwangerschaft	8
Tabelle 4: Kriterien des UK National Screening Committee zur Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningprogramms ([49], eigene Übersetzung).....	11
Tabelle 5: Einschlusskriterien Teilziel 1 (S=Screening).....	22
Tabelle 6: Einschlusskriterien Teilziel 2 (T=Therapie)	22
Tabelle 7: Einschlusskriterien Teilziel 3 (Z=Zusammenhang).....	22
Tabelle 8: Ausschlusskriterien (alle Teilziele betreffend)	23
Tabelle 9: Quellen der Information.....	23
Tabelle 10: Weitere Quellen der Information	24
Tabelle 11: Teilziel 1 „Screening“ – Ergebnisse der Literaturbeschaffung.....	32
Tabelle 12: Teilziel 1 „Screening“ – Übersicht über die eingeschlossenen Studien	35
Tabelle 13: Teilziel 1 „Screening“ – Basischarakteristika der Studienpopulationen.....	36
Tabelle 14: Teilziel 1 „Screening“ – Beschreibung der Screeningstrategien und der Interventionen.....	37
Tabelle 15: Teilziel 1 „Screening“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien	40
Tabelle 16: Studienpool A – Ergebnisse der Literaturbeschaffung	47
Tabelle 17: Studienpool A – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien.....	50
Tabelle 18: Studienpool A – Basischarakteristika der Studienpopulationen	51
Tabelle 19: Studienpool A – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien.....	52
Tabelle 20: Studienpool A – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien	55
Tabelle 21: Studienpool A – Kaiserschnittraten	58
Tabelle 22: Studienpool A – perinatale und neonatale Mortalität	62

Tabelle 23: Studienpool A – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, inklusive assoziierter Laborparameter.....	64
Tabelle 24: Studienpool A – Geburtsgewicht und verwandte Endpunkte	67
Tabelle 25: Studienpool A – Apgar-Werte	68
Tabelle 26: Crowther 2005 – Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nach Aufnahme in die Studie (nur Einlingsschwangerschaften)	69
Tabelle 27: Studienpool A – Ergebnisse zu Laborparametern.....	71
Tabelle 28: Studienpool A – Gestationsalter bei Geburt und Frühgeburtenrate	72
Tabelle 29: Crowther 2005 – Ergebnisse des kombinierten Endpunkts „ernste perinatale Komplikationen“	73
Tabelle 30: Crowther 2005 – Sensitivitätsanalyse eines kombinierten Endpunkts ohne Schulterdystokie	76
Tabelle 31: Studienpool B – Ergebnisse der Literaturbeschaffung.....	81
Tabelle 32: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien.....	87
Tabelle 33: Studienpool B – Basischarakteristika der Studienpopulationen	91
Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien.....	94
Tabelle 35: Studienpool B – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien	104
Tabelle 36: Studienpool B – Kaiserschnitte, spontan vaginale Geburt, assistierte Geburt (Vakuum oder Forceps).....	110
Tabelle 37: Studienpool B – Schulterdystokie.....	113
Tabelle 38: Studienpool B – Präeklampsie	115
Tabelle 39: Studienpool B – kindliche Mortalität.....	118
Tabelle 40: Studienpool B – Geburtstraumata	120
Tabelle 41: Studienpool B – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen	122
Tabelle 42: Elnour 2008 – Zusammenfassung der SF36-Ergebnisse	125
Tabelle 43: Studienpool B – Angaben zum Geburtsgewicht und zu verwandten Endpunkten.....	129
Tabelle 44: Studienpool B – Apgar-Wert	131
Tabelle 45: Studienpool B – Angaben zu Laborwerten und zum Atemnotsyndrom	133

Tabelle 46: Studienpool B – Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit	136
Tabelle 47: Studienpool B – Vergleich der Effekte Schulterdystokie / LGA	143
Tabelle 48: Teilziel 3 – Ergebnisse der Literaturbeschaffung	147
Tabelle 49: Teilziel 3 – Übersicht über die eingeschlossenen Studien	150
Tabelle 50: Teilziel 3 – Basischarakteristika der Studienpopulationen	151
Tabelle 51: Teilziel 3 – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen	152
Tabelle 52: Teilziel 3 – Einstufung des Verzerrungspotenzials	155
Tabelle 53: HAPO 2008 – Anzahl der Frauen in den BG-Kategorien	158
Tabelle 54: HAPO 2008 – BG kategoriell / Erstkaiserschnitt	160
Tabelle 55: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Erstkaiserschnitt	161
Tabelle 56: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Schulterdystokie und / oder kindliches Geburtstrauma	161
Tabelle 57: HAPO 2008 – Vierfeldertafel zum Zusammenhang zwischen Schulterdystokie und kindlichen Geburtstraumata	162
Tabelle 58: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Präeklampsie	163
Tabelle 59: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / perinatale Todesfälle	163
Tabelle 60: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / klinische Hyperbilirubinämie	164
Tabelle 61: HAPO 2008 – BG kategoriell / neonatale Hypoglykämie	165
Tabelle 62: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / neonatale Hypoglykämie	166
Tabelle 63: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation	167
Tabelle 64: HAPO 2008 – BG kategoriell / Large-for-Gestational-Age (LGA)	168
Tabelle 65: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / LGA	169
Tabelle 66: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Frühgeburten	169
Tabelle 67: HAPO 2008 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten in den kontinuierlichen Analysen (Modell 2) ...	170
Tabelle 68: HAPO 2008 – Streubreite zwischen den Zentren für ausgewählte Endpunkte ..	173
Tabelle 69: Toronto 1998 – BG kontinuierlich / Kaiserschnitttrisiko	175
Tabelle 70: Toronto 1998 – BG kategoriell / Kaiserschnitttrisiko	176
Tabelle 71: Toronto 1998 – BG kategoriell / Präeklampsie	177
Tabelle 72: Toronto 1998 – BG kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Mutter) ...	178

Tabelle 73: Toronto 1998 – BG kategoriell / Geburtstraumata	180
Tabelle 74: Toronto 1998 – BG kategoriell / Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie.....	181
Tabelle 75: Toronto 1998 – BG: kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Kind).....	182
Tabelle 76: Toronto 1998 – BG kontinuierlich, multivariat / Makrosomie (> 4000 g).....	184
Tabelle 77: Toronto 1998 – BG kategoriell / Makrosomie (> 4000 g).....	184
Tabelle 78: Toronto 1998 – Kategorien metabolischer Störung / Makrosomie, Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt, Präeklampsie, Kaiserschnitt	186
Tabelle 79: Toronto 1998 – Testergebnis als Variable / Kaiserschnitte (multivariate Analyse).....	186
Tabelle 80: Toronto 1998 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten	189
Tabelle 81: Vergleich ausgewählter Kriterien aus HAPO 2008, Toronto 1998 und Crowther 2005.	192
Tabelle 82: Vergleich der Endpunkt-Definitionen zwischen HAPO 2008 und Crowther 2005	194
Tabelle 83: Vergleich der Folgen von GDM laut deutscher Leitlinie [2] mit den Ergebnissen aus HAPO 2008	214
Tabelle 84: Landon 2009 – Übersicht über die Studie.....	217
Tabelle 85: Landon 2009 – Basischarakteristika der Studienpopulation.....	218
Tabelle 86: Landon 2009 – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien.....	218
Tabelle 87: Landon 2009 – Kaiserschnitte.....	219
Tabelle 88: Landon 2009 – Schulterdystokie.....	220
Tabelle 89: Landon 2009 – perinatale und neonatale Mortalität	221
Tabelle 90: Landon 2009 – Geburtstraumata.....	222
Tabelle 91: Landon 2009 – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (aus Abbildung geschätzt)	223
Tabelle 92: Landon 2009 – Geburtsgewicht und verwandte Endpunkte	223
Tabelle 93: HAPO 2008 – Modellrechnung 1 für Grenzwerte eines Screenings auf Gestationsdiabetes	236
Tabelle 94: HAPO 2008 – Vierfeldertafel GDM-Diagnose / LGA zu Vorschlag 1	236

Tabelle 95: HAPO 2008 – Vorschlag 2 für Grenzwerte eines Screenings auf Gestationsdiabetes	237
Tabelle 96: HAPO 2008 – Vierfeldertafel GDM-Diagnose / LGA zu Vorschlag 2	238
Tabelle 97: Toronto 1998 – Testcharakteristika verschiedener GCT-Schwellenwerte bezüglich einer GDM-Diagnose nach NDDG.....	240
Tabelle 98: Toronto 1998 – Testcharakteristika verschiedener GCT-Schwellenwerte bezüglich einer GDM-Diagnose nach ADA.....	240
Tabelle 99: Studienpool A – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien.....	308
Tabelle 100: Studienpool A – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierten Studien.....	309
Tabelle 101: Studienpool A – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien der nicht-randomisierten Studien.....	310
Tabelle 102: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien.....	311
Tabelle 103: Studienpool B – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierten Studien.....	313
Tabelle 104: Studienpool B – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen der nicht-randomisierten Studien	316
Tabelle 105: Definition der mütterlichen Endpunkte in Elnour 2008.....	321
Tabelle 106: Definition der kindlichen Endpunkte in Elnour 2008	322

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Teilziel 1 „Screening“ – Ergebnisse der Literaturrecherche.....	31
Abbildung 2: Teilziel 2 „Therapie“ – Ergebnisse der Literaturrecherche	45
Abbildung 3: Studienpool A – Meta-Analyse Anteil der Geburten mit Kaiserschnitt	57
Abbildung 4: Studienpool A – Forest-Plot perinatale und neonatale Mortalität.....	61
Abbildung 5: Studienpool A – Meta-Analyse Aufnahme auf eine Intensivstation.....	64
Abbildung 6: Studienpool A – Meta-Analyse Makrosomie.....	66
Abbildung 7: Studienpool A – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age	66
Abbildung 8: Studienpool A – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age	67
Abbildung 9: Studienpool B – Meta-Analyse Kaiserschnitte	109
Abbildung 10: Studienpool B – Meta-Analyse Schulterdystokie	112
Abbildung 11: Studienpool B – Meta-Analyse Präeklampsie	114
Abbildung 12: Studienpool B – Meta-Analyse Präeklampsie ohne Rae 2000	114
Abbildung 13: Studienpool B – Meta-Analyse perinatale und neonatale Mortalität.....	118
Abbildung 14: Studienpool B – Meta-Analyse Geburtstraumata	119
Abbildung 15: Studienpool B – Meta-Analyse klinische Hyperbilirubinämie	121
Abbildung 16: Studienpool B – Meta-Analyse Aufnahme auf Intensivstation	122
Abbildung 17: Studienpool B – Meta-Analyse Makrosomie.....	127
Abbildung 18: Studienpool B – Meta-Analyse Makrosomie ohne Rey 1997 (Auswertung < 140 mg/dl)	127
Abbildung 19: Studienpool B – Forest-Plot Large-for-Gestational-Age.....	128
Abbildung 20: Studienpool B – Forest-Plot Large-for-Gestational-Age ohne Rey 1997 < 140	128
Abbildung 21: Studienpool B – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age	129
Abbildung 22: Studienpool B – Forest-Plot LGA.....	142
Abbildung 23: Studienpool B – Forest-Plot LGA ohne Rey 1997 < 140	142
Abbildung 24: Teilziel 3 „Zusammenhang“ – Ergebnisse der Literaturrecherche	146
Abbildung 25: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse der Kaiserschnittraten....	219
Abbildung 26: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse der Schulterdystokien....	220
Abbildung 27: Studienpool A plus Landon 2009 – Forest-Plot perinatale und neonatale Mortalität	221

Abbildung 28: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse der Geburtstraumata 222

Abbildung 29: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse Makrosomie..... 224

Abbildung 30: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse Large-for-Gestational-
Age 224

Abbildung 31: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse Small-for-Gestational-
Age 224

Abbildung 32: ROC-Kurve verschiedener Grenzwerte (mg/dl) eines 1-h-50-g-GCT in
Hinblick auf eine GDM-Diagnose nach NDDG- oder ADA-Kriterien..... 241

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AGMFM	Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin
BG	Blutglukosekonzentration
BIOSIS	BIOSIS Previews
BMI	Body Mass Index
BQS	BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH
CDA	Canadian Diabetes Association
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDM	Gestationsdiabetes
GCT	Glukose-Challenge-Test
GIGT	Gestational Impaired Glucose Tolerance
HTA	Health Technology Assessment
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
IG	Interventionsgruppe
IGT	Impaired Glucose Tolerance, eingeschränkte Glukosetoleranz
IQR	Inter Quartil Range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	keine Angabe
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LGA	Large-for-Gestational-Age
MDI	Multiple Daily Injections
NDDG	National Diabetes Data Group
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
nRCT	Non-randomised Controlled Trials
ns	nicht signifikant

Abkürzung	Bedeutung
NüBG	Nüchtern-Blutglukose-Konzentration
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
RCT	Randomised Controlled Trial
RF	Risikofaktor
SGA	Small-for-Gestational-Age
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SSW	Schwangerschaftswoche
STARD	Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomised Designs
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 10.05.2007 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit des Screenings auf Gestationsdiabetes zu beauftragen [1].

1.1 Definition der Diagnose „Gestationsdiabetes“

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 [2,3]. Diese Glukosestoffwechselstörung kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten, die von einer gering eingeschränkten Glukosetoleranz bis zu einem manifesten Diabetes mellitus reichen.

1.2 Bedeutung der Diagnose „Gestationsdiabetes“

Gestationsdiabetes wird von zahlreichen Fachgesellschaften aus 2 Gründen als diagnose- und behandlungswürdige Störung angesehen, die durch ein allgemeines Screening gezielt identifiziert werden sollte [2,4].

Mit „Gestationsdiabetes“ assoziierte Schwangerschafts- und Geburtsrisiken

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. Für Frauen mit einem vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mellitus ist ein erhöhtes Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen einschließlich Fehlbildungen belegt [5]. Diese Risiken können durch gezielte Betreuung vor und während der Schwangerschaft verringert werden [5,6].

Die Frage, ob und welche Risiken für Mutter und Kind kausal auf eine in der Schwangerschaft diagnostizierte eingeschränkte Glukosetoleranz unterhalb der Schwelle eines manifesten Diabetes mellitus zurückzuführen sind, wird bereits länger diskutiert [7-9]. Aufschluss gibt insbesondere die Hyperglycemia-and-Adverse-Pregnancy-Outcome (HAPO)-Studie [10], die in diesem Bericht untersucht wird.

Die Liste potenzieller mütterlicher Risiken und Komplikationen einer ausgeprägten Einschränkung der Glukosetoleranz umfasst zum Beispiel eine erhöhte Kaiserschnitttrate, Präeklampsie und Geburtsverletzungen [7,8]. Die Liste kindlicher Risiken umfasst zum Beispiel perinatale Mortalität, Geburtstraumata, das akute Atemnotsyndrom und interventionsbedürftige metabolische Störungen [7,8]. Diese Endpunkte lassen sich relativ problemlos in Studien erfassen.

Als weiteres herausragendes Risiko eines Gestationsdiabetes wird oft die Makrosomie des Kindes angeführt [4,7]. Für die Definition einer Makrosomie werden unterschiedliche Grenzwerte verwendet, die großen Einfluss auf die Häufigkeit der Makrosomie haben: Bei einer Definition „Geburtsgewicht über 4000 g“ würden 10,4 % der in Deutschland im Jahr 2006 geborenen Kinder als makrosom eingestuft, bei einer Definition „Geburtsgewicht über 4500 g“ wären es 1,4 % (Tabelle 1). Mütter mit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ gebären je nach Definition etwa zwei- bis viermal häufiger ein Kind mit Makrosomie [8].

Bezogen auf alle in Deutschland geborenen Kinder ist nach den vorliegenden Studien aber davon auszugehen, dass nur bei einer Minderheit (< 10 %) der Kinder mit hohem Geburtsgewicht ein Gestationsdiabetes der Mutter vorlag [7,11,12]. Bevölkerungsbezogen ist zum Beispiel mütterliche Adipositas vor der Schwangerschaft ein wesentlich bedeutsamerer Faktor für Makrosomie als die Diagnose „Gestationsdiabetes“ [7,11,13].

Die Makrosomie wird als wichtiger Risikofaktor für eine Schulterdystokie beschrieben [14,15]. Als Schulterdystokie wird ein Stillstand der Geburt bezeichnet, wenn nach Austritt des Kopfes die Stellung oder Breite der Schultern die spontane Fortsetzung der Geburt aufhält. Diese Verzögerung schafft eine kritische Situation, weil das Kind innerhalb weniger Minuten in einen Sauerstoffmangel geraten kann (Asphyxie), der zu einer Gehirnschädigung oder zum Tod führen kann. Weitere Risiken für das Kind liegen zum Beispiel in Verletzungen des Brachialplexus und Knochenbrüchen [16]. Eine Schulterdystokie zwingt die Geburtshelfer zu schnellem Handeln und eventuell zu Interventionen, die Mutter und Kind verletzen können. Zu den Risiken für die Mutter zählen zum Beispiel Rissverletzungen der Scheide und des Muttermundes sowie postpartale Blutungen. In den meisten Fällen wird eine Schulterdystokie ohne bleibende physische Folgen für Mutter und Kind überwunden [16]. Aber auch ohne physischen Schaden kann eine Schulterdystokie die Mutter psychisch traumatisieren [16].

In Studien liegt die Häufigkeit einer Schulterdystokie zwischen 2 von 1000 und 30 von 1000 Geburten [17]. Auch wenn Makrosomie ein Risikofaktor ist, treten 40 bis 60 % der Fälle von Schulterdystokie bei Kindern ohne erhöhtes Geburtsgewicht auf [17]. In der BQS-Bundesauswertung „Geburtshilfe“ [18], in der 99,3 % der deutschen Geburten erfasst sind, wurde im Jahr 2006 bei etwa 3 von 1000 Geburten eine Schulterdystokie registriert (Tabelle 2). Zu Frauen mit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ gibt es nur wenige Untersuchungen; diese beschreiben ein erhöhtes Schulterdystokierisiko [17]. Problematisch ist allerdings, dass international keine einheitliche Definition verwendet wird, ab wann die Verzögerung zwischen der Geburt des Kopfes und des Körpers als Schulterdystokie bezeichnet werden muss; oft bleiben die Festlegung und die Abgrenzung von einer erschwerten Schulterentwicklung dem subjektiven Urteil der Geburtshelfer überlassen [17]. Es gibt keine verlässliche Methode, eine Schulterdystokie vorherzusagen [17].

Mit „Gestationsdiabetes“ assoziierte langfristige Risiken

Ein weiterer möglicher Grund für ein Screening und eine Intervention basiert auf der Beobachtung, dass bei Frauen, die in der Schwangerschaft eine ausgeprägte Glukosetoleranzstörung entwickeln, in den folgenden Jahren häufig die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gestellt wird [19,20]. Die Diagnose „Gestationsdiabetes“ könnte deshalb für Frauen ein geeigneter Anlass sein, präventive Maßnahmen zur Vorbeugung von Typ-2-Diabetes zu ergreifen [21]. Dazu wären 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 [8].

Ebenfalls auf der Grundlage epidemiologischer Studien basieren Hypothesen, dass die Diagnose eines Gestationsdiabetes 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 [2,4,8,22,23].

1.3 Häufigkeit der Diagnose „Gestationsdiabetes“

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 % [2,7]. Schätzungen aus den USA gehen von einer Prävalenz von 2 bis 5 % aus [8]. Nach den Daten der Bundesauswertung „Geburtshilfe“ der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) [18] wiesen im Jahr 2006 etwa 0,8 % der Mütter Diabetes mellitus und etwa 2,4 % einen Gestationsdiabetes als Risiko auf (siehe Tabelle 2).

Allerdings enthält die BQS-Auswertung keine Angaben, auf welchen Tests und diagnostischen Kriterien diese Diagnosen beruhen. Nach der aktuellen Mutterschaftsrichtlinie soll bei Schwangeren alle 4 Wochen eine Harnzuckerbestimmung stattfinden [24]. Deutsche Fachgesellschaften empfehlen zwar ein darüber hinausgehendes Screening bei jeder Schwangeren (siehe Abschnitt 1.4), Befragungen deuten aber an, dass diese Empfehlung in Deutschland nicht breit umgesetzt wird [25].

Weitere deutsche Quellen berichten von einer Prävalenz des Gestationsdiabetes von > 8 %. In der Studie von Bühling et al. [26] fand das Screening erst relativ spät ab der 35. SSW statt, als Vortest wurde ein oraler 50-g-Glukose-Challenge-Test (50-g-GCT) eingesetzt, bei auffälligem Wert erfolgte dann ein 75-g-oGTT, der allerdings nach Kriterien für einen 100-g-oGTT (O’Sullivan [27]) ausgewertet wurde. Wegen dieser Besonderheiten kann die internationale Vergleichbarkeit infrage gestellt werden.

Kleinwechter berichtet auf der Basis des Pilotprojekts Schleswig-Holstein [28] von einer Prävalenz des Gestationsdiabetes von 13,6 %. Als Test wurde bei 1608 Schwangeren in der 24. bis 28. SSW ein 75-g-oGTT verwendet. Die Diagnosestellung „Gestationsdiabetes“ erfolgte dann, wenn der Blutzuckerspiegel der Schwangeren eine Stunde nach der Glukosebelastung bei über 160 mg/dl lag. Diese Festlegung ist unüblich. Sie lässt im Vergleich zu anderen Definitionen (siehe Tabelle 3) eine höhere Prävalenz erwarten, weil (a) der von Kleinwechter verwendete Einstunden-Blutzuckergrenzwert relativ niedrig liegt und (b) bereits die Überschreitung eines einzigen Wertes für die Diagnose „Gestationsdiabetes“ ausreichte, während bei allen anderen in Tabelle 3 zitierten internationalen Definitionen 2 Werte überschritten sein müssen. Aus der Studie kann deshalb nicht geschlossen werden, dass die Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz in der Schwangerschaft in Deutschland höher liegt als in anderen Ländern.

Die BQS-Bundesauswertung 2006 „Geburtshilfe“ [18] enthält auch Angaben zu einigen der Risiken und Komplikationen, die mit Gestationsdiabetes assoziiert sind, wenn auch ohne eine Zuordnung zu Risikogruppen wie zum Beispiel Frauen mit Gestationsdiabetes. Tabelle 1 und Tabelle 2 fassen ausgewählte Angaben zu Kindern und Müttern zusammen.

Tabelle 1: Ausgewählte Daten der 2006 in Deutschland geborenen Kinder [1]

Gruppe	Anzahl	Prozent
Alle Kinder	658 145	100,00
weiblich	319 737	48,58
Mehrlinge	21 347	3,24
Mortalität		
Totgeborene	2110	0,32
Tod innerhalb der ersten 7 Tage	880	0,13
Geburtsgewicht		
Kinder 4000 g bis unter 4500 g	59 170	8,99
Kinder 4500 g und darüber	9061	1,38
Fehlbildungen		
mindestens eine gesicherte Fehlbildung	1874	0,29
Fehlbildung vermutet, nicht gesichert	1296	0,20

Tabelle 2: Ausgewählte Daten der Mütter der 2006 in Deutschland geborenen Kinder [1]

Gruppe	Anzahl	Prozent
Alle Mütter	647 392	100,00
Schwangere unter 30 Jahren	303 253	46,84
Risiken		
Tod der Mutter im Zusammenhang mit der Geburt	19	0,003 ^a
Schwangere mit Risiken	455 612	70,38
Diabetes mellitus	4921	0,76
Gestationsdiabetes ^b	15 317	2,37
Hypertonie	11 293	1,74
Gestose / Eklampsie	6513	1,00
Art der Entbindung		
eingeleitete Geburten	111 729	17,26
Kaiserschnitte (bei Einlingsgeburten)	181 584	28,52
Komplikationen		
Dammrisse Grad 3 / 4 ^c	8949	1,96
Schulterdystokie	1801	0,28
a: 2,93 pro 100 000; b: Diagnosekriterien nicht definiert / unklar; c: bei Frauen mit vaginaler Entbindung		

1.4 Screeningempfehlungen von Fachgesellschaften und Organisationen

Die Frage, ob ein Screening auf Gestationsdiabetes sinnvoll ist, wird international sehr kontrovers diskutiert [29,30]. Mehrere systematische Untersuchungen und Health Technology Assessments (HTA-Berichte) zum Screening auf GDM haben keine zuverlässigen Belege für einen Nutzen identifizieren können [8,31-33]. Die Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) bewertet sowohl den Einsatz als auch den Verzicht auf ein Screening als „akzeptabel“ [34,35]. Im November 2003 hat auch der (damalige) Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Deutschland einen zusammenfassenden Bericht des Arbeitsausschusses Familienplanung zum Thema Screening auf Gestationsdiabetes veröffentlicht [7]. In diesem Bericht wurde festgestellt, dass zum Thema Gestationsdiabetes zwar eine umfangreiche wissenschaftliche Literatur existiere, die Anzahl der Unterlagen hoher Evidenzstufen jedoch gering sei und sich zu wichtigen Fragen, die für die Bewertung eines Screeningverfahrens im Rahmen der Schwangerenvorsorge essenziell seien, keine validen Untersuchungen finden ließen.

Trotz dieser Unsicherheiten empfehlen zahlreiche Fachgesellschaften und professionelle Organisationen ein Screening. Dabei werden in der Regel folgende Elemente kombiniert:

- Anamnese eines Risikoprofils zu Beginn der Schwangerschaft
- bei Frauen mit „hohem Risiko“ ein erster, früher Test, ansonsten Testung zwischen der 24. und 28. Woche
- Einsatz eines 50-g-Glukosetestes als Vortest und / oder Einsatz eines 75-g- oder 100-g-Glukosetoleranztests (oGTT) als diagnostischer Test
- weitere Glukosetoleranztests nach der Entbindung

In Deutschland empfehlen die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG), die Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin [2] in ihrer Leitlinie ein generelles Screening aller Schwangeren auf Gestationsdiabetes. Schwangeren mit den unten aufgeführten Risikofaktoren wird schon im ersten Trimenon ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) empfohlen:

- Übergewicht
- Diabetes der Eltern oder Geschwister
- Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- vorangegangene Geburt eines makrosomen Kindes
- schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- frühere Totgeburt oder wiederholter Spontanabort
- weitere spezielle Indikationen

Bei allen übrigen Schwangeren sollte das Screening zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche erfolgen. Die Fachgesellschaften lassen die Wahl zwischen einem einzeitigen oGTT mit 75 g Glukose (75-g-oGTT) oder einem zweizeitigen Test, mit einem 50-g-Glukosetest und – bei positivem Testresultat – einem nachfolgenden 75-g-oGTT. Bei Frauen mit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ sollen sich nach der Entbindung weitere Glukosetoleranztests anschließen – der erste nach 6 bis 8 Wochen, danach regelmäßig alle 2 Jahre.

Die Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) [36] sehen ein selektives Screening bei Frauen mit „mittlerem“ und „hohem“ Risiko vor. Ärzte sollen beim ersten

Kontakt ein Profil der Risikofaktoren jeder Schwangeren erheben. Die ADA empfiehlt eine sofortige Testung, falls zum Beispiel folgende Faktoren als Hinweis auf ein „hohes“ Risiko vorliegen:

- „markante“ Adipositas
- früherer Gestationsdiabetes
- früheres Kind Large-for-Gestational-Age
- Glukosurie
- polyzystisches Ovarialsyndrom
- ausgeprägte Familienanamnese für Diabetes mellitus

Bei Frauen mit „mittlerem“ Risiko, die keinen dieser Faktoren, aber zumindest einen der folgenden aufweisen, empfiehlt die ADA ein Screening zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche (SSW):

- Alter ab 25 Jahre
- Übergewicht vor der Schwangerschaft
- nicht Mitglied einer ethnischen Gruppe mit einer niedrigen GDM-Prävalenz
- Diabetes bei Verwandten ersten Grades
- frühere Störungen der Glukosetoleranz
- keine geburtshilfliche Anamnese von Fehlbildungen, Fehl- oder Totgeburten

Frauen mit „niedrigem“ Risiko weisen keinen der Faktoren dieser beiden Listen auf. Bei ihnen empfiehlt die ADA kein Screening.

Das Screening selbst kann wiederum einzeitig oder zweizeitig erfolgen. Als Test bei einem einzeitigen Vorgehen und als Bestätigungstest bei einem zweizeitigen Vorgehen werden der 75-g-oGTT und der 100-g-oGTT als gleichwertig empfohlen. Im Falle einer zweizeitigen Testung wird zuerst ein 50-g-Glukosechallengetest vorgeschlagen. Auch die ADA empfiehlt bei Frauen mit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ ab 6 bis 12 Wochen nach der Geburt ein regelmäßiges Diabetesscreening.

1.5 Für das Screening und die Diagnose verwendete Tests und Grenzwerte

Für die Diagnose des Gestationsdiabetes werden standardmäßig orale Glukosetoleranztests verwendet, entweder mit 75 g oder mit 100 g Glukose. Diese Tests werden auch als

Screeningtests vorgeschlagen, sind aber als diagnostische Tests zu bewerten, da sie in der ärztlichen Praxis als Goldstandard für die Diagnose eines Gestationsdiabetes eingesetzt werden [7], obwohl die Reproduzierbarkeit eines einmaligen oGTT infrage gestellt wird [8].

International gibt es unterschiedliche Festlegungen der Schwellenwerte und Kriterien zur Definition eines Gestationsdiabetes (siehe Tabelle 3) [29-31].

Tabelle 3: Beispiele für Grenzwerte und Diagnosekriterien internationaler Organisationen für die Diagnose des Gestationsdiabetes und der eingeschränkten Glukosetoleranz in der Schwangerschaft

Organisation	Glukosebelastung	Art der Probe	Kriterien	0 h mg/dl	1 h mg/dl	2 h mg/dl	3 h mg/dl
DDG 2001 [2]	75 g	Kapillarblut	1 Wert überschritten: IGT ^a ≥ 2 Werte überschritten: GDM ^a	≥ 90	≥ 180	≥ 155	
DDG 2001 [2]	75 g	ven. Plasma	1 Wert überschritten: IGT ^a ≥ 2 Werte überschritten: GDM ^a	≥ 95	≥ 180	≥ 155	
ADA 2007 [36]	100 g / 75 g	ven. Plasma	≥ 2 Werte überschritten: GDM	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
WHO 1999 [37]	75 g	Kapillarblut	2 Werte überschritten: GDM	≥ 110		≥ 140 < 200	
WHO 1999 [37]	75 g	ven. Plasma	2 Werte überschritten: GDM	≥ 126		≥ 140 < 200	
NDDG 1979 [38]	100 g	Kapillarblut	≥ 2 Werte überschritten: GDM	≥ 90	≥ 170	≥ 145	≥ 125
NDDG 1979 [38]	100 g	ven. Plasma	≥ 2 Werte überschritten: GDM	≥ 105	≥ 190	≥ 165	≥ 145
CDA 2003 [39]	75 g	ven. Plasma	1 Wert überschritten: IGT ^b ≥ 2 Werte überschritten: GDM ^b	≥ 95 ^c	≥ 190 ^c	≥ 160 ^c	
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							

Diese Unterschiede in den Grenzwerten sind zum einen historisch zu erklären: Ursprünglich wurde GDM als ein Risikomarker für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 der Mutter gesehen, erst später verschob sich die Betrachtung hin zu einem Marker für Schwangerschafts- und Geburtsrisiken für Mutter und Kind. Das Fehlen einheitlicher Diagnosekriterien ist aber auch Folge der Tatsache, dass bisherige Untersuchungen [8] keinen klaren Schwellenwert für den Zusammenhang zwischen der mütterlichen Blutglukosekonzentration und dem Geburtsgewicht des Kindes beschreiben und daher keine Blutglukoseschwelle festgelegt wurde, die deutlich zwischen „normal“ und „krank“ unterscheidet. Die Schwierigkeiten einer Grenzwertfestlegung liegen auch darin begründet, dass eine Zunahme der Insulinresistenz der Mutter mit Fortschreiten der Schwangerschaft ein normaler physiologischer Prozess ist [40].

Diese Unterschiede in der Definition müssen bei der Verwendung des Begriffs „Gestationsdiabetes“ beachtet werden. Solange nicht definiert ist, ob und ab welcher Schwelle die Diagnose für Mutter und Kind einen Nutzen hat, wäre es sinnvoller, den Begriff „Gestationsdiabetes“ zu vermeiden und bei Schwangeren im Blutzuckerbereich zwischen Normoglykämie und manifestem Diabetes mellitus in Anlehnung an die vor 1999 übliche Terminologie der WHO von „gestörter Glukosetoleranz in der Schwangerschaft“ (GIGT, für: gestational impaired glucose tolerance) zu sprechen [37].

1.6 Konsequenzen eines Screenings auf Gestationsdiabetes für Schwangere

Die Diagnose „Gestationsdiabetes“ hat nicht nur potenziell vorteilhafte und nachteilige Konsequenzen für die aktuelle, sondern auch für darauffolgende Schwangerschaften einer Frau. Ziel des Screenings ist es, die Frauen und Kinder zu identifizieren, die auf der einen Seite von einer Blutzuckereinstellung und auf der anderen Seite von einer engmaschigeren perinatalen Überwachung profitieren können. Das Erkennen und Behandeln der Glukosetoleranzstörung soll Müttern und Kindern vermeidbare Komplikationen ersparen. Die deutsche Leitlinie empfiehlt eine Beratung der Frau zu Ernährung und körperlicher Aktivität, verbunden mit einer Blutzuckerselbstkontrolle, mit dem Ziel, das Wachstum des Kindes zu begrenzen; hinzu kommt eine Insulintherapie bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle [2]. Empfohlen wird auch eine engmaschige perinatale Überwachung durch Frauenärzte, um die Größe des Kindes und das Risiko von Geburtskomplikationen abzuschätzen. Als Interventionen kommen eine Einleitung der Geburt oder ein Kaiserschnitt infrage [2].

Potenzielle Schäden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes

In die Bewertung eines Screenings auf Gestationsdiabetes müssen auch unerwünschte Ereignisse und Schäden einbezogen werden. Negative Konsequenzen lassen sich in folgende Gruppen einordnen:

- „direkte“ Risiken der Tests (zum Beispiel Erbrechen nach einem oGTT)

- „indirekte“ Risiken durch falsch-positive Tests, Labeling und Überdiagnosen: Screeninguntersuchungen sollen so präzise wie möglich die Personen identifizieren, die von einer Behandlung profitieren. Nur diese Personen haben einen Vorteil, für die übrigen würde eine Diagnose „Gestationsdiabetes“ unnötigen Aufwand und eine Belastung durch Interventionen bedeuten. Das Labeling durch die Diagnose „Gestationsdiabetes“ kann bei Frauen und Ärzten auch nicht medizinisch indizierte Verhaltensänderungen auslösen, die sich zum Beispiel als erhöhter Anteil eingeleiteter Geburten, von Kaiserschnitten [7,8,41], vermehrter peri- und postnataler Tests und Untersuchungen und als erhöhte Frequenz von Einweisungen in eine neonatologische Intensivstation niederschlagen können.
- Risiken der Intervention: Auch die bei der Diagnose „Gestationsdiabetes“ eingesetzten Interventionen sind nicht ohne Risiken. Wenn eine Schwangere zum Beispiel ihre Kohlenhydrat- / Kalorienzufuhr zu stark reduziert oder ihren Blutzuckerspiegel durch eine Insulintherapie zu stark absenkt, können Nachteile für die Frau und das Kind die Folge einer solchen Übertherapie sein [42].
- psychologische Konsequenzen: Die Diagnose „Gestationsdiabetes“ ist für manche Schwangere eine Belastung, die die Wahrnehmung ihrer Schwangerschaft zumindest phasenweise negativ verändert [43] und wegen einer möglichen Medikalisierung der Schwangerschaft zu Beunruhigung und emotionalem Stress der Mutter führen könnte [8].

2 Ziele der Untersuchung

Hauptziel (1) der Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf eingeschränkte Glukosetoleranz in der Schwangerschaft hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Grundlegende Aspekte der Bewertung von Screeningprogrammen sind im gleichnamigen Abschnitt der Methoden des IQWiG aufgeführt [44]. Weitere Teilziele sind die Bewertung (2) der Effektivität von Therapien, (3) des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen eines oGTT und mütterlichen wie kindlichen Outcomes und (4) der Vergleichbarkeit der in den Studien zu diesen letzten beiden Teilzielen eingeschlossenen Frauen.

Die Frage, ob die Einführung einer Screeninguntersuchung praktikabel, wirksam und angemessen ist, sollte systematisch anhand von Kriterien beantwortet werden, wie sie seit den 1960er-Jahren formuliert sind [45-48], wie zum Beispiel die Kriterien, die das UK National Screening Committee in Großbritannien einsetzt [49] (siehe Tabelle 4). Diese Kriterien sollen bei der rationalen Abwägung einer Entscheidung helfen, es ist aber nicht zu erwarten, dass alle Kriterien für jedes vorgeschlagene Programm erfüllt werden können.

Tabelle 4: Kriterien des UK National Screening Committee zur Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningprogramms ([49], eigene Übersetzung)

Der Zustand:

1. Der Zustand sollte ein wichtiges Gesundheitsproblem sein.
2. Die Epidemiologie und der natürliche Verlauf des Zustands, einschließlich der Entwicklung von einer latenten zu einer ausgewiesenen Krankheit, sollten angemessen verstanden sein und es sollte einen messbaren Risikofaktor, einen Krankheitsmarker, eine latente Periode oder eine Frühsymptomatik geben.
3. Alle kosten-effektiven Interventionen zur Primärprävention sollten, so weit umsetzbar, implementiert sein.
4. Falls Träger einer Mutation als Ergebnis eines Screenings identifiziert werden, muss der natürliche Verlauf dieser Personengruppe ausreichend verstanden sein, einschließlich der psychologischen Implikationen.

Der Test:

5. Es sollte einen einfachen, sicheren, genauen und validierten Screeningtest geben.
6. Die Verteilung der Testwerte in der Zielgruppe sollte bekannt sein, ein geeigneter Grenzwert sollte definiert und akzeptiert sein.
7. Der Test sollte von der Zielgruppe akzeptiert werden.

8. Es sollte Einigkeit bestehen über das weitere diagnostische Vorgehen bei Personen mit einem positiven Testergebnis und über die Entscheidungsmöglichkeiten, die diese Personen haben.

9. Wenn ein Test auf Mutationen nicht alle möglichen Mutationen erfasst, dann sollten die Kriterien dargelegt werden, nach denen die durch das Screening abgedeckten Mutationen ausgewählt werden.

Die Behandlung:

10. Es sollte eine wirksame Behandlung oder Intervention für Patienten geben, die durch die Früherkennung identifiziert wurden, verbunden mit Evidenz, dass eine frühe Behandlung zu besseren Ergebnissen führt als eine späte Behandlung.

11. Es sollte akzeptierte, evidenzbasierte Grundsätze geben, welchen Personen eine Behandlung angeboten werden sollte und was die angemessene Behandlung ist.

12. Die Versorgung von Patienten und die Behandlungsergebnisse sollten in allen Einrichtungen optimiert sein, bevor sie sich an einem Screeningprogramm beteiligen.

Das Screeningprogramm:

13. Es sollte Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien hoher Qualität geben, dass das Screeningprogramm wirksam die Mortalität oder Morbidität verringert.

Wenn das Screening alleine auf den Erhalt von Informationen zielt, mit deren Hilfe die untersuchten Personen eine informierte Entscheidung treffen wollen (zum Beispiel Down-Syndrom, Mukoviszidose, Mutationsträger), muss es Evidenz aus Studien hoher Qualität geben, dass der Test das Risiko präzise messen kann. Die Informationen, die die Personen über den Test und seine Ergebnisse erhalten, müssen für eine Entscheidung von Bedeutung und für die Personen leicht verständlich sein.

14. Es sollte Evidenz geben, dass das gesamte Screeningprogramm (der Test, die weitere Diagnostik, die Behandlung / Intervention) für das medizinische Personal und die Öffentlichkeit klinisch, sozial und ethisch akzeptabel ist.

15. Der Nutzen des Screeningprogramms sollte den physischen und psychologischen Schaden überwiegen (Schäden durch den Test, durch die weitere Diagnostik und die Behandlung).

16. Die Opportunitätskosten des Screeningprogramms (einschließlich Test, weiterer Diagnose und Behandlung, Administration, Schulung und Qualitätssicherung) sollten im Verhältnis zu den Gesamtausgaben für medizinische Versorgung wirtschaftlich ausgewogen sein (im Sinne: „value for money“).

17. Es sollte einen Plan geben zum Management und zur Überwachung des Screeningprogramms und einen akzeptierten Satz von Standards für die Qualitätssicherung.

18. Es sollten vor Beginn des Screeningprogramms ausreichend Personal und Einrichtungen vorhanden sein für die Umsetzung von Test, der weiteren Diagnose, der Behandlung und des Managements des Programms.

19. Alle anderen Optionen zum Umgang mit dem Zustand sollten erwogen worden sein (zum Beispiel Optimierung der Therapie, andere Versorgungsangebote), um sicherzustellen, dass im Rahmen der vorhandenen Ressourcen keine anderen, kosteneffektiveren Interventionen eingeführt oder keine vorhandenen Interventionen häufiger genutzt werden könnten.

20. Evidenzbasierte Informationen, die die Konsequenzen des Tests, der weiteren Untersuchungen und der Behandlung erklären, sollten für potenzielle Teilnehmer zur Verfügung stehen, um ihnen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

21. Mit öffentlichem Druck sollte gerechnet werden, der darauf zielt, die Gruppe der potenziellen Teilnehmer auszuweiten, das Screeningintervall zu verringern und die Sensitivität der Untersuchung zu erhöhen. Die Festlegung dieser Parameter sollte gegenüber der Öffentlichkeit wissenschaftlich gerechtfertigt werden können.

Es ist nicht Ziel dieses Berichts, alle Kriterien dieser Liste zu beurteilen. Er konzentriert sich nur auf die Punkte, die für die Bewertung eines potenziellen patientenrelevanten Nutzens nötig sind (Kriterien: 1, 2, 5, 6, 10, 13, 15).

Bei der Bewertung der medizinischen Notwendigkeit kommen weitere Aspekte hinzu. Die Bewertung beruht auf der Art und dem Ausmaß des Nutzens oder des Zusatznutzens und darauf, ob der Nutzen alleine durch die zu bewertende Intervention und nicht auf einem anderen Weg erreicht werden kann.

Bewertung von Screeningprogrammen

Ein Screeningprogramm ist eine komplexe Intervention, deren Erfolg von einer Reihe aufeinanderfolgender Elemente abhängt. Ziel des Screenings auf Gestationsdiabetes ist es, die Frauen und Kinder möglichst lückenlos zu identifizieren, die von einer Intervention profitieren können. Screening ist als die Gesamtheit aller Tests zu verstehen, die bei einer Schwangeren eingesetzt werden, um letztlich eine Störung der Glukosetoleranz zu diagnostizieren oder auszuschließen. Orale Glukosetoleranztests sind jedoch der Goldstandard zur Feststellung einer Störung der Glukosetoleranz und der Diagnose „Gestationsdiabetes“. Sie sind deshalb ein unverzichtbarer Bestandteil einer auf die Diagnose „Gestationsdiabetes“ zielenden Screeningstrategie, müssen aber nicht ausschließlich eingesetzt werden.

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: Eine Möglichkeit besteht darin, einer Gruppe das Screeningprogramm anzubieten, der anderen aber kein Screening zu offerieren. Anhand eines

Vergleichs zum Beispiel der registrierten Geburtskomplikationen kann dann der Nutzen bewertet werden. 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. Der Nutzen eines Screenings hängt entscheidend von der Wirksamkeit der verfügbaren Behandlungen ab (oder von anderen positiven Konsequenzen durch eine frühzeitige Erkennung). Ein Argument für die Plausibilität eines Screenings und ein Hinweis auf einen Nutzen wären deshalb Studien, die belegen, dass eine Intervention bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes einen Nutzen hat, der Schäden überwiegt. Außerdem sollten die verwendeten Testverfahren zur Entdeckung von Frauen mit Gestationsdiabetes eine ausreichend hohe Treffsicherheit haben und möglichst wenige falsche Befunde und Überdiagnosen liefern.

Von diesen Vorüberlegungen ausgehend sollen in diesem Projekt die nachfolgend aufgelisteten Teilziele bearbeitet werden, um in der Zusammenschau der Evidenz nach Möglichkeit zu einer eindeutigen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit eines Screenings auf Gestationsdiabetes zu kommen.

2.1 Teilziel 1 „Screening“

Bewertung der Effektivität von Screeningprogrammen:

- vergleichende Nutzenbewertung eines Screenings auf Gestationsdiabetes unter Einsatz eines oGTT mit einem Vorgehen ohne Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte
- vergleichende Nutzenbewertung eines Screenings auf Gestationsdiabetes unter Einsatz eines oGTT mit anderen auf blutzuckerassoziierte Risiken zielende Screeningstrategien (zum Beispiel Vergleich verschiedener oraler Glukosetoleranztests, universelles vs. strategisches Screening) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte

2.2 Teilziel 2 „Therapie“

Bewertung der Effektivität einer Therapie:

- Bewertung einer Intervention mit blutzuckersenkender Intention oder einer anderweitigen Intervention, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet ist, bei Frauen, bei denen in einem Screeningkontext (unselektierte Frauen) ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde, jeweils im Vergleich zu einem Vorgehen ohne eine solche Intervention

- vergleichende Nutzenbewertung unterschiedlich intensiver Therapien mit blutzuckersenkender Intention oder anderweitiger Interventionen, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet sind, bei Frauen, bei denen in einem Screeningsetting ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde

2.3 Teilziel 3 „Zusammenhang“

Beschreibung des natürlichen Zusammenhangs zwischen (a) den Ergebnissen eines oGTT (zum Beispiel 75 g, nüchtern, 1 h und 2 h) in einem Screeningsetting bei Schwangeren und (b) dem mütterlichen und kindlichen Outcome

2.4 Teilziel 4 „Übertragbarkeit“

Bewertung der Vergleichbarkeit von Patientinnen aus Therapiestudien, die für Teilziel 2 gefunden wurden, mit denjenigen, bei denen in Studien für Teilziel 3 ein (besonders) erhöhtes Risiko für ungünstige mütterliche und / oder kindliche Ergebnisse beobachtet wurde. Diese Analyse ist für die Einschätzung nötig, ob Ergebnisse aus den identifizierten Therapie- / Interventionsstudien auf andere Gruppen von Schwangeren übertragen werden können.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 10.05.2007 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des aktuellen Wissensstandes zum Screening auf Gestationsdiabetes zu beauftragen [1]. Teil des Beschlusses war auch die vorher mit der zuständigen Themengruppe im G-BA abgestimmte Konkretisierung des Auftrags.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Auf Grundlage des Auftrags wurde ein Berichtsplan (vorläufige Version) in der Version 0.1 erstellt und am 17.09.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 15.10.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Diese Stellungnahmen wurden in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 27.11.2007) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 14.01.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 18.02.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 24.03.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereit gestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Im Abschlussbericht ergaben sich folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Die Studie Elnour 2008 wurde im Abschnitt zu Teilziel 2 „Studienpool B“ ausführlich dargestellt und in die Ergebnisse einbezogen.

- Nach Einschluss von Elnour 2008 wurde die Meta-Analyse zu Präeklampsie / Eklampsie (Teilziel 2, Studienpool B) neu gerechnet und durch eine Sensitivitätsanalyse ergänzt. Es ergab sich ein Hinweis auf Heterogenität.
- Im Abschnitt zu Teilziel 2 „Studienpool B“ wurde zur Meta-Analyse „Makrosomie“ eine Sensitivitätsanalyse ergänzt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führten (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Teilziel 1 „Screening“:

unselektierte Schwangere

Teilziel 2 „Therapie“:

Schwangere, bei denen in einem Screeningsetting eine Einschränkung der Glukosetoleranz diagnostiziert wurde

Teilziel 3 „Zusammenhang“:

Schwangere ohne bekannten Diabetes mellitus

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Aus den in Kapitel 2 definierten Teilzielen ergaben sich die folgenden Vergleiche:

Teilziel 1 „Screening“:

Verglichen wurde die Durchführung eines Screenings auf „Gestationsdiabetes“ entweder mit der Nichtdurchführung eines Screenings oder mit der Durchführung einer anderen Screeningstrategie wie unter 2.1 definiert.

Teilziel 2 „Therapie“:

Verglichen wurden Interventionen mit blutzuckersenkender Intention oder Interventionen, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet sind, jeweils mit einem Vorgehen ohne eine solche Intervention oder mit einer anderen solchen Intervention. In Interventions- und Kontrollgruppen mussten ansonsten vergleichbare Nebenbedingungen vorliegen.

Teilziel 3 „Zusammenhang“:

Untersucht wurden Studien zur Durchführung eines oGTT (zum Beispiel 75 g, nüchtern, 1 h und 2 h) bei Schwangeren.

4.1.3 Zielgrößen

Für diese Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

Mütterliche Ergebnisse:

- Mortalität
- Art der Geburt (zum Beispiel operative Entbindung)
- andere Geburtsinterventionen (zum Beispiel Dammschnitt, Analgesie)
- Geburtsverletzungen (zum Beispiel Dammriss Grad 3 / 4, Verletzungen des Urogenitaltraktes, Uterusruptur)
- Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen)
- Präeklampsie / Eklampsie
- Dauer des stationären Aufenthalts
- Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)
- psychologische Ergebnisse (zum Beispiel postnatale Depression, Angst)

Kindliche Ergebnisse:

- perinatale und neonatale Mortalität
- Anteil der Fehlgeburten
- Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)
- diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms)
- Aufnahme auf eine Intensivstation
- Dauer des stationären Aufenthalts

Weitere Zielgrößen:

- unerwünschte Ereignisse der Tests (zum Beispiel Erbrechen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- unerwünschte Konsequenzen der Diagnose, zum Beispiel als Folge falsch-positiver oder falsch-negativer Testergebnisse, Überdiagnose oder Labeling
- unerwünschte Folgen einer Intervention mit blutzuckersenkender Intention oder anderer Interventionen, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet sind

4.1.4 Surrogatparameter

Die Größe des Fötus und das zu erwartende Geburtsgewicht sind für die betreuenden Ärzte wichtige Kriterien für die Abschätzung von Geburtsrisiken und für die Schwangere für die Entscheidung zwischen verschiedenen Optionen der Geburt. Die Abschätzungen der Ärzte und die Entscheidungen der Frauen haben eine möglichst schmerzfreie, das Kind nicht gefährdende und unkomplizierte Geburt zum Ziel. Diesem Ziel folgend war Makrosomie / ein hohes Geburtsgewicht im Rahmen dieses Projekts selbst kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein Surrogatparameter unklarer Validität, der seinerseits mit dem Risiko für das Auftreten von unter 4.1.3 genannten Zielgrößen assoziiert sein kann [8,50].

Surrogatparameter können entsprechend den IQWiG-Methoden [44,51] nur dann für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wenn sie valide sind, das heißt, wenn es eindeutige Belege aus Interventionsstudien für einen plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts gibt. Ein gleichgerichteter Zusammenhang bedeutet, dass eine positive oder negative Veränderung des Surrogates in Richtung und Ausmaß immer konsistent mit einer Veränderung des patientenrelevanten Endpunktes einhergeht. Für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie wird Makrosomie von einigen Autoren als wichtiger Surrogatparameter betrachtet [14], andere Autoren stellen die Validität aber infrage [17]. Im Rahmen dieses Projektes wurden alle Angaben zu kindlichem Geburtsgewicht und eventuellen Kategorisierungen extrahiert, also auch Angaben zu Makrosomie, LGA („large for gestational age“; schwerer als die 90. Perzentile des Gestationsalters) und SGA („small for gestational age“; leichter als die 10. Perzentile des Gestationsalters). Vor dem Hintergrund der kontroversen Diskussion wurde dann primär ausgehend von den in den Bericht eingeschlossenen Interventionsstudien beurteilt, ob Makrosomie / LGA die oben genannten Kriterien für Validität erfüllt.

Außerdem wurden auch Angaben zu unten stehenden Surrogatparametern extrahiert. Es wird geprüft, ob die Angaben zu einer indirekten Bewertung des patientenrelevanten Nutzens beitragen können.

Mütterliche Ergebnisse:

- schwangerschaftsbedingte Hypertonie

- spätere Diagnose eines Diabetes mellitus

Kindliche Ergebnisse:

- Frühgeburtlichkeit
- spätere Entwicklung von Übergewicht
- Apgar-Wert

4.1.5 Studientypen

Teilziel 1 „Screening“:

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer Screeningmaßnahme die zuverlässigsten Ergebnisse, da sie, sofern methodisch adäquat und der Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht wurden neben randomisierten kontrollierten Studien jedoch auch eindeutig prospektiv geplante, nicht-randomisierte kontrollierte (Interventions-) Studien herangezogen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Nebenbedingungen vorlagen. Weiterhin mussten ausreichend statistische Daten zu Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können. Als prospektiv geplant galt eine Studie dann, wenn vor der Zuteilung der Intervention eine eindeutige Methode für die Zuteilung der Intervention vorgegeben und in einer Methodik (oder einem Studienprotokoll) klar beschrieben war.

Teilziel 2 „Therapie“:

Wie für Teilziel 1 „Screening“ wurden neben RCTs auch eindeutig prospektiv geplante nicht-randomisierte kontrollierte (Interventions-) Studien herangezogen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Nebenbedingungen vorlagen. Weiterhin mussten ausreichend statistische Daten zu Baselinecharakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können.

Teilziel 3 „Zusammenhang“:

Für dieses Teilziel wurden prospektive Kohortenstudien herangezogen, die den natürlichen Verlauf eines Gestationsdiabetes beschreiben können. Für die Bearbeitung waren

Untersuchungen heranzuziehen, in denen die Ergebnisse des oGTT im Verlauf der Schwangerschaft verblindet blieben (zumindest für ein Teilkollektiv, für das die Ergebnisse dann auch berichtet wurden) oder in denen andere Maßnahmen ergriffen wurden, um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden, die aus der Kenntnis der oGTT-Ergebnisse resultieren könnte.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 5: Einschlusskriterien Teilziel 1 (S=Screening)

S1	unselektierte Schwangere
S2	Screening auf Gestationsdiabetes wie unter 2.1 definiert
S3	Vergleichsgruppe ohne Screening oder mit anderer Screeningstrategie wie unter 2.1 definiert
S4	Studientypen wie unter 4.1.5 definiert
S5	Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert

Tabelle 6: Einschlusskriterien Teilziel 2 (T=Therapie)

T1	Schwangere, bei denen in einem Screeningsetting ein „Gestationsdiabetes“ (Einschränkung der Glukosetoleranz) diagnostiziert wurde
T2	Intervention mit blutzuckersenkender Intention oder Interventionen, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet sind
T3	Vergleichsgruppe ohne oder mit einer anderen der in T2 aufgeführten Interventionen
T4	Studientypen wie unter 4.1.5 definiert
T5	Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert

Tabelle 7: Einschlusskriterien Teilziel 3 (Z=Zusammenhang)

Z1	Schwangere ohne Diabetes mellitus
Z2	Screening auf Gestationsdiabetes wie unter 2.1 definiert
Z3	Studientypen wie unter 4.1.5 definiert
Z4	Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert

Tabelle 8: Ausschlusskriterien (alle Teilziele betreffend)

A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statement [52] oder im Falle nicht-randomisierter Studien vergleichbaren Standards (z. B. TREND [53], STARD [54], STROBE [55,56]) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p>	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanten Studien fand in folgenden Quellen statt:

Tabelle 9: Quellen der Information

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BIOSIS ▪ CCMed ▪ CENTRAL ▪ CINAHL ▪ EMBASE ▪ Heclinet ▪ MEDLINE ▪ SciSearch ▪ Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme
Unterlagen des G-BA	Alle Unterlagen aus den Stellungnahmen an den G-BA wurden bei der Identifizierung relevanter Literatur berücksichtigt.
Sonstige	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung dieser mittels Suche in der Cochrane Library (CDSR, CDMS, DARE, HTA, NHS EED), HSTAT, EMBASE, MEDLINE, TripDatabase und WHOLIS bibliographic database
Kontaktaufnahmen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofern notwendig, mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften ▪ Sofern notwendig, mit Autoren, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

Abweichend vom Berichtsplan wurde nicht in den Sekundär-Datenbanken Karlsruher Virtueller Katalog, Global Health und The National Research Register recherchiert.

Abweichend vom Berichtsplan wurde zusätzlich in den in Tabelle 10 genannten Datenbanken recherchiert.

Tabelle 10: Weitere Quellen der Information

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none">▪ CDSR▪ CDMS▪ HTA▪ DARE▪ NHS EED▪ Journals@Ovid Full Text▪ AMED▪ BIOSIS Previews▪ EMBASE Alert▪ Verlagsdatenbank Hogrefe
Sonstige	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung dieser mittels Suche in CENTRAL, BIOSIS, CINAHL, Journals@Ovid Full Text, MEDLINE

Die Suchstrategien finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche im Zeitraum Oktober / November 2007
- Nachrecherche im April 2008 für den Zeitraum 10/2007 bis 4/2008
- Nachrecherche im Oktober 2008 für den Zeitraum 4/2008 bis 10/2008 für Teilziele 1 und 2 in den Datenbanken Cochrane Library, MEDLINE und EMBASE.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den in Tabelle 9 und Tabelle 10 unter „Sonstige“ genannten Datenbanken parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur. Die Suchstrategie ist in Anhang A dokumentiert.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden die öffentlich zugänglichen Studienregister www.controlled-trials.com und www.clinicaltrials.gov anhand des Stichworts „gestational diabetes“ durchsucht.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestuft, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der in Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Es wurden Autoren von Studien kontaktiert, um den Publikationsstand unveröffentlichter Studien zu erfragen oder um Fragen zur Bewertung einer Studie zu klären, die anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden konnten. Diese Anfragen sind in Anhang D dokumentiert.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung flossen in die Nutzenbewertung ein.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen
- Bewertung des Verzerrungspotenzials

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effekts aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

Diese erfolgte sowohl für die Studie insgesamt als auch für die einzelnen Endpunkte. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene wurden insbesondere die folgenden Angaben zum Studiendesign und zur Studiendurchführung systematisch extrahiert:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuweisung

- Patientenfluss
- Methodik zur Verblindung der Patienten sowie der Behandler

Falls es weitere Aspekte gab, die Bias verursachen können (zum Beispiel Dateninkonsistenzen), wurden diese ebenfalls einbezogen.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte wurden insbesondere folgende Angaben systematisch extrahiert:

- Methodik zur Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung, die nur das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beeinflusst

Falls es weitere Aspekte gab, die Bias verursachen können, wurden diese ebenfalls einbezogen. Anhand der Bewertungen der oben genannten Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studien in die Ausprägungen „hoch“ und „niedrig“ eingeteilt.

Die Bewertungen der Einzelaspekte und die Gesamteinschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden in Tabellen zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einzelner Endpunkte wurde nur dann berichtet, wenn sie von der Einschätzung der Gesamtstudie abwich.

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: Ein „niedriges Verzerrungspotenzial“ lag vor, wenn davon ausgegangen wurde, dass das Ergebnis (des Endpunktes bzw. der Studie insgesamt) durch die möglicherweise aufgezeigten Defizite im Studiendesign bzw. in der Studiendurchführung nicht wesentlich verzerrt / beeinflusst wird. Ein „hohes Verzerrungspotenzial“ lag vor, wenn davon ausgegangen wurde, dass das Ergebnis (des Endpunktes bzw. der Studie) insgesamt infrage gestellt wird.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Als zentrale Studiencharakteristika wurden zunächst das Design der jeweiligen Studie und deren Eignung für den Bewertungsprozess extrahiert. Außerdem wurden Charakteristika wie Stichprobe, Setting, Art der Behandlung, Ausschluss- und Einschlussgründe, die Behandlung selbst und die Zielparameter dargestellt. Die Populationen wurden durch die Basischarakteristika Alter, Anteil der Erstgebärenden, SSW, Gewicht / BMI, Ethnie und

Nüchtern-BG bei Einschluss charakterisiert. Die Studienqualität wurde gesondert beschrieben.

Für die eingeschlossenen Studien wurden die Zielgrößen extrahiert wie in 4.1.3 beschrieben.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen gemäß den Methoden des Instituts. Für die statistische Auswertung wurden – sofern möglich – die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen verwendet, so wie sie in den Publikationen beschrieben sind.

Die Meta-Analysen erfolgten zunächst auf der Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Methode von DerSimonian und Laird. Als Effektmaß wurde das Odds Ratio verwendet. Trat in einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellohäufigkeit ein Korrekturwert von 0,5 addiert. Bei sehr geringen Ereignisraten ($< 1\%$) wurden die Meta-Analysen auf der Basis des Peto Odds Ratios durchgeführt.

Da häufig die Anzahl der zur Verfügung stehenden Studien gering war, wurden zum Vergleich auch Meta-Analysen auf Basis von Modellen mit festen Effekten nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Für Heterogenitätsuntersuchungen wurden Heterogenitätstests durchgeführt, das I^2 -Maß berechnet, sowie die Lage der Effektschätzer in den Forest-Plots beurteilt. Falls der Heterogenitätstest ein Ergebnis von $p < 0,2$ lieferte, wurde in der Regel kein gepoolter Effektschätzer dargestellt.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich des Faktors biometrische Qualitätsbewertung im Berichtsplan festgelegt (siehe Abschnitt 4.3).

4.4.4 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan für folgende Merkmale vorgesehen:

- Alter der Schwangeren
- Body-Mass-Index
- Schwere der Glukosetoleranzstörung
- ethnische Zugehörigkeit

Da in den eingeschlossenen Studien keine Ergebnisse für vergleichbare Subgruppen berichtet wurden und sich keine Angaben ableiten ließen, die eine Bildung von Subgruppen erlaubt hätten, fanden diese Analysen nicht statt.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

- Die Auswahl der Datenbanken für die Literaturrecherche wurde erweitert. Die Änderungen sind in Abschnitt 4.2.1 beschrieben.
- „Einleitung der Geburt“ war im Berichtsplan als mütterlicher Endpunkt vorgesehen. Während der Erarbeitung des Berichtes hat sich jedoch gezeigt, dass die Einleitung der Geburt als geburtshilfliche Intervention zu betrachten ist, die eingesetzt wird, um schwerwiegende patientenrelevante Endpunkte zu vermeiden. Einleitungen der Geburt wurden deshalb nicht als patientenrelevante Endpunkte bewertet. Die Angaben wurden aber erhoben und werden ergänzend berichtet.
- Apgar-Werte werden als Surrogatparameter ergänzend berichtet.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Aufgrund von Argumenten, Kommentaren oder Anregungen aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 sowie der Erörterung am 20.01.2009 und den sich daraus ergebenden Diskussionen kam es zu keinen methodischen Änderungen im vorliegenden Bericht.

Es wurden aber folgende redaktionelle Anregungen umgesetzt:

- In Abschnitt 4.1.4 wurde klargestellt, dass nicht nur Angaben zur Makrosomie, sondern auch zu anderen Parametern des Geburtsgewichts vollständig extrahiert wurden.

5 Ergebnisse

Ein Screening auf Gestationsdiabetes kann positive und negative Auswirkungen haben, auch auf Schwangere ohne Gestationsdiabetes. Teilziel 1 dieses Projekts war deshalb die Recherche und Bewertung von Studien, die Auswirkungen eines Screeningprogramms auf alle Teilnehmerinnen betrachten. Dieses Teilziel umfasst auch die vergleichende Bewertung der Effektivität unterschiedlicher Screeningprogramme. Im Idealfall würde klare Evidenz zu diesem Teilziel schon für eine Nutzenbewertung ausreichen.

Neben den Schlussfolgerungen zu Teilziel 1 „Screening“, wurden versucht, Hinweise auf einen Nutzen aus folgenden Analysen abzuleiten:

- Teilziel 2 „Therapie“ beinhaltete die Bewertung der Effektivität von Therapien unterschiedlicher Intensität für Schwangere mit GDM anhand vergleichender Studien.
- Teilziel 3 „Zusammenhang“ umfasste auf der Basis von bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien die Beschreibung des natürlichen Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen eines oGTT und patientenrelevanten Ergebnissen.
- Teilziel 4 „Übertragbarkeit“ sollte die Frage beantworten, inwieweit die Ergebnisse der in Teilziel 2 identifizierten Therapiestudien auf Populationen von in Teilziel 3 identifizierten Beobachtungsstudien und letztlich auf Schwangere in Deutschland übertragen werden können.

In den Abschnitten 5.1 bis 5.4 werden die Ergebnisse zunächst für jedes Teilziel getrennt berichtet. In Abschnitt 5.5 werden dann die Ergebnisse der 4 Teilziele zusammengeführt.

5.1 Teilziel 1 „Screening“

Ziel dieses Berichtsteils ist die Recherche und Bewertung von vergleichenden Studien, die Auswirkungen eines Screeningprogramms auf alle Teilnehmerinnen betrachten. Dieses Teilziel umfasst auch die vergleichende Bewertung der Effektivität unterschiedlicher Screeningprogramme.

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien.

Die Recherchen ergaben nach der Dublettenbereinigung insgesamt 1537 Treffer. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt. Von den Treffern wurden im ersten Screening 1523 als nicht relevant ausgeschlossen, 14 blieben als potenziell relevante Publikationen übrig, die im Volltext überprüft wurden. Eine weitere potenziell relevante Publikation wurde in der Sekundärliteratur identifiziert. Im zweiten Screening wurden 13

Publikationen ausgeschlossen. Die Zitate der im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen finden sich mit Angabe des jeweils wichtigsten Ausschlussgrunds in Anhang B.

Letztlich verblieben 2 Publikationen zu 2 Studien, die in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

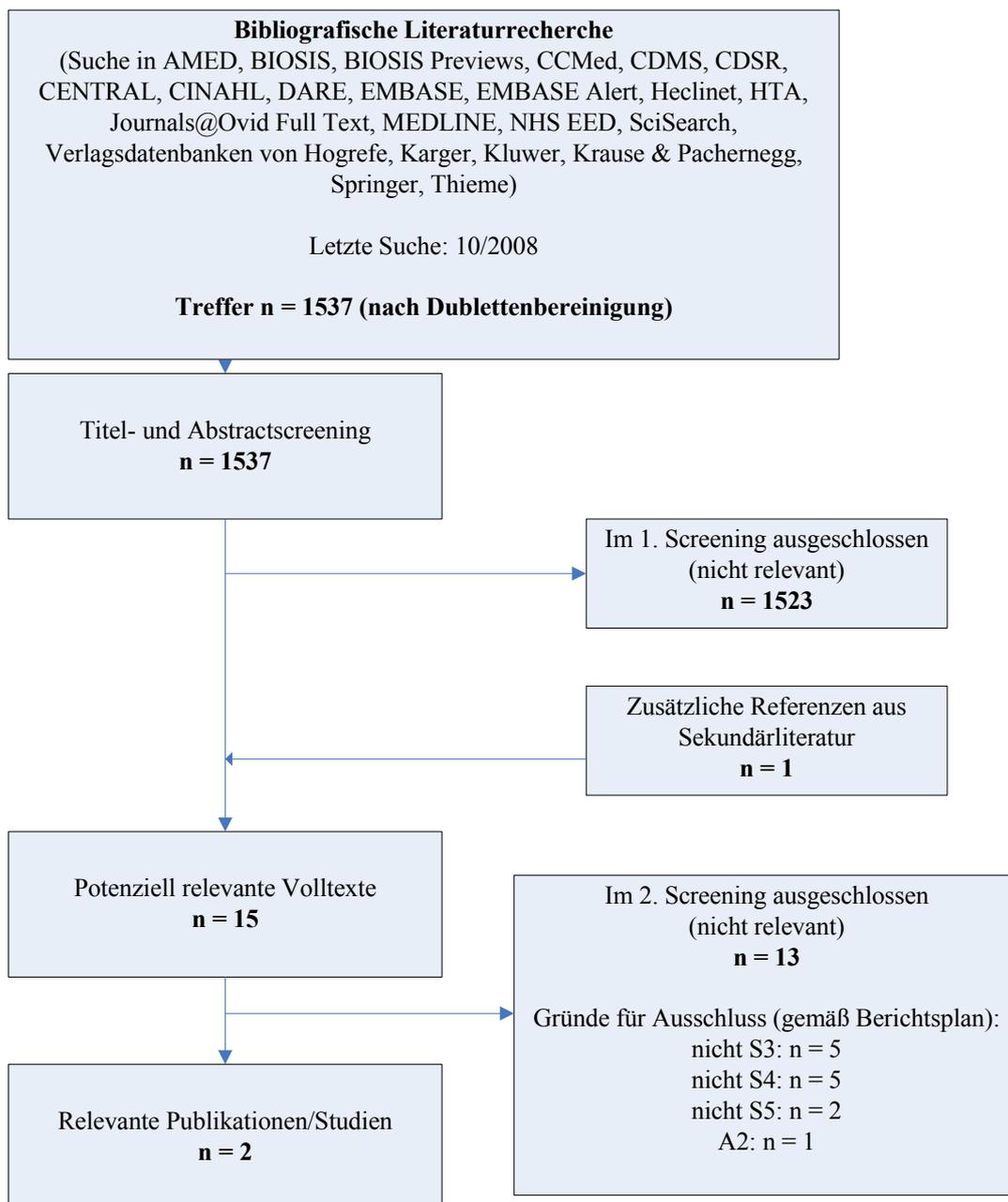


Abbildung 1: Teilziel 1 „Screening“ – Ergebnisse der Literaturrecherche.

5.1.2 Resultierender Studienpool

Tabelle 11 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien sind in Anhang B unter Nennung des wichtigsten Ausschlussgrundes aufgelistet.

Tabelle 11: Teilziel 1 „Screening“ – Ergebnisse der Literaturbeschaffung

Studie	Referenz	Studien- design	Einschluss in den Bericht
Dietrich 1987	Dietrich ML et al. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156(6): 1403-1408 [57]	nRCT	ja
Griffin 2000	Griffin ME et al. Diabet Med. 2000; 17(1): 26-32 [58]	nRCT	ja

nRCT: nicht-randomisierte Studie

5.1.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.1.3.1 Vergleiche „Screening gegen kein Screening“

Es konnten keine Studien identifiziert werden, in denen der Nutzen eines Screenings auf Gestationsdiabetes unter Einsatz eines oGTT mit einem Vorgehen ohne Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte verglichen wurde. Für die Bewertung „Screening gegen kein Screening“ wären für den vorliegenden Bericht nicht nur randomisierte Studien infrage gekommen, sondern ausdrücklich auch nicht-randomisierte Studien mit den in den Methoden beschriebenen Absicherungen gegen Verzerrungen. Auch solche nicht-randomisierten Studien konnten nicht gefunden werden.

5.1.3.2 Vergleiche verschiedener Screeningstrategien

In den beiden identifizierten Studien Dietrich 1987 und Griffin 2000 (Tabelle 11) wurden jeweils 2 unterschiedliche Screeningstrategien für Gestationsdiabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Die beiden Studien werden im Folgenden beschrieben. Wesentliche Aspekte des Studiendesigns, der Studienpopulation und der jeweils verglichenen Gruppen sind in Tabelle 12 bis Tabelle 14 dargestellt.

5.1.3.3 Studiendesign und Studienpopulationen

Dietrich 1987

Studiendesign: In Dietrich 1987 bleibt unklar, ob eine Randomisierung geplant war. Die Frauen wurden verschiedenen Ärzten zugeteilt, die jeweils nur eine Screeningstrategie einsetzten. Dieses Verfahren schließt aus, dass die Zuteilung verdeckt stattfand. Die Studie wurde deshalb als nicht-randomisiert eingestuft (siehe Tabelle 15). Zur Verblindung gab es keine Angaben.

Population / Setting: Dietrich 1987 fand in einer gynäkologisch / geburtshilflichen Gruppenpraxis in Omaha, Nebraska, USA, statt. Eingeschlossen wurden konsekutiv 2000 Frauen, die zwischen Oktober 1983 und April 1985 die Praxis wegen einer Schwangerschaft aufsuchten.

Basischarakteristika: Das mittlere Alter der Frauen lag zwischen 24 und 25 Jahren. Der Anteil der Erstgebärenden betrug 51 % bis 54 %. Angaben zum Zeitpunkt der Schwangerschaft bei Studieneinschluss, zum Körpergewicht oder zum BMI fehlten. Dietrich 1987 schloss zu 94 bis 95 % Kaukasierinnen ein (siehe Tabelle 13).

Screeningstrategie: Einer Gruppe von Schwangeren (n = 1000) wurde ein universelles Screening angeboten („U-Screening“). Diese Frauen wurden in der 24. bis 28. SSW zu einem 50-g-GCT eingeladen. Bei einem auffälligen Einstunden-Wert (≥ 150 mg/dl), schloss sich ein 100-g-oGTT (Diagnose nach Kriterien der Autoren) an.

In der zweiten Gruppe wurden Schwangere (n = 1000) auf Risikofaktoren für einen GDM untersucht. Frauen mit mindestens einem Risikofaktor (n = 453; 45,3 %) wurde dann ebenfalls ein zweistufiger 50-g-GCT / 100-g-oGTT angeboten, der so bald wie möglich stattfinden sollte (Risikofaktor-basiertes Screening, „RF-Screening“).

Therapie: In beiden Gruppen wurden Schwangere mit der Diagnose „GDM“ einer diabetischen Ernährungsberatung zugewiesen. Sie wurden mindestens alle 2 Wochen zur Untersuchung einbestellt, im letzten Trimester wöchentlich.

Zielgrößen: Neben der Feststellung der Prävalenz von GDM im untersuchten Kollektiv und einem Vergleich der Detektionsrate von GDM wurden auch die Auswirkungen der unterschiedlichen Screeningstrategien auf kindliche Risiken erfasst, wie perinatale Mortalität, perinatale Ereignisse, Makrosomie, 5-Minuten-Apgar-Wert und fetale Missbildungen.

Griffin 2000

Studiendesign: Griffin 2000 wird von den Autoren zwar als RCT bezeichnet, die Zuteilung fand jedoch über die Auswahl eines freien Arztes bei Terminvereinbarung statt. Dieses Verfahren schließt aus, dass die Zuteilung verdeckt stattfand, so dass die Studie als nicht-randomisiert eingestuft wurde (siehe Tabelle 15). Zu Verblindung gab es keine Angaben.

Population / Setting: Griffin 2000 fand in der Ambulanz einer geburtshilflichen Klinik in Dublin, Irland statt (National Maternity Hospital). Innerhalb eines Zeitraums von 24 Monaten wurden insgesamt 3742 offenbar nicht vorselektierte Schwangere im Zuge der Erstvorstellung im Rahmen ihrer aktuellen Schwangerschaft einer von 2 Screeningstrategien zugeteilt.

Basischarakteristika: Das mittlere Alter der Frauen lag in beiden Gruppen bei 27 Jahren. Der Anteil der Erstgebärenden betrug 38 bis 39 %. Der Zeitpunkt der Schwangerschaft bei Studieneinschluss, das Körpergewicht und der BMI wurden berichtet. Es fehlen Angaben zur Ethnie, der Studienort Dublin legt nahe, dass es sich überwiegend um Kaukasierinnen handelte (siehe Tabelle 13).

Screeningstrategien: In der Studie wurden 2 Screeningstrategien für GDM verglichen. Der einen Gruppe von Schwangeren (n = 1889) wurde in der 26. bis 28. SSW ein universelles Screening („U-Screening“) angeboten. Zuerst sollten die Frauen einen 50-g-GCT absolvieren, bei einem auffälligen Einstunden-Wert (≥ 140 mg/dl) schloss sich ein 100-g-oGTT an (Diagnose nach NDDG-Kriterien, siehe Tabelle 3).

Die Frauen der anderen Gruppe (n = 1853) wurden bei der Erstvorstellung auf Risikofaktoren für einen GDM untersucht. Nur den Frauen mit mindestens einem Risikofaktor (n = 249; 13,4 %) wurde dann in der 32. SSW ein 100-g-oGTT angeboten, ohne vorherigen GCT (strategisches, Risikofaktor-basiertes Screening, „RF-Screening“). Die Risikofaktoren waren im Vergleich zu Dietrich 1987 enger definiert (siehe Tabelle 14).

Bedingt durch das Studiendesign unterschieden sich die beiden verglichenen Screeningstrategien in 3 Aspekten:

- universelles vs. Risikofaktor-basiertes Screening;
- Kombination 50-g-GCT / 100-g-oGTT vs. 100-g-oGTT.
- Zeitpunkt des Glukosetoleranztests: 26. bis 28. SSW vs. 32. SSW.

Therapie: In beiden Gruppen wurde Schwangeren mit der Diagnose „GDM“ eine Diät empfohlen, bei Bedarf wurde Insulin ergänzt. Es wurde eine Spontangeburt bis zur 42. SSW bei allen Schwangeren angestrebt.

Zielgrößen: Die primären Fragestellungen dieser Untersuchung waren die Feststellung der Prävalenz des GDM in der untersuchten Population sowie der Detektionsraten eines GDM durch die beiden Screeningstrategien. Ein sekundäres Ziel war der Vergleich der Ergebnisse der Schwangerschaften der Frauen mit GDM, die durch die beiden Screeningstrategien identifiziert wurden. Dazu wurden mütterliche und kindliche Risiken erfasst, wie Spontangeburt- und Notfallkaiserschnitttrate, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, Makrosomie, LGA, neonatale Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie.

Tabelle 12: Teilziel 1 „Screening“ – Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Anzahl untersuchter Schwangerer / Kinder	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Dietrich 1987	nRCT parallel nicht verblindet	RF-S vs. U-S	RF-S: 1000 U-S: 1000 keine Angaben zur Zahl der Kinder	USA Facharzt- Gruppenpraxis Zentren: 1		perinatale Mortalität ^b perinatale Ereignisse ^c Geburtsgewicht \geq 4000 g bedeutende fetale Anomalien 5-Minuten-Apgar-Wert $<$ 7
Griffin 2000	nRCT parallel nicht verblindet	RF-S vs. U-S	RF-S: 1853 U-S: 1889 ^d keine Angaben zur Zahl der Kinder	Irland Ambulanz einer Klinik für Geburtshilfe Zentren: 1	Spontangeburt- rate Notfallkaiser- schnitt Präeklampsie	Makrosomie ($>$ 4500 g) LGA (Ponderal-Index \geq 1,2) Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation Frühgeburtlichkeit Hyperbilirubinämie ($>$ 300 μ mol/l) Hypoglykämie
<p>RF-S: Risikofaktor-basiertes Screening; U-S: universelles Screening; LGA: Large-for-Gestational-Age</p> <p>a: siehe Tabelle 15.</p> <p>b: Es gibt keine Information, welche Endpunkte prospektiv, und welche als primäre oder sekundäre Endpunkte festgelegt wurden.</p> <p>c: nicht näher definiert.</p> <p>d: Von den 1889 in die U-S-Gruppe randomisierten Frauen lehnten 590 das Screening ab. Weiter beobachtet und ausgewertet wurden offenbar 1299 (69 %) der Teilnehmerinnen dieser Gruppe.</p>						

Tabelle 13: Teilziel 1 „Screening“ – Basischarakteristika der Studienpopulationen

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Ethnie (%)	Erstgebärende (%)	SSW ^a	Gewicht (kg)	BMI kg/m ² (SD) ^a
Dietrich 1987							
RF-S	1000	24 (S: 17-40)	kaukasisch: 94	51	k. A.	k. A.	k. A. ^b
U-S	1000	25 (S: 18-41)	kaukasisch: 95	54	k. A.	k. A.	k. A. ^b
Griffin 2000							
RF-S	1853	27 (6)	k. A.	39	33 (4)	74 (11)	28 (4)
U-S	1299 ^c	27 (6)	k. A.	38	30 (3)	74 (12)	28 (4)
<p>RF-S: Risikofaktor-basiertes Screening; U-S: universelles Screening; S: Spanne a: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben. b: RF-Screening: 28 % mit Übergewicht; U-S: 30 % mit Übergewicht (Übergewicht definiert als 20 % über dem Idealgewicht vor Schwangerschaft) c: Von den 1889 in die U-S-Gruppe mit universellem Screening randomisierten Teilnehmerinnen lehnten 590 das Screening ab. Angaben zu Basisdaten fanden sich ebenfalls nur zu den 1299 Teilnehmerinnen (69 %) dieser Gruppe.</p>							

Tabelle 14: Teilziel 1 „Screening“ – Beschreibung der Screeningstrategien und der Interventionen

Studie	Screening-Strategie	abgefragte Risikofaktoren	Diagnosekriterien / Grenzwerte	Therapie	Ein-/ Ausschlusskriterien
Dietrich 1987	<p>RF-S: Erhebung des RF-Profiles- wenn RF pos.: direkt 50-g-GCT wenn GCT pos.: - 100-g-oGTT wenn oGTT pos.: „GDM“</p> <p>U-S: alle Schwangeren 50-g-GCT in der 24. bis 28. SSW. wenn GCT pos.: 100-g-oGTT wenn oGTT pos.: „GDM“</p>	<p>-Alter > 30 Jahre -Übergewicht (≥ 20 % über Idealgewicht) -Diabetes bei Verwandten 1. Grades -früheres Kind ≥ 4000 g, habituelle Aborte oder Frühgeburt oder kindliche Missbildungen in der Vorgeschichte -persistierende Glukosurie</p>	<p>50-g-GCT: 1 h ≥ 150 mg/dl 100-g-oGTT: Nü > 105 mg/dl, 1 h > 195 mg/dl, 2 h > 145 mg/dl, 3 h > 130 mg/dl, ≥ 2 Werte: „GDM“</p>	<p>beide Gruppen: Ernährungsberatung^a (k. A. zu weiteren Interventionen)</p>	k. A.
Griffin 2000	<p>RF-S: Erhebung des RF-Profiles wenn RF pos.: 100-g-oGTT in der 32. SSW wenn oGTT pos.: „GDM“</p> <p>U-S: alle Schwangeren 50-g-GCT in der 26 - 28. SSW a: wenn GCT pos.: 100-g-oGTT; wenn oGTT pos.: „GDM“ b: wenn GCT neg., aber RF pos.: 100-g-oGTT; wenn oGTT pos.: „GDM“ c: wenn GCT pos. und 100-g-oGTT neg.: 50-g-GCT (GCT2) in der 32. SSW; wenn GCT2 pos.: 100-g-oGTT; wenn oGTT pos.: „GDM“</p>	<p>-Diabetes bei Verwandten 1. Grades, -GDM in der Vorgeschichte -Körpergewicht > 100 kg in aktueller S. -früheres Kind > 4500 g -ungeklärte Totgeburt, intrauteriner Fruchttod oder kindliche Missbildungen in der Vorgeschichte -aktuelle Glukosurie -Makrosomie des Fetus in aktueller S. -Polyhydramnion in aktueller S.</p>	<p>50-g-GCT: 1 h ≥ 140 mg/dl 100-g-oGTT: NDDG-Kriterien Nü > 105 mg/dl, 1 h > 190 mg/dl, 2 h > 165 mg/dl, 3 h > 145 mg/dl, ≥ 2 Werte: „GDM“</p>	<p>beide Gruppen: Diät^a, bei Bedarf Insulin^b; gynäkologische und endokrinologische Kontrollen alle 2 Wochen bis zur 36. SSW, dann wöchentlich</p>	k. A.
<p>RF-S: Risikofaktor-basiertes Screening; U-S: universelles Screening; GCT: Glukose-Challenge-Test; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; Nü: nüchtern; k. A.: keine Angabe; BG: Blutglukosekonzentration; S: Schwangerschaft</p> <p>a: keine nähere Beschreibung b: Indikation zur Insulintherapie: NüBG. ≥ 106 mg/dl und / oder BG 1,5 h postprandial ≥ 142 mg/dl</p>					

5.1.4 Verzerrungspotenzial der Studien zu Teilziel 1 „Screening“

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden die eingeschlossenen Studien anhand standardisierter Dokumentations- und Extraktionsbögen bewertet. Eine Übersicht über die Bewertung des Verzerrungspotenzials gibt Tabelle 15. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial sowohl von Dietrich 1987 als auch von Griffin 2000 als „hoch“ bewertet.

Dietrich 1987

Zuteilung: In Dietrich 1987 wurden die Frauen verschiedenen Ärzten zugeteilt, die jeweils nur eine Screeningstrategie einsetzten. Dieses Verfahren schließt aus, dass die Zuteilung verdeckt stattfand. Es ist nicht beschrieben, ob eine randomisierte Zuteilung der Schwangeren zu den Ärzten und unterschiedlichen Screeningstrategien geplant war. Die Verdeckung der Zuteilung wurde in diesem Bericht als inadäquat und die Studie als nicht-randomisiert bewertet.

Verblindung: In Studien, in denen Teilnehmer und Behandler nur schwer für die Interventionen verblindet werden können, ist die Verblindung der Endpunkterhebung ein wesentliches Instrument, um das Risiko einer Ergebnisverzerrung zu minimieren. In der Publikation gibt es hierzu aber keine Angaben.

Ergebnisgesteuerte Berichterstattung: Ergebnisse zum Vergleich der Gruppen „universelles Screening“ vs. „Risikofaktor-basiertes Screening“ werden nur knapp berichtet, ohne numerische Angabe von Ereignisraten und ohne Angaben von Schätzern, Variabilitätsmaßen oder p-Werten.

Endpunktbezogene Bewertung: Eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip würde einen Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen nach der Zuteilung voraussetzen. Diese Auswertung fand für keinen Endpunkt statt.

Transparenz des Patientenflusses: Der Patientenfluss ist aus den Angaben in der Publikation nicht vollständig nachvollziehbar. Es fehlen Angaben zur Anzahl der insgesamt gescreenten Frauen und der in die jeweiligen Analysen eingeschlossenen Teilnehmerinnen. Es ist nicht möglich zu beurteilen, ob eine Intention-to-Treat-Analyse vorgenommen wurde.

Bewertung des Verzerrungspotenzials: Für keinen der oben genannten Aspekte lassen sich Dietrich 1987 adäquate Vorkehrungen zur Minimierung von Bias entnehmen. Diese Schlussfolgerung gilt auch für die endpunktbezogene Bewertung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie und der einzelnen Endpunkte als „hoch“ eingeschätzt.

Griffin 2000

Zuteilung: In Griffin 2000 wurden Schwangere durch die Wahl eines Termins einem Arzt zugeteilt, der nur eine Screeningstrategie einsetzte. Dieses Verfahren schließt aus, dass die Zuteilung verdeckt stattfand. Auch wenn die Autoren dieses Vorgehen als randomisiert bezeichnen, wurde es in diesem Bericht als inadäquat und die Studie als nicht-randomisiert eingestuft.

Verblindung: In Studien, in denen Teilnehmer und Behandler nur schwer für die Interventionen verblindet werden können, ist die Verblindung der Endpunkterhebung ein wesentliches Instrument, um das Risiko einer Ergebnisverzerrung zu minimieren. In der Publikation gibt es keine Angaben darüber, ob die Endpunkte verblindet erhoben wurden.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung: Von den ursprünglich 1889 in die Gruppe „U-Screening“ eingeteilten Frauen stimmten nur 1299 (69 %) einem Screening tatsächlich zu. Dem Anschein nach wurden auch nur diese in die Auswertungen einbezogen. Zudem berichteten Griffin 2000 die Zielgrößen nur für post hoc gebildete Untergruppen von Schwangeren, die aufgrund einer der beiden Screeningstrategien die Diagnose „GDM“ erhalten hatten. Diese beiden Gruppen wurden mit einer „Kontrollgruppe“ verglichen, in der post hoc alle Schwangeren ohne GDM aus beiden Gruppen zusammengefasst wurden. Damit erlaubt die Studie keine Aussagen über den Vergleich der beiden Screeninggruppen.

Endpunktbezogene Bewertung: Eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip würde einen Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen – wie zugeteilt – voraussetzen. Diese Auswertung fand für keinen Endpunkt statt.

Transparenz des Patientenflusses: Der Patientenfluss ist aus den Angaben in der Publikation nicht vollständig nachvollziehbar. Es fehlen Angaben zur Anzahl der insgesamt gescreenten Frauen und der in die jeweiligen Analysen eingeschlossenen Teilnehmerinnen.

Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials: Für keinen der oben genannten Aspekte lassen sich Griffin 2000 adäquate Vorkehrungen zur Minimierung von Bias entnehmen. Diese Schlussfolgerung gilt auch für die endpunktbezogene Bewertung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie für alle Endpunkte als „hoch“ eingeschätzt.

Tabelle 15: Teilziel 1 „Screening“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien

Studie	studienbezogene Bewertung						endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisunabhängige Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial
Dietrich 1987	nein ^a nRCT	nein	unklar	unklar	nein	1. Gruppen vergleichbar in Hinblick auf: Alter, Ethnie ^b , Erstschwangerschaft, SSW bei Geburt, Adipositas, Diabetes mellitus bei Verwandten (keine weiteren Angaben) 2. berücksichtigte Störgrößen: k. A.	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte ^c	nein	hoch / hoch
Griffin 2000	nein nRCT	nein	unklar	unklar	nein ^d	1. Gruppen vergleichbar in Hinblick auf: Alter, Körpergewicht, BMI, Parität, Prävalenz von RF, SSW bei Geburt (keine weiteren Angaben ^e) 2. berücksichtigte Störgrößen: k. A.	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte ^f	nein	hoch / hoch

BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angabe; RF: Risikofaktor; SSW: Schwangerschaftswoche; ITT: Intention-to-Treat; nRCT: nicht-randomisierte Studie
a: Laut Publikation erfolgte die Zuteilung danach, bei welchem von 10 Ärzten die Erstvorstellung erfolgte. Ob die Zuordnung zufällig war, wird nicht erwähnt.
b: vorwiegend kaukasisch
c: Anzahl der gescreenten Teilnehmerinnen, eventueller Studienabbrecher und der in die jeweiligen Analysen inkludierten Teilnehmerinnen wird nicht berichtet.
d: Kontrollgruppe wurde nach Auswertung neu gebildet
e: keine Angaben zur Ethnie. Da die Studie in Dublin stattfand, ist anzunehmen, dass es sich vor allem um Kaukasierinnen handelte.
f: Die Anzahl der gescreenten und in den relevanten Analysen eingeschlossenen Teilnehmerinnen wird nicht berichtet. In der Gruppe „universelles Screening“ verweigerten 590 von 1889 Frauen das Screening, vermutlich wurden nur die verbleibenden 1299 Frauen ausgewertet.

5.1.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Therapiezielen

Dietrich 1987

Dietrich 1987 berichten patientenrelevante Zielgrößen nur sehr allgemein ohne Zahlenangaben. Die Autoren stellen pauschal fest, dass sich perinatale Ereignisse zwischen den Gruppen („routine versus selective screening“) nicht statistisch signifikant unterschieden hätten. Es fehlen Angaben zu mütterlichen Komplikationen. Die Häufigkeit der kindlichen Endpunkte „Makrosomie“ und „perinatale Mortalität“ (0 % universelles Screening vs. 0,1 % Risikofaktor basiertes Screening) war im Vergleich der beiden Screeningverfahren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Bedeutende („major“) fetale Missbildungen traten in keiner der beiden Gruppen auf. Auch die Anzahl der Neugeborenen mit einem 5-Minuten-Apgar-Wert < 7 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Griffin 2000

Die primären Ziele der Studie Griffin 2000 waren die Bestimmung der Prävalenz des GDM in der irischen Bevölkerung und der Vergleich der Effektivität der beiden Screeningstrategien. Diese Ziele sind keine patientenrelevanten Endpunkte und werden deshalb hier nicht weiter betrachtet. Ein sekundäres Ziel war darüber hinaus der Vergleich der Ergebnisse der Schwangerschaften der Frauen mit GDM, die durch die beiden Screeningstrategien identifiziert wurden.

Das Design hatte zur Folge, dass die GDM-Diagnosen in der Gruppe „RF-Screening“ im Durchschnitt 3 Wochen später gestellt wurden als in der Gruppe „U-Screening“ (33. vs. 30. SSW) mit entsprechend später beginnender Therapie. Eine Insulintherapie wurde bei 7,4 % der GDM-positiven Schwangeren der Gruppe „RF-Screening“ (2 von 27) und bei 14,2 % der GDM-positiven Frauen aus der Gruppe „U-Screening“ eingesetzt (5 von 35).

Zu keinem der patientenrelevanten Endpunkte wurden Ergebnisse entsprechend den durch die Zuteilung gebildeten Gruppen berichtet. Die Auswertung folgt für keinen Endpunkt dem ITT-Prinzip.

Für den Endpunkt „intrauteriner Fruchttod“ wurden in Griffin 2000 alle Frauen der Gruppe „RF-Screening“ mit der Untergruppe der tatsächlich gescreenten Frauen der Gruppe „U-Screening“ verglichen (n = 1299). In der Gruppe „RF-Screening“ gab es keinen Fall eines intrauterinen Fruchttodes. In der Gruppe „U-Screening“ gab es 2 solcher Fälle. Beide Male waren davon Frauen mit positivem GCT, aber ohne Diagnose eines GDM betroffen.

Für alle anderen Auswertungen patientenrelevanter Endpunkte wurden folgende 3 Gruppen gebildet:

- Schwangere mit GDM nach U-Screening (n = 35 von 1299)

- Schwangere mit GDM nach RF-Screening (n = 27 von 1853)
- Schwangere ohne Diagnose „GDM“. In dieser Gruppe wurden 1264 Schwangere aus der Gruppe „U-Screening“ und 1826 Schwangere aus der Gruppe „RF-Screening“ zusammengefasst (n = 3090).

Vergleich: Schwangere mit GDM nach RF-Screening vs. Gruppe ohne GDM: In diesen Auswertungen traten die Endpunkte Makrosomie, LGA, Hyperbilirubinämie, Aufnahme auf einer neonatalen Intensivstation, Notfallkaiserschnitt, Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit jeweils in der Gruppe der Frauen mit GDM nach „RF-Screening“ statistisch signifikant häufiger auf als bei Frauen der Gruppe ohne GDM. Der Anteil der Spontangeburt war bei Frauen mit GDM nach RF-Screening signifikant geringer als bei Frauen der Kontrollgruppe.

Vergleich: Schwangere mit GDM nach U-Screening vs. Gruppe ohne GDM: Beim Vergleich der GDM-positiven Frauen nach einem U-Screening mit der Gruppe ohne GDM bestand für keinen der oben aufgeführten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied.

Vergleich: Schwangere mit GDM nach RF-Screening vs. Schwangere mit GDM nach U-Screening: Die Arbeit enthält zu diesem Vergleich nur für den Endpunkt Präeklampsie statistische Auswertungen. Danach trat Präeklampsie in der Gruppe Schwangere mit GDM nach einem RF-Screening statistisch signifikant häufiger auf als in der Gruppe der Schwangeren mit GDM nach einem U-Screening. Nach Angabe der Autoren waren neonatale Hypoglykämien nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

5.1.5.1 Unerwünschte Ereignisse

Keine der Studien enthielt Angaben zu unerwünschten Ereignissen der Glukosetoleranztests (zum Beispiel Erbrechen). Ebenso fehlten Angaben zu unerwünschten Konsequenzen der Diagnose, zum Beispiel als Folge falsch-positiver oder falsch-negativer Testergebnisse, zu Überdiagnosen oder zu psychologischen Auswirkungen. Auch über unerwünschte Folgen einer Intervention mit blutzuckersenkender Intention oder anderer Interventionen, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet waren, wurde in keiner der Studien berichtet.

5.1.6 Teilziel 1 „Screening“: Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Zu Teilziel 1 „Screening“ konnten keine Studien gefunden werden, in denen ein Screening auf Gestationsdiabetes mit keinem Screening verglichen wurde. Insgesamt gibt es also keine methodisch gut abgesicherte Basis zur Beantwortung der Frage, welchen Nutzen oder welchen Schaden ein Screening auf Gestationsdiabetes gegenüber keinem Screening hat. Alle weiteren Ergebnisse dieses Berichts müssen unter diesem Vorbehalt gesehen werden.

Es wurden 2 Studien identifiziert, in denen jeweils 2 Screeningstrategien miteinander verglichen wurden. Für keine der in den Studien eingesetzten Screeningstrategien existiert ein Beleg, dass sie gegenüber einem Verzicht auf Screening einen Nutzen aufweist.

Zwei der 4 identifizierten Screeningstrategien sind Varianten eines universellen Screenings, bei dem allen Schwangeren ein oGTT angeboten wurde. Allerdings unterschieden sich die beiden Strategien durch (a) den Zeitpunkt des oGTT, (b) die Kombination GCT / oGTT und (c) die für die Diagnose „GDM“ verwendeten Blutglukosegrenzwerte.

Die beiden übrigen in Dietrich 1987 und Griffin 2000 eingesetzten Strategien sind Varianten eines Risikofaktor-basierten Screenings, in dem nur Schwangeren mit Risikofaktoren ein oGTT angeboten wurde. Hier unterschieden sich die beiden Strategien jedoch durch (a) die Auswahl der Risikofaktoren, (b) den Zeitpunkt des oGTT, (c) die Kombination GCT / oGTT und (d) die für die Diagnose „GDM“ verwendeten Blutglukosegrenzwerte.

Angesichts der designbedingten Unterschiede ist es nicht verwunderlich, dass die Studien zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kommen. Griffin 2000 kommen zu der Aussage, dass ein universelles Screening einem Risikofaktor-basierten Screening eher überlegen ist. Dietrich 1987 sehen hingegen keinen Unterschied.

Die Schlussfolgerungen der Studien wurden für den vorliegenden Bericht jedoch nicht übernommen. Beide Studien weisen aufgrund ihrer Charakteristika in Design und Auswertung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Hinzu kommt, dass keine der beiden Studien vollständig über Ergebnisse berichtet, die für eine abgewogene Nutzenbewertung von Screeningstrategien nötig sind. Die Auswertungen beschränken sich im Wesentlichen auf die Untergruppe der Schwangeren mit Diagnose „GDM“. Nicht berichtet werden zum Beispiel die Häufigkeit und die Konsequenzen falsch-negativer Ergebnisse oder unerwünschte Ereignisse des Screenings bei der Mehrzahl der Schwangeren ohne Diagnose GDM.

Zusammenfassende Bewertung:

Auf Grundlage dieser Studien liegt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen durch ein Screening auf Gestationsdiabetes vor.

Die Studien liefern auch keinen Hinweis auf oder Beleg für einen Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes.

5.2 Teilziel 2 „Therapie“

Ziel dieses Berichtsteils ist die Recherche und Bewertung von vergleichenden Studien, die die Effektivität von Therapien unterschiedlicher Intensität für Schwangere mit GDM betrachten.

5.2.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien.

Die Recherchen ergaben nach der Dublettenbereinigung insgesamt 2186 Treffer. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt. Von den Treffern wurden im ersten Screening 2083 als nicht relevant ausgeschlossen. Zu den 103 potenziell relevanten Publikationen kamen insgesamt 3 weitere Arbeiten aus den Recherchen in der Sekundärliteratur und zu Teilziel 3 hinzu. Diese 106 Publikationen wurden im Volltext überprüft. Im zweiten Screening wurden 66 Publikationen ausgeschlossen. Die Zitate der im Volltext gesichteten, aber nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des Ausschlussgrunds in Anhang B.

Letztlich verblieben 40 Publikationen, die in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Diese Arbeiten ließen sich 25 Studien zuordnen.

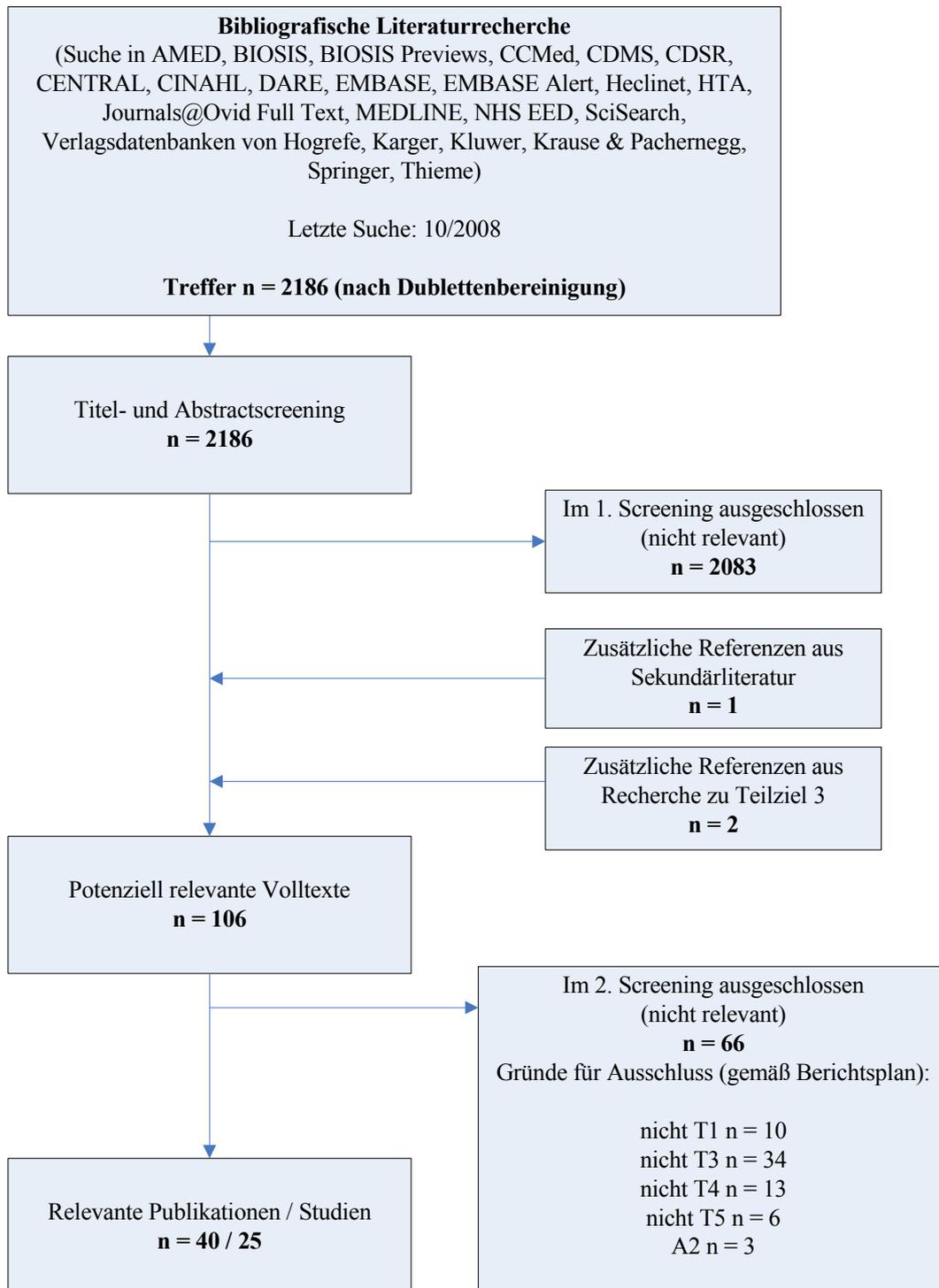


Abbildung 2: Teilziel 2 „Therapie“ – Ergebnisse der Literaturrecherche

5.2.1.1 Kriterien für die Zusammenfassung der Studien zu inhaltlichen Gruppen

Für die Beantwortung der Fragestellung des Teilziels 2 „Therapie“ wurden die 25 eingeschlossenen Studien nach der Art und Intention des Therapievergleichs insgesamt 2 Studienpools zugeteilt, die im Folgenden beschrieben sind.

Studienpool A enthält 6 Studien, in denen eine GDM-spezifische Therapie mit keiner Therapie oder keiner GDM-spezifischen Therapie verglichen wurde. Die Bildung dieses Pools basiert auf der Rationale, dass nur solche Studien eine Aussage über den Nutzen einer besonderen Therapie im Vergleich zur Routinebetreuung zulassen. Die Studien des Pools A und ihre Ergebnisse sind in Abschnitt 5.2.2 beschrieben.

Studienpool B enthält 19 Studien, in denen eine GDM-spezifische Therapie mit geringer Intensität mit einer zweiten GDM-spezifischen Therapie höherer Intensität verglichen wurde. Das Kriterium für die Eingruppierung war die im Methodenteil der Studie beschriebene Intention einer unterschiedlichen Intensität der Therapie, zum Beispiel also das Ziel, in der Interventionsgruppe niedrigere Blutzuckerzielwerte zu erreichen als in der Kontrollgruppe. Studien dieses Pools könnten prinzipiell geeignet sein, einen Zusammenhang zwischen der Intensität der Therapie und den Ereignisraten zu untersuchen. Die Studien des Pools B und ihre Ergebnisse sind in Abschnitt 5.2.3 beschrieben.

5.2.2 Studienpool A: Vergleich „GDM-Therapie gegen keine GDM-Therapie“

Den Studien in Pool A ist gemeinsam, dass es in den Interventionsgruppen eine GDM-spezifische Intervention gab, während für Frauen in den Kontrollgruppen keine besonderen Interventionen vorgesehen waren, die über die Routinebetreuung hinausgingen. Studienpool A hat für die Bewertung des Nutzens von Therapien deshalb eine herausragende Bedeutung für den vorliegenden Bericht.

5.2.2.1 Resultierender Studienpool

Tabelle 16 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 4 randomisierten (Bonomo 2005, Crowther 2005, Langer 1989, O’Sullivan 1966) und 2 nicht-randomisierten Studien (Coustan 1978 und Li 1987), die in den Studienpool für diese Teilfragestellung eingeschlossen wurden. Coustan 1978 und Li 1987 berichteten zwar über eine Randomisierung, die wurde jedoch als inadäquat beurteilt, so dass diese beiden Studien für diesen Bericht als nicht-randomisiert eingestuft wurden (siehe Abschnitt 5.2.2.3) mit einem hohen Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 20). Im Folgenden werden deshalb vorrangig die Ergebnisse der randomisierten Studien berichtet.

Tabelle 16: Studienpool A – Ergebnisse der Literaturbeschaffung

Studie	Vollpublikation/en	Studiendesign ^a	Einschluss in Bericht
Bonomo 2005	Bonomo et al. Diabet Med 2005; 22(11): 1536-1541 [59]	RCT	ja
Coustan 1978	Coustan et al. Obstet Gynecol 1978; 51(3): 306-310 [60]	nRCT	ja
Crowther 2005	Crowther et al. N Engl J Med 2005; 352(24): 2477-2486 [61] Athukorala et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47(1): 37-41 [14] Moss et al. BMC Pregnancy Childbirth 2007; 7: 27 [62]	RCT	ja
Langer 1989	Langer et al. Am J Obstet Gynecol 1989; 161(3): 646-653 [42]	RCT	ja
Li 1987	Li et al. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94(9): 851-854 [63] Corcoy et al. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95(4): 425-426 [64] Fraser Br J Obstet Gynaecol 1988; 95(6): 636-637 [65]	nRCT	ja
O’Sullivan 1966	O’Sullivan et al. Obstetrics & Gynecology 1966; 27: 683-689 [66] O’Sullivan ; Buchbeitrag Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204 [67] O’Sullivan et al. Diabetes Care 1980; 3(3): 482-485 [68]	RCT	ja
RCT: randomisiert-kontrollierte Studie; nRCT: nicht-randomisierte kontrollierte Studie a: siehe Tabelle 20			

5.2.2.2 Studienpool A: Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen randomisierten Studien

5.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 18 und Tabelle 19 sind zu Studienpool A Angaben zum Design der randomisierten Studien und zu den Basisdaten der untersuchten Populationen zusammengefasst.

Studiendesign: Bonomo 2005, Crowther 2005, Langer 1989 und O'Sullivan 1966 waren randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen. Lediglich in Crowther 2005 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.

Population / Setting: Die Studienzentren lagen in Europa, Asien, in Australien und den USA; 2 RCTs waren monozentrisch und 2 multizentrisch. Alle Studien fanden in der Ambulanz von Geburtskliniken statt. Die älteste Studie wurde 1966 publiziert, die jüngste 2005. Die Zahl der Teilnehmerinnen reichte von 72 bis 1000 Frauen.

Basischarakteristika: Das mittlere Alter der Frauen war in allen Studien angegeben und lag zwischen 28 und 31 Jahren. Der Anteil der Erstgebärenden lag in den 4 RCTs zwischen 11 % und 49 %. Zwei der 4 Studien berichteten über den Zeitpunkt der Schwangerschaft bei Studieneinschluss und in 2 von 4 Studien fanden sich Angaben zum BMI. Die Frauen dieser beiden Studien waren mit einem mittleren BMI von 26 relativ schlank. Angaben zur Ethnie fanden sich in 3 der 4 RCTs. Bonomo 2005 schloss ausschließlich Kaukasierinnen ein, bei Crowther 2005 lag der Anteil der Kaukasierinnen bei 73 bis 78 % und in Langer 1989 bei 33 bis 36 % (siehe Tabelle 18).

Ein- / Ausschlusskriterien: Das wesentliche Einschlusskriterium war in allen Studien die Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz mittels oGTT. Allerdings unterschieden sich die Studien darin, ob und wie eine Vorauswahl aufgrund von Risikofaktoren oder einem GCT stattfand und welche Glukosegrenzwerte für den Einschluss festgelegt wurden. Bonomo 2005 schloss Frauen ein, die lediglich einen auffälligen Einstunden-GCT-Wert über 140 mg/dl aufwiesen, bei denen der nachfolgende 100-g-oGTT nach Carpenter-und-Coustan-Kriterien jedoch unauffällig war. Diese Frauen wiesen also eine milde Störung der Glukosetoleranz auf. Langer 1989 untersuchte Frauen, die sowohl einen positiven Einstunden-GCT als auch genau einen auffälligen Wert im Dreistunden-100-g-oGTT nach NDDG-Kriterien hatten, sodass die Störung der Glukosetoleranz bereits ausgeprägter war. Auch in O'Sullivan 1966 wurden die Frauen durch einen Einstunden-GCT, gefolgt von einem Dreistunden-100-g-oGTT ausgewählt. Die Grenzwerte waren selbstdefiniert. Crowther 2005 verwendete zwar die WHO-Kriterien für einen 75-g-oGTT, aber im Unterschied zur WHO-Empfehlung fand eine Vorselektion der Frauen durch einen Einstunden-50-g-GCT oder die Abfrage von Risikofaktoren statt. Insgesamt ist davon auszugehen, dass in Crowther 2005 vor allem Schwangere mit einer ausgeprägten Glukosetoleranzstörung bis an die Grenze zum manifesten Diabetes mellitus eingeschlossen wurden.

Allen RCTs in Pool A ist damit gemeinsam, dass bei der Selektion der Teilnehmerinnen ein GCT als Vortest eingesetzt wurde. In Bonomo 2005 und Crowther 2005 lag der Grenzwert für einen positiven GCT bei ≥ 140 mg/dl, in Langer 1989 und O'Sullivan 1966 lag er bei ≥ 130 mg/dl.

Detaillierte Angaben zu den Diagnosekriterien und Grenzwerten enthält Tabelle 19.

Therapien: Allen RCTs des Studienpools A ist gemeinsam, dass in den Kontrollgruppen eine „Routinebehandlung“ stattfand: Für die Schwangeren war also zum Beispiel keine Gestationsdiabetes-spezifische Diätberatung oder keine besondere geburtshilfliche Betreuung vorgesehen. In Bonomo 2005 wurden die Patientinnen in der Kontrollgruppe hinsichtlich der Diagnose einer Glukosetoleranzstörung beschwichtigt und erhielten keine spezielle Betreuung, Diät oder pharmakologische Behandlung. In Crowther 2005 wurde den Frauen in der Kontrollgruppe die Information gegeben, dass sie keinen GDM aufwiesen, obwohl sie die WHO-Kriterien für eine Störung der Glukosetoleranz (und später GDM) erfüllten. Diese Frauen hatten zu diesem Zeitpunkt bereits eine erste Screeningstufe absolviert. Falls die Glukosetoleranzstörung jedoch als Hinweis auf einen möglichen Diabetes mellitus gesehen wurde, durfte der Verdacht entsprechend dem Standardvorgehen im jeweiligen Zentrum abgeklärt und bei Bestätigung behandelt werden. In Langer 1989 wurde den Frauen der Kontrollgruppe angeraten, ihre Essgewohnheiten nicht zu ändern. In O’Sullivan 1966 fand in der Kontrollgruppe lediglich eine pränatale Routinebetreuung statt. Da die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppen bis auf die in Crowther 2005 nicht verblindet waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Wissen um die Blutzuckerwerte Verhaltens- und Betreuungsänderungen induziert hat. In den Interventionsgruppen wurde in allen Studien als erste wesentliche Maßnahme eine Diät eingesetzt. Die Studien unterscheiden sich durch den zusätzlichen Einsatz von Insulin: In Bonomo 2005 verwendeten die Frauen kein Insulin. In Crowther 2005 und Langer 1989 begannen sie bei unzureichender BG-Einstellung mit Insulin. In O’Sullivan 1966 setzten alle Frauen der Interventionsgruppe zusätzlich Insulin ein. Für weitere Informationen über die Art der Behandlung siehe Tabelle 19.

Zielgrößen: In der Auswahl der Zielgrößen sind die Studien sehr heterogen. Das ist zum Teil historisch bedingt. O’Sullivan 1966 untersuchte als mütterliche Zielgröße die spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus, während jüngere Studien vor allem Geburtsergebnisse wie den Anteil der Kaiserschnitte und die Art der Geburt erfassten. Der primäre Endpunkt wurde von Bonomo 2005 und Crowther 2005 dezidiert genannt, in Langer 1989 und O’Sullivan 1966 fanden sich keine Angaben zu primären Zielkriterien (siehe Tabelle 19). Zudem berichteten alle Studien über die kindliche Mortalität, hinzu kamen Geburtskomplikation wie Schulterdystokie und Stoffwechselstörungen wie Hypoglykämie. Außerdem berichteten alle Studien über körpermaßassozierte Zielgrößen, entweder als durchschnittliches Geburtsgewicht oder als Anteil der Kinder mit Makrosomie oder LGA.

Tabelle 17: Studienpool A – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Bonomo 2005	RCT offen monozentrisch	Diät vs. Routine	IG: 150 KG: 150	Italien Krankenhaus	Gestationsalter Kaiserschnitt	Geburtsgewicht, LGA, Makrosomie, SGA Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Polyzythämie Aufnahme auf eine Intensivstation Apgar-Wert
Crowther 2005	RCT teilweise verblindet multizentrisch	Diät / BG- Selbstmessung / Insulin vs. Routine	IG: 490 KG: 510	Australien ^b Krankenhaus	primäre Endpunkte: Einleitung der Geburt, Kaiserschnitt, Lebensqualität sekundäre Endpunkte: Anzahl pränataler Kontakte, Art der Geburt, Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Hypertonie, Gestationsalter	primäre Endpunkte: kombinierter Endpunkte (Tod, Schulterdystokie, Knochenfraktur, Nervenlähmung), Aufnahme auf neonatale Pflegestation, Hyperbilirubinämie sekundäre Endpunkte: Komponenten des primären kombinierten Endpunkts, Geburtsgewicht
Langer 1989	RCT offen monozentrisch	Diät / Insulin vs. Routine	IG: 63 KG: 63	USA Krankenhaus	Kaiserschnitt	LGA, SGA Frühgeburtlichkeit Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie, Polyzythämie, Atemnotsyndrom Aufnahme auf eine Intensivstation
O'Sullivan 1966	RCT offen multizentrisch (n=2)	Diät / Insulin vs. Routine	IG: 307 KG: 308	USA Krankenhaus	spätere Diagnose eines Diabetes mellitus	Mortalität Makrosomie kongenitale Anomalien Geburtsgewicht Frühgeburtlichkeit
<p>RCT: randomisiert-kontrollierte Studie; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; BG: Blutglukosekonzentration a: siehe Tabelle 20 b: 46 Frauen wurden in 3 Kliniken in Großbritannien rekrutiert</p>						

Tabelle 18: Studienpool A – Basischarakteristika der Studienpopulationen

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD)	Erstgebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD) ^a	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG (mg/dl)	Ethnie
Bonomo 2005								100 % Kaukasierinnen
	IG: 150	31 (5)	45	k. A.	k. A.	23 (4) ^b	85,9	
	KG: 150	31 (5)	42			23 (5) ^b	84,3	
Crowther 2005								73 % / 78 % Kaukasierinnen 19 % / 14 % Asiatinnen 9 % / 8 % andere
	IG: 490	31 (5)	43	29 (median) (IQR:28–30)	k. A.	27 (median) (IQR:23–31) ^c	86,5	
	KG: 510	30 (6)	49	29 (median) (IQR:28–30)		26 (median) (IQR:23–31) ^c	86,5	
Langer 1989								36 % / 33 % Kaukasierinnen 33 % / 33 % Lateinamerikanerinnen 30 % / 33 % Afroamerikanerinnen
	IG: 63	31 (5)	29	31 (3)	k. A.	k. A. ^d	93	
	KG: 63	28 (6)	32	31 (3)			90	
O’Sullivan 1966								k. A.
	IG: 307	30 (k. A.)	14 ^e	k. A.	k. A. ^f	k. A.	k. A.	
	KG: 308	31 (k. A.)	11 ^e					
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; IQR: Interquartilenrange; k. A.: keine Angabe; BMI: Body-Mass-Index; BG: Blutglukosekonzentration; SSW: Schwangerschaftswoche bei Einschluss a: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung (SD), sofern nicht anders angegeben, gerundet b: Zeitpunkt: Studieneintritt bzw. GDM-Diagnose c: erstes Trimester d: IG: 38 % hatten BMI \geq 27kg/m ² ; KG: 41 % hatten BMI \geq 27kg/m ² e: errechnet f: laut Publikation kein Unterschied zwischen den Gruppen								

Tabelle 19: Studienpool A – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss:	wesentliche Ausschlusskriterien
Bonomo 2005	IG: Diät (24–30 kcal/kg je nach Körpergewicht) plus ambulantes Management mit 14tägigen Visiten; BG-Zielwerte: Nü < 90 mg/dl und 2 h postprandial < 121 mg/dl KG: Routinebehandlung	1. Erhebung von RF 2a. RF-pos. Frauen: 50-g-GCT bei Erstvorstellung 2b. RF-neg. Frauen: 50-g-GCT in der 24.–28. SSW 2c. RF-pos. Frauen mit neg. GCT: erneuter 50-g-GCT in der 30.–34. SSW 3. Wenn 50-g-GCT-1-h-Wert ≥ 140 mg/dl, dann 100-g-oGTT	pos. 1-h-50-g-GCT aber neg. 100-g-oGTT nach Carpenter-Coustan-Kriterien	- normaler GCT - ein abnormaler Wert im oGTT - diagnostizierter GDM gemäß Carpenter-Coustan-Kriterien
Crowther 2005	IG: a: individuelle professionelle Diätberatung b: 4 x tgl. BG-Selbstmessung bis BG über 2 Wochen im Zielbereich: NüBG: 63–99 mg/dl, präprandial ≤ 99 mg/dl, 2 h postprandial ≤ 126 mg/dl; danach tgl. BG-Selbstmessung. c: Insulintherapie bzw. -anpassung erfolgte, falls - ein Messwert ≥ 162 mg/dl lag - bis zur 35. SSW: falls in 2 Wochen 2 Messwerte NüBG ≥ 99 mg/dl oder postprandial ≥ 126 mg/dl lagen - nach der 35. SSW: falls in 2 Wochen 2 Messwerte NüBG ≥ 99 mg/dl oder postprandial ≥ 144 mg/dl waren KG: Standardbetreuung; bei Hinweis auf Diabetes weitere Abklärung erlaubt und Therapie möglich.	1. Erhebung von RF oder 50-g-GCT in der 16. bis 30. SSW 2. RF-pos. Frauen oder 50-g-GCT-1-h-Wert ≥ 140 mg/dl: 75-g-oGTT	75-g oGTT in der 24. bis 34. SSW: ven. Plasma nüchtern: < 140 mg/dl und 2-h-Wert: 140–198 mg/dl (ab 1998: jeder abnormale Glukosewert bis 198 mg/dl) Ein- oder Zwillings-Schwangerschaften zwischen 16. und 30. SSW	- BG ven. Plasma: ≥ 198 mg/dl - vorangegangener, behandelter Gestationsdiabetes - chronische, systemische Erkrankung (außer essentielle Hypertonie)
Langer 1989	IG: Diät in Abhängigkeit vom BMI vor der Schwangerschaft plus bei Bedarf Insulin (Beginn bei NüBG > 95 mg/dl mit 0,7 U Insulin/ kg KG als MDI-Regime) KG: Essgewohnheiten unverändert fortgesetzt	1. 50-g-GCT 2. wenn 50g GCT-1-h-Wert > 130 mg/dl, dann 100-g-oGTT	1 positiver Wert im 3-h-100-g-oGTT nach NDDG 1979[38]	- normaler oGTT - kein oder > 1 erhöhter Wert nach NDDG 1979 [38]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Studienpool A – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss:	wesentliche Ausschlusskriterien
O'Sullivan 1966	IG: Diät (30 kcal/kg Idealgewicht) plus Insulin: 10 U NPH-Insulin 1 x tgl. morgens; Dosisanpassung nach Glukosurie) plus „printed routine obstetric and dietary instructions“ KG: Routinebehandlung plus „printed routine obstetric and dietary instructions“	1. Erhebung von RF oder 50-g-GCT 2. wenn RF-positiv oder 50g GCT-1-h-Wert > 130 mg/dl: dann 100-g-oGTT 3. wenn erster GCT neg., aber RF-pos: dann 2. GCT im nachfolgenden Trimester	positiver GCT oder ein Risikofaktor plus positiver 3-h-100g- oGTT ^a	- vorbestehender Diabetes, - BG > 300 mg/dl, - Diabetes-Symptome, - ≥ 37. SSW
<p>IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; MDI: multiple daily injections; RF: Risikofaktor; Nü: nüchtern; BG: Blutglukosekonzentration; k. A.: keine Angabe; GCT: Glukose-Challenge-Test; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration</p> <p>a: ≥ 2 Grenzwerte überschritten; venöses Vollblut: NüBG ≥ 110 mg/dl, 1 h ≥ 170 mg/dl, 2 h ≥ 120 mg/dl, 3 h ≥ 110 mg/dl</p>				

5.2.2.3 Studienpool A: Verzerrungspotenzial der Studien

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden die 6 in Studienpool A eingeschlossenen Studien anhand standardisierter Dokumentations- und Extraktionsbögen bewertet. Eine Übersicht über diese Bewertung gibt Tabelle 20. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial nur bei Crowther 2005 als niedrig eingestuft, das der übrigen Studien wurde als hoch bewertet.

Randomisierung und Zuteilung: Nur in Crowther 2005 waren die Randomisierung und die Zuteilung so nachvollziehbar beschrieben, dass sie als adäquat beurteilt wurden. Bei 3 Studien blieb die Beschreibung unklar, bei Coustan 1978 und Li 1987 war die Randomisierung inadäquat, so dass diese Studien als nicht-randomisiert eingestuft wurden. Coustan 1978 beschreibt explizit, dass ein Teil der Frauen nicht randomisiert zugeteilt wurde, in Li 1978 erfolgte die Zuteilung alternierend.

Verblindung: In Crowther 2005 waren die Frauen in der Kontrollgruppe und ihre Behandler für die Ergebnisse des oGTT verblindet, indem ihnen mitgeteilt wurde, es liege kein Gestationsdiabetes vor. Die Frauen in der Interventionsgruppe und ihre Behandler waren hingegen nicht verblindet. Die Verblindung nur einer Gruppe führte dazu, dass Effekte eines möglichen Labelings als Teil der Intervention betrachtet wurden. In den übrigen Studien ist keine Verblindung beschrieben. Ob Endpunkte verblindet erhoben wurden, ist für alle 6 Studien unklar.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: In keiner der 6 Studien fanden sich Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Transparenz des Patientenflusses: Bei Bonomo 2005 und Crowther 2005 ist der Patientenfluss vollständig nachvollziehbar. Bei den übrigen 4 Studien fehlen Angaben. Vier Studien (Coustan 1978, Crowther 2005, Langer 1989, O'Sullivan 1966) sind nach dem Intention-To-Treat-Prinzip ausgewertet, Bonomo 2005 und Li 1987 haben das Prinzip nicht beachtet.

Bewertung des Verzerrungspotenzials: Lediglich Crowther 2005 lassen sich für fast alle geprüften Aspekte angemessene Vorkehrungen zur Minimierung von Bias entnehmen. Ausnahmen sind die fehlende Verblindung der Frauen der Interventionsgruppe und die unklare Verblindung der Endpunkterheber. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial von Crowther 2005 auf Studienebene und für fast alle Endpunkte als niedrig/niedrig eingeschätzt. Für die 3 übrigen RCTs lautet die Einstufung hoch/hoch, weil wichtige Vorkehrungen gegen Bias nicht beschrieben waren. Coustan 1978 und Li 1987 wurden als nRCTs mit hohem/hohem Verzerrungspotenzial eingeschätzt.

Wegen der prinzipiell höheren Ergebnissicherheit werden die Charakteristika und Ergebnisse der 4 randomisierten Studien im Folgenden ausführlich und getrennt von denen der nicht-randomisierten Studien berichtet. Charakteristika und Ergebnisse der nicht-randomisierten Studien Coustan 1978 und Li 1987 werden im Abschnitt 5.2.2.6 nur ergänzend berichtet, mit dem Fokus auf die Frage, ob sie den Ergebnissen der randomisierten Studien widersprechen.

Tabelle 20: Studienpool A – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien

Studie	studienbezogene Bewertung						endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisunabhängige Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial
Bonomo 2005	unklar	unklar	nein	nein	ja	1. Analysen enthalten Vergleiche mit dritter, nicht randomisierter Gruppe 2. Patientenfluss transparent	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Coustan 1978	nein ^a nRCT	nein	nein	nein	ja	1. Patientenfluss nicht transparent 2. Gruppen wegen unterschiedlicher SSW bei Einschluss nicht vergleichbar 3. keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Crowther 2005	ja	ja	IG: nein KG: ja ^b	IG: nein KG: ja ^b	ja	Patientenfluss transparent	unklar für alle Endpunkte	ja / nein für QoL ^c	nein	niedrig / niedrig ^d
Langer 1989	unklar	unklar	nein	nein	ja	1. Analysen enthalten Vergleiche mit dritter, nicht randomisierter Gruppe 2. Patientenfluss transparent	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	VZ für Kaiserschnitt rate: hoch	hoch / hoch
Li 1987	nein nRCT	unklar	nein	nein	ja	1. Patientenfluss nicht transparent 2. Vergleichbarkeit der Gruppen unklar 3. keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Studienpool A – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	studienbezogene Bewertung							endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisunabhängige Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial	
O’Sullivan 1966	unklar	unklar	nein	nein	ja	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch	
<p>IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe; ITT: Intention-to-Treat; VZ: Verzerrungspotenzial; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>a: Die ersten 20 Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden den Gruppen IG1 (Insulin und Diät) oder KG (keine Behandlung) auf Basis der SSW zugewiesen, in der die Diagnose des GDM erfolgte.; n = 10 Diagnose < 36.SSW IG1; n = 10 Diagnose > 35.SSW KG. Danach erfolgte die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert und es wurde eine dritte Gruppe IG2 (Diät) hinzugefügt. Allerdings wurden unterschiedlich große Gruppen gebildet.</p> <p>b: Die Frauen der Kontrollgruppe und deren Behandler waren für die Diagnose verblindet. Um diese Verblindung möglichst aufrecht zu erhalten, wurden Frauen (im Verhältnis von nicht weniger als 1:5) mit normalen oGTT-Ergebnissen ebenfalls der Kontrollgruppe zugewiesen.</p> <p>c: Inadäquat für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL): Von 490 Frauen der IG wurden nur 332 Frauen 6 Wochen nach Einschluss sowie nur 278 Frauen 3 Monate post partum in die QoL-Analyse eingeschlossen. Von 510 in der KG wurden nur 350 Frauen 6 Wochen nach Einschluss und 295 Frauen 3 Monate post partum in die QoL-Analyse eingeschlossen.</p> <p>d: hoch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>											

5.2.2.4 Studienpool A: Ergebnisse der randomisierten Studien zu patientenrelevanten Therapiezielen

Die Darstellung der Zielgrößen erfolgt getrennt nach mütterlichen Ergebnissen, nach kindlichen Ergebnissen sowie nach Surrogatparametern. Nur für die im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte wird eine zusammenfassende Bewertung zum Nutzen und Schaden abgegeben.

Mütterliche Ergebnisse

5.2.2.4.1 Mütterliche Mortalität

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

Zusammenfassende Bewertung:

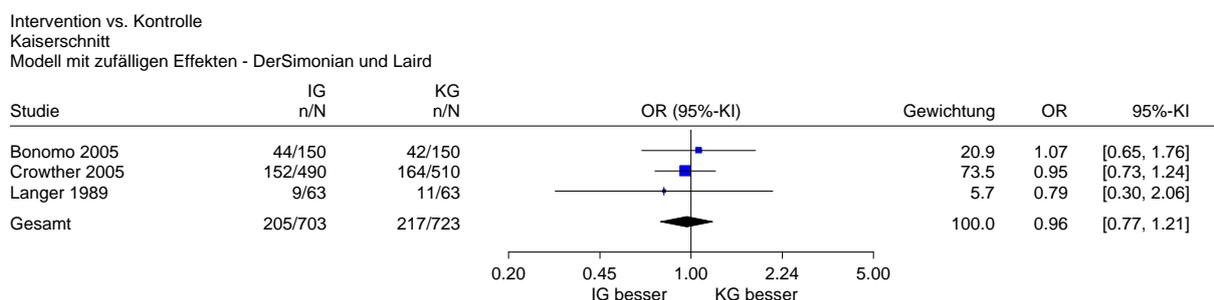
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.2.4.2 Art der Geburt

Angaben zum Anteil der Kaiserschnitte waren in 3 Studien vorhanden und sind in Tabelle 21 dargestellt. In keiner der Studien gab es einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Auch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 3).



Heterogenität: $Q=0.34$, $df=2$, $p=0.843$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.33$, $p=0.741$, $Tau=0$

Abbildung 3: Studienpool A – Meta-Analyse Anteil der Geburten mit Kaiserschnitt

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Tabelle 21: Studienpool A – Kaiserschnittraten

Kaiserschnittraten			
Studie	IG (%)	KG (%)	p-Wert
Bonomo 2005	44 (29)	42 (28)	k. A. ^a
Crowther 2005	152 (31) ^b	164 (32)	0,73
Langer 1989	9 (15) ^c	11 (17) ^c	k. A.
O'Sullivan 1966	k. A.	k. A.	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angaben
 a: Autoren bezeichnen die Ereignisraten in beiden Behandlungsgruppen als vergleichbar
 b: Davon hatten 15 % vs. 12 % einen elektiven Kaiserschnitt und 16 % vs. 20 % einen Notfallkaiserschnitt.
 c: Summe aus primären und Folgekaiserschnitten

5.2.2.4.3 Andere Geburtsinterventionen

Zu operativen Entbindungen gab es in keiner der 4 Studien Angaben. Angaben zur Einleitung der Geburt werden in Abschnitt 5.2.2.4.22 beschrieben.

5.2.2.4.4 Geburtsverletzungen

Nur Crowther 2005 enthält Angaben zu perinealen Geburtsverletzungen. Danach erlitten 52 % Frauen in der Interventionsgruppe (255 von 490) und 50 % Frauen in der Kontrollgruppe (254 von 510) eine Verletzung. Dieser numerische Unterschied ist nicht statistisch signifikant (adjustiertes RR: 1,05; 95 %-KI [0,93; 1,19]; p = 0,42).

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.2.4.5 Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen)

Angaben zur Schulterdystokie, zu postpartalen Blutungen und zum Kindbettfieber fanden sich nur in Crowther 2005.

Schulterdystokien waren mit 1,4 % (7 von 490) in der Interventionsgruppe vs. 3,1 % (16 von 510) in der Kontrollgruppe zwar numerisch seltener, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (adjustiertes RR: 0,46; 95 %-KI [0,19; 1,10]; p = 0,08). Das Vorliegen und der Schweregrad einer Schulterdystokie wurden vom bei der Geburt anwesenden Geburtshelfer anhand einer standardisierten Checkliste abgeschätzt und dokumentiert.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Schulterdystokie war in Crowther 2005 zudem noch eine Komponente des prädefinierten kombinierten Endpunkts. Die Bewertung dieses kombinierten Endpunkts findet sich in Abschnitt 5.2.2.5.

Postpartale Blutungen: Die Häufigkeit postpartaler Blutungen war mit jeweils 6 % in den beiden Gruppen identisch. Kindbettfieber trat bei 3 % der Frauen in der Interventionsgruppe (17 von 490) und 6 % (29 von 510) in der Kontrollgruppe zwar numerisch häufiger auf, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (adjustiertes RR: 0,63; 95 %-KI [0,35; 1,13]; $p = 0,12$).

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.2.4.6 Präeklampsie / Eklampsie

Der Zielparameter Präeklampsie wurde in keiner Studie berichtet. Die Definition für eine Präeklampsie entspricht in Crowther 2005 lediglich jener einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, weswegen die publizierten Ereignisse im vorliegenden Bericht diesem Endpunkt zugeordnet wurden.

5.2.2.4.7 Dauer des stationären Aufenthalts

Angaben zur Dauer des stationären Aufenthalts fanden sich nur bei Crowther 2005. Für beide Gruppen wurde eine Aufenthaltsdauer von im Median 4 Tagen angegeben (Interquartilrange: 3–5 Tage).

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.2.4.8 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)

Zu dieser Zielgröße wurden keine Ergebnisse berichtet. Die in Crowther 2005 als Teil der Intervention beobachteten Therapieunterschiede sind in Abschnitt 5.2.2.4.21 beschrieben.

5.2.2.4.9 Psychologische Ergebnisse (zum Beispiel Angst, postnatale Depression)

In Crowther 2005 wurde der Endpunkt Angst mit einem standardisierten Messinstrument zu 2 unterschiedlichen Messzeitpunkten (6 Wochen nach Studieneinschluss und 3 Monate nach der Geburt) erhoben. Es wurde die Kurzform des State Trait Anxiety Inventory (STAI) zur Selbsteinschätzung eingesetzt [69]. Von insgesamt 1000 randomisierten Frauen (IG n = 490; KG n = 510) füllten zu beiden Zeitpunkten weniger als 70 % der Frauen den Bogen aus. Vor der Geburt waren es in der Interventionsgruppe nur 332 Frauen (67 %) und in der Kontrollgruppe 350 Frauen (69 %). Drei Monate nach der Geburt waren es 278 Frauen (57 %) in der Interventionsgruppe und 295 Frauen (58 %) in der Kontrollgruppe. Diese Ausfallzahlen sind so groß, dass die Ergebnisse nicht interpretiert werden können.

Dasselbe gilt für die berichteten Ergebnisse zum Risiko für das Auftreten einer schwangerschaftsassozierten Depression, das mithilfe der Edinburgh Postnatale Depression Scale [70] 3 Monate nach der Geburt bestimmt wurde. An der Befragung nahmen nur 278 Frauen (57 %) in der Interventionsgruppe und 295 Frauen (58 %) in der Kontrollgruppe teil. Auch diese Ergebnisse können wegen der hohen Ausfallrate nicht interpretiert werden.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.2.4.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Crowther 2005 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem standardisierten Messinstrument SF-36 erhoben [71]. Die Befragung fand zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten statt: vor der Geburt (6 Wochen nach Studieneinschluss) und 3 Monate nach der Geburt. Vor der Geburt hatten von insgesamt 1000 Frauen 782 (78 %) die Fragebögen ausgefüllt, 3 Monate nach der Geburt waren es 573 (57 %).

Die Ergebnisse sind jedoch für die Fragestellung des Berichts nicht interpretierbar. Um die Auswirkungen der Diagnose „GDM“ messen zu können, hätte auch unmittelbar nach Studieneinschluss (das heißt, vor der Mitteilung der Diagnose) eine Befragung stattfinden müssen, um einen eventuellen Effekt der Diagnose zu messen. Sechs Wochen nach Studieneinschluss können diese Auswirkungen bereits abgeklungen sein. Zudem lag die Ausfallrate nach der Geburt bei 43 %, sodass das Verzerrungspotenzial sehr hoch ist.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Kindliche Ergebnisse

5.2.2.4.11 Perinatale und neonatale Mortalität

Zwei der 4 RCTs berichten Angaben zur perinatalen und neonatalen Mortalität, die in Tabelle 22 aufgelistet sind. Auffällig ist in O’Sullivan 1966 die in allen Gruppen sehr hohe Mortalitätsrate. Diese Studie fand unter den vor 40 Jahren üblichen Betreuungsstandards statt, Einflüsse auf die Mortalitätsrate könnten 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 kindlicher Todesfälle in der Interventionsgruppe, nach Berechnungen der Autoren war der Unterschied aber nicht statistisch signifikant.

Bei den 5 perinatalen Todesfällen in Crowther 2005 handelte es sich um 3 Fehlgeburten und 2 neonatale Todesfälle. Zwei Fehlgeburten waren unerklärte intrauterine Todesfälle bei reifen Kindern normalen Wachstums. Die 3. Fehlgeburt fand in der 35. SSW 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 unter der Geburt.

Eine quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer aus den beiden Studien wurde wegen der zu hohen Heterogenität nicht vorgenommen (Abbildung 4).

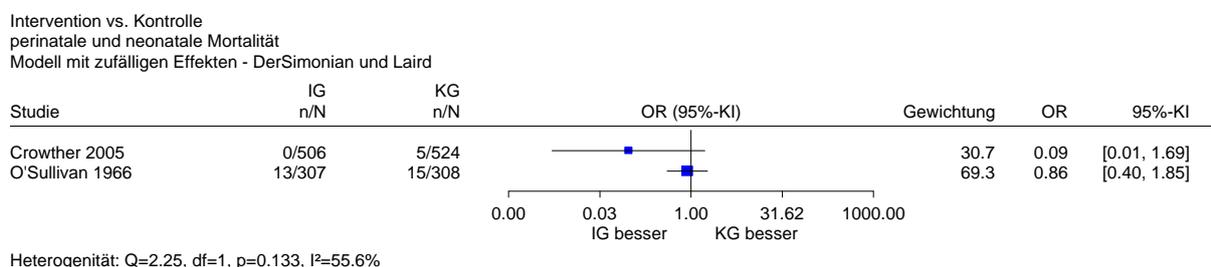


Abbildung 4: Studienpool A – Forest-Plot perinatale und neonatale Mortalität

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Die perinatale und neonatale Mortalität war in Crowther 2005 zudem noch eine Komponente des prädefinierten kombinierten Endpunkts. Die Bewertung dieses kombinierten Endpunkts findet sich in Abschnitt 5.2.2.5.

Tabelle 22: Studienpool A – perinatale und neonatale Mortalität

Studie	perinatale und neonatale Mortalität (IG vs. KG)			
	gesamt	neonataler Tod (bis 28. Tag nach Geburt)	Totgeburt	perinataler Tod (> 28. SSW - 1. Woche nach Geburt)
Bonomo 2005	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Crowther 2005	0 vs. 5 (1 %) p=0,07	0 vs. 2 (< 1 %)	0 vs. 3 (1 %)	k. A.
Langer 1989	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
O'Sullivan 1966	13 (4,3 %) ^a vs. 15 (4,9 %) ^a ; ns ^c	13 (4,3 %) ^a vs. 15 (4,9 %) ^a ; ns ^c	8 (2,6 %) vs. 8 (2,6 %) ^b ; ns ^c	13 (4,3 %) vs. 15 (4,9 %) ^a ; ns ^c
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angabe; ns: nicht statistisch signifikant a: Summe der Todesfälle von lebensfähigen Feten nach der 28. SSW und der neonatalen Todesfälle bis zum 14. Tag nach der Geburt b: Tod von lebensfähigen Feten nach der 28. SSW c: In der Publikation wurde kein p-Wert angegeben.				

5.2.2.4.12 Anteil der Fehlgeburten

Zu dieser Zielgröße gab es in keiner der 4 Studien Angaben.

5.2.2.4.13 Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)

Lediglich Crowther 2005 berichtet über Geburtstraumata. Die Anzahl der Knochenbrüche war mit keinem Ereignis in der Interventionsgruppe und einem Ereignis in der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,38$). Auch der Anteil der Kinder mit Nervenlähmung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (0 in der Interventionsgruppe und 3 in der Kontrollgruppe; $p = 0,11$).

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Geburtstraumata waren in Crowther 2005 zudem noch eine Komponente des prädefinierten kombinierten Endpunkts. Die Bewertung dieses kombinierten Endpunkts findet sich in Abschnitt 5.2.2.5.

5.2.2.4.14 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms) inkl. Aufnahme auf eine Intensivstation und Dauer des stationären Aufenthalts

Die Angaben zu der Zielgröße diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen sind in Tabelle 23 dargestellt.

Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie: Bezüglich des Endpunkts Hyperbilirubinämie berichtete nur Crowther 2005 über den Bedarf an einer Fototherapie. Der Anteil der Kinder unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie: Zum Endpunkt Hypoglykämie berichtete lediglich Crowther 2005 über Ereignisse, bei denen intravenös Glukose gegeben wurde. Die Rate lag in der Interventionsgruppe numerisch höher, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms: In keiner Studie wurde über Beatmungen aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms berichtet. Crowther 2005 berichtete zwar, dass es beim Endpunkt Atemnotsyndrom keinen statistisch signifikanten Unterschied gab, es fehlten aber auch hier Angaben, ob zur Behandlung eine Beatmung erforderlich war.

Zusammenfassende Bewertung:

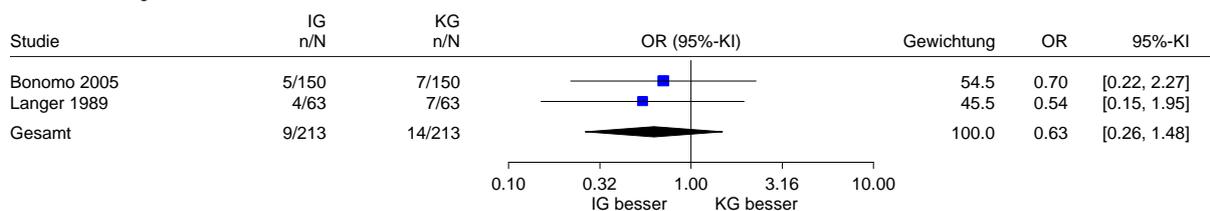
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Aufnahme auf eine Intensivstation: Der Endpunkt Aufnahme auf Intensivstation wurde in 2 Studien berichtet. In Bonomo 2005 wurden 3 bis 5 % und in Langer 1989 7 bis 11 % der Kinder zur Intensivversorgung („neonatal intensive care“) überwiesen. Der Unterschied war in keiner der beiden Studien zwischen den Gruppen statistisch signifikant.

Auch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 5).

Intervention vs. Kontrolle
neonatale Intensivpflege
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.768$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.06$, $p=0.287$, $Tau=0$

Abbildung 5: Studienpool A – Meta-Analyse Aufnahme auf eine Intensivstation

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 nicht als „Aufnahme auf eine Intensivstation“ im Sinne des Berichtsplans bewertet werden und wurden folglich in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt. Der Anteil war in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht. Die erhöhte Zahl der Aufnahmen auf einer neonatalen Pflegestation in Crowther 2005 wird als Element der Intervention bewertet.

Zusammenfassende Bewertung:

Es liegt kein Beleg für oder Hinweis auf einen Nutzen vor.

Es liegt kein Beleg für oder Hinweis auf einen Schaden vor.

Dauer des stationären Aufenthalts: Zur Zielgröße Dauer des stationären Aufenthalts gab es in keinem der RCTs Angaben.

Tabelle 23: Studienpool A – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, inklusive assoziierter Laborparameter

Studie	Foto- therapie	Glukose- infusionen	Beatmung aufgrund Atemnot- syndrom	Aufnahme Intensivstation	Dauer stationärer Aufenthalt
Bonomo 2005					
IG:	k. A.	k. A.	k. A.	3,3 % vs.	k. A.
KG:				4,7 %; ns	
Crowther 2005					
IG:	44 (9 %) vs.	35 (7 %) vs.	27 (5 %) vs.	k. A. ^d	k. A.
KG:	48 (9 %) ^a ; p=0,72	27 (5 %) ^b ; p=0,16	19 (4 %) ^c ; p=0,15		

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Studienpool A – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, inklusive assoziierter Laborparameter (Fortsetzung)

Studie	Foto- therapie	Glukose- infusionen	Beatmung aufgrund Atemnot- syndrom	Aufnahme Intensivstation	Dauer stationärer Aufenthalt
Langer 1989					
IG:	k. A.	k. A.	k. A. ^e	4 (6 %) vs.	k. A.
KG:				7 (11 %); ns	
O’Sullivan 1966					
IG:	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
KG:					
jeweils: Interventionsgruppe (IG) vs. Kontrollgruppe (KG). k. A.: keine Angabe; ns: nicht-signifikant, keine p- Werte publiziert a: Hyperbilirubinämie mit der Notwendigkeit einer Fototherapie b: Hypoglykämie mit der Notwendigkeit der Gabe von Glukose intravenös, wobei der Hypoglykämiewert, bei dem eine Therapie erforderlich war, vom Kliniker festgelegt wurde c: Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffgabe innerhalb der ersten 4 Stunden nach Geburt, verabreicht auf der neonatalen Pflegestation d: In Crowther 2005 wurde nur „Aufnahme auf neonatale Pflegestation“ berichtet: IG: 357 (71 %) vs.KG: 321 (61 %); p = 0,01 e: Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation mit 3,2 %					

5.2.2.4.15 Unerwünschte Folgen einer Intervention mit blutzuckersenkender Intention oder anderer Interventionen, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet sind

Zu diesen Zielgrößen gab es in keiner der 4 RCTs Angaben.

Surrogatparameter

5.2.2.4.16 Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA / SGA

In Bonomo 2005, Crowther 2005 und Langer 1989 fanden sich Zahlenangaben zum mittleren Geburtsgewicht, wobei sich nur in Crowther 2005 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe zeigte, während der Unterschied in den beiden anderen Studien nicht statistisch signifikant war. Für O’Sullivan 1966 kann das mittlere Geburtsgewicht nur ungefähr anhand einer Abbildung geschätzt werden – Näheres siehe Tabelle 24.

Makrosomie: Die Ergebnisse bleiben prinzipiell auch bei Betrachtung der aus dem Geburtsgewicht resultierenden Kategorie „Makrosomie“ unverändert. Auch hier war nur in Crowther 2005 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe

vorhanden, während er in den 3 übrigen Studien nicht statistisch signifikant war oder keine entsprechenden Angaben vorlagen (Tabelle 24).

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen (Abbildung 6). Das Odds Ratio betrug 0,38 (95 %-KI 0,29; 0,52).

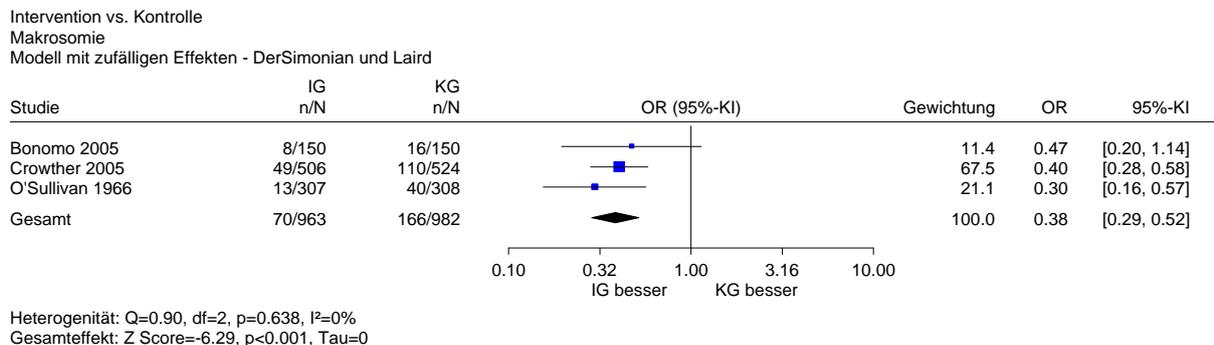


Abbildung 6: Studienpool A – Meta-Analyse Makrosomie

LGA: In Bonomo 2005, Crowther 2005 und Langer 1989 fand sich für den Endpunkt Large-for-Gestational-Age (LGA) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe. In O'Sullivan 1966 wird über den Endpunkt nicht berichtet.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab bei geringer Heterogenität ($I^2=24,8\%$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen (Abbildung 7). Das Odds Ratio betrug 0,46 (95 %-KI 0,30; 0,70).

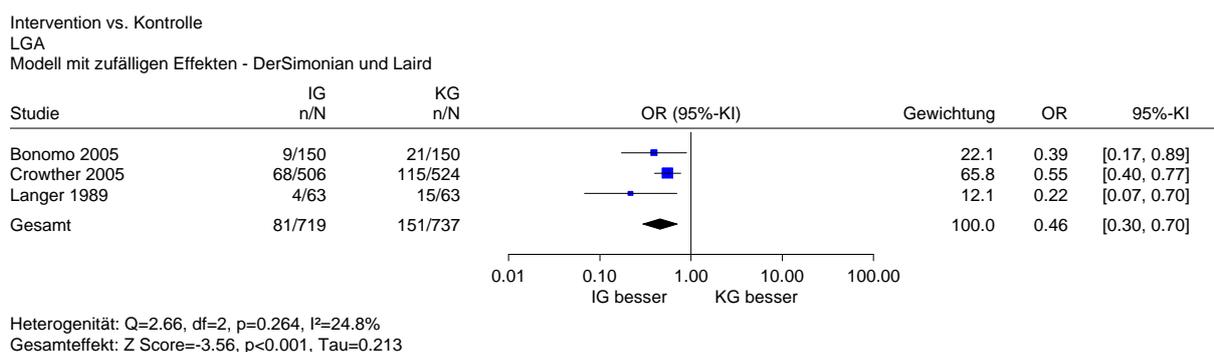


Abbildung 7: Studienpool A – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age

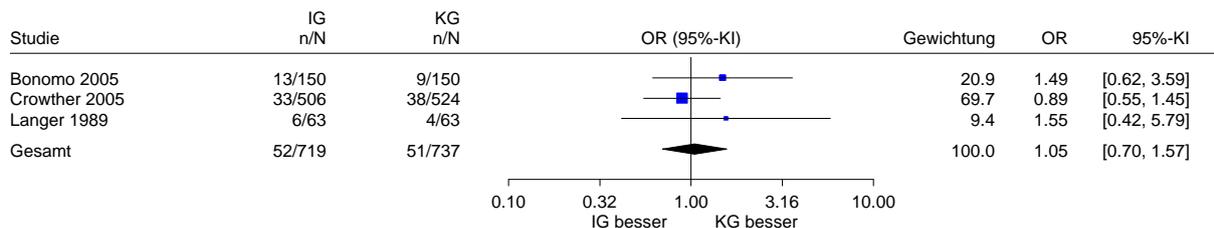
SGA: Bonomo 2005, Crowther 2005 und Langer 1989 machen Angaben zur Häufigkeit von Kindern Small-for-Gestational-Age (SGA). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied. O'Sullivan 1966 enthält keine Angaben zu SGA (Tabelle 24).

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 8).

Intervention vs. Kontrolle

SGA

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.37$, $df=2$, $p=0.504$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.22$, $p=0.827$, $Tau=0$

Abbildung 8: Studienpool A – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age

Tabelle 24: Studienpool A – Geburtsgewicht und verwandte Endpunkte

Studie	Angaben zum Geburtsgewicht			
	Geburtsgewicht (g ^a)	LGA (≥ 90. Perzentile)	Makrosomie (≥ 4000 g)	SGA (≤ 10. Perzentile)
Bonomo 2005	IG: 3365 (436) vs. KG: 3437 (462); ns	6,0 % vs. 14,0 %; p=0,046	5,3 % vs. 10,7 %; ns	8,7 % vs. 6,0 %; ns
Crowther 2005	IG: 3335 (551) vs. KG: 3482 (660); p < 0,001	13 % (68) vs. 22 % (115); p < 0,001	10 % (49) vs. 21 % (110); p < 0,001	7 % (33) vs. 7 % (38); p=0,59
Langer 1989	IG: 3261 (496) vs. KG: 3422 (584); ns	6 % (4) vs. 24 % (15); p < 0,03	k. A.	10 % (6) vs. 6 % (4); ns
O’Sullivan 1966	IG: k. A. ^c KG:	k. A.	4,3 % (13) vs. 13,1 % (40) ^b ; p=k. A.	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe; ns: nicht-signifikant, keine p-Werte publiziert; LGA: Large-for-Gestational-Age; SGA: Small-for-Gestational-Age
a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern
b: Makrosomie war definiert als ≥ 4100 g in der 40. SSW.
c: Nur grafische Darstellung publiziert. Aus Abbildung 1 kann das Geburtsgewicht mit etwa 3200 g (IG) vs. 3500 g (KG) geschätzt werden.

5.2.2.4.17 Apgar-Wert

Angaben zum Apgar-Wert fanden sich in Bonomo 2005 und Crowther 2005 (Tabelle 25). in keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 25: Studienpool A – Apgar-Werte

Studie	Apgar-Wert
Bonomo 2005	IG: 9,7 (0,5) vs. KG: 9,5 (0,5) ^a ; ns
Crowther 2005	IG: 6 (1 %) vs. KG: 11 (2 %) ^b ; p=0,26
Langer 1989	IG: k. A. KG:
O’Sullivan 1966	IG: k. A. KG:
jeweils: Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe. k. A.: keine Angabe; ns: nicht-signifikant, keine p-Werte publiziert a: Apgar-Wert nach 5 Minuten b: Kinder mit einem 5-Minuten-Apgar-Wert < 7	

5.2.2.4.18 Schwangerschaftsbedingte Hypertonie

Der Endpunkt schwangerschaftsbedingte Hypertonie wurde nur in Crowther 2005 berichtet. Er wird dort als „Präeklampsie“ bezeichnet, definiert als zweimalig gemessener Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg. Der Anteil war in der Interventionsgruppe mit 12 % (58 von 490) statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 18 % (93 von 510; adjustiertes RR: 0,70; 95 %-KI [0,51; 0,95]; p = 0,02).

5.2.2.4.19 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 Diagnose 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.

5.2.2.4.20 Ergänzende Ergebnisse

5.2.2.4.21 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)

Angaben zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen fanden sich in Crowther 2005. Die berichteten Unterschiede sind beabsichtigter Teil der Intervention und daher nicht als Nutzen oder Schaden zu bewerten. Zur Bewertung der Aspekte „Einleitung der Geburt“ und „Aufnahme auf neonatale Pflegestation“ siehe jeweils die Diskussion in den eigenen Abschnitten.

Für diese Analyse wurden in einer eigenen Publikation Einlingsschwangerschaften ausgewertet (siehe Tabelle 26). Die Zahl der vorgeburtlichen Klinikweisungen unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Interventionsbedingt verlagerten sich die Kontakte von der „antenatal clinic“ hin zu Spezialisten, Diätberatern und zu Besuchen einer Diabetesschulung, auch andere ärztliche Konsultationen waren häufiger. In der Interventionsgruppe wurden 20,3 % der Frauen mit Insulin behandelt im Vergleich zu 3,2 % der Frauen in der Kontrollgruppe. Die Dauer der Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie war nicht statistisch signifikant unterschiedlich; auch die Anzahl der Geburten, bei denen ein Kinderarzt anwesend war, unterschied sich nicht.

Tabelle 26: Crowther 2005 – Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nach Aufnahme in die Studie (nur Einlingsschwangerschaften)

Medizinische Leistung	IG n=474 Mittelwert (IQR)	KG n=496 Mittelwert (IQR)	adjustierter^a Effekt mittlere Differenz (95 %-KI)	p-Wert
vorgeburtliche Betreuung				
Klinikeinweisungen	135 (28,5 %)	133 (26,8 %)	1,11 (0,91; 1,36)	0,31
Besuche Schwangerensprechstunde	4,4 (1;7)	5,3 (3;7)	-0,70 (-1,06; -0,33)	< 0,001
ärztliche Konsultationen Physician clinics ^b	3 (1;7) ^c	0 (0,2) ^c		< 0,001
Besuche Spezialist	4,0 (1;7)	1,3 (0;2)	2,50 (2,13;2,87)	< 0,001
Besuche Diätberater	1,7 (1;2)	0,2 (0;0)	1,56 (1,39;1,72)	< 0,001
Besuche Diabetesschulung	2,0 (1;2)	0,2 (0;0)	1,79 (1,59;1,98)	< 0,001
Insulintherapie	96 (20,3 %)	16 (3,2 %)	6,18 (3,69;10,35)	< 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Crowther 2005 – Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nach Aufnahme in die Studie (nur Einlingsschwangerschaften)

Medizinische Leistung	IG n=474 Mittelwert (IQR)	KG n=496 Mittelwert (IQR)	adjustierter^a Effekt mittlere Differenz (95 %-KI)	p-Wert
Betreuung während der Geburt				
Einleitung der Geburt	183 (38,6 %)	148 (29,8 %)	1,34 (1,13;1,60)	0,001
Kaiserschnitt	142 (30,0 %)	153 (30,8 %)	0,97 (0,80;1,17)	0,76
neonatale Betreuung				
Kinderarzt bei Geburt anwesend	211 (44,5 %)	225 (45,4 %)	1,02 (0,89;1,17)	0,72
Aufnahme auf neonatale Pflegestation	330 (69,6 %)	294 (59,3 %)	1,15 (1,04;1,26)	0,004
mittlere Dauer der Fototherapie pro Kind (h)	45 (24;72)	36 (24;51)		0,27
a: adjustiert für mütterliches Alter, Ethnie und Parität b: laut Tabelle 5, Crowther 2005; c: Median (Interquartile); inklusive Mehrlingsschwangerschaften IG: n = 490; KG n = 510				

5.2.2.4.22 Einleitung der Geburt

Nur Crowther 2005 enthält Angaben zur Einleitung der Geburt. In der Interventionsgruppe wurde bei 39 % der Frauen (189 von 490) die Geburt eingeleitet, in der Kontrollgruppe bei 29 % (150 von 510). Der Unterschied ist statistisch signifikant (adjustiertes RR: 1,36; 95 %-KI [1,15; 1,62]; $p < 0,001$). Dieser erhöhte Anteil der Frauen mit Einleitung der Geburt wird als Element der Intervention bewertet und nicht als Schaden.

5.2.2.4.23 Ergebnisse zu Laborparametern

Hyperbilirubinämie: Bezüglich des Endpunkts Hyperbilirubinämie berichtete nur Crowther 2005 über den Bedarf an einer Fototherapie. Der Anteil der Kinder unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Langer 1989 und Bonomo 2005 berichteten lediglich über den Anteil der Kinder mit erhöhten Bilirubinwerten; auch hier gab es aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Hypoglykämie: Zum Endpunkt Hypoglykämie berichtete lediglich Crowther 2005 über Ereignisse, bei denen intravenös Glukose gegeben wurde. Der Anteil lag in der Interventionsgruppe numerisch höher, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. In Bonomo 2005 und Langer 1989 wurden Hypoglykämien nur anhand der Blutglukosewerte

der Neugeborenen definiert. Langer 1989 berichtete im Unterschied zu Crowther 2005 über eine statistisch signifikante Reduktion der Hypoglykämien in der Interventionsgruppe. Aufgrund der Definition bleibt die Patientenrelevanz der Ereignisse unklar.

Tabelle 27: Studienpool A – Ergebnisse zu Laborparametern

Studie	Hyperbilirubinämie	Hypoglykämie
Bonomo 2005	IG: 4 % vs. KG: 2,7 % ^a ; ns	3,3 % vs. 4 % ^b ; ns
Langer 1989	IG: 4 (6 %) vs. KG: 9 (14 %) ^c ; ns	1 (2 %) vs. 8 (13 %) ^d ; p < 0,02
O’Sullivan 1966	IG: k. A. KG:	k. A.
jeweils: Interventionsgruppe (IG) vs. Kontrollgruppe (KG). k. A.: keine Angabe; ns: nicht signifikant, keine p-Werte publiziert a: Bilirubin $\geq 250\mu\text{mol/l}$ (entspricht einem Bilirubin von $> 14,6\text{ mg/dl}$) b: Blutglukose $< 31\text{ mg/dl}$ c: Bilirubinämie $> 12\text{ mg/dl}$ d: Blutglukose $< 35\text{ mg/dl}$		

5.2.2.4.24 Angaben zum Gestationsalter bei Geburt und Frühgeburtslichkeit

In 3 der 4 RCTs fanden sich Angaben zur mittleren oder medianen SSW bei Geburt. Der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen war in Bonomo 2005 und Langer 1989 als nicht statistisch signifikant beschrieben, in Crowther 2005 fehlten entsprechende Angaben. In O’Sullivan 1966 wurden keine Daten zur SSW bei Geburt publiziert (Tabelle 28).

Langer 1989 und O’Sullivan 1966 berichteten über die Häufigkeit von Frühgeburten in den Vergleichsgruppen, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war (Tabelle 28).

Tabelle 28: Studienpool A – Gestationsalter bei Geburt und Frühgeburtenrate

Studie	Gestationsalter bei Geburt (SSW) ^a	Frühgeburtenrate (< 37. SSW)
Bonomo 2005	IG: 39,4 (1,2) vs. KG: 39,6 (1,7); ns	k. A.
Crowther 2005	IG: 39,0 vs. KG: 39,3 ^b ; p=k. A.	k. A.
Langer 1989	IG: 39 (2) vs. KG: 39 (1); ns	6 % (4) vs. 6 % (4); ns
O’Sullivan 1966	IG: k. A. KG:	8,5 % (26) vs. 7,8 % (24); ns
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angaben; SSW: Schwangerschaftswoche; ns: nicht signifikant, keine p-Werte publiziert a: Mittelwerte (Standardabweichung) b: Median		

5.2.2.4.25 Spätere Entwicklung von Übergewicht des Kindes

Zu diesem Endpunkt gab es in keinem der 4 RCTs Angaben.

5.2.2.5 Crowther 2005: Bewertung des kombinierten Endpunkts „ernste perinatale Komplikationen“

Crowther 2005 hat unter den randomisierten Studien des Pools A ein besonderes Gewicht. Mit 1000 Teilnehmerinnen handelt es sich um den bei Weitem größten RCT, die Studie berichtet Ergebnisse zu vielen Endpunkten und hat aufgrund der methodischen Eigenschaften die im Vergleich höchste Ergebnissicherheit. Primärer Endpunkt der Studie war ein mit „ernste perinatale Morbidität“ bezeichneter kombinierter Endpunkt, der verschiedene Komplikationen zusammenfasst. Die Autoren selbst kommen auf der Basis der Ergebnisse zu diesem Endpunkt zur Schlussfolgerung, dass die „Behandlung von Gestationsdiabetes ernste perinatale Morbidität reduziert“.

Der kombinierte Endpunkt in Crowther 2005 setzt sich aus den folgenden 4 Einzelkomponenten zusammen:

- Tod
- Schulterdystokie
- Knochenbrüche
- Nervenlähmungen.

Die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt und seine Komponenten sind in Tabelle 29 aufgelistet.

Tabelle 29: Crowther 2005 – Ergebnisse des kombinierten Endpunkts „ernste perinatale Komplikationen“

Endpunkt	IG	KG	relatives Risiko (adjustiert)	adjustierter p-Wert
N (Kinder)	506	524		
„alle schweren perinatalen Ereignisse“	7	23 ^a	0,33 (0,14; 0,75)	0,01
- Tod	0	5		0,07
- Schulterdystokie	7	16 ^a	0,46 (0,19; 1,10)	0,08
- Frakturen	0	1 ^a		0,38
- Nervenlähmung	0	3 ^a		0,11
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe a: 15 Kinder mit Schulterdystokie; 1 Kind mit Schulterdystokie und Nervenlähmung; 1 Kind mit Fraktur und Nervenlähmung; 1 Kind mit Nervenlähmung				

Kombinierte Endpunkte sind ein Kompromiss, um auch bei begrenzter Teilnehmerzahl und / oder Studienlaufzeit eine ausreichende Power zum Nachweis signifikanter Gruppenunterschiede zu erreichen. Allerdings zeigen Beispiele, dass kombinierte Endpunkte die Interpretation der Ergebnisse erschweren und bei unkritischer Übernahme zu Fehleinschätzungen führen können [72-75]. Publierte Schlussfolgerungen auf der Basis kombinierter Endpunkte können deshalb nicht ungeprüft übernommen werden.

Wie ein kombinierter Endpunkt zu interpretieren ist, hängt zum einen von der klinischen Bedeutung der einzelnen Komponenten ab und zum anderen davon, wie stark die einzelnen Komponenten in der Addition zum Ergebnis beitragen. Montori et al. 2005 [74,75] haben 3 Fragen vorgeschlagen, um die Validität eines kombinierten Endpunkts einzuschätzen. Die Fragen lauten:

1. Sind die einzelnen Endpunktkomponenten für Patienten ähnlich wichtig?

2. Waren wichtige und weniger wichtige Endpunkte ähnlich häufig?
3. Fallen die relativen Risikoreduktionen für die Endpunktkomponenten vermutlich ähnlich aus?
 - a. Liegt allen Endpunkten eine ähnliche Biologie zugrunde?
 - b. Sind die Punktschätzer der relativen Risikoreduktionen ähnlich und sind die Vertrauensintervalle ausreichend eng?

Je nach dem Ausmaß, in dem die Antworten auf diese Fragen „Nein“ lauten, sehen Montori et al. eine steigende Notwendigkeit, nicht den kombinierten Endpunkt, sondern die Endpunktkomponenten einzeln zu bewerten.

Im Folgenden wurde dieses Schema auf Crowther 2005 angewandt.

Frage 1: Sind die einzelnen Endpunktkomponenten für Patienten ähnlich wichtig?

Für diesen Bericht wurden die 4 Komponenten alle als patientenrelevant beurteilt, dennoch haben sie aus Patientensicht unterschiedliche Bedeutung. Der wichtigste Endpunkt ist Tod eines Kindes. Im Vergleich dazu ist eine Schulterdystokie weit weniger bedeutend. Die Schulterdystokie ist eine kritische geburtshilfliche Situation, in der rasches Eingreifen erforderlich ist. Sie führt aber nur in einer Minderzahl der Fälle zu weiteren Komplikationen wie Geburtstraumata. 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 Tabelle 57 auf Seite 162).

Knochenfrakturen und Nervenlähmungen liegen in der Patientenrelevanz zwischen den Endpunkten Tod und Schulterdystokie. In Crowther 2005 wird nicht berichtet, ob die Nervenlähmungen anhaltend oder vorübergehend waren.

Zusammenfassend fällt die Antwort auf Frage 1 also negativ aus: Die Komponenten des kombinierten Endpunkts in Crowther 2005 klaffen in ihrer Patientenrelevanz weit auseinander.

Frage 2: Waren wichtige und weniger wichtige Endpunkte ähnlich häufig?

Tabelle 29 gibt die Zahl der Ereignisse in Crowther 2005 wieder. Die Auflistung zeigt, dass in absoluten Zahlen und mit einer Häufigkeit von maximal 3,1 % alle Endpunktkomponenten selten waren. Insgesamt waren in beiden Gruppen nur 30 Ereignisse des kombinierten Endpunkts aufgetreten.

Numerisch gab es allerdings Unterschiede in der Häufigkeit. Von den 30 Ereignissen des kombinierten Endpunkts waren 23 (77 %) eine Schulterdystokie, in der Interventionsgruppe

waren Schulterdystokien die einzigen Ereignisse. Tod, Knochenbrüche und Nervenlähmungen waren im Vergleich seltener.

Insgesamt machen 16 Ereignisse des kombinierten Endpunkts (7 vs. 23) die Differenz zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe aus. Von dieser Differenz gehen 9 Ereignisse auf die Differenz zwischen den Schulterdystokien zurück.

Zusammenfassend fällt die Antwort auf Frage 2 unklar aus: Angesichts der für alle Ereignisse kleinen Zahlen lässt sich die Frage, ob die Ereignisse ähnlich häufig waren, nicht eindeutig beantworten. Allerdings war der am wenigsten wichtige Endpunkt häufiger als der wichtigste Endpunkt Tod. Die Ereignisraten hatten zur Folge, dass der am wenigsten wichtige Endpunkt Schulterdystokie im kombinierten Endpunkt numerisch das größte Gewicht erhielt.

Frage 3: Fallen die relativen Risikoreduktionen für die Endpunktkomponenten vermutlich ähnlich aus?

Die Beurteilung, ob die Punktschätzer und Vertrauensintervalle der relativen Risikoreduktionen ähnlich ausfallen, ist, bedingt durch die kleine Zahl insbesondere von Todesfällen, Nervenlähmungen und Knochenbrüchen, spekulativ. Die relative Risikoreduktion betrug 54 % für die Schulterdystokie und 100 % für die 3 anderen Endpunkte. Die relativen Risikoreduktionen erreichten jedoch für keinen der Einzelendpunkte statistische Signifikanz. Festzustellen ist jedoch, dass die Unterschiede für alle 4 Einzelkomponenten zugunsten der Interventionsgruppe ausfielen. Sämtliche perinatalen Todesfälle (n = 5) und Geburtstraumata (4 Ereignisse bei 3 Kindern) ereigneten sich in der Kontrollgruppe. Auch der Anteil der Kinder mit Schulterdystokie (IG: n = 7; KG: n = 16) zeigte einen numerischen Vorteil für die Interventionsgruppe. Für die Endpunkte Tod und Schulterdystokie lagen die p-Werte bei 0,07 und 0,08. Statistische Signifikanz war von den Autoren als $p < 0,05$ definiert.

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurde für diesen Bericht die Kombination aus den 3 Endpunktkomponenten Tod, Knochenfrakturen und Nervenlähmung betrachtet (IG: 0 Kinder mit Ereignis vs. KG: 8 Kinder mit Ereignis, Tabelle 30). Danach wäre auch ein kombinierter Endpunkt auf der Basis dieser 3 Komponenten statistisch signifikant (Tabelle 29). Allerdings gilt auch für diesen Endpunkt die Kritik, dass immer noch Komponenten sehr unterschiedlicher Patientenrelevanz kombiniert sind.

Tabelle 30: Crowther 2005 – Sensitivitätsanalyse eines kombinierten Endpunkts ohne Schulterdystokie

Endpunkt	Anzahl Ereignisse		p-Wert (exakter Fisher-Test)
	IG	KG	
Kombination aus - Tod - Frakturen - Nervenlähmung	0	8	0,008 (eigene Berechnung)

Biologische Plausibilität: Nach dem physiologischen Modell, von dem viele Fachleute ausgehen, ist Gestationsdiabetes ein Risikofaktor für Makrosomie, Makrosomie wiederum ein Risikofaktor für Schulterdystokie und Schulterdystokie schließlich ein Risikofaktor für Geburtstraumata wie Knochenbrüche und Nervenlähmungen. Die Ergebnisse aus der Studie HAPO 2008 (siehe Teilziel 3 „Zusammenhang“) sind mit diesem Modell kompatibel.

Im Gegensatz dazu ist ein Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und der perinatalen Mortalität nicht nachgewiesen. HAPO 2008 gibt im Bereich der untersuchten Blutglukosespanne keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen perinataler Mortalität und Glukosetoleranz. Das spricht dagegen, dass blutglukoseorientierte Interventionen in Crowther 2005 auch den Endpunkt perinataler Tod beeinflusst haben.

Die Beschreibung der 5 perinatalen und neonatalen Todesfälle in Crowther 2005 lässt keine Schlüsse auf eine Assoziation mit der Glukosetoleranzstörung der Mutter zu (siehe Autorenanfrage, Anhang D). Es handelte sich um 3 Fehlgeburten und 2 neonatale Todesfälle. Zwei Fehlgeburten waren unerklärte intrauterine Todesfälle bei reifen Kindern normalen Wachstums. Die 3. Fehlgeburt fand in der 35. SSW 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 unter der Geburt.

Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Unterschied in der perinatalen und neonatalen Mortalität zwischen den beiden Gruppen in Crowther 2005 auf Unterschieden der geburtshilflichen Betreuung beruht. Möglich ist, dass die Kenntnis der Diagnose GDM (Labeling) in der Interventionsgruppe zu einer intensiveren geburtshilflichen Überwachung und Betreuung geführt hat oder dass die Art der Verblindung der Kontrollgruppe eine Unterversorgung induziert hat.

Insgesamt bleibt die Antwort auf Frage 3 unklar.

Gesamtbewertung: Die Antwort auf Frage 1 fällt negativ aus, für die zweite und dritte Frage bleiben die Antworten unklar. Auf der Basis dieser Analyse lässt sich keine klare

Entscheidung fällen, ob der kombinierte Endpunkt in Crowther 2005 als valide einzuschätzen ist oder nicht.

Für diesen Bericht kann nur eine vorläufige Schlussfolgerung gezogen werden, die durch weitere Evidenz möglicherweise revidiert werden muss: Angesichts des Befundes, dass alle Unterschiede in den Einzelendpunkten zugunsten der Intervention ausfallen und angesichts der eigenen Post-hoc-Sensitivitätsanalyse mit dem Ergebnis, dass auch ein kombinierter Endpunkt ohne Schulterdystokie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention ergibt, wird für diesen Bericht der kombinierte Endpunkt als Hinweis auf einen Nutzen bewertet. Die Größe des Nutzens im Hinblick auf die Einzelendpunkte bleibt jedoch unklar.

Zusammenfassende Bewertung:

Es liegt ein Hinweis auf einen Nutzen vor.

Die Ereignisraten in Crowther 2005 eröffnen die realistische Möglichkeit, dass Meta-Analysen der einzelnen Endpunktkomponenten unter Einschluss weiterer Studien die Unsicherheiten verringern. In dieser Hinsicht ist relevant, dass die Veröffentlichung der Ergebnisse einer weiteren Therapiestudie (Landon et al. [50,76]) an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes angekündigt ist (Spong 2009, persönliche Kommunikation). Diese Studie ist ebenfalls auf einen primären kombinierten Endpunkt ausgerichtet. Unter diesem Endpunkt sollen unter anderem die Komponenten perinataler Tod und Geburtstraumata erfasst werden, nicht jedoch Schulterdystokien.

5.2.2.6 Studienpool A: nicht-randomisierte Studien

Auch die Studien Coustan 1978 und Li 1987 erfüllen die Einschlusskriterien dieses Berichts. Im Laufe der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden diese Studien jedoch als nicht-randomisierte Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial identifiziert (siehe Tabelle 20). Diese Studien sind deshalb nicht als Basis für eine ausreichend sichere Nutzenbewertung geeignet und werden im Folgenden nur kurz beschrieben. Zudem berichten sie zu Endpunkten, die auch in den in diesen Bericht eingeschlossenen RCTs untersucht wurden. Übersichtstabellen zu diesen beiden Studien finden sich in Anhang C (Tabelle 99 bis Tabelle 101).

5.2.2.6.1 Coustan 1978

In der dreiarmligen Studie Coustan 1978 wurden die relativen Effekte einer Kombinationstherapie aus spezifischer Diät und Insulin, einer alleinigen spezifischen Diättherapie und keiner Therapie bei 72 Frauen mit GDM untersucht (100-g-oGTT, GDM nach Carpenter-Coustan-Kriterien [36]). Daher kommen 2 Vergleiche für den Studienpool A in Frage (Diät und Insulin vs. keine Therapie; Diät vs. keine Therapie). Die Zuordnung der Frauen zu den Behandlungsgruppen erfolgte nur zum Teil randomisiert. Die ersten 20 Frauen, die in die

Studie eingeschlossen wurden, wurden den Gruppen „Insulin und Diät“ oder „keine Behandlung“ auf Basis der SSW zugewiesen, in der die Diagnose des GDM erfolgte. Danach erfolgte die Zuordnung zu den Gruppen laut Autoren randomisiert, und es wurde eine dritte Gruppe „Diät“ hinzugefügt.

Es traten keine perinatalen oder mütterlichen Todesfälle auf. Die Häufigkeit makrosomer Kinder lag in der Gruppe „Diät- und Insulintherapie“ im Vergleich zur Gruppe „keine Therapie“ statistisch signifikant niedriger. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich im Vergleich der Gruppen „Diättherapie“ und „keine Behandlung“. Für die Endpunkte Kaiserschnitt, assistierte Geburt, 5-Minuten-Apgar-Wert < 7, Schulterdystokie mit Erb'scher Lähmung und Kinder „Small-for-Gestational-Age“ fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Als weiterer Endpunkt wurde das Auftreten eines manifesten Diabetes mellitus bei der Mutter 5 Wochen nach der Geburt untersucht. Die Häufigkeit betrug zwischen 17,6 % und 18,5 %. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Als zusätzlicher Endpunkt, der nicht in den RCTs des Studienpools A abgebildet war, wurde zur Präeklampsie berichtet. Die Häufigkeiten unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den 3 Gruppen.

5.2.2.6.2 Li 1987

In Li 1987 wurden die Effekte einer Diät mit Kalorienbeschränkung und von BG-Selbstmessungen im Vergleich zu einer geburtshilflichen Routinebetreuung ohne spezielle Diät bei 209 Chinesinnen mit GDM (100-g-oGTT, NDDG-Kriterien) untersucht. Frauen, bei denen ein manifester Diabetes mellitus nach WHO-Kriterien in einem nachfolgenden 75-g-oGTT diagnostiziert wurde, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Zuordnung der Frauen zu den Behandlungsgruppen erfolgte alternierend.

Folgende Endpunkte wurden berichtet: mittleres Gestationsalter bei Geburt, Häufigkeit von Makrosomie, LGA, mittleres Geburtsgewicht, Zahl der Kinder mit einem 5-Minuten-Apgar-Wert < 4, Anteil von Geburtseinleitungen und Kaiserschnitten, angeborene Fehlbildungen, perinatale Todesfälle, Geburtstraumen, neonatale Hypoglykämien, Atemnotsyndrom. Bei keinem der Endpunkte gab es zwischen den Gruppen statistisch signifikante Unterschiede.

In Li 1987 wurden keine Endpunkte untersucht, die nicht bereits in den RCTs des Studienpools A abgebildet sind.

5.2.2.7 Studienpool A: Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den 6 Studien des Pools A ergibt sich folgendes Bild zum Vergleich zwischen GDM-spezifischen Therapien und einer Routinebetreuung:

Die Studien liefern keinen Beleg, dass durch eine GDM-spezifische Therapie Risiken für das Leben der Mutter oder Kind reduziert werden.

Crowther 2005 hat unter den Studien des Pools A das größte Gewicht. Mit 1000 Teilnehmerinnen handelt es sich um den bei Weitem größten RCT, die Studie berichtet Ergebnisse zu vielen Endpunkten und hat aufgrund der methodischen Eigenschaften die im Vergleich höchste Ergebnissicherheit. Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt „ernste perinatale Komplikationen“. In der Gesamtabwägung wird Crowther 2005 als Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich „ernster perinataler Komplikationen“ bewertet. Die Größe des Nutzens bleibt jedoch unklar.

In Crowther 2005 waren die Raten für die Ereignisse Einleitung der Geburt und Überweisungen auf neonatale Pflegestation in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Diese erhöhten Raten wurden als Elemente der GDM-spezifischen Intervention bewertet und nicht als Schaden. Aufgrund des in beiden Gruppen sehr hohen Anteils an Überweisungen auf neonatale Pflegestationen in Crowther 2005 ist fraglich, ob dieser Effekt auch in anderen Versorgungssystemen bestehen würde.

Für einzelne patientenrelevante Endpunkte kann weder ein Nutzen noch ein Schaden festgestellt werden.

Nutzen:

Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Beleg für einen Nutzen durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts „ernste perinatale Komplikationen“ liegt ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine GDM-spezifische Therapie vor. Die Größe des Nutzens bleibt aber unklar.

Schaden:

Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Schaden durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Surrogatparameter

Ein einheitliches Ergebnis der Studien in Pool A ist, dass eine GDM-spezifische Therapie zu einem geringeren Anteil makrosomer Kinder führte. Die Häufigkeit dieses Surrogatendpunkts war in allen Studien bis auf Li 1987 in den Interventionsgruppen mindestens halbiert, die Reduktion erreichte aber nur in Crowther 2005 statistische Signifikanz.

Die Meta-Analysen ergaben sowohl für Makrosomie als auch für LGA statistisch signifikante niedrigere Raten in den Interventionsgruppen. Die Odds Ratios betragen 0,38 und 0,44. Das

ist ein Nachweis, dass eine GDM-spezifische Therapie den Anteil der Kinder über 4000 g oder über der 90. Perzentile reduzieren kann.

Die Meta-Analyse für SGA ergab ein Odds Ratio von 1,05 zuungunsten der Interventionsgruppen. Diese Erhöhung war nicht statistisch signifikant. 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.

Surrogatparameter können nur dann für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wenn sie valide sind, das heißt, wenn es eindeutige Belege aus Interventionsstudien eines plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhangs zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts gibt. Ein gleichgerichteter Zusammenhang bedeutet, dass eine positive oder negative Veränderung des Surrogates in Richtung und Ausmaß immer konsistent mit einer Veränderung des patientenrelevanten Endpunktes einhergeht.

Anhand der in Studienpool A eingeschlossenen Studien lässt sich jedoch für keinen Endpunkt beurteilen, ob Makrosomie ein valides Surrogat ist. Der Hauptgrund liegt darin, dass die Ereignisraten für patientenrelevante Endpunkte in den Studien zu niedrig waren, um die Stärke und Konsistenz einer Risikoreduktion beurteilen zu können. Das gilt auch für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie.

Crowther 2005 ist die einzige Studie in Studienpool A, die sowohl den Endpunkt Schulterdystokie als auch Makrosomie berichtet. Die Ergebnisse sind mit der Annahme eines validen Surrogats vereinbar.

Ausstehende Studien

Die Ereignisraten in Crowther 2005 eröffnen die realistische Möglichkeit, dass Meta-Analysen der einzelnen Endpunktkomponenten unter Einschluss weiterer Studien die Unsicherheiten verringern. In dieser Hinsicht ist relevant, dass die Vollpublikation der Ergebnisse einer weiteren Therapiestudie (Landon et al. [50,76]) an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes angekündigt ist (Spong 2009, persönliche Kommunikation). Die Ergebnisse dieser Studie wurden als Abstract und auf 2 Kongressen präsentiert, sind aber nicht abschließend als Volltext publiziert. Die Studie kann deshalb nicht eingeschlossen werden.

Die bislang öffentlich vorgestellten Ergebnisse der Studie werden in der Diskussion beschrieben und eingeordnet.

5.2.3 Studienpool B: Vergleich unterschiedlich intensiver Therapien

Studienpool B enthält Studien, in denen eine GDM-spezifische Therapie mit geringer Intensität mit einer zweiten GDM-spezifischen Therapie höherer Intensität verglichen wurde. Das Kriterium für die Eingruppierung war die im Methodenteil der Studie beschriebene Intention einer unterschiedlichen Intensität der Therapie, zum Beispiel also das Ziel, in der Interventionsgruppe niedrigere Blutzuckerzielwerte zu erreichen als in der Kontrollgruppe. Dieser Pool basiert auf der Rationale, dass diese Studien eine Aussage über einen Zusatznutzen intensiverer Therapien zulassen, sofern der Nutzen einer der Vergleichstherapien gegenüber der Nichtbehandlung erwiesen ist.

5.2.3.1 Resultierender Studienpool

Tabelle 31 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 13 randomisierten und 6 nicht-randomisierten Studien, die für diese Teilfragestellung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Yang 2003 wurde ausgeschlossen, weil die Daten nicht interpretierbar waren (siehe Seite 305). Als nicht-randomisiert gelten auch Studien, die von den Autoren als randomisiert bezeichnet wurden, deren Randomisierungsprozess aber als inadäquat eingestuft wurde (siehe Tabelle 35). Diese Studien wiesen alle ein hohes Verzerrungspotenzial auf (Tabelle 35). Im Folgenden werden deshalb vorrangig die Ergebnisse der randomisierten Studien berichtet.

Tabelle 31: Studienpool B – Ergebnisse der Literaturbeschaffung

Studie	Vollpublikation/en	Studiendesign ^a	Einschluss in Bericht
Bancroft 2000	Bancroft K et al. BJOG 2000; 107(8): 959-963. [77] Lao T et al. BJOG 2001; 108(7): 769. [78]	RCT	ja
Bevier 1999	Bevier WC et al. Am J Perinatol 1999; 16(6): 269-275. [79]	RCT	ja
Buchanan 1994	Buchanan TA et al. Diabetes Care 1994; 17(4): 275-283 [80]	nRCT	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Studienpool B – Ergebnisse der Literaturbeschaffung (Fortsetzung)

Studie	Vollpublikation/-en	Studiendesign ^a	Einschluss in Bericht
Bung 1991	Bung P et al. Diabetes 1991; 40(Suppl 2): 182-185 [81] Bung P et al. J Perinat Med 1993; 21(2): 125-137 [82] Bung P et al. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1993; 53(3): 188-193 [83]	RCT	ja
Coustan 1978	Coustan DR et al. Obstet Gynecol 1978; 51(3): 306-310 [60]	nRCT	ja
Elnour 2008	Elnour AA et al. J Eval Clin Pract 2008; 14: 131-140 [84]	RCT	ja
Garner 1997	Garner P et al. Am J Obstet Gynecol 1997; 177(1): 190-195 [85] Malcolm JC et al. Diabet Med 2006; 23(5): 565-570 [86] Keely EJ et al. Pediatric Diabetes 2008; 9: 53-59 [87]	RCT	ja
Homko 2002	Homko CJ et al. Diabetes Educ 2002; 28(3): 435-443 [88]	RCT	ja
Homko 2007	Homko CJ et al. Diabetes Technol Ther 2007; 9(3): 297-306 [89]	RCT	ja
Kestilä 2007	Kestilä KK et al. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77(2): 174-179 [90]	RCT	ja
Langer 1994	Langer O et al. Am J Obstet Gynecol 1994; 170(4): 1036-1046 [91] Herbison P et al. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(5): 1642-1643 [92]	nRCT	ja
Maresh 1985	Maresh M et al. Diabetes 1985; 34(Suppl 2): 88-93 [93]	nRCT	ja
Nachum 1999	Nachum Z et al. BMJ 1999; 319(7219): 1223-1227 [94]	RCT	ja
O'Sullivan 1974	O'Sullivan JB et al. Obstet Gynecol 1974; 43(6): 817-821 [95] O'Sullivan JB et al. In: Sutherland HW et al. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204 [67]	nRCT	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Studienpool B – Ergebnisse der Literaturschaffung (Fortsetzung)

Studie	Vollpublikation/en	Studiendesign ^a	Einschluss in Bericht
Persson 1985	Persson B et al. Diabetes 1985; 34(Suppl 2): 101-105 [96]	RCT	ja
Rae 2000	Rae A et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000; 40(4): 416-422 [97]	RCT	ja
Rey 1997	Rey E. Obstet Gynecol 1997; 89(6): 981-988 [98]	RCT	ja
Rossi 2000	Rossi G et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(8): 649-654 [99]	RCT	ja
Yang 2003	Yang X et al. Diabet Med 2003; 20(8): 687-689 [100] Yang X et al. Diabetes Care 2003; 26(1): 254-255 [101]	RCT	nein
Yogev 2004	Yogev Y et al. Obstet Gynecol 2004; 104(1): 88-93 [102]	nRCT	ja
RCT: randomisiert-kontrollierte Studie; nRCT: nicht-randomisierte kontrollierte Studie a: siehe Tabelle 35			

5.2.3.2 Studienpool B: Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen randomisierten Studien

5.2.3.3 Studiendesign und Studienpopulation

In Tabelle 33 und Tabelle 34 sind für den Studienpool B Angaben zum Design der RCTs und zu den Basisdaten der untersuchten Populationen zusammengefasst.

Studiendesign: In 4 der 13 eingeschlossenen RCTs des Studienpools B war die Randomisierung so beschrieben, dass sie als adäquat bewertet wurde, in den übrigen Studien blieb der Punkt unklar. In Rey 1997 wurden Frauen mit GDM, abhängig von einer Blutglukose-Messung nach einem standardisierten Frühstückstest auf 2 Gruppen (< 140 mg/dl / ≥ 140 mg/dl) aufgeteilt und anschließend in Untergruppen mit BG-Selbstmessung oder BG-Bestimmung im Rahmen der Klinikbetreuung randomisiert. Lediglich Rae 2000 hatte ein doppelblindes Design, alle anderen Studien waren nicht verblindet (siehe Tabelle 35).

Population / Setting: Die RCTs fanden in Europa, Nordamerika, Australien und Nahost statt. Alle Studien wurden in der Ambulanz von Geburtskliniken durchgeführt, nur bei Garner 1997 wurden Schwangere auch von niedergelassenen Ärzten betreut. Sechs Studien waren monozentrisch, 4 Studien multizentrisch und in 2 Studien wurde die Zahl der teilnehmenden

Zentren nicht genannt. Die älteste Studie wurde 1985 publiziert, die jüngste 2008. Die Zahl der in den Studien eingeschlossenen Frauen betrug zwischen 41 und 347.

Basischarakteristika: Das mittlere Alter der Frauen war in allen Studien angegeben und lag zwischen 26 und 33 Jahren. Der Anteil der Erstgebärenden lag in den 6 RCTs, die dazu Angaben machen, zwischen 8 % und 69 %. Neun der 13 RCTs berichteten über den Zeitpunkt der Schwangerschaft bei Studieneinschluss, er lag im Mittel zwischen der 26. und 32. SSW. In 12 RCTs bis auf Elnour 2008 fanden sich Angaben zum Körpergewicht oder BMI. Angaben zur Ethnie fanden sich in 8 der 13 RCTs, in 4 Studien lag der Anteil der Kaukasierinnen über 50 % (Bancroft 2000, Homko 2002, Kestilä 2007, Rey 1997). In Nachum 1999 wurde zwischen jüdischen (56 %) und nicht jüdischen (44 %) Frauen unterschieden. In Bevier 1999 und Homko 2007 überwog der Anteil nichtkaukasischer Frauen, in Bung 1991 wurden ausschließlich lateinamerikanische Frauen eingeschlossen. Unter den 4 Studien ohne Angaben zur Ethnie kann zumindest für 3 (Garner 1997, Persson 1985, Rossi 2000) aufgrund der Studienorte in Kanada, Schweden und Italien von einem überwiegenden Anteil kaukasischer Frauen ausgegangen werden. Bei Rae 2000 (Australien) bleibt die Ethnie unklar. Elnour 2008 schloss Frauen aus den Vereinigten Arabischen Emiraten ein (siehe Tabelle 33).

Ein- / Ausschlusskriterien: Das wesentliche Einschlusskriterium war in allen Studien die Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz mittels oGTT. Allerdings unterschieden sich die Studien darin, ob und wie eine Vorauswahl aufgrund von Risikofaktoren oder eines GCT stattfand und welche Glukosegrenzwerte für den Einschluss festgelegt wurden.

Bevier 1999 untersuchte Frauen mit positivem 50-g-GCT, bei denen der nachfolgende diagnostische oGTT jedoch negativ ausfiel. Homko 2002 untersuchte nur Frauen mit der Diagnose „GDM“, deren Nüchtern-Blutzuckerwert unter 95 mg/dl lag. Die Frauen dieser beiden Studien wiesen also eine sehr milde Störung der Glukosetoleranz auf. In den übrigen Studien musste der diagnostische oGTT positiv sein, allerdings waren auch hier die Grenzwerte nicht einheitlich.

In 3 der 13 RCTs wurde beschrieben, dass ein GCT als Vortest eingesetzt worden war. In Bevier 1999 wurde ein 1-h-50-g-GCT eingesetzt (Grenzwert ≥ 140 mg/dl), in Garner 1997 ein 1-h-75g-GCT (Grenzwert ≥ 144 mg/dl) und in Rey 1997 ein 1-h-50-g-GCT (Grenzwert ≥ 160 mg/dl).

Detaillierte Angaben zu den Diagnosekriterien und Grenzwerten enthält Tabelle 34.

Therapien: Allen RCTs des Studienpools B ist gemeinsam, dass die eingeschlossenen Frauen in der Kontrollgruppe zwar auch eine GDM-spezifische Therapie erhielten, diese Therapie aber eine geringere Intensität als die der Interventionsgruppe aufwies. Die Behandlungsschemata waren sehr variabel und sind detailliert in Tabelle 34 beschrieben.

Interventionsgruppen mit primärer Insulintherapie: Bung 1991, Nachum 1999 und Persson 1985 haben gemeinsam, dass Frauen in den Interventionsgruppen bereits zu Studienbeginn zusätzlich Insulin erhielten. Die Therapien der jeweiligen Kontrollgruppen waren jedoch vom Studienprotokoll her unterschiedlich. In Bung 1991 wurde der Kontrollgruppe ein Bewegungsprogramm angeboten. In Persson 1985 erhielten die Patientinnen in der Kontrollgruppe erst bei unzureichender BG-Kontrolle, zusätzlich zur Diättherapie, auch noch Insulin. In Nachum 1999 erhielten auch die Schwangeren der Kontrollgruppe Insulin, allerdings nur zweimal täglich gegenüber einem Therapieregime mit viermal täglich Insulin in der Interventionsgruppe.

Interventionsgruppen mit Insulintherapie bei Bedarf: In 7 RCTs wurde in der Interventionsgruppe die Insulintherapie erst bei Überschreitung vordefinierter Grenzwerte begonnen. In 6 dieser 7 Studien hing die Insulinbehandlung davon ab, ob unter Diät festgelegte Blutzuckergrenzwerte überschritten waren. In der siebten Studie, Rossi 2000, wurde die Indikation zur Insulintherapie anhand der mit Ultraschall bestimmten, fetalen Abdominalzirkumferenz in der 28. SSW gestellt. Die Intensitätsunterschiede zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen beruhten in den RCTs des Studienpools B auf folgenden geplanten Strategieunterschieden: In Bancroft 2000 erhielten die Frauen in der Kontrollgruppe überhaupt kein Insulin. In Bevier 1999, Garner 1997, Homko 2002 und Rey 1997 wurde die Insulinbehandlung in den Kontrollgruppen später begonnen als in den Interventionsgruppen. Während in den Interventionsgruppen täglich BG-Selbstmessungen geplant waren, erfolgten diese in den Kontrollgruppen in Garner 1997 nur in 14-tägigen Abständen oder die BG-Bestimmungen fanden nur im Rahmen von Visiten statt (Bevier 1999, Homko 2002, Rey 1997). In Rae 2000 beruhte der Intensitätsunterschied im Wesentlichen auf der Zuteilung unterschiedlicher Diäten mit bzw. ohne Energierestriktion. In Rossi 2000 wurden in den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche Zeitpunkte für die Messung der Abdominalzirkumferenz vorgegeben. In Abhängigkeit von der Abdominalzirkumferenz < 75 bzw. ≥ 75 . Perzentile wurde entweder mit einer Diät- oder einer Insulintherapie begonnen. In der Interventionsgruppe erfolgten die Messungen in der 28. und 32. SSW, in der Kontrollgruppe nur in der 32. SSW. Dadurch war designbedingt in der Interventionsgruppe ein früherer Therapiebeginn möglich.

Interventionsgruppen mit anderen Intensitätsunterschieden: In Homko 2007 wurden Schwangere der Interventionsgruppe mithilfe eines internetbasierten Disease-Management-Telemedizin-Systems betreut, während für die Frauen der Kontrollgruppe eine Standardbetreuung im Rahmen der Visiten vorgesehen war. In beiden Gruppen erfolgte die Einleitung einer pharmakologischen Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) bzw. Insulin in Abhängigkeit von den BG-Zielwerten. Kestilä 2007 untersuchte bei Frauen der Interventionsgruppe die Indikationsstellung zur Insulintherapie über ein kontinuierliches BG-Monitoring (CGM) im Vergleich zu Frauen in der Kontrollgruppe, die die BG konventionell selbst bestimmten. In beiden Gruppen wurde eine Therapie mit Metformin und / oder Insulin begonnen, wenn definierte BG-Zielwerte nicht erreicht wurden. Elnour 2008 verglich eine

enge Betreuung von Frauen mit GDM durch einen klinischen Pharmakologen mit einer herkömmlichen Betreuung. Ziel der Betreuung war eine Optimierung der Therapie: dazu nahm der klinische Pharmakologe auch Kontakt zu den behandelnden Ärzten der Schwangeren auf.

Zielgrößen: In der Auswahl der Zielgrößen sind die RCTs des Studienpools B sehr uneinheitlich. Bancroft 2000, Elnour 2008, Garner 1997, Homko 2007, Nachum 1999, Rae 2000 und Rey 1997 nennen den primären Endpunkt der Studien. In den übrigen RCTs fanden sich keine Angaben zu den primären Endpunkten (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Bancroft 2000	RCT offen multizentrisch	Diätberatung / BG-Selbstmessung / Insulin vs. Diätberatung	IG: 32 KG: 36	Großbritannien Krankenhaus	Schulterdystokie Art der Geburt Anzahl pränataler Kontakte, Anzahl der Krankenhausaufenthalte postnataler Diabetes mellitus	Geburtsgewicht, LGA perinatale Mortalität, Totgeburt Fehlbildungen Aufnahme auf eine Intensivstation Hypoglykämie
Bevier 1999	RCT offen Zahl der Zentren: k. A.	Diätberatung / BG-Selbstmessung / Insulin vs. Routine	IG und KG: 103 ^b	USA Krankenhaus	Einleitung der Geburt, Art der Geburt, Kaiserschnitt Geburtskomplikationen, Schulterdystokie Präeklampsie	Geburtsgewicht, LGA, SGA, Makrosomie Fehlbildungen Morbidität, metabolische Störungen (Hb, Glukose, Hkt) Apgar-Wert
Bung 1991	RCT offen monozentrisch	Diät / Insulin vs. Diät / Bewegung	IG: 20 KG: 21	USA Krankenhaus	Einleitung der Geburt Kaiserschnitt, Vakuump-, Zangengeburt Hypoglykämie	Geburtsgewicht, Makrosomie Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie Atemnotsyndrom Apgar-Wert
Elnour 2008	RCT offen monozentrisch	Betreuung durch klinischen Pharmakologen vs. herkömmliche GDM-Betreuung	IG: 108 KG: 72	Vereinigte Arabische Emirate Krankenhaus	Lebensqualität (SF 36), Präeklampsie, Kaiserschnitt	Geburtsgewicht, Makrosomie, LGA, SGA, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie Atemnotsyndrom, Schulterdystokie, Hypokalzämie, Fehlbildungen, Aufnahme in Intensivstation, Polyzythämie

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Garner 1997	RCT offen multizentrisch	Diät / Insulin / „tertiary level obstetric care“ vs. Ernährungsempfehlung / BG-Selbstmessung / „routine obstetric care“	IG: 150 KG: 150	Kanada Krankenhaus bzw. ambulanter Bereich	Kaiserschnitt Mortalität	perinatale Mortalität Fehlbildungen Geburtsgewicht, Makrosomie Geburtsraumata, intrakranielle Hämorrhagien, Kephalhämatome Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie Prävalenz von Übergewicht im Alter 7 bis 11 Jahre
Homko 2002	RCT offen multizentrisch	BG-Selbstmessung 4x / Woche vs. BG-Kontrolle bei Visiten	IG: 31 KG: 27	USA Krankenhaus	Präeklampsie Kaiserschnitt Geburtskomplikationen Anzahl pränataler Kontakte emotionale Einstellung zum Diabetes mellitus, Selbstwirksamkeit	Geburtsgewicht, Makrosomie perinatale Mortalität Geburtsraumata Aufnahme auf eine Intensivstation Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie respiratorische Komplikationen Apgar-Wert
Homko 2007	RCT offen multizentrisch	BG-Selbstmessung und Telemonitoring vs. BG-Selbstmessung / Visiten	IG: 34 KG: 29	USA Krankenhaus	Präeklampsie oder schwangerschaftsbedingte Hypertonie Kaiserschnitt Selbstwirksamkeit	Geburtsgewicht, LGA perinatale / neonatale Mortalität Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie Aufnahme auf eine Intensivstation kongenitale Anomalien respiratory outcomes, Apgar-Wert
Kestilä 2007	RCT offen monozentrisch	Diät / kontinuierliche BG-Selbstmessung vs. Diät / konventionelle BG-Selbstmessung	IG: 36 KG: 37	Finnland Krankenhaus	Spontangeburt, assistierte Geburt, Kaiserschnitt Präeklampsie schwangerschaftsbedingte Hypertonie Schulterdystokie Dammriss	perinatale Mortalität Geburtsgewicht, Makrosomie Asphyxie Aufnahme auf eine Intensivstation Dauer des stationären Aufenthalts Hyperbilirubinämie (mit Fototherapie), Hypoglykämie Apgar-Wert

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Nachum 1999	RCT offen monozentrisch	Diät / intensiviert Insulin vs. Diät / Insulin	IG: 138 KG: 136	Israel Krankenhaus	schwangerschaftsbedingte Hypertonie Kaiserschnitt Hypoglykämie	Geburtsgewicht, LGA, SGA, Makrosomie perinatale Mortalität Geburtstraumata, Morbidität Fehlbildungen Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie, Polyzythämie Apgar-Wert
Persson 1985	RCT offen Zahl der Zentren: k. A.	Diät / Insulin / niedrige BG-Zielwerte vs. Diät / Insulin / moderate Zielwerte	IG: 97 KG: 105	Schweden Krankenhaus	Präeklampsie, Hypertonie	pulmonale Maladaptation Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie, Polyzythämie LGA, SGA
Rae 2000	RCT doppelblind monozentrisch	kalorienreduzierte Diät / Insulin vs. nicht-kalorienreduzierte Diät / Insulin	IG: 67 KG: 58	Australien Krankenhaus	Präeklampsie Geburtsverletzungen Einleitung der Geburt, vaginale Geburt assistierte Geburt, Kaiserschnitt Schulterdystokie	Geburtsgewicht, Makrosomie, LGA Hypoglykämie, Polyzythämie, Hyperbilirubinämie
Rey 1997	RCT offen monozentrisch	Diät / BG- Selbstmessung / Insulin vs. Diät / BG-Messung bei Visite	IG: 172 ^d KG: 170 ^d	Kanada Krankenhaus	Schulterdystokie Kaiserschnitt	Geburtsgewicht, LGA, SGA, Makrosomie Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie fetaler Tod

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen
Rossi 2000	RCT offen monozentrisch	Messung der Abdominalzirkumferenz in der 28. und 32. SSW / Insulin vs. Messung der Abdominalzirkumferenz in der 32. SSW	IG: 73 ^e KG: 68 ^e	Italien Krankenhaus	Art der Geburt Kaiserschnitt LGA Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie, Polyzythämie Apgar-Wert
<p>IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; ZP: Zeitpunkt; LGA: Large-for-Gestational-Age; SGA: Small-for-Gestational-Age; AGA: Appropriate-for-Gestational-Age; RCT: randomisiert-kontrollierte Studie; nRCT: nicht-randomisierte kontrollierte Studie; SSW: Schwangerschaftswoche; BG: Blutglukosekonzentration a: siehe Tabelle 35 b: k. A., wie viele Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurden c: Die ersten 20 Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden den Gruppen IG1 (Insulin und Diät) oder KG (keine Behandlung) auf Basis der SSW in der die Diagnose des GDM erfolgte, zugewiesen: n = 10 Diagnose < 36.SSW IG1; n = 10 Diagnose > 35.SSW KG. Danach erfolgte die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert und es wurde eine dritte Gruppe IG2 (Diät) hinzugefügt. d: Von insgesamt 347 randomisierten Frauen wurden 5 von der Analyse ausgeschlossen, wobei auch deren ursprüngliche Zuordnung zu den Behandlungsstrategien unklar bleibt. Bezogen auf das Ergebnis des Frühstückstests (1-h-BG nach einem standardisierten Frühstück) verteilen sich die Studienteilnehmerinnen wie folgt: IG – 172 (davon 112 in Gruppe < 140 mg/dl und 60 in Gruppe ≥ 140 mg/dl) bzw. KG – 170 (davon 115 in Gruppe < 140 mg/dl und 55 in Gruppe ≥ 140 mg/dl). e: Es wurden 154 Frauen randomisiert, jedoch gibt es keine Angaben zur Anzahl der random. Teilnehmer pro Gruppe; lediglich die Anzahl der in den Gruppen ausgewerteten Frauen (141) wurde dargestellt.</p>					

Tabelle 33: Studienpool B – Basischarakteristika der Studienpopulationen

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erst-gebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG (mg/dl)	Ethnie
Bancroft 2000								69 / 69 % Kaukasierinnen 31 / 31 % Asiatinnen
IG: 32	30 (6)	k. A.	31 (24–38) ^b	76 (17) ^c	31 (7) ^c	83		
KG: 36	32 (5)		32 (15–37) ^b	74 (20) ^c	28 (6) ^c	85		
Bevier 1999								6 / 4 % Kaukasierinnen 94 / 94 % Lateinamerikanerinnen 0 / 2 % Afroamerikanerinnen
IG: 35 ^d	27 (5)	k. A.	k. A.	68 (11) ^{e,f}	k. A.	k. A.		
KG: 48 ^d	26 (6)			73 (12) ^{e,f}				
Bung 1991								Lateinamerikanerinnen
IG: 20	32 (6)	k. A.	30 (2)	79 (10) ^d	k. A.	115		
KG: 21	31 (5)		30 (2)	76 (24) ^d		115		
Elnour 2008								Araberinnen
IG: 108	31 (30-32) ^b	7	k. A. ^g	k. A.	k. A.	k. A.		
KG: 72	31 (29-32) ^b	10,6						
Garner 1997								k. A.
IG: 150	31 (5)	k. A.	k. A. ^h	70 (17) ⁱ	k. A.	k. A.		
KG: 150	31 (5)			71 (20) ⁱ				
Homko 2002								52 / 52 % Kaukasierinnen 35 / 30 % Afroamerikanerinnen, 7 / 15 % Lateinamerikanerinnen 7 / 4 % andere
IG: 31	30 (5)	k. A.	30 (2)	k. A.	27 (6)	k. A.		
KG: 27	29 (6)		31 (2)		27 (5)			

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Studienpool B – Basischarakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erst-gebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG (mg/dl)	Ethnie
Homko 2007								25 / 24 % Kaukasierinnen 44 / 48 % Afroamerikanerinnen, 22 / 16 % Lateinamerikanerinnen 9 / 12 % Asiatinnen und andere
	IG: 34 KG: 29	30 (7) 29 (7)	k. A.	28 (4) ^j 28 (4) ^j	k. A.	33 (9) 33 (7)	94 88	
Kestilä 2007								1 Asiatin, 72 Kaukasierinnen
	IG: 36 KG: 37	33 (5) 32 (6)	42 56	29 (3) ^j 29 (2) ^j	k. A.	27 (4) ^j 26 (3) ^j	99 103	
Nachum 1999								57 / 55 % jüdisch 43 / 45 % nicht jüdisch
	IG: 138 KG: 136	33 (5) 33 (5)	k. A.	27 (7) ^k 28 (7) ^k	73 (15) ⁱ 72 (15) ⁱ	28 (3) 28 (3)	k. A.	
Persson 1985								k. A.
	IG: 97 KG: 105	31 (16-42) ^b 29 (18-46) ^b	27 32	k. A.	65 (39-120) ⁱ 60 (44-130) ⁱ	k. A.	k. A.	
Rae 2000								k. A.
	IG 66 ^l KG 58	30 (k. A.) 31 (k. A.)	27 29	28 (6) ^j 28 (5) ^j	k. A.	38 (0,7) ^{m,n} 38 (0,7) ^{m,n}	k. A.	
Rey 1997								80-84 % Kaukasierinnen 10-12 % Afroamerikanerinnen 6-9 % Asiatinnen
	IG (BG ≤ 140) ^o KG (BG ≤ 140) ^o IG (BG > 140) ^o KG (BG > 140) ^o	112 31 (6) 115 31 (5) 60 32 (5) 55 31 (5)	48 37 45 44	27 (2) ^c 27 (2) ^c 26 (1) ^c 27 (2) ^c	k. A.	24 (5) ⁱ 24 (5) ⁱ 25 (6) ⁱ 25 (6) ⁱ	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Studienpool B – Basischarakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erst-gebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG (mg/dl)	Ethnie
Rossi 2000								k. A.
IG	73 ^p	28 (3)	59 %	k. A.	61 (5) ⁱ	21 (4) ⁱ	85	
KG	68 ^p	28 (3)	69 %		62 (5) ⁱ	21 (5) ⁱ	84	

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; IQR: Interquartilenrange; k. A.: keine Angabe; BG: Blutglukosekonzentration; BMI: Body-Mass-Index; SSW: Schwangerschaftswoche

a: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung (SD), sofern nicht anders angegeben, jeweils gerundet

b: Range

c: Zeitpunkt: Studieneintritt bzw. GDM-Diagnose

d: 103 Frauen wurden randomisiert, Basischarakteristika fanden sich jedoch nur für die insgesamt 83 ausgewerteten Frauen.

e: Originaldaten in Pounds, umgerechnet in Kilogramm, gerundet

f: Zeitpunkt: 28.–30. SSW

g: IG: 29,3 % > 16. SSW; KG: 30,3 % > 16. SSW

i: Zeitpunkt: vor der Schwangerschaft

j: Einschluss in der 24.–32. SSW

k: zum Zeitpunkt „entry to diabetic program“

l: inklusive 7 Zwillingschwangerschaften - IG: 63 Frauen, 66 Kinder, KG: 54 Frauen, 58 Kinder

m: mittleres relatives Gewicht: IG: 126 %; KG: 122 % (Bezugsquelle k. A.)

n: evtl. SE statt SD, obwohl lt. Tabelle alle Angaben SD

o: Von insgesamt 347 randomisierten Frauen wurden 5 von der Analyse ausgeschlossen, wobei auch deren ursprüngliche Zuordnung zu den Behandlungsstrategien unklar bleibt. Bezogen auf das Ergebnis des Frühstückstests (1-h-BG nach einem standardisierten Frühstück) verteilen sich die Studienteilnehmerinnen wie folgt: IG – 172 (davon 112 in Gruppe < 140 mg/dl und 60 in Gruppe ≥ 140 mg/dl) bzw. KG – 170 (davon 115 in Gruppe < 140 mg/dl und 55 in Gruppe ≥ 140 mg/dl).

p: Es wurden 154 Frauen randomisiert, jedoch gibt es keine Angaben zur Anzahl der random. Teilnehmer pro Gruppe; lediglich die Anzahl der in den Gruppen ausgewerteten Frauen (141) wurde dargestellt.

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Bancroft 2000 RCT	IG: Diätberatung (Standardempfehlung mit KH-Restriktion auf 185 g / Tag) + BG-Monitoring: 1–2 h postprandial, 5x / Woche; Insulintherapie, wenn ≥ 5 BG innerhalb einer Woche über > 126 mg/dl KG: Diätberatung (wie oben) beide Gruppen: geburtshilfliches Management, Routinebetreuung mit Ultraschalluntersuchungen für Größe, Fruchtwasser, Doppler der Umbilikalarterie.	1. 75-g-oGTT	NüBG < 126 mg/dl und 2-h-BG 140–198 mg/dl	k. A.
Bevier 1999 RCT	IG: Diät (24–30 kcal/kg je nach Körpergewicht) + BG-Selbstkontrolle und wöchentliche Tagebücherchecks \rightarrow Insulintherapie, wenn 3 Messwerte über NüBG > 90 mg/dl oder 1-h-BG > 120 mg/dl KG: Routinebehandlung + Gelegenheits-BG-Messungen bei Visiten \rightarrow Insulintherapie, wenn BG > 120 mg/dl	1. 50-g-GCT 2. Wenn 50-g-GCT-1-h-Wert ≥ 140 mg/dl, dann 100-g-oGTT	50-g-GCT: 1-h-BG ≥ 140 mg/dl, aber 3-h-100-g-oGTT neg. nach O’Sullivan und Mahan [27] 24.–28. SSW	Hypertonie Kollagenosen chronische Nierenerkrankung pulmonale, kardiale Erkrankungen RH-Sensibilisierung frühere Frühgeburt früheres SGA-Kind
Bung 1991 RCT	IG: Diät (30 kcal/kg/d) + Insulin; BG-Selbstmessung 4x / Tag KG: Diät (30 kcal/kg/d) + Bewegung (45 min Standfahrrad 3 x / Woche unter medizinischer Beobachtung)	1. „Hispanic women“ 2. 3-h-100-g-oGTT	3-h-100-g-oGTT: Grenzwert k. A.; persistierend erhöhte NüBG > 106 mg/dl und < 130 mg/dl trotz Diät über eine Woche; $< 33.$ SSW	„other medical or obstetrical complications of pregnancy“, „patients at risk for premature labor“, $> 33.$ SSW, NüBG > 130 mg/dl, Kontraindikationen für Bewegungsprogramm

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Elnour 2008 RCT	<p>IG: Beratungsgespräch mit klinischem Pharmakologen; Inhalte: evidenzbasierte Therapie des GDM und evt. Begleiterkrankungen. Beratung zu Ernährung, Bewegung, BG-Selbstmessung, Verhaltensmaßnahmen bei Blutzuckererhöhungen. Ausgabe einer Informationsbroschüre; 5-mal tägliche BG-Selbstmessung; monatliche Klinikbesuche mit Auffrischungsgespräch; Angebot einer kontinuierlichen Telefonberatung; Diättagebuch. Zudem: Beratung des behandelnden Arztes über Therapieoptimierung</p> <p>KG: „Traditionelle“ Versorgung; monatliche Klinikbesuche und Blutzuckerselbstmessung mit Tagebuch</p>	<p>1. Frauen mit Risikofaktoren</p> <p>2. 3-h-100-g-oGTT</p>	<p>3-h-100-g-oGTT, nach Carpenter und Coustan</p>	<p>gestörte Nieren- oder Leberfunktion, Hämoglobinopathien</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Garner 1997 RCT	<p>IG: Diät (35 kcal/kg/Tag) + initial Beratung durch Diätologen + bei Bedarf Insulin (NPH und Normalinsulin), wenn NüBG 2 x: ≥ 80 mg/dl oder 1 h postprandial ≥ 140 mg/dl, tägliche BG-Selbstmessung, verifiziert durch Klinikvisiten alle 2 Wochen + „tertiary level obstetric care“ durch Endokrinologen und Geburtshelfer: fetaler Ultraschall zweiwöchentlich zur Bestimmung von fetalem Wachstum, Fruchtwasservolumen und Herzgröße</p> <p>KG: allgemeine Ernährungsempfehlungen (Canada Food Guide)</p> <p>BG-Selbstmessung alle 2 Wochen: bei dauerhaft erhöhtem NüBG > 140 mg/dl bzw. 1 h postprandial > 200 mg/dl Wechsel in Therapiegruppe. Daten wurden aber in der Kontrollgruppe analysiert (failed control group)</p> <p>+ „routine obstetric care“: Weiterbetreuung im Primary Care Setting, Routineversorgung, fetales Monitoring nur wenn indiziert</p>	<p>1. 75g-GCT</p> <p>2. Wenn 1-h-75g-GCT-Wert ≥ 144 mg/dl, dann 75-g-oGTT</p>	<p>positiver 75-g-oGTT: ≥ 1 Wert über NüBG 86 mg/dl, 1-h-Wert 196 mg/dl, 2-h-Wert 173 mg/dl); ansonsten unkomplizierte Schwangerschaft 24.–28. SSW</p>	<p>Mehrlingsschwangerschaft, Blutgruppenunverträglichkeit bekannte Fehlbildungen vorangegangene Plazenta previa oder Plazentalösung, mütterliche Erkrankungen wie: chronische Hypertonie, Bindegewebs- oder endokrinologische Erkrankungen, Lebererkrankungen; langandauernde medizinische Therapien, die den Glukosestoffwechsel beeinträchtigen wie Steroide oder β-mimetische Tokolytika</p>
Homko 2002 RCT	<p>IG: BG-Selbstmessung 4x / Woche (4x / Tag; NüBG, 1 h postprandial)</p> <p>KG: periodische BG-Messung bei Visiten (NüBG, 1 h postprandial, bei Bedarf öfter)</p> <p>beide Gruppen: Diät + Insulin wenn mind. 90 % der Messungen nicht den Zielwerten entsprachen: NüBG < 95 mg/dl, 1 h postprandial < 120mg/dl</p>	unklar	<p>Frauen mit GDM oGTT: NüBG ≤ 95 mg/dl ≤ 33. SSW</p>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Homko 2007 RCT	<p>IG: Telemonitoring inkl. Internetbetreuung (mindestens 3x / Woche Datenübermittlung von: BG-Selbstmessungen (4x / Tag, vor dem Frühstück und 2 h postprandial), fetale Bewegungen (3x / Tag), Insulindosis, hypoglykämische Episoden) + entsprechende Therapieanpassung</p> <p>KG: schriftliches Tagebuch (Kontrolle bei den Visiten): BG-Selbstmessungen (4x / Tag, vor dem Frühstück und 2 h postprandial), fetale Bewegungen (3x / Tag), Insulindosis, hypoglykämische Episoden) + entsprechende Therapieanpassung</p> <p>beide Gruppen: Diät + antihyperglykämische Therapie (Glyburid, Insulin), wenn mind. 90 % der Messungen nicht den Zielwerten entsprachen : NüBG ≤ 95 mg/dl, 1-h-Wert postprandial ≤ 120mg/dl. alle 2 Wochen Visiten bis zur 36. SSW, danach jede Woche</p>	unklar	<p>Frauen mit GDM: 3-h-oGTT, nach Carpenter und Coustan^f</p> <p>Einzelchwangerschaft</p> <p>18–45 Jahre</p> <p>≤ 33. SSW</p>	vorbestehende Glukoseintoleranz (außer vorangegangenem GDM)

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Kestilä 2007 RCT	<p>IG: periodische, kontinuierliche BG-Aufzeichnung; Beginn einer antihyperglykämische Therapie (Metformin und / oder Insulin), wenn folgende Werte überschritten waren: 2x NüBG > 99 mg/dl oder 1x NüBG > 99 mg/dl + 1x postprandial (0 bis 90 min) > 140 mg/dl oder 2x postprandial (0 bis 90 min) > 140 mg/dl</p> <p>KG: BG-Selbstmessung; Therapiebeginn (Metformin und / oder Insulin), wenn folgende Werte überschritten waren: 2x NüBG > 99 mg/dl oder 1x NüBG > 99 mg/dl + 1 x postprandial (90 min) > 140 mg/dl oder 2x postprandial (90 min) > 140 mg/dl</p> <p>beide Gruppen: Diät (niedriger glykämischer Index, geringer Gehalt an gesättigten Fetten, eukalorisch)</p>	<p>1. Erhebung von RF</p> <p>2. RF-pos. Frauen: 2-h-75-g-oGTT</p>	<p>positive RF und ≥ 2 erhöhte Werte im 2-h-75-g-oGTT: NüBG > 92 mg/dl, 1 h > 180 mg/dl, 2 h > 157 mg/dl</p> <p>Einzelchwangerschaft 22.–34. SSW</p>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Nachum 1999 RCT	<p>IG: 4x / Tag Insulin (3 Dosen Regular-Insulin jeweils ½ h vor jeder Mahlzeit, Intermediate-Insulin vor dem Schlafengehen); bei Bedarf Steigerung bis BG-Zielwerte erreicht wurden (59–95 mg/dl vor den Mahlzeiten, 121 mg/dl 2 h nach den Mahlzeiten, 79–95 mg/dl mittlere BG über 24h)</p> <p>KG: 2x / Tag Insulin (morgens: 2/3 der Tagesdosis bestehend aus 1/3 Regular-Insulin (Actrapid) und 2/3 Intermediate-Insulin (Insulatard); abends: 1/3 der Tagesdosis bestehend aus 50 % Regular-Insulin, (Actrapid) und 50 % Intermediate-Insulin (Insulatard). individuelle Anpassung der Insulindosis und des Verhältnisses der Insuline.</p> <p>beide Gruppen: Diätempfehlungen (0,13–0,15 MJ/kg ideales Körpergewicht)</p>	unklar	<p>Schwangere mit insulintherapiertem GDM; Diagnose aufgrund von 3-h-100-g-oGTT, NDDG-Kriterien (≥ 2 erhöhte Werte)</p> <p>Beginn der Insulintherapie: vor der 35. SSW</p> <p>Einzelchwangerschaft</p>	k. A.
Persson 1985 RCT	<p>IG: Diät + Insulin (Beginn mit 8–12 U / Tag), Anpassung, wenn NüBG ≥ 90 mg/dl, postprandial ≥ 117 mg/dl</p> <p>KG: Diät + bei Bedarf Insulin, wenn 3 BG-Werte innerhalb einer Woche über NüBG > 126 mg/dl oder 1 h postprandial > 162 mg/dl</p> <p>beide Gruppen: geburtshilfliches Standardmanagement, 14-tägige Visiten, BG-Selbstmessung (4x / Tag, insgesamt 3 Tage / Woche)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erhebung von RF 2. RF-pos. Frauen: 3-h-50g-oGTT 	<p>positive RF und positiver 3-h-50g-oGTT: Fläche unter der BG-Kurve nach 3 h mehr als + 2 SD über dem Normalbereich</p>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Rae 2000 RCT	<p>IG: moderat energiereduzierte Diabetesdiät (1590–1776 kcal/Tag) + bei Bedarf Insulin (wenn $\geq 2x$ innerhalb von 72 h NüBG > 99 mg/dl, BG 2 h postprandial > 126 mg/dl)</p> <p>KG: nicht-energiereduzierte Diabetesdiät (2010–2220 kcal/Tag) + Insulin (wie oben)</p> <p>beide Gruppen: Diabetesschulung, Abwarten der termingerechten Geburt</p>	unklar	<p>oGTT mit NüBG > 97 mg/dl und / oder 2 h postprandial > 142 mg/dl; keine Angabe zur Glukosemenge</p> <p>≤ 35. SSW und 6 Tage</p> <p>> 110 % des idealen Körpergewichtes</p>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Rey 1997 RCT	<p>Nüchterne Frauen mit GDM erhielten ein Frühstück (64,6 g Kohlenhydrate, insgesamt 2008 KJ). Die Frauen wurden dann anhand der 1-h-BG nach dem Frühstück in 2 Gruppen aufgeteilt (≥ 140 mg/dl und < 140 mg/dl.) Dann wurde innerhalb dieser beiden Gruppen jeweils randomisiert.</p> <p>IG: BG-Selbstmessung (alternierend 3 x / Tag postprandial bzw 4 x / Tag. präprandial / vor dem Schlafengehen) BG-Zielwerte: Nü ≤ 95 mg/dl, vor dem Abendessen / Nachtmahl ≤ 101 mg/dl, 1 h postprandial ≤ 140 mg/dl Beginn mit Insulintherapie, wenn ≥ 25 % der Messungen innerhalb der zurückliegenden 2 Wochen erhöht waren. Anpassung der Insulindosis auf Basis derselben Zielwerte.</p> <p>KG: 2 x / Woche klinische Visite mit NüBG und / oder Messung 1 h nach dem Frühstück. Wenn eine Messung während der Visiten erhöht war, Umstellung auf BG-Selbstmessung (wie oben)</p> <p>beide Gruppen: Diät (35 kcal/Tag für Normalgewichtige, 25 kcal/Tag für Übergewichtige)</p>	<p>1. 1-h-50-g-GCT 2. wenn 1-h-50-g-GCT zwischen 160 und 198 mg/dl, dann 3-h-100-g-oGTT</p>	<p>1-h-50-g-GCT-Wert über ≥ 200 mg/dl oder 1-h-50-g-GCT-Wert zwischen 160–198 mg/dl und zusätzlich im 3-h-100-g-oGTT ≥ 2 abnormale Werte ^e Einzelschwangerschaft</p>	<p>Fetus mit angeborener Missbildung Diät- oder Insulinbehandlung $< 22.$ SSW oder $> 36.$ SSW</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Rossi 2000 RCT	<p>IG: Messung der Abdominalzirkumferenz (AC) in 28. + 32. SSW. Wenn AC < 75. Perzentile → Diät (25 kcal/kg Körpergewicht), wenn AC ≥ 75. Perzentile → Beginn mit Insulin (Startdosis 15 UI/Tag), bei Bedarf Steigerung bis BG präprandial 60–80 mg/dl und 2 h postprandial < 115 mg/dl.</p> <p>KG: Messung der Abdominalzirkumferenz (AC) in 32. SSW. Wenn AC < 75. Perzentile → Diät (25 kcal/kg Körpergewicht), wenn AC ≥ 75. Perzentile → Beginn mit Insulin (Startdosis 15 UI/Tag), bei Bedarf Steigerung bis BG präprandial 60–80 mg/dl und 2 h postprandial < 115 mg/dl</p> <p>beide Gruppen: BG-Messung: 6x / Tag BG-Selbstmessung, wöchentliche Labormessung, geburtshilfliches Standardmanagement.</p>	1. 3-h-100-g-oGTT	GDM-Diagnose vor der 28. SSW mit 100-g-oGTT, Carpenter-Coustan-Kriterien ^f unkomplizierte Einzelschwangerschaft BG-Selbstmessung NüBG < 90 mg/dl und / oder 2 h postprandial < 120 mg/dl	k. A.
<p>IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; RF: Risikofaktor.</p> <p>a: Einleitung der Geburt vor der 42. SSW, wenn: erhöhter Blutdruck, „fetal distress“ (path. Nonstress-Test, Oligohydramnion), geschätztes Geburtsgewicht > 4200 g, path. fetale Lage, Blasensprung. Kaiserschnitt bei: kein Wehenbeginn nach 24h ab Einleitung der Geburt mit Oxytocin, Geburtsstillstand, „malpresentation“, fetales Gewicht > 4500 g, fetaler „distress“ während des kontinuierlichen fetalen Monitorings</p> <p>b: Es bleibt unklar ob die Indikationen für die Einleitung der Geburt bzw die Durchführung eines Kaiserschnitts in der Betreuung durch das „routine obstetrical service“ die selben waren, wie in der Betreuung durch das „high-risk obstetrical service“.</p> <p>c: In der Publikation sind weder die Zeitpunkte der BG Messungen noch die Glukosemenge beschrieben.</p> <p>d: Wenn Zielwerte nicht erreicht wurden, erfolgte die Umstellung auf zusätzlich Insulin oder Glyburid „by physician’s reference“.</p> <p>e: Grenzwerte für 100-g-oGTT: Frauen < 26. SSW: NüBG > 95 mg/dl, 1 h > 180 mg/dl, 2 h > 160 mg/dl, 3 h > 140 mg/dl; Frauen ≥ 26. SSW: NüBG > 101 mg/dl, 1 h > 200 mg/dl, 2 h > 166 mg/dl, 3 h > 149 mg/dl.</p> <p>f: Kriterien: ≥ 2 erhöhte BG; NüBG ≥ 95 mg/dl, 1 h ≥ 180 mg/dl, 2 h ≥ 155 mg/dl, 3 h ≥ 140 mg/dl</p>				

5.2.3.4 Studienpool B: Verzerrungspotenzial der Studien

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden die 19 in Studienpool B eingeschlossenen Studien anhand standardisierter Dokumentations- und Extraktionsbögen bewertet. Eine Übersicht über die Bewertung des Verzerrungspotenzials gibt Tabelle 35.

Randomisierung und Zuteilung: Nur in Bancroft 2000, Garner 1997, Nachum 1999 und Rey 1997 war die Randomisierung so nachvollziehbar beschrieben, dass sie als adäquat beurteilt wurde. Bei Bancroft 2000 und Nachum 1999 galt das auch für die Zuteilung. In 9 Studien blieben die Beschreibungen unklar. Die übrigen 6 Studien waren entweder von den Autoren als nicht-randomisiert bezeichnet oder die Randomisierung wurde zum Beispiel wegen alternierender Zuteilung als inadäquat bewertet, so dass auch diese Studien als nicht-randomisiert eingestuft wurden.

Verblindung: Verblindungen waren in Studienpool B die Ausnahme. Nur Rae 2000 berichtet, dass die Frauen und Behandler verblindet wurden, in 2 weiteren Studien wurden die Behandler als verblindet bezeichnet (Bancroft 2000, Rossi 2000). Sofern die Frauen nicht verblindet waren, ist jedoch zweifelhaft, dass die Verblindung gewahrt wurde. Die Verblindung der Endpunkterheber zumindest für einen Teil der Endpunkte wurde in Buchanan 1997 und Rossi 2000 berichtet und blieb in den meisten Studien unklar.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Für O'Sullivan 1974 ergaben sich Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, weil die Ereignisse der Kinder nachträglich neu gruppiert wurden und erst dann statistisch signifikante Ergebnisse ergaben.

Transparenz des Patientenflusses: Bei 4 Studien (Garner 1997, Nachum 1999, Persson 1985, Yogev 2004) ist der Patientenfluss aus den Angaben in der Publikation vollständig nachvollziehbar. In den übrigen Studien fehlen Angaben. Neun Studien sind nach dem Intention-To-Treat-Prinzip ausgewertet, die übrigen 10 haben das Prinzip nicht beachtet oder die Art der Auswertung bleibt unklar.

Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde bei Nachum 1999 und Rae 2000 als niedrig / niedrig eingestuft. Das der übrigen Studien wurde als hoch / hoch bewertet. Sechs Studien wurden als nRCTs mit hohem / hohem Verzerrungspotenzial eingeschätzt.

Wegen der höheren Ergebnissicherheit werden Charakteristika und Ergebnisse der 13 randomisierten Studien im Folgenden ausführlich und getrennt von denen der 6 nicht-randomisierten Studien berichtet. Die Charakteristika und Ergebnisse der nicht-randomisierten Studien werden im Kapitel 5.2.3.6 nur ergänzend und kurz berichtet, mit dem Fokus auf der Frage, ob sie den Ergebnissen der randomisierten Studien widersprechen.

Tabelle 35: Studienpool B – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien

Studie	studienbezogene Bewertung						endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisgesteuerte Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial
Bancroft 2000	ja	ja	nein	ja	unklar	Patientenfluss nicht transparent Pilotstudie mit Ziel Machbarkeit	unklar für alle Endpunkte	ja / nein für postnatalen Diabetes mellitus ^a	nein	hoch / hoch ^b
Bevier 1999	unklar	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Buchanan 1994	nein nRCT	nein	nein	nein	unklar	1. Patientenfluss nicht transparent 2. Gruppen vergleichbar 3. keine Störgrößen berücksichtigt	teilweise ^c / unklar	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Bung 1991	unklar	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Coustan 1978	nein nRCT ^d	nein	nein	nein	unklar	1. Patientenfluss nicht transparent 2. Gruppen wegen unterschiedlicher SSW bei Einschluss nicht vergleichbar 3. keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Elnour 2008	unklar	unklar	nein	nein	unklar		nein / unklar	nein für alle Endpunkte	nicht alle Aspekte des SF 36 berichtet	hoch / hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Studienpool B – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	studienbezogene Bewertung						endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisgesteuerte Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial
Garner 1997	ja	unklar	nein	unklar	unklar	Patientenfluss transparent Pilotstudie mit Ziel Machbarkeit	unklar für alle Endpunkte	ja / nein für Glukosetoleranz und Gewicht der Kinder nach 7–11 Jahren ^f	nein	hoch / hoch
Homko 2002	unklar	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Homko 2007	unklar	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Kestilä 2007	unklar	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Langer 1994	nRCT	nein	nein	nein	nein	1. Patientenfluss nicht transparent 2. Gruppen vergleichbar 3. Störgrößen: Berücksichtigung unklar	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Maresh 1985	nein nRCT	nein	nein	nein	unklar	1. Patientenfluss nicht transparent 2. Gruppen vergleichbar 3. keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Studienpool B – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	studienbezogene Bewertung						endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisgesteuerte Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial
Nachum 1999	ja	ja	nein	nein	unklar	Patientenfluss transparent	nein für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	niedrig / niedrig
O'Sullivan 1974	nein	nein	nein	nein	ja	1. Patientenfluss nicht transparent 2. Gruppen vergleichbar: 3. Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Persson 1985	unklar	unklar	nein	nein	unklar	1. Patientenfluss transparent 2. Gruppen unterschiedlich hinsichtlich BMI	unklar für alle Endpunkte	unklar für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Rae 2000	unklar	ja	ja	ja	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	unklar für alle Endpunkte	nein	niedrig / niedrig ^g
Rey 1997	ja	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	ja / nein für Hyperbilirubinämie und Hypoglykämie ^h	nein	hoch / hoch
Rossi 2000	unklar	unklar	nein	ja	unklar	Patientenfluss nicht transparent	ja ⁱ	nein für alle Endpunkte	inadäquate Subgruppenanalysen	hoch / hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Studienpool B – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	studienbezogene Bewertung						endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisgesteuerte Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial
Yogev 2004	nRCT	nein	nein	nein	nein	1. Patientenfluss transparent 2. Gruppen unterschiedlich 3. keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe

a: Zum Endpunkt postnatale Entwicklung eines Diabetes mellitus fanden sich in den Gruppen nur Angaben zu jeweils 28 Frauen.

b: hoch für postnatalen Diabetes

c: Endpunkterheber verblindet bei neonatologischen Endpunkten inklusive Geburtstraumen

d: Die ersten 20 Frauen wurden den Gruppen IG1 (Insulin und Diät) oder KG (keine Behandlung) auf Basis der SSW zugewiesen, in der die Diagnose des GDM erfolgte. Erst danach erfolgte die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert und es wurde eine dritte Gruppe IG2 (Diät) hinzugefügt.

e: 9 von 108 Frauen in der IG und 6 von 72 Frauen in der KG nicht ausgewertet (Gründe: Abtreibung (IG: 4 / KG: 3) und Studienabbruch IG: 3 / KG: 3)).

f: Die Follow-up-Daten (in einer eigenen Publikation) zu Glukosetoleranzstörungen und zum Übergewicht der Kinder nach 7 bis 11 Jahren wurden per Protokoll ausgewertet.

g: hoch für Hyperglykämien

h: Zu den Endpunkten Hyperbilirubinämie und Hypoglykämie waren nicht von allen Neugeborenen-Daten vorhanden.

i: Verblindung für Ultraschall und Neonatalogie

5.2.3.5 Studienpool B: Ergebnisse der RCTs zu den patientenrelevanten Endpunkten

Die Darstellung der Zielgrößen erfolgt getrennt nach mütterlichen Ergebnissen, nach kindlichen Ergebnissen sowie nach Surrogatparametern. Nur für die im Berichtsplan definierten patientenrelevante Endpunkte wird eine zusammenfassende Bewertung zu Nutzen und Schaden abgegeben.

Mütterliche Ergebnisse

5.2.3.5.1 Mortalität

Angaben zur mütterlichen Mortalität werden zwar in keinem der 13 RCTs direkt berichtet, sie lassen sich aber aus Bancroft 2000, Kestilä 2007, Nachum 1999, Persson 1985 ableiten. Da in diesen Studien keine Teilnehmerin vorzeitig aus der Analyse ausgeschlossen wurde, können sich bis Studienende in keiner Gruppe Todesfälle ereignet haben. Für die übrigen 9 RCTs kann diese Schlussfolgerung nicht sicher getroffen werden, da ein Teil der randomisierten Schwangeren vorzeitig aus der Analyse ausgeschlossen wurde.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

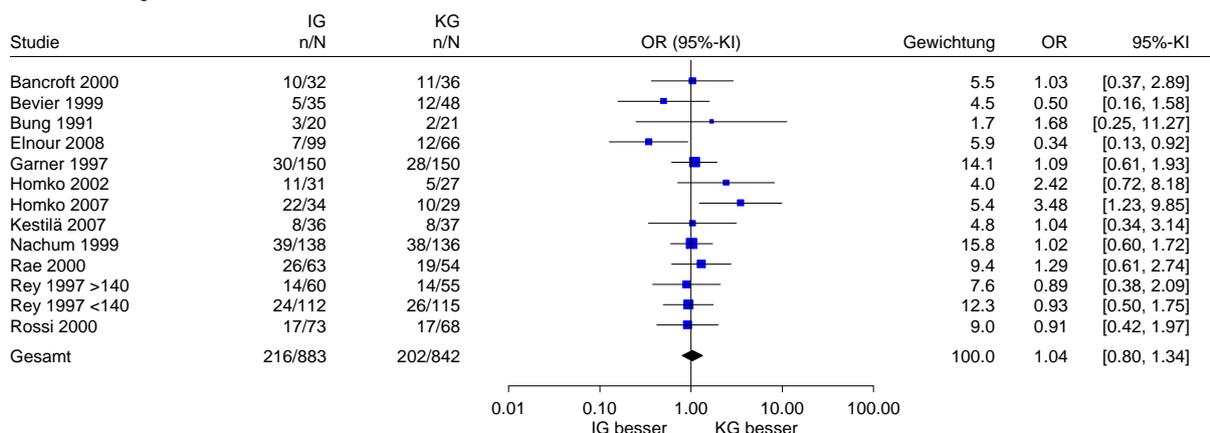
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.3.5.1.1.1 Art der Geburt

Kaiserschnitte: In 12 der 13 RCTs wurden Kaiserschnitttraten berichtet, lediglich für Persson 1985 fehlten die Angaben (siehe Tabelle 36). Elnour 2008 berichtete über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die übrigen 12 RCTs berichteten nicht über statistisch signifikante Unterschiede. Bevier 1999, Rey 1997 und Rossi 2000 fanden numerische Vorteile für die Interventionsgruppe. Bung 1991 und Garner 1997 zeigten geringe, Homko 2002, Homko 2007 und Rae 2000 größere numerische Vorteile für die Kontrollgruppe.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab bei geringer Heterogenität ($I^2 = 16,5\%$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 9).

Intervention vs. Kontrolle
 Kaiserschnitt
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=14.37$, $df=12$, $p=0.277$, $I^2=16.5\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.26$, $p=0.791$, $\text{Tau}=0.189$

Abbildung 9: Studienpool B – Meta-Analyse Kaiserschnitte

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Spontane vaginale Geburten: Angaben zum Anteil der spontanen vaginalen Geburten gab es in 6 RCTs; die Unterschiede waren entweder nicht statistisch signifikant oder es fehlten Angaben zur Signifikanz (siehe Tabelle 36).

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Assistierte Geburten: Die Raten der assistierten Geburten fanden sich in 5 Studien. Bevier 1999, Kestilä 2007 und Rossi 2000 fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied, in Bung 1991 und Rae 2000 fehlten Angaben zur Signifikanz.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Tabelle 36: Studienpool B – Kaiserschnitte, spontan vaginale Geburt, assistierte Geburt (Vakuum oder Forceps)

Studie	Kaiserschnitt (IG vs. KG)	spontan vaginal (IG vs. KG)	Vakuum oder Forceps (IG vs. KG)
Bancroft 2000	31 % (10) vs. 31 % (11); ns	69 % (22) vs. 69 % (25); ns	k. A.
Bevier 1999 ^a	14,3 % (5) vs. 25,0 % (12) ^b ; ns	63 % (22) vs. 68 % (30); ns	5,7 % (2) vs. 4,5 % (2); ns
Bung 1991 ^c	17,6 % (3) vs. 11,8 % (2); p=k. A.	70,6 % (12) vs. 88,2 % (15); p=k. A.	11,8 % (2) vs. 0 % (0); p=k. A.
Elnour 2008	7,1 % (7) vs. 18,2 % (12); p=0,028	k. A.	k. A.
Garner 1997	20,1 % vs. 18,6 %; p=0,861	k. A. ^d	k. A. ^d
Homko 2002	35,5 % (11) vs. 18,5 % (5); ns	k. A.	k. A.
Homko 2007	69 % (22) vs. 40 % (10); p=0,53	k. A.	k. A.
Kestilä 2007	22,2 % vs. 21,6 %; p=0,47	69,4 % vs. 70,3 %; p=0,47	8,3 % vs. 8,1 % ^e ; p=0,49
Nachum 1999	28 % (39) vs. 28 % (38); ns	k. A.	k. A.
Persson 1985	k. A.	k. A.	k. A.
Rae 2000 ^h	41,3 % ^f (26) vs. 35,2 % ^f (19) ^g ; p=k. A.	47,7 % (31) vs. 53,6 % (30); p=k. A.	12,3 % (8) vs. 12,5 % (7) ^e ; p=k. A.
Rey 1997 (BG ≥ 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	23,6 % ^f (14) vs. 25,4 % ^f (14) ^j ; p=k. A.	k. A.	k. A.
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	21,4 % ^f (24) vs. 22,6 % ^f (26) ^j ; p=k. A.	k. A.	k. A.
Rossi 2000	23,3 % ^f (17) vs. 25,0 % ^f (17); ns	75,3 % ^f (55) vs. 75,0 % ^f (51); ns	1,4 % ^f (1) vs. 0 % (0); ns

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Studienpool B – Kaiserschnitte, spontan vaginale Geburt, assistierte Geburt (Vakuum oder Forceps) (Fortsetzung)

<p>IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angabe</p> <p>a: Laut Publikation wurden von 103 randomisierten Frauen nur 83 Frauen ausgewertet. Bei der Umrechnung der Ergebnisse zum Kaiserschnitt und zur Art der Geburt ergab sich, dass jedoch insgesamt lediglich 79 Frauen in die Analyse eingeschlossen waren.</p> <p>b: Summe aus primärem (3 IG, 3 KG) und wiederholtem Kaiserschnitt (2 IG, 9 KG)</p> <p>c: Die Angaben beziehen sich nur auf 17 von 20 Patientinnen in der Interventionsgruppe und auf 17 von 21 Patientinnen in der Kontrollgruppe.</p> <p>d: vaginale Geburt (ohne Angaben, ob spontan oder assistiert): IG: 118; KG: 121; $p = 0,862$</p> <p>e: assistierte Geburt, keine näheren Angaben</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>g: Summe aus elektivem (14 IG, 7 KG; $p = k. A.$) und nicht elektivem Kaiserschnitt (12 IG, 12 KG; $p = 0,624$)</p> <p>h: 63 Frauen wurden in der IG vs. 54 Frauen in der KG ausgewertet. Die Addition der Arten der Geburt (Vaginalgeburt, Kaiserschnitt und assistierte Geburt) ergibt eine Summe von 65 Frauen in der IG vs. 56 Frauen in der KG.</p> <p>j: Summe aus elektivem (6 IG, 7 KG) und primärem (unerwartetem) Kaiserschnitt (18 IG, 19 KG)</p>

5.2.3.5.2 Andere Geburtsinterventionen

Zu anderen Geburtsinterventionen gab es in keiner der Studien Angaben.

5.2.3.5.3 Geburtsverletzungen

In Kestilä 2007 wurde berichtet, dass zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten eines Dammrisses bestand, ohne nähere Angaben über den Grad. Keine der anderen Studien enthielt Analysen zu Geburtsverletzungen.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

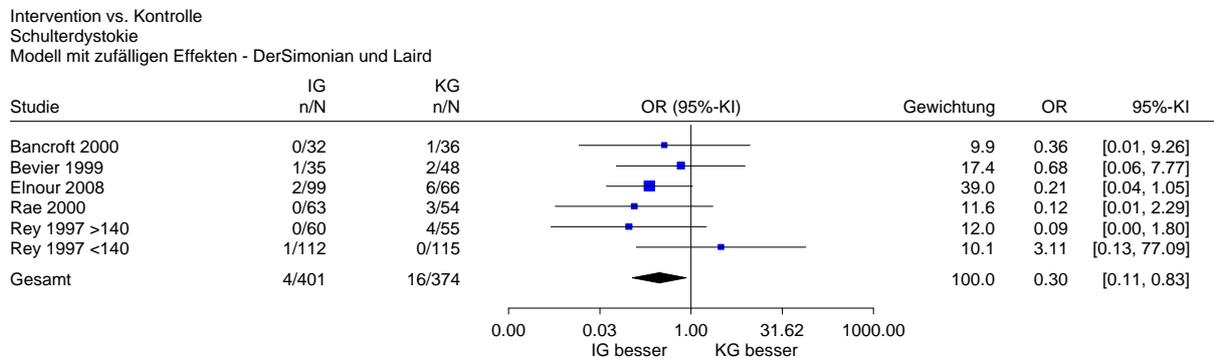
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.3.5.4 Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen)

Analysen zum Auftreten einer Schulterdystokie fanden sich in 5 RCTs (Tabelle 37). In Bancroft 2000, Bevier 1999, Elnour 2008 und Rae 2000 waren die Ereignisraten in den Interventionsgruppen zwar numerisch niedriger, die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant. In Rey 1997 wurden 2 Subgruppen getrennt ausgewertet. In der Subgruppe der Frauen mit $BG \geq 140$ mg/dl nach einem Standardfrühstück war die Ereignisrate in der Interventionsgruppe statistisch signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. In der Subgruppe der Frauen mit $BG < 140$ mg/dl nach einem Standardfrühstück gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen Anhaltspunkt für Heterogenität. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit

zufälligen Effekten ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen (Abbildung 10). Das Odds Ratio betrug 0,30 (95 %-KI 0,11; 0,83). Eine entsprechende Analyse mit Hilfe des Peto Odds Ratios ergab vergleichbare Ergebnisse



Heterogenität: $Q=3.67$, $df=5$, $p=0.598$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.31, $p=0.021$, $\tau=0$

Abbildung 10: Studienpool B – Meta-Analyse Schulterdystokie

Vier der 5 in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Studien (Gewichtung 88,4 %) weisen wegen fehlender Verblindung und fehlender Definition des Endpunkts Schulterdystokie ein hohes Verzerrungspotenzial auf (Bancroft 2000, Bevier 1999, Elnour 2008, Rey 1997). Auch Rae 2000 berichtete nicht über eine Definition der Schulterdystokie oder über Maßnahmen, die Feststellung einer Schulterdystokie zu objektivieren. Die Beurteilung einer Geburtssituation als Schulterdystokie ist sehr variabel und subjektiv (siehe Abschnitt 1.2) [17,50,76]. Wegen des hohen Verzerrungspotenzials, der Subjektivität des Endpunkts und der geringen Zahl der Ereignisse wird das Ergebnis dieser Meta-Analyse trotz statistischer Signifikanz nur als Hinweis auf einen Nutzen bewertet.

Zusammenfassende Bewertung:

Ein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Tabelle 37: Studienpool B – Schulterdystokie

Studie	Schulterdystokie (IG vs. KG)
Bancroft 2000	0 vs. 1 (2,8 % ^b)
Bevier 1999 ^a	1 (2,9 %) vs 2 (4,2 %); ns
Bung 1991	k. A.
Elnour 2008	2 (2,0 %) vs. 6 (9,1 %); p=0,061
Garner 1997	k. A.
Homko 2002	k. A.
Homko 2007	k. A.
Kestilä 2007	k. A.
Nachum 1999	k. A.
Persson 1985	k. A.
Rae 2000	0 vs. 3 (5,6 %); p=0,095
Rey 1997 (BG \geq 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	0 vs. 4 (7,3 %); p < 0,05
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	1 (0,9 %) vs. 0 (0 %); ns
Rossi 2000	k. A.
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe a: Von 103 randomisierten Frauen wurden nur 83 Frauen ausgewertet. b: eigene Berechnung	

Zu weiteren Geburtskomplikationen wird nur noch bei Homko 2002 berichtet, dass bei einer Patientin der Interventionsgruppe eine postpartale Blutung auftrat und bei einer weiteren Frau derselben Gruppe eine vorzeitige Plazentalösung, während dies bei keiner Frau der Kontrollgruppe der Fall war. In Elnour 2008 wurde in der IG von 3 und in der KG von 7 postpartalen Blutungen berichtet. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassende Bewertung:

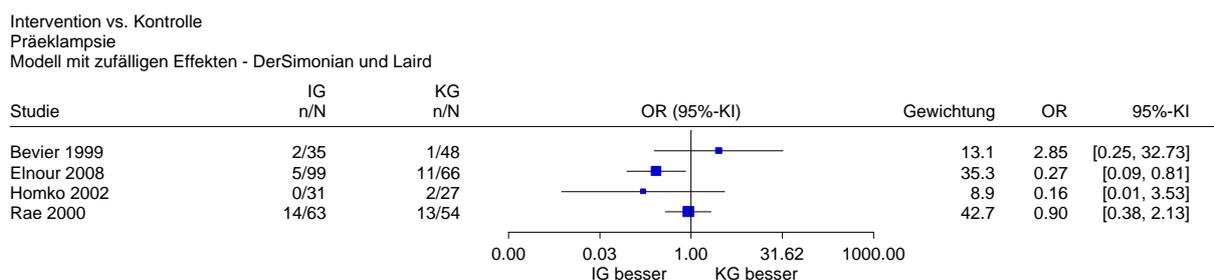
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.3.5.5 Präeklampsie / Eklampsie

Über das Auftreten von Präeklampsie wurde in den 6 RCTs Bevier 1999, Elnour 2008, Homko 2002, Kestilä 2007, Persson 1985 und Rae 2000 berichtet (Tabelle 38). Homko 2007 berichtete nur über die Summe aus Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie, die Ergebnisse können deshalb nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen werden. Angaben zur Definition der Präeklampsie fanden sich nur in Elnour 2008. In Rae 2000 wurde keine Definition angegeben, allerdings sind die Ereignisraten ähnlich hoch wie in Homko 2007, sodass auch hier offenbar eine „weiche“ Definition für Präeklampsie verwendet wurde. Daher wurden Meta-Analysen einmal mit und einmal ohne Rae 2000 durchgeführt. Homko 2002 enthielt keine Angaben zur Definition. Elnour 2008 enthielt als einzige Studie Angaben über einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. In Kestilä 2007 und Persson 1985 wurde lediglich berichtet, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gegeben habe, weitere Angaben fehlten.

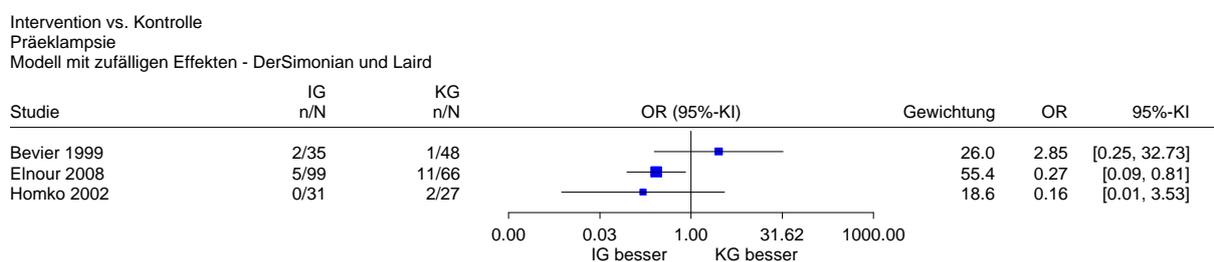
Eine quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer für den Endpunkt Präeklampsie wurde aufgrund der zu hohen Heterogenität nicht vorgenommen (Abbildung 11).



Heterogenität: $Q=5.19$, $df=3$, $p=0.159$, $I^2=42.2\%$

Abbildung 11: Studienpool B – Meta-Analyse Präeklampsie

Auch nach Ausschluss von Rae 2000 in einer Sensitivitätsanalyse blieb der Hinweis auf Heterogenität bestehen (Abbildung 12).



Heterogenität: $Q=3.31$, $df=2$, $p=0.191$, $I^2=39.5\%$

Abbildung 12: Studienpool B – Meta-Analyse Präeklampsie ohne Rae 2000

Tabelle 38: Studienpool B – Präeklampsie

Studie	Präeklampsie (IG vs. KG)
Bancroft 2000	k. A.
Bevier 1999 ^{a, b}	2 (6 %) vs. 1 (2 %); ns
Bung 1991	k. A.
Elnour 2008 ^c	5 (5,1 %) vs. 11 (16,7 %); p=0,014
Garner 1997	k. A.
Homko 2002 ^b	0 vs. 2 (7 %); ns
Homko 2007 ^d	9 (28%) vs. 5 (20%); ns
Kestilä 2007	k.A; ns ^e
Nachum 1999	k. A.
Persson 1985	k.A; ns ^e
Rae 2000 ^b	14 (22 %) vs. 13 (24 %); p=0,838
Rey 1997 (≥ 140 mg/dl)	k. A.
Rey 1997 (< 140 mg/dl)	k. A.
Rossi 2000	k. A.
IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angabe; ns: nicht-signifikant a: Von 103 randomisierten Frauen wurden nur 83 Frauen ausgewertet. b: keine Angaben zur Definition c: Blutdruck über 140/90 mmHG bei 2 Messungen und 300 mg Protein in 24-h-Urin. d: Angaben beziehen sich auf Summe aus Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie e: Laut Autoren bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ohne weitere Angaben.	

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.3.5.6 Dauer des stationären Aufenthalts

Zu diesen Zielgrößen gab es in keiner der Studien Angaben.

5.2.3.5.7 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)

Informationen zu diesem Endpunkt fanden sich nur bei Bancroft 2000 und Homko 2002. In beiden Studien konnte für die Anzahl pränataler Visiten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen gefunden werden (Bancroft 2000: IG vs. KG (Median und Range): 17 (2–28) vs. 14 (6–33); $p = \text{ns}$); (Homko 2002: IG vs. KG (MW und SD): 5,4 (2,9) vs. 5,2 (2,1); $p = 0,7$). Bei Bancroft 2000 fanden sich zusätzlich Angaben zur Häufigkeit stationärer Aufnahmen. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (IG vs. KG (Median und Range): 1 (0–6) vs. 0 (0–8); $p = \text{ns}$).

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.3.5.8 Psychologische Ergebnisse (zum Beispiel postnatale Depression, Angst)

Selbstwirksamkeit: In Homko 2002 und Homko 2007 wurden Analysen zur Selbstwirksamkeit der Patientinnen berichtet. Die Selbstwirksamkeit bzw. Selbstwirksamkeitserwartung wird als die subjektive Gewissheit definiert, neue oder schwierige Anforderungssituationen aufgrund eigener Kompetenz bewältigen zu können [103]. Zur Messung der Selbstwirksamkeit gibt es verschiedene Messinstrumente.

In Homko 2002 wurde eine Pilotversion der Diabetes Empowerment Scale (DES) von 1997 verwendet [104]. Von den 8 Subskalen wurden 5 abgefragt: Zielsetzung (6 Items): $\alpha = 0,80$, Problemlösefähigkeit (4 Items): $\alpha = 0,76$, soziale Unterstützung (5 Items): $\alpha = 0,85$, Motivationsfähigkeit (3 Items): $\alpha = 0,82$ und Entscheidungsfähigkeit (5 Items): $\alpha = 0,63$. Die insgesamt 23 Items wurden jeweils auf einer Likert-Skala von 1 („ich stimme voll zu“) bis 5 („ich stimme gar nicht zu“) beantwortet, die maximale Gesamtpunktzahl betrug 115. Bei Überprüfung der Reliabilität zeigte sich für die Gesamtskala ein Cronbach's- $\alpha = 0,94$. Allerdings gab es nur bei 3 Subskalen (Zielsetzung, soziale Unterstützung und Motivationsfähigkeit) eine ausreichend gute interne Konsistenz (Cronbach's $\alpha \geq 0,80$). Um die Reliabilität für die Messung der diabetesspezifischen Selbstwirksamkeit zu verbessern, wurde die DES modifiziert.

In Homko 2007 wurde die im Jahr 2000 publizierte Version verwendet [105]. Diese Version umfasst 28 Items auf nunmehr 3 Subskalen: Umgang mit den psychosozialen Aspekten des Diabetes (9 Items; $\alpha = 0,93$), perzipierte Unzufriedenheit und Veränderungsbereitschaft (9 Items; $\alpha = 0,81$) und diabetesbezogene Zielsetzung und -erreicherung (10 Items; $\alpha = 0,91$). Die maximale Gesamtpunktzahl von 140 wurde durch die Itemanzahl dividiert und betrug dann maximal 5. Bei Überprüfung der Gesamtreliabilität dieser Skala zeigte sich eine interne Konsistenz von Cronbach's $\alpha \geq 0,94$.

Folgende Ergebnisse zur Selbstwirksamkeit wurden berichtet:

Die Befragungen fanden in Homko 2002 zu Studieneinschluss und in der 37. Schwangerschaftswoche statt. Von den ursprünglichen 58 Frauen wurden nur 47 in die Analysen eingeschlossen. Bei der ersten Befragung erreichten die Frauen in der Interventionsgruppe (IG) im Durchschnitt $41,5 \pm 10,2$ und in der Kontrollgruppe (KG) $40,5 \pm 10,6$ Punkte. Für die Änderung der Selbstwirksamkeit zwischen der ersten und der zweiten Befragung gab es zwischen den Gruppen weder in der Gesamtskala (IG: $3,9 \pm 12,4$, KG: $0,2 \pm 7,8$; $p = 0,26$) noch in den Subskalen statistisch signifikante Unterschiede.

In Homko 2007 fanden die Befragungen zu Studienbeginn und vor der Geburt statt. Vor der Geburt lagen sowohl der Gesamtscore als auch die Scores der 3 Subskalen in der Interventionsgruppe numerisch höher als in der Kontrollgruppe (IG $4,4 \pm 0,5$; KG $4,0 \pm 0,5$). Für die Subskalen Umgang mit den psychosozialen Aspekten des Diabetes ($p = 0,039$) und perzipierte Unzufriedenheit und Veränderungsbereitschaft ($p = 0,036$) waren die Unterschiede statistisch signifikant. Da zu der Befragung zu Studienbeginn keine ausreichenden Angaben berichtet wurden, konnten die Ergebnisse für die Subskalen und für den zweiten Messzeitpunkt nicht interpretiert werden.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

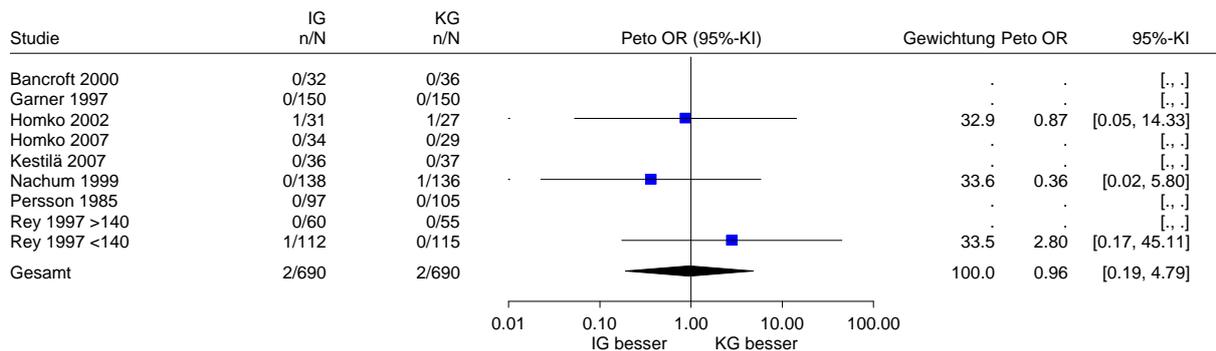
Kindliche Ergebnisse

5.2.3.5.9 Perinatale und neonatale Mortalität

Acht RCTs enthielten Angaben zu kindlichen Todesfällen (Bancroft 2000, Garner 1997, Homko 2002, Homko 2007, Kestilä 2007, Nachum 1999, Persson 1985, Rey 1997 (2 Vergleiche). Insgesamt traten in den Studien mit zusammen 1380 Teilnehmerinnen nur 4 kindliche Todesfälle auf; es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 39).

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen Hinweis auf Heterogenität. Wegen der geringen Ereignisraten wurde eine Meta-Analyse auf der Basis von Peto Odds Ratios berechnet. Diese Meta-Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 13).

Intervention vs. Kontrolle
 perinatale und neonatale Mortalität
 Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



Heterogenität: $Q=1.05$, $df=2$, $p=0.591$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.05, $p=0.959$

Abbildung 13: Studienpool B – Meta-Analyse perinatale und neonatale Mortalität

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Tabelle 39: Studienpool B – kindliche Mortalität

Studie	kindliche Mortalität (IG vs. KG)
Bancroft 2000	0 vs. 0
Bevier 1999	k. A.
Bung 1991	k. A.
Elnour 2008	k. A.
Garner 1997	0 vs. 0 ^a
Homko 2002	1 vs. 1 ^b ; $p=1,0$
Homko 2007	0 vs. 0
Kestilä 2007	0 vs. 0
Nachum 1999	0 vs. 1 ^c
Persson 1985	0 vs. 0
Rae 2000	k. A.
Rey 1997 (BG \geq 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	0 vs. 0
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	1 vs. 0
Rossi 2000	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Studienpool B – kindliche Mortalität (Fortsetzung)

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe
 a: Laut Garner 1997 gab es keine Totgeburten oder neonatalen Todesfälle. In Malcolm 2006 wird jedoch über 2 neonatale Todesfälle berichtet. Eine Gruppenzuordnung ist nicht möglich.
 b: Laut Publikation ereignete sich in der IG ein intrauteriner Todesfall in der 26. SSW, in der Kontrollgruppe ein intrauteriner Todesfall in der 38. SSW.
 c: Laut Publikation gab es einen perinatalen Todesfall in der Kontrollgruppe.

5.2.3.5.10 Anteil der Fehlgeburten

Zu dieser Zielgröße gab es in keiner der 13 Studien Angaben.

5.2.3.5.11 Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)

Analysen zu kindlichen Geburtstraumata fanden sich lediglich in Garner 1997, Homko 2002 und Nachum 1999 (siehe Tabelle 40). In Garner 1997 wurde berichtet, dass in beiden Gruppen keine Geburtstraumata auftraten. Bei Homko 2002 traten Verletzungen bei je einem Kind der Interventions- und Kontrollgruppe auf (3,1 % der 31 Frauen in der Interventionsgruppe vs. 3,7 % der 27 Frauen in der Kontrollgruppe). Nähere Angaben zur Art der Verletzungen fehlen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. In Nachum 1999 kam es bei 2 Kindern (1,4 % der 138 Frauen) in der Interventionsgruppe und bei 3 Kindern (2,2 % der 136 Frauen) der Kontrollgruppe bei der Geburt zu Knochenfrakturen bzw. Lähmungen. Auch hier war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 14). Die entsprechende Meta-Analyse mit Hilfe des Peto Odds Ratios ergab vergleichbare Ergebnisse.

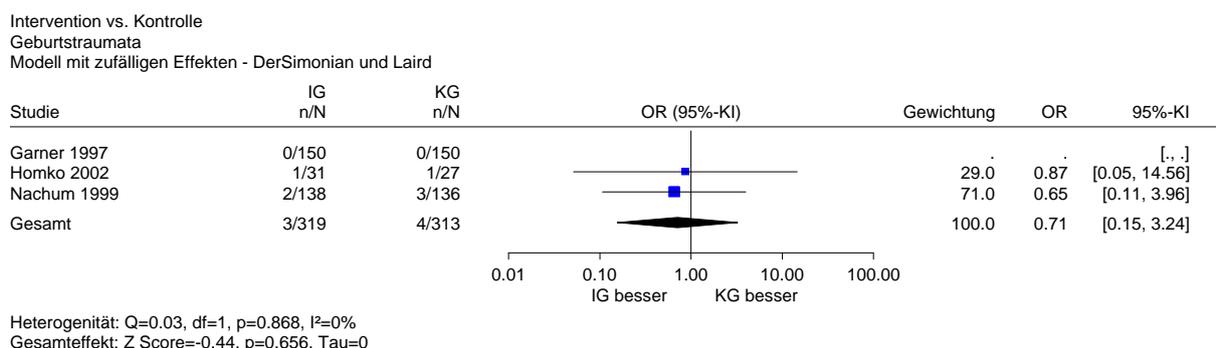


Abbildung 14: Studienpool B – Meta-Analyse Geburtstraumata

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Tabelle 40: Studienpool B – Geburtstraumata

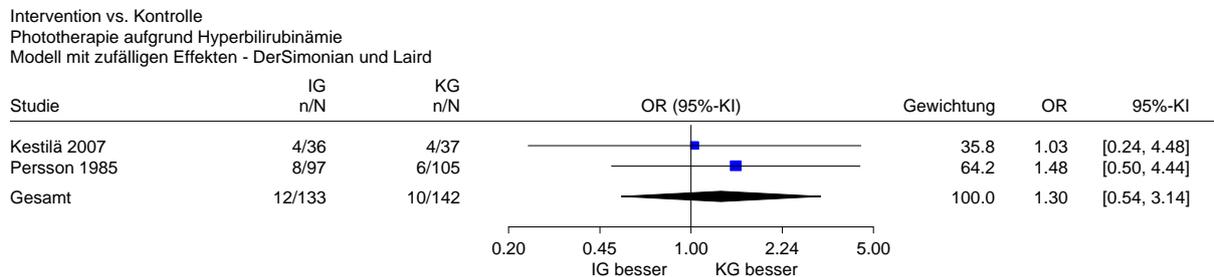
Studie	Geburtstraumata (IG vs. KG)
Bancroft 2000	k. A.
Bevier 1999	k. A.
Bung 1991	k. A.
Elnour 2008	k. A.
Garner 1997	0 vs. 0
Homko 2002	1 vs. 1
Homko 2007	k. A.
Kestilä 2007	k. A.
Nachum 1999	2 vs. 3
Persson 1985	k. A.
Rae 2000	k. A.
Rey 1997 (BG \geq 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.
Rossi 2000	k. A.
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe	

5.2.3.5.12 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms) inkl. Aufnahme auf eine Intensivstation und Dauer des stationären Aufenthalts

Die relevanten Angaben zu der Zielgröße diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, sind in Tabelle 41 dargestellt.

Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie: Insgesamt wurden in 9 Studien (Bung 1991, Garner 1997, Homko 2002, Homko 2007, Kestilä 2007, Nachum 1999, Persson 1985, Rey 1997 (2 Vergleiche), Rossi 2000) Resultate zum Auftreten einer Hyperbilirubinämie berichtet. Nur Kestilä 2007 und Persson 1985 bezogen sich dabei auf Fälle von Hyperbilirubinämie, in denen eine Fototherapie nötig war. In beiden Studien waren die Unterschiede numerisch klein und nicht statistisch signifikant (Tabelle 41).

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien Kestilä 2007 und Persson 1985, in denen wie im Berichtsplan vorgegeben klinische Hyperbilirubinämie durch Notwendigkeit einer Fototherapie definiert war, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 15).



Heterogenität: $Q=0.15$, $df=1$, $p=0.698$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.59$, $p=0.556$, $Tau=0$

Abbildung 15: Studienpool B – Meta-Analyse klinische Hyperbilirubinämie

Zusammenfassende Bewertung:

Es liegt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen vor.

Es liegt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden vor.

Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie: Angaben zum Anteil der Kinder mit neonatalen Hypoglykämien fanden sich außer bei Bevier 1999 in 11 RCTs (Tabelle 41). Keine der Studien enthielt jedoch Angaben zu Glukoseinfusionen. Ob die Ereignisse patientenrelevant waren, kann deshalb nicht beurteilt werden.

Persson 1985 berichtet über symptomatische Hypoglykämien. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant. In den übrigen Studien war Hypoglykämie alleine durch Blutglukosegrenzwerte definiert.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms: In keiner Studie wurde über Beatmungen aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms berichtet. Vier Studien (Bung 1991, Homko 2002, Homko 2007 und Persson 1985) berichteten lediglich über Atemnotsyndrome. In Homko 2002 und Persson 1985 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen, in Bung 1991 und Homko 2007 fanden sich keine Angaben zur statistischen Signifikanz (Tabelle 41).

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Dauer des stationären Aufenthalts: Zur Zielgröße Dauer des stationären Aufenthalts gab es in keinem der RCTs Angaben.

Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation: Lediglich 4 Studien (Bancroft 2000, Homko 2002, Homko 2007, Kestilä 2007) enthielten Angabe zur Aufnahme auf eine Intensivstation für Neugeborene. In Bancroft 2000, Homko 2002 und Kestilä 2007 wurden numerisch mehr Kinder der Kontrollgruppen aufgenommen, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. In Homko 2007 wurden demgegenüber mehr Neugeborene der Interventionsgruppe auf die Intensivstation aufgenommen, Angaben zur statistischen Signifikanz dieses Unterschiedes fehlten.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 16).

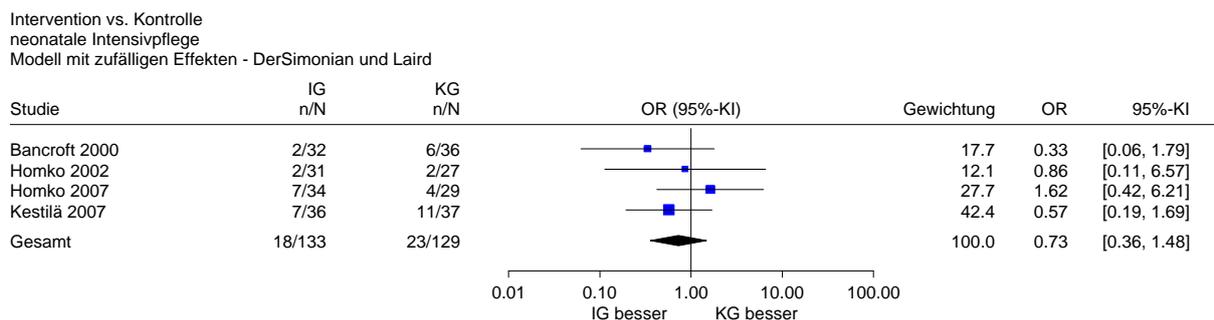


Abbildung 16: Studienpool B – Meta-Analyse Aufnahme auf Intensivstation

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Tabelle 41: Studienpool B – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen

Studie	Endpunkte (IG vs. KG) ^a	
	Fototherapie (n)	Aufnahme auf ICU (n)
Bancroft 2000	k. A.	6 % (2) vs. 17 % (6); ns
Bevier 1999	k. A.	k. A.
Bung 1991	k. A.	k. A.
Elnour 2008	k. A.	k.A.
Garner 1997	k. A.	k. A.
Homko 2002	k. A.	6,5 % (2) vs. 7,4 % (2); p=1,0
Homko 2007	k. A.	22 % (7) vs. 16 % (4); p=k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Studienpool B – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte (IG vs. KG) ^a	
	Fototherapie (n)	Aufnahme auf ICU (n)
Kestilä 2007	11,1 % vs. 10,8 % ⁱ ; p=0,7	19,4 % vs. 30,8 %; p=0,11
Nachum 1999	k. A.	k. A.
Persson 1985 ^b	8,2 % (8) vs. 5,7 % (6) ^j ; ns	k. A.
Rae 2000	k. A. ^r	k. A.
Rey 1997 (BG ≥ 140 mg/dl)	k. A.	k. A.
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl)	k. A.	k. A.
Rossi 2000	k. A.	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe; ns: nicht statistisch signifikant, kein p-Wert publiziert
 a: Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichung in Klammern bzw. Angabe in % und /oder Absolutzahlen
 b: Angaben fanden sich nur für Frauen, die auch eine perinatale Komplikation hatten. Dies waren in der IG 40 und in der Kontrollgruppe 30 Frauen.

Weitere mütterliche Zielgrößen

5.2.3.5.13 Unerwünschte Ereignisse der Tests (zum Beispiel Erbrechen)

Zu diesem Endpunkt fanden sich in keiner der eingeschlossenen Studien Angaben.

5.2.3.5.14 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt fanden sich nur in Elnour 2008 Angaben (Tabelle 42). In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des SF-36 zu 6 Zeitpunkten erhoben. Eine erste Befragung fand nach Stellung der Diagnose GDM (und Einschluss in die Studie) statt, 3 Befragungen vor der Geburt und 2 weitere 3 bzw. 6 Monate nach der Geburt.

Es wurden in Elnour 2008 nur die einzelnen Domänen des SF-36 berichtet und nicht die Summenscores. Als Versuch einer summarischen Auswertung haben Elnour 2008 eine Area-under-the-curve berechnet, deren Ableitung nicht weiter erläutert wurde.

Elnour 2008 gaben zu einer Reihe von Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe an ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 42). Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe zeigten sich erstmals 3 Monate

nach Einschluss in 4 der 8 Domänen. Kurz vor der Geburt und nach der Geburt zeigten sich bei 6 der 8 Domänen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe. Ein in der Fallzahlplanung vorgegebener statistisch signifikanter und „klinisch relevanter Unterschied“ von 10 Punkten fand sich nur für den Score „körperliche Rollenfunktion“ 3 Monate und 6 Monate nach der Geburt und für den Score „emotionale Rollenfunktion“ zu den Zeitpunkten „kurz vor Entbindung“, 3 Monate und 6 Monate nach der Geburt.

Insgesamt lagen sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten nach der Geburt alle Scores höher als zum Zeitpunkt Einschluss in die Studie. Die mit der Schwangerschaft selbst verbundenen Einschränkungen hatten demnach größeren Einfluss auf die Scores als die in der Studie eingesetzte Intervention.

Auch wenn die Studie selbst statistisch signifikante Unterschiede berichtet, ist es aus einer Reihe von Gründen ausgeschlossen, dass auf Basis der Ergebnisse dieser einen Studie ein Nutzen abgeleitet werden kann.

Problematisch ist, dass für diesen subjektiven Endpunkt keine verblindete Erhebung stattfand und laut Publikation bei einem nicht genannten Teil der Frauen der Fragebogen durch Interviews mit Klinikpersonal beantwortet wurde. Insgesamt ist deshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch zu bewerten.

Hinzu kommt, dass in der Studie eine Betreuung durch offenbar einen einzigen klinischen Pharmakologen einer Klinik im Kontext der Schwangerenversorgung in den Vereinigten Arabischen Emiraten untersucht wurde. 90 % der Frauen waren bereits mindestens in der zweiten Schwangerschaft, ein Drittel sogar mindestens in der fünften (Median 4 Schwangerschaften, siehe Anhang D). Aufgrund dieser Besonderheiten kann grundsätzlich nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse zu einem subjektiven Parameter wie Lebensqualität ohne Bestätigung durch andere Studien auf deutsche Frauen übertragen werden können.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Tabelle 42: Elnour 2008 – Zusammenfassung der SF36-Ergebnisse

	Einschluss		1 Monat nach Einschluss		3 Monate nach Einschluss		kurz vor Entbindung		3 Monate nach Entbindung		6 Monate nach Entbindung		AUC	
	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG
körperliche Funktionsfähigkeit	84,9 [83,2; 86,7]	84,9 [83,6; 86,3]	72,7 [70,9; 74,5]	74,1 [72,6; 75,5]	64,8 [61,6; 68,1]	69,1 [67,7; 70,5] ^a	63,4 [60,4; 66,5]	67,2 [65,4; 68,9] ^a	78,3 [75,8; 80,8]	86,6 [82,9; 90,2] ^a	92,3 [89,8; 94,7]	95,6 [93,8; 97,4] ^a	1103,5 [1083,9; 1123,2]	1161,6 [1144,6; 1178,5] ^a
körperliche Rollen- funktion	50,0 [44,2; 55,8]	53,5 [48,5; 58,5]	54,2 [49,5; 58,8]	58,8 [54,3; 63,4]	45,1 [39,8; 50,4]	49,7 [46,7; 52,8]	43,6 [37,4; 49,7]	51,0 [46,9; 55,1] ^a	65,2 [53,3; 76,9]	81,6 [73,8; 89,3] ^a	62,9 [51,1; 74,7]	81,1 [73,3; 88,9] ^a	793,2 [743,8; 842,6]	925,4 [882,6; 968,1] ^a
körperliche Schmerzen	75,8 [72,8; 78,7]	75,6 [73,2; 78,1]	69,0 [66,0; 72,0]	70,3 [67,9; 72,6]	65,9 [63,3; 68,7]	71,5 [69,0; 73,9] ^a	69,4 [67,6; 71,2]	72,8 [70,3; 75,3] ^a	90,2 [88,5; 91,9]	94,1 [91,9; 96,2] ^a	90,1 [87,5; 92,7]	94,4 [91,9; 96,8] ^a	1132,6 [1112,5; 1152,8]	1180,9 [1155,4; 1206,6] ^a
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	80,8 [76,1; 85,5]	80,2 [78,5; 81,8]	67,8 [66,2; 69,4]	68,4 [66,9; 69,8]	65,9 [64,6; 67,2]	68,3 [66,9; 69,7]	66,3 [65,2; 67,3]	68,4 [67,1; 69,8]	70,3 [65,1; 75,5]	78,0 [72,8; 83,2]	78,4 [71,8; 85,0]	90,8 [86,9; 94,6]	1049,8 [1025,3; 1074,2]	1105,9 [1081,4; 1130,5]
Vitalität	82,9 [81,0; 84,7]	83,6 [82,1; 85,1]	58,3 [56,3; 60,2]	57,9 [56,5; 59,3]	58,1 [56,3; 59,9]	58,7 [57,4; 60,1] ^a	56,4 [54,6; 58,3]	58,8 [57,5; 60,1] ^a	75,6 [68,5; 82,8]	84,6 [80,1; 89,0] ^a	83,1 [77,5; 88,7]	92,5 [89,3; 95,7] ^a	994,2 [967,2; 1021,2]	1043,93 [1022,0; 1065,9] ^a
soziale Funktions- fähigkeit	82,2 [79,0; 85,3]	83,2 [80,8; 85,6]	57,2 [55,0; 59,4]	56,8 [54,8; 58,7]	59,8 [57,3; 62,2]	62,1 [60,2; 63,9]	59,6 [56,7; 62,5]	63,5 [61,7; 65,4] ^a	80,8 [75,3; 86,3]	87,3 [83,8; 90,8] ^a	80,9 [75,5; 86,4]	88,2 [84,2; 92,2] ^a	1016,9 [989,9; 1043,9]	1066,2 [1046,0; 1086,3] ^a
emotionale Rollen- funktion	100,0	100,0	67,7 [61,9; 73,4]	73,1 [67,1; 79,0]	58,6 [52,8; 64,3]	67,0 [63,1; 70,9] ^a	58,1 [51,6; 64,6]	68,4 [64,3; 72,4] ^a	66,7 [54,9; 78,3]	82,8 [75,3; 90,4] ^a	68,2 [54,9; 78,3]	83,2 [75,7; 90,6] ^a	1003,0 [950,5; 1055,5]	1148,5 [1105,8; 1191,2] ^a
psychisches Wohl- befinden	84,8 [83,4; 86,3]	84,7 [83,5; 86,0]	63,0 [60,1; 65,9]	62,3 [60,4; 64,2]	59,2 [57,9; 60,5]	59,9 [58,8; 61,2]	60,4 [57,8; 62,9]	60,7 [59,2; 62,2]	83,6 [77,1; 90,1]	86,3 [81,8; 90,7]	90,6 [86,1; 95,1]	93,6 [90,6; 96,6]	1061,7 [1039,7; 1083,7]	1075,3 [1054,7; 1095,9]

AUC: area under the curve; KG: Kontrollgruppe; IG: Interventionsgruppe
a: laut Publikation p < 0,05; Mittelwert [95%-KI]

5.2.3.5.15 Unerwünschte Konsequenzen der Diagnose, zum Beispiel als Folge falsch-positiver oder falsch-negativer Testergebnisse, Überdiagnose oder Labeling

Zu diesem Endpunkt fanden sich in keiner der eingeschlossenen Studien Angaben.

5.2.3.5.16 Unerwünschte Folgen einer Intervention mit blutzuckersenkender Intention oder anderer Interventionen, die auf eine Optimierung des geburtshilflichen Managements ausgerichtet sind

In Bung 1991 und Nachum 1999 fanden sich Angaben zu mütterlichen Hypoglykämien. In Bung 1991 gab es in keiner der Gruppen eine Hypoglykämie. In Nachum 1999 trat sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe jeweils bei einer Frau eine Hypoglykämie (entsprechend jeweils 0,7 %) mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe auf.

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

Surrogatparameter

5.2.3.5.17 Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA / SGA

Mit Ausnahme von Rossi 2000 wurden für alle Studien Analysen zum Geburtsgewicht durchgeführt (Tabelle 43). Lediglich in Bevier 1999 lag das mittlere Geburtsgewicht in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger als das in der Kontrollgruppe. In allen anderen Studien waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Auch die Richtung der numerischen Unterschiede war nicht einheitlich. In Bung 1991, Homko 2007, Persson 1985 und Rae 2000 lag das mittlere Geburtsgewicht in den Interventionsgruppe numerisch höher als in den Kontrollgruppen. In diesen Studien wurde offenbar die intendierte intensivere Therapie nicht umgesetzt. In Persson 1985 waren zudem mehr Frauen in der Interventionsgruppe übergewichtig als in der Kontrollgruppe (30,9 % vs. 20,9 %). Das Übergewicht der Mutter ist ein wichtiger Confounder für das kindliche Geburtsgewicht.

Makrosomie: Bevier 1999 war die einzige Studie, die für die Kontrollgruppe einen statistisch signifikant höheren Anteil an makrosomen Neugeborenen beschrieb. Elnour 2008 war die einzige Studie, die über einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe berichtete. Für die weiteren Studien waren die Unterschiede im Endpunkt Makrosomie entweder nicht statistisch signifikant oder es fehlten Angaben zur Makrosomie (Tabelle 43).

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 17). Trotz hoher Heterogenität erschien es hier sinnvoll die Effektschätzer der Studien quantitativ zusammenzufassen und den gepoolten Effektschätzer darzustellen.

Intervention vs. Kontrolle

Makrosomie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

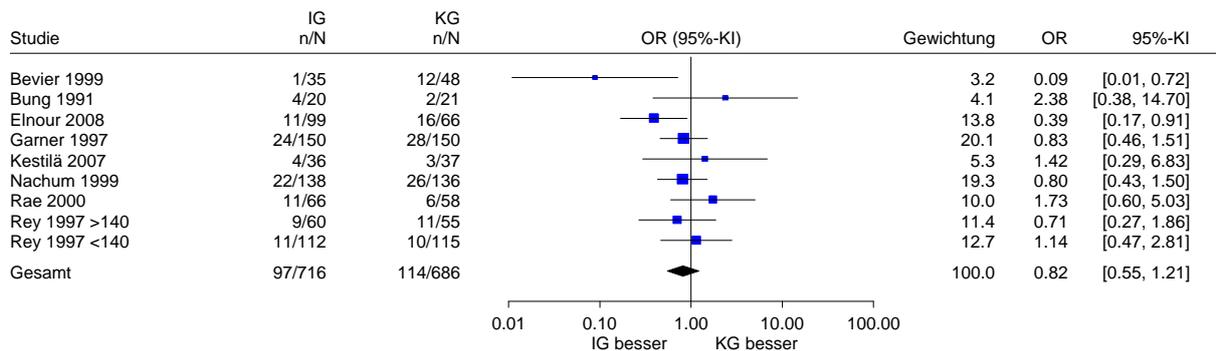


Abbildung 17: Studienpool B – Meta-Analyse Makrosomie

In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Meta-Analyse unter Ausschluss von Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück wiederholt, weil der Grund für die Bildung dieser Untergruppe ja gerade die Annahme war, dass die Ergebnisse heterogen ausfallen würden. Der Hinweis auf Heterogenität blieb jedoch bestehen. Es blieb zudem bei einem statistisch nicht signifikanten Unterschied (Abbildung 18).

Intervention vs. Kontrolle

Makrosomie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

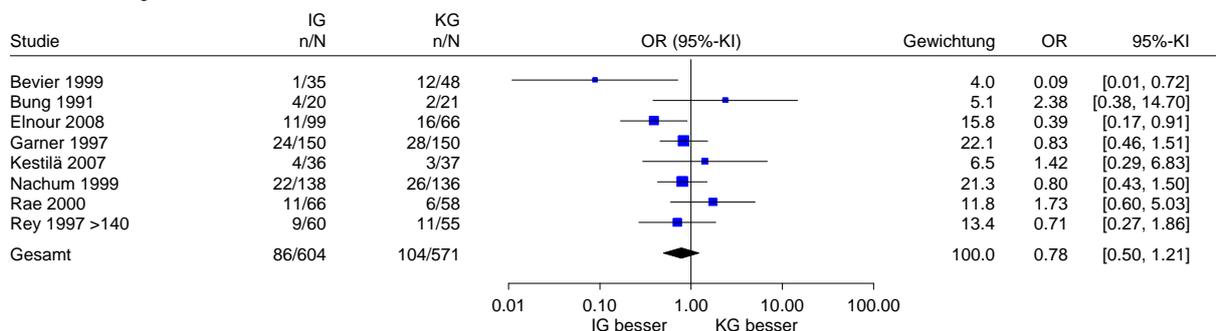


Abbildung 18: Studienpool B – Meta-Analyse Makrosomie ohne Rey 1997 (Auswertung < 140 mg/dl)

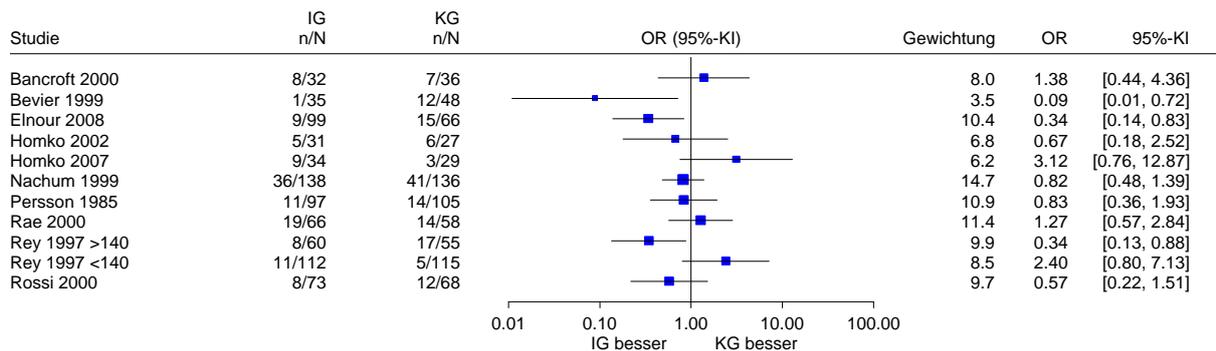
LGA: In 3 Studien (Bevier 1999, Elnour 2008 und Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit BG \geq 140 mg/dl nach Standardfrühstück) waren die Kinder in den Kontrollgruppen statistisch signifikant häufiger „Large-for-Gestational-Age“ (LGA) (Tabelle 43). Für 8 weitere Studien (Bancroft 2000, Homko 2002, Homko 2007, Nachum 1999, Persson 1985, Rae 2000, Rey 1997 für die Gruppe mit BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück, Rossi 2000) wurden die gefundenen Unterschiede als nicht statistisch signifikant berichtet. Für Bung 1991, Garner 1997 und Kestilä 2007 liegen keine Informationen zum Endpunkt LGA vor.

Eine quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer für den Endpunkt LGA wurde aufgrund der zu hohen Heterogenität nicht vorgenommen (Abbildung 19).

Intervention vs. Kontrolle

LGA

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=21.01$, $df=10$, $p=0.021$, $I^2=52.4\%$

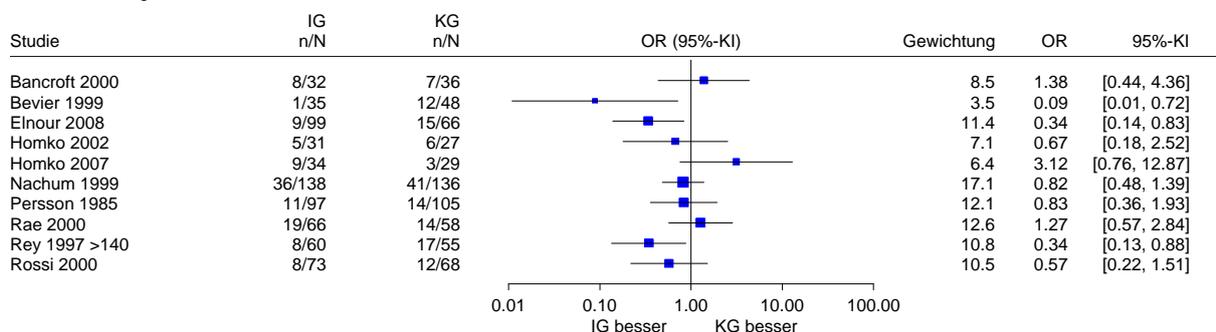
Abbildung 19: Studienpool B – Forest-Plot Large-for-Gestational-Age

In einer Sensitivitätsanalyse wurde der Versuch einer Meta-Analyse unter Ausschluss von Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück wiederholt, weil der Grund für die Bildung dieser Untergruppe ja gerade die Annahme war, dass die Ergebnisse heterogen ausfallen würden. Der Hinweis auf starke Heterogenität blieb jedoch bestehen. Eine quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer wurde deshalb auch hier nicht vorgenommen (Abbildung 20).

Intervention vs. Kontrolle

LGA

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=16.79$, $df=9$, $p=0.052$, $I^2=46.4\%$

Abbildung 20: Studienpool B – Forest-Plot Large-for-Gestational-Age ohne Rey 1997 < 140

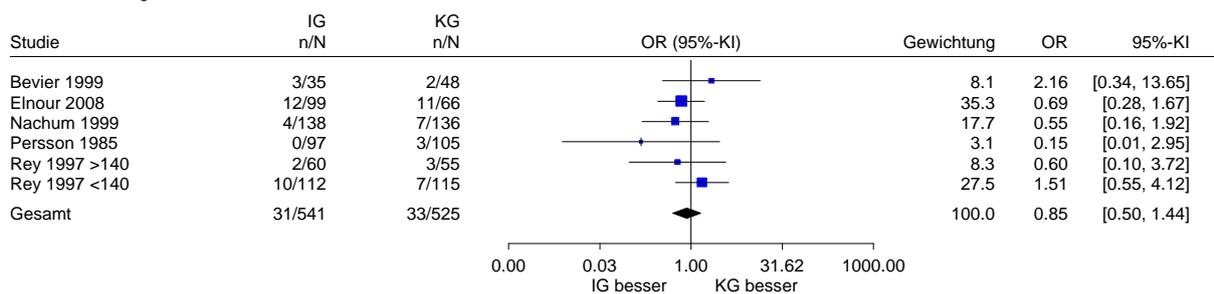
SGA: Zu SGA lagen aus 5 Studien (Bevier 1999, Elnour 2008, Nachum 1999, Persson 1985, Rey 1997 (2 Vergleiche)) Angaben vor. In keiner der Studien war der Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen statistisch signifikant (Tabelle 43).

Da es keinen Hinweis auf Heterogenität gab, wurde Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück aus dieser Analyse nicht herausgenommen. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab in einem Modell mit zufälligen Effekten keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 21).

Intervention vs. Kontrolle

SGA

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=4.38, df=5, p=0.496, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.60, p=0.545, Tau=0

Abbildung 21: Studienpool B – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age

Tabelle 43: Studienpool B – Angaben zum Geburtsgewicht und zu verwandten Endpunkten

Studie	Angaben zum Geburtsgewicht (IG vs. KG)			
	Geburtsgewicht (g ^a)	LGA (≥ 90. Perzentile) (n)	Makrosomie (≥ 4000 g) (n)	SGA (≤ 10. Perzentile)
Bancroft 2000	3580 (550) vs. 3620 (550); ns	25 % (8) vs. 19 % (7); ns	k. A.	k. A.
Bevier 1999 ^c	3311 (459) vs. 3600 (511); p ≤ 0,05	2,8 % (1) vs. 25,0 % (12); p ≤ 0,01 ^d	2,8 % (1) vs. 25,0 % (12); p ≤ 0,01 ^d	8,6 % (3) vs. 4,1 % (2); ns
Bung 1991 ^b	3482 (502) vs. 3369 (534); p=k. A.	k. A.	20,0 % (4) vs. 9,5 % (2); k. A.	k. A.
Elnour 2008	k. A.	9,0 % (9) vs. 22,7 % (15); p=0,023	11,1 % (11) vs. 24,2 % (16); p=0,032	12,1 % (12) vs. 16,7 % (11); p=0,493
Garner 1997	3437 (575) vs. 3544 (601); p=0,118	k. A.	16,1 % (24) vs. 18,7 % (28); p=0,666	k. A.
Homko 2002	3236,8 (646) vs. 3394,2 (636); p=0,36	16,1 % (5) vs. 22,2 % (6); ns ^d	k.A.	k. A.
Homko 2007	3374 (634) vs. 3151 (452); ns	28 % (9) vs. 12 % (3) ^e ; ns	k. A.	k. A.
Kestilä 2007	3658 (496) vs. 3664 (588); p=1,0	k. A.	11,1 % (4) vs. 8,1 % (3) ^f ; p=0,33	k. A.
Nachum 1999	3437 (587) vs. 3436 (672); ns	26 % (36) vs. 30 % (41); ns	16 % (22) vs. 19 % (26); ns	3 % (4) vs. 5 % (7); ns
Persson 1985	3630 (1655-4830) vs. 3560 (2000-4700) ^g ; ns	11,3 % (11) vs. 13,3 % (14); ns	k. A.	0 vs. 3; ns
Rae 2000	3461 (k. A) vs. 3267 (96) ^h ; p=0,105	28,8 % vs. 24,6 %; p=k. A.	16,7 % vs. 10,7 %; p=k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Studienpool B – Angaben zum Geburtsgewicht und zu verwandten Endpunkten (Fortsetzung)

Studie	Angaben zum Geburtsgewicht (IG vs. KG)			
	Geburtsgewicht (g ^a)	LGA (≥ 90. Perzentile) (n)	Makrosomie (≥ 4000 g) (n)	SGA (≤ 10. Perzentile)
Rey 1997 (BG ≥ 140 mg/dl)	3460 (500) vs. 3530 (650); ns	13,3 % (8) vs. 30,9 % (17); p < 0,05	15 % (9) vs. 20 % (11); ns	3,3 % (2) vs. 5,5 % (3); ns
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl)	3330 (540) vs. 3340 (500); ns	9,8 % (11) vs. 4,3 % (5); ns	9,8 % (11) vs. 8,7 % (10); ns	8,9 % (10) vs. 6,1 % (7); ns
Rossi 2000	k. A.	11,0 % (8) vs. 17,6 % (12); k.. A.	k. A.	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe
a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern
b: Angaben beziehen sich jeweils nur auf 17 von 20 Patientinnen in der Interventionsgruppe und auf 17 von 21 Patientinnen in der Kontrollgruppe
c: Nur ein Teil der randomisierten Patientinnen wurde ausgewertet
d: Angaben beziehen sich auf Anzahl der Neugeborenen > 90. Perzentile oder mit einem Geburtsgewicht > 4000 g
e: keine Definition genannt
f: Definition: ≥ 2 SD des Geburtsgewichts entsprechend dem Gestationsalter
g: Median (Range)
h: Standardfehler

5.2.3.5.18 Apgar-Wert

In Bevier 1999, Homko 2002 und Homko 2007 wurden die mittleren Apgar-Werte nach 1 Minute berichtet. In der Studie von Bevier 1999 war der Wert bei Neugeborenen der Kontrollgruppe statistisch signifikant höher als bei Neugeborenen der Interventionsgruppe, lag aber in beiden Gruppen über 8. In den beiden anderen Untersuchungen war der Unterschied nicht statistisch signifikant, einmal mit einem geringen Vorteil für die Interventionsgruppe, im anderen Fall mit einem Vorteil für die Kontrollgruppe (Tabelle 44).

In Bevier 1999, Homko 2002, Homko 2007 und Kestilä 2007 wurden die Apgar-Mittelwerte nach 5 Minuten berichtet. In keinem Fall war der Unterschied zwischen den jeweiligen Vergleichsgruppen statistisch signifikant (Tabelle 44). Bung 1991 berichtete über die Anzahl der Neugeborenen in jeder Gruppe, bei denen der Apgar-Wert nach 1 bzw. nach 5 Minuten über 8 lag, und beschrieb keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Nachum 1999 und Rossi 2000 berichteten den Prozentsatz der Frauen, bei deren Kindern der 5-Minuten-Apgar-Wert unter 7 lag und fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Tabelle 44: Studienpool B – Apgar-Wert

Studie	Apgar-Wert ^a (IG vs. KG)
Bancroft 2000	k. A.
Bevier 1999 ^b	1 Min: 8,1 (0,6) vs. 8,4 (0,6); $p \leq 0,05$ 5 Min: 9 (0,3) vs. 9 (0,4); ns
Bung 1991 ^c	1 Min > 8: 16 vs. 15; $p=k. A.$ 5 Min > 8: 16 vs. 17; $p=k. A.$
Elnour 2008	k. A.
Garner 1997	k. A.
Homko 2002	1 Min: 7,1 (2,2) vs. 7,5 (2,1); $p=0,5$ 5 Min: 8,5 (1,8) vs. 8,7 (1,8); $p=0,65$
Homko 2007	1 Min: 7,5 (1,8) vs. 7,3 (2,2); ns 5 Min: 8,6 (1,7) vs. 8,7 (1,9); ns
Kestilä 2007	5 Min: 9 (0,6) vs. 9,1 (1,0); $p=0,1$
Nachum 1999	5 Min < 7: 4,3 % (6) vs. 1,5 % (2); ns
Persson 1985 ^d	k. A.
Rae 2000	k. A.
Rey 1997 (BG \geq 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.
Rossi 2000	5 Min < 7: 4,1 % (3) vs. 4,4 % (3); ns
IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angaben; ns: nicht statistisch signifikant a: Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichung in Klammern; bzw. Angabe in % und /oder Absolutzahlen b: Von 103 randomisierten Patientinnen wurden nur 83 Frauen ausgewertet c: Angaben beziehen sich jeweils nur auf 17 von 20 Patientinnen in der Interventionsgruppe und auf 17 von 21 Patientinnen in der Kontrollgruppe d: Angaben fanden sich nur für jenen Teil der Frauen, die auch eine perinatale Komplikation hatten. Dies waren in der IG 40 und in der Kontrollgruppe 30 Frauen.	

5.2.3.5.19 Schwangerschaftsbedingte Hypertonie

In Kestilä 2007, Persson 1985 (jeweils ohne numerischen Angaben zum Ergebnis) und Nachum 1999 (IG: 8 % (n = 11) vs. KG: 9 % (n = 12)) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Anteil der Frauen, die eine schwangerschaftsbedingte

Hypertonie entwickelten. Homko 2007 berichtete über einen kombinierten Endpunkt aus Auftreten einer schwangerschaftsbedingten Hypertonie und Präeklampsie (IG 28 % (n = 9) vs. KG 20 % (n = 5)), es fehlten jedoch Angaben zur statistischen Signifikanz. Für die weiteren Studien werden keine Analysen zum Endpunkt schwangerschaftsbedingten Hypertonie berichtet.

5.2.3.5.20 Spätere Diagnose eines Diabetes mellitus

Angaben zum späteren Auftreten eines Diabetes mellitus fanden sich nur in Bancroft 2000. In dieser Studie trat bei keiner Frau der Interventionsgruppe und bei 7 % (n = 2) der Frauen der Kontrollgruppe in weiterer Folge ein Diabetes mellitus auf. Sieben Prozent (n = 2) der Frauen in der Interventionsgruppe vs. 11 % (n = 3) in der Kontrollgruppe hatten eine Glukosetoleranzstörung. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. In diese Analysen gingen nur 56 der ursprünglich 68 randomisierten Frauen ein. Es bleibt unklar, zu welchem Zeitpunkt die Testung erfolgte. Für keine der weiteren Studien wurden Analysen zu diesem Endpunkt berichtet.

Ergänzende Ergebnisse

5.2.3.5.21 Einleitung der Geburt

Angaben zur Häufigkeit der Geburtseinleitung fanden sich nur in Bevier 1999 und Rae 2000. In Bevier 1999 wurde bei 17 % (6 von 35) der Frauen in der Interventionsgruppe die Geburt eingeleitet, in der Kontrollgruppe bei keiner Frau (0 von 48). Der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,03). Allerdings war rund ein Fünftel bis ein Viertel der ursprünglich randomisierten Frauen nicht in die Analysen eingeschlossen. In Rae 2000 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Geburtseinleitung (IG: 46,0 % (29 von 64) vs. KG: 45,2 % (23 von 54); p = 0,847).

5.2.3.5.22 Ergebnisse zu Laborwerten und Atemnotsyndrom

Hyperbilirubinämie: In 8 Studien des Pools B (Bung 1991, Elnour 2008, Garner 1997, Homko 2002, Homko 2007, Nachum 1999, Rey 1997, Rossi 2000) wurden Raten der Kinder mit erhöhten Bilirubinwerten berichtet ohne die Beschreibung der Notwendigkeit einer Fototherapie (siehe Tabelle 45)

Tabelle 45). In Nachum 1999 wurde für die Gruppe der Frauen mit BG \geq 140 mg/dl nach Standardfrühstück ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe gefunden. Auch in Elnour 2008 und Rey 1997 gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe. In den übrigen Studien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Hypoglykämie: Angaben zur Häufigkeit der neonatalen Hypoglykämien fanden sich außer bei Bevier 1999 in 12 RCTs (siehe Tabelle 45). Lediglich Persson 1985 berichtet über

symptomatische Hypoglykämien. In den übrigen Studien war Hypoglykämie alleine durch Blutglukosegrenzwerte definiert. In Nachum 1999 und Rey 1997 für die Gruppe mit BG ≥ 140 mg/dl nach Standardfrühstück erreichte der Unterschied zwischen den Gruppen statistische Signifikanz zugunsten der Interventionsgruppen, ebenso in Elnour 2008. In 5 weiteren Vergleichen (Bancroft 2000, Bung 1991, Homko 2002, Rae 2000, Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück, Rossi 2000) war die Häufigkeit von Hypoglykämien in den Interventionsgruppen numerisch geringer, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied; bei Bung fehlten Angaben zur statistischen Signifikanz. Bei Garner 1999, Homko 2007, Kestilä 2007 und Persson 1985 traten Hypoglykämien numerisch häufiger bei Neugeborenen aus den Interventionsgruppen auf. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant, bei Homko 2007 fehlten Angaben zur statistischen Signifikanz.

Atemnotsyndrom: Über die Häufigkeit des Auftretens von Atemnotsyndromen bei Neugeborenen wurde in den 5 Studien Bung 1991, Elnour 2008, Homko 2002, Homko 2007 und Persson 1985 berichtet, ohne Angaben, ob eine Beatmung nötig war. In Homko 2002 und Persson 1985 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen, in Bung 1991 und Homko 2007 fanden sich keine Angaben zur statistischen Signifikanz (siehe Tabelle 45)

Tabelle 45: Studienpool B – Angaben zu Laborwerten und zum Atemnotsyndrom

Studie	Endpunkte (IG vs. KG) ^a		
	Hyperbilirubinämie (n)	Hypoglykämien (n)	Atemnotsyndrom (n)
Bancroft 2000	k. A.	6 % (2) vs. 17 % (6) ^b ; ns	k. A.
Bevier 1999 ^g	k. A.	k. A.	k. A.
Bung 1991 ^c	0 vs. 0 ^d ; p=k. A.	5,0 % (1) vs. 9,5 % (2) ^e ; p=k. A.	0 vs. 4,8 % (1) ^f ; p=k. A.
Elnour 2008	1,0 % (1) vs. 12,1 % (8); p=0,003	2,0 % (2) vs. 10,6 % (7); p=0,031	4,0 % (4) vs. 15,2 % (10); p=0,020
Garner 1997	5,4 % vs. 6,6 % ^b ; p=0,637	14,1 % vs. 8,7 % ^b ; p=0,195	k. A.
Homko 2002	3,2 % (1) vs. 11,1 % (3) ^b ; p=0,33	3,2 % (1) vs. 3,7 % (1) ^b ; p=1,0	3,2 % (1) vs. 3,7 % (1) ^b ; p=1,0
Homko 2007	9 % (3) vs. 16 % (4) ^d ; p=k. A.	13 % (4) vs. 8 % (2) ^h ; p=k. A.	16 % (5) vs. 16 % (4) ⁱ ; p=k. A.
Kestilä 2007	11,1 % vs. 10,8 % ^j ; p=0,7	13,9 % vs. 13,8 % ^b ; p=0,5	k. A.
Nachum 1999	11 % (15) vs. 21 % (29) ^l ; p=0,02	0,7 % (1) vs. 5,9 % (8) ^m ; p=0,02	k. A.
Persson 1985 ⁿ	8,2 % (8) vs. 5,7 % (6) ^j ; ns	2,0 % (2) vs. 0 ^p ; ns	15,5 % (15) vs. 8,6 % (9) ^q ; ns

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Studienpool B – Angaben zu Laborwerten und zum Atemnotsyndrom (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte (IG vs. KG) ^a		
	Hyperbilirubinämie (n)	Hypoglykämien (n)	Atemnotsyndrom (n)
Rae 2000	k. A. ^r	37,3 % (22) vs. 50 % (25) ^s ; ns	k. A.
Rey 1997 (BG ≥ 140 mg/dl)	18,2 % (10) vs. 36,0 % (18) ^t ; p < 0,05	16,9 % (10) vs. 32,7 % (18) ^u ; p < 0,05	k. A.
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl)	10,8 % (11) vs. 12,4 % (13) ^v ; ns	10,0 % (11) vs. 12,8 % (14) ^w ; ns	k. A.
Rossi 2000	9,6 % (7) vs. 10,3 % (7) ^x ; ns	13,7 % (10) vs. 14,7 % (10) ^d ; ns	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe; ns: nicht statistisch signifikant, kein p-Wert publiziert

a: Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichung in Klammern; bzw. Angabe in % und / oder Absolutzahlen
b: Definition nicht beschrieben, nur Prozentangaben publiziert
c: Angaben beziehen sich jeweils nur auf 17 von 20 Patientinnen in der Interventionsgruppe und auf 17 von 21 Patientinnen in der Kontrollgruppe
d: Bilirubinämie > 12 mg/dl
e: keine Definition gegeben
f: vorübergehende Tachypnoe, ohne Angaben zur Beatmung
g: Von 103 randomisierten Patientinnen wurden nur 83 Frauen ausgewertet.
h: Blutglukose < 40 mg/dl
i: hyaline Membranerkrankung, assistierte Beatmung und vorübergehende Tachypnoe
j: Hyperbilirubinämie mit der Notwendigkeit einer Fototherapie
l: Bilirubinämie: ≥ 34. SSW: > 11,45 mg/dl; < 34. SSW: > 8 mg/dl
m: Blutglukose < 34 mg/dl bei reifen Neugeborenen; < 25 mg/dl bei unreifen Neugeborenen, jeweils mindestens 2x gemessen innerhalb der ersten 48 Stunden
n: Angaben fanden sich nur für jenen Teil der Frauen, die auch eine perinatale Komplikation hatten. Dies waren in der IG 40 und in der KG 30 Frauen.
p: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl symptomatischer Hypoglykämien, asymptomatische Hypoglykämien traten bei 18 Neugeborenen in der IG und bei 13 Neugeborenen in der KG auf (ns).
q: klassifiziert nach den Kriterien von Hjalmarsen (Referenz 17 in der Publikation)
r: Im Text wird berichtet, dass der mittlere maximale Bilirubinwert gleich war.
s: Blutglukose < 45 mg/dl. Angaben beziehen sich nur auf ca. 90 % der Neugeborenen
t: Bilirubinämie, > 10mg/dl in ersten 24 h, > 12 mg/dl am 2. Tag, > 14 mg/dl am 3. Tag. Angaben beziehen sich in der Gruppe ≥ 140 mg/dl auf 105 Frauen insgesamt.
u: Blutglukose < 30 mg/dl bei reifen Neugeborenen; < 20 mg/dl bei unreifen Neugeborenen in den ersten 24 Stunden. Angaben beziehen sich in der Gruppe ≥ 140 mg/dl Gruppe auf 114 Frauen insgesamt.
v: Bilirubinämie, > 10mg/dl in ersten 24 h, > 12 mg/dl am 2. Tag, > 14 mg/dl am 3. Tag. Angaben beziehen sich in der Gruppe < 140 mg/dl Gruppe auf 207 Frauen insgesamt.
w: Blutglukose < 30 mg/dl bei reifen Neugeborenen; < 20 mg/dl bei unreifen Neugeborenen in den ersten 24 Stunden. Angaben beziehen sich in der Gruppe < 140 mg/dl Gruppe auf 219 Frauen insgesamt.
x: Blutglukose < 35 mg/dl bei reifen Neugeborenen; < 25 mg/dl bei unreifen Neugeborenen

5.2.3.5.23 Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und zur Frühgeburtslichkeit

Berichte zur Frühgeburtslichkeit fanden sich nur bei Elnour 2008, Homko 2007 und Kestilä 2007. In allen 3 Studien war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Tabelle 46).

Angaben zur mittleren SSW bei der Geburt fanden sich, mit Ausnahme von Elnour 2008 und Rossi 2000, für alle eingeschlossenen Vergleiche (Tabelle 46), wobei in keiner Untersuchung die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen als statistisch signifikant beschrieben wurden.

Tabelle 46: Studienpool B – Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit

Studie	IG vs. KG	
	SSW bei Geburt ^a	Frühgeburtlichkeit (< 37. SSW)
Bancroft 2000	39 (36–41) vs. 39 (34–41) ^b ; ns	k. A.
Bevier 1999	39,4 (1,5) vs. 39,6 (1,3); ns	k. A.
Bung 1991	38,2 (2,0) vs. 38,9 (1,7); p=k. A.	k. A. ^c
Elnour 2008	k. A.	4,0 % (4) vs. 13,6 % (9); p=0,061 ^g
Garner 1997	38,79 (1,77) vs. 39,14 (1,64); p=0,075	k. A.
Homko 2002	38,7 (2,4) vs. 38,4 (1,8); p=0,66	k. A.
Homko 2007	37,6 (1,5) vs. 37,5 (1,6); ns	22 % (7) vs. 24 % (6); p=k. A.
Kestilä 2007	39,3 (1,3) vs. 39,7 (1,3); p=0,22	2 vs. 2; p=k. A.
Nachum 1999	38,9 (1,6) vs. 38,6 (1,9); ns	k. A.
Persson 1985	39,6 (33,4–41,9) vs. 39,3 (33,4–42,4) ^d ; ns	k. A.
Rae 2000	37,8 (0,3) vs. 37,6 (0,2) ^e ; p=0,712	k. A.
Rey 1997 (BG ≥ 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	39,1 (1,4) vs. 38,9 (1,4); ns	k. A.
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	38,9 (1,5) vs. 39,1 (1,5); ns	k. A.
Rossi 2000	k. A. ^f	k. A.
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe a: Mittelwerte (Standardabweichung) b: Median (Range) c: Aus der Publikation geht lediglich klar hervor, dass 1 von 2 Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit in der Kontrollgruppe eine Frühgeburt hatte. Für 2 Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit in der Interventionsgruppe ist es jedoch unklar, ob diese eine Frühgeburt hatten. d: errechnet aus Angabe in Tagen (Median und Range) e: Standardfehler f: Angaben beziehen sich jeweils nur auf eine Subgruppe (Diät- oder Insulinbehandlung) der Frauen innerhalb der jeweiligen Gruppen g: < 36. SSW		

5.2.3.5.24 Spätere Entwicklung von Übergewicht

Eine Analyse zum späteren Auftreten von Übergewicht bei den Kindern von Frauen mit GDM wird nur in Garner 1997 berichtet (Publikation Malcolm 2006). Von den Kindern der 300 Frauen in der ursprünglichen Studie konnten nur 85 Kinder (ca. 28 %) für die Follow-up-Studie rekrutiert werden. Aufgrund der hohen Ausfallrate ist eine Aussage über einen möglichen Vor- oder Nachteil einer intensiven gegenüber einer weniger intensiveren GDM-Therapie anhand der vorliegenden Angaben nicht möglich. Für keine der weiteren Studien gibt es Berichte zu diesem Endpunkt.

5.2.3.6 Studienpool B: nicht-randomisierte Studien

Auch die 6 nRCTs des Studienpools B erfüllen die Einschlusskriterien dieses Berichts. Im Laufe der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden diese Studien jedoch als nicht-randomisierte Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial identifiziert (siehe Tabelle 35). Diese Studien sind deshalb nicht als Basis für eine ausreichend sichere Nutzenbewertung geeignet und werden im Folgenden nur kurz beschrieben. Zudem berichten sie zu Endpunkten, die auch in den in diesen Bericht eingeschlossenen RCTs untersucht wurden. Übersichtstabellen zu diesen Studien finden sich in Anhang C.

5.2.3.6.1 Buchanan 1994

In Buchanan 1994 wurden 73 Frauen lateinamerikanischer Herkunft mit GDM, deren Feten einen Bauchumfang ≥ 75 . Perzentile aufwiesen, hinsichtlich des Risikos für unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse untersucht. Schwangere mit GDM kamen für den experimentellen Teil der Studien infrage, wenn der fetale Adominalumfang die 75. Perzentile überstieg. Verglichen wurde dann eine Diät- und Insulintherapie plus geburtshilfliches Management durch „high-risk obstetrical service“ mit einer alleinigen Diättherapie plus geburtshilfliches Management durch „routine obstetrical service“. Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht randomisiert, sondern alternierend.

Während das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt zwischen den Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich war, lagen das Geburtsgewicht und die Zahl der Kinder mit dem Merkmal LGA in der Gruppe der zusätzlich mit Insulin therapierten Frauen im Vergleich zur Gruppe der nur mit einer Diät therapierten Frauen statistisch signifikant niedriger. Mütterliche symptomatische Hypoglykämien traten nur in der Insulintherapiegruppe auf.

Es wurden keine Endpunkte berichtet, die nicht bereits in den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs untersucht wurden.

5.2.3.6.2 Coustan 1978

In der dreiarmligen Studie Coustan 1978 wurden die relativen Effekte (a) einer Kombinationstherapie aus spezifischer Diät und Insulin, (b) einer alleinigen spezifischen

Diättherapie und (c) keiner Therapie bei 72 Frauen mit GDM untersucht (100-g-oGTT, GDM nach den Carpenter-Coustan-Kriterien). Daher kommt ein Vergleich für Studienpool B infrage (Diät und Insulin vs. Diät alleine).

Die Zuordnung der Frauen zu den Behandlungsgruppen erfolgte nur zum Teil randomisiert. Die ersten 20 Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden den Gruppen „Insulin und Diät“ oder „keine Behandlung“ auf Basis der SSW, in der die Diagnose des GDM erfolgte, zugewiesen. Danach erfolgte die Zuordnung zu den Gruppen laut Autoren randomisiert und es wurde eine dritte Gruppe mit spezifischer Diät hinzugefügt.

Es traten keine perinatalen oder mütterlichen Todesfälle auf. Die Häufigkeit makrosomer Kinder lag in der Gruppe „Diät- und Insulintherapie“ im Vergleich zur Gruppe „keine Therapie“ statistisch signifikant niedriger. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich im Vergleich der Gruppen „Diättherapie“ und „keine Behandlung“. Für die Endpunkte Kaiserschnitt, assistierte Geburt, Apgar-Wert <7 nach 5 Minuten, Schulterdystokie mit Erb'scher Lähmung und Kinder „Small-for-Gestational-Age“ fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Als zusätzlicher Endpunkt wurde das Auftreten eines manifesten Diabetes mellitus bei der Mutter 5 Wochen nach der Geburt untersucht. Die Inzidenz betrug zwischen 17,6 % und 18,5 %. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Als zusätzlicher Endpunkt, der nicht in den RCTs des Studienpools A abgebildet war, wurde zur Präeklampsie berichtet. Die Häufigkeiten unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den 3 Gruppen.

5.2.3.6.3 Langer 1994

In Langer 1994 wurden Frauen mit GDM (100-g-oGTT, NDDG-Kriterien) entweder einem „intensivierten Management“ zugeordnet, bei dem die BG-Selbstmessungen mittels Reflektometer (7 Messungen pro Tag) erfolgten, oder einem „konventionellen Management“, bei dem die Selbstmessungen mit BG-Teststreifen (4 Messungen pro Tag) durchgeführt wurden. Die Zuteilung der Frauen zu den beiden Vergleichsgruppen erfolgte nicht randomisiert, sondern nach der Verfügbarkeit der Reflektometer.

Alle Frauen sollten eine kalorienreduzierte Diät befolgen, solange bestimmte, in beiden Gruppen gleiche BG-Grenzwerte nicht überschritten wurden, und erhielten bei Bedarf zusätzlich auch eine Insulintherapie.

Bei insgesamt 2461 Frauen lag der Anteil kindlicher Todesfälle (neonataler Tod und Totgeburt) in der Gruppe mit intensiver Betreuung bei 4 von 1000 Kindern und in der konventionell betreuten Gruppe bei 6 von 1000. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Zusätzlich wurde in der Studie eine Gruppe von 4922 Frauen ohne GDM

beobachtet. In dieser Gruppe lag der Anteil der kindlichen Todesfälle bei 8,7 pro 1000 Kindern, also numerisch höher als in beiden GDM-Gruppen. Es trat kein mütterlicher Todesfall auf.

Für die folgenden Endpunkte wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der intensivierten Therapie gefunden: Erstkaiserschnitte, Dauer des stationären Aufenthalts der Mutter, Makrosomie und LGA, Aufnahme und Dauer des Aufenthalts auf einer neonatologischen Intensivstation, Häufigkeit einer Hyperbilirubinämie und einer neonatalen Hypoglykämie, Komplikationen der Atmung und Schulterdystokie. Letztere war aber auch in der konventionell betreuten Gruppe mit einer Frequenz von 1,4 % selten (0,4 % in der intensiviert betreuten Gruppe). Frakturen oder eine Erb'sche Lähmung traten noch seltener bei 0,7 bzw. 0,1 % (konventionell) vs. 0,3 % und 0 % (intensiviert) auf mit jeweils keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt war bei den konventionell therapierten Frauen mit 39 SSW gegenüber den intensiviert betreuten Frauen mit 40 SSW statistisch signifikant niedriger.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zeigten sich für die Häufigkeit der Präeklampsie, der Gesamtzahl an Kaiserschnitten und der Anzahl von Kindern mit einem Apgar-Wert nach 5 Minuten < 7.

In der konventionellen Therapiegruppe waren statistisch signifikant weniger Kinder SGA.

Es werden keine Endpunkte berichtet, die nicht bereits in den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs untersucht wurden.

5.2.3.6.4 Maresh 1985

In Maresh 1985 wurden 24 Frauen mit GDM hinsichtlich des Risikos für unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse untersucht. Alle Frauen wurden mittels einer Diät behandelt und alle Frauen in der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich eine Insulintherapie.

Die Zuordnung der Frauen zu den Vergleichsgruppen erfolgte alternierend.

Bei keiner der an der Studie teilnehmenden Frauen trat eine symptomatische Hypoglykämie auf. Neonatale hypoglykämische Ereignisse und Frühgeburten traten in der Gruppe mit alleiniger Diättherapie häufiger auf als in der Gruppe der Frauen mit zusätzlicher Insulintherapie. Berichtet wurden außerdem ein geringeres Geburtsgewicht und ein niedrigeres Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt in der Diätgruppe.

Es fanden sich zu keinem Endpunkt Angaben zur statistischen Signifikanz.

Es werden keine Endpunkte berichtet, die nicht bereits in den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs untersucht wurden.

5.2.3.6.5 O'Sullivan 1974

In O'Sullivan 1974 wurden 241 Frauen mit GDM (100-g-oGTT, NüBG: ≥ 90 mg/dl, 1-h-Wert: ≥ 165 mg/dl, 2-h-Wert: ≥ 145 mg/dl oder 3-h-Wert: ≥ 125 mg/dl) hinsichtlich des Risikos für unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse untersucht. Alle Frauen wurden von Ärzten einer Spezialklinik betreut, inklusive BG-Bestimmung bei jedem Besuch und Anweisungen zur regelmäßigen Harnzuckerbestimmung. Frauen in der Interventionsgruppe wurden zusätzlich mit Diät und Insulin behandelt.

Die Zuordnung der Frauen zu den Vergleichsgruppen erfolgte alternierend.

In der Gruppe der Frauen mit Diät und Insulintherapie starben 4 von 111 Kindern zwischen der 28. SSW und der 2. Woche postpartal, in der Kontrollgruppe waren es 6 von 118. Hinzu kamen in dieser Gruppe 4 Fehlgeburten vor der 28. SSW. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Weitere Resultate zu für diesen Bericht relevanten Endpunkten wurden nicht berichtet.

Es werden keine Endpunkte berichtet, die nicht bereits in den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs untersucht wurden.

5.2.3.6.6 Yogev 2004

Yogev 2004 beschreibt eine dreiarmlige Studie, in der die Effekte einer Kombinationstherapie aus Diät und Insulin, Diät und Glyburid und einer alleinigen Diättherapie bei 82 Frauen mit GDM (100-g-oGTT, Carpenter-Coustan-Kriterien) untersucht wurden.

Asymptomatische Hypoglykämien traten bei keiner der Frauen, die mit Diät alleine therapiert worden waren, bei 63 % der Frauen mit zusätzlicher Insulintherapie und bei 28 % der Frauen mit einer zusätzlichen Therapie mit Glyburid auf. Angaben zur statistischen Signifikanz dieser Unterschiede gab es nur für den Vergleich der Interventionsgruppen untereinander mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Glyburid. Symptomatische hypoglykämische Ereignisse traten bei keiner der teilnehmenden Frauen auf.

Es werden keine Endpunkte berichtet, die nicht bereits in den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs untersucht wurden.

5.2.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studienpool B

Aus den 19 Studien des Pools B ergibt sich folgendes Bild zum Vergleich zwischen intensiven GDM-spezifischen Therapien und weniger intensiven GDM-spezifischen Therapien:

Die Studien liefern keinen Beleg, dass durch eine GDM-spezifische Therapie Risiken für das Leben der Mütter oder Kinder reduziert wurden. Während in Crowther 2005 die perinatale

Mortalität zum kombinierten Endpunkt beiträgt, zeigt die Meta-Analyse der Studien in Pool B bei einer ähnlichen Gesamtzahl von Frauen keinen Unterschied in der perinatalen Mortalität.

Zum Endpunkt Schulterdystokie ergab die meta-analytische Zusammenfassung der Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen (Abbildung 10). Das Odds Ratio betrug 0,30 (95 %-KI 0,11; 0,83).

Zum Endpunkt klinische Hyperbilirubinämie ergab die meta-analytische Zusammenfassung der Studien, in denen der Endpunkt durch die Notwendigkeit einer Fototherapie definiert war, keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Nutzen:

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie liegt ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine intensivere GDM-spezifische Therapie vor.

Schaden:

Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Schaden durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Surrogatparameter

Statistisch signifikante Reduktionen gab es in einem Teil der Studien für die Surrogatendpunkte Makrosomie bzw. LGA, in anderen Studien waren die Effekte jedoch nicht statistisch signifikant. Insgesamt waren die Ergebnisse uneinheitlich (siehe Tabelle 43). Auch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 17).

Surrogatparameter können nur dann für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wenn sie valide sind, das heißt, wenn es eindeutige Belege aus Interventionsstudien eines plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhangs zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts gibt. Ein gleichgerichteter Zusammenhang bedeutet, dass eine positive oder negative Veränderung des Surrogates in Richtung und Ausmaß immer konsistent mit einer Veränderung des patientenrelevanten Endpunktes einhergeht.

Anhand der in Studienpool B eingeschlossenen Studien lässt sich jedoch für keinen Endpunkt beurteilen, ob Makrosomie / LGA ein valides Surrogat ist. Ein Grund liegt darin, dass die Ereignisraten für patientenrelevante Endpunkte in den Studien zu niedrig waren, um die Stärke und Konsistenz einer Risikoreduktion beurteilen zu können. Ein anderer Grund liegt darin, dass im Studienpool B die Effekte der intensiveren Therapien auf die Anteile an Makrosomie / LGA sehr unterschiedlich ausfielen.

In Studienpool B war Schulterdystokie der einzige Endpunkt, für den sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer intensiveren Therapie zeigte.

Um die Validität dieses Ergebnisses näher zu untersuchen, wurden für die Studien, die Schulterdystokieraten berichtet haben, die Änderungen der LGA-Raten mit den Änderungen der Schulterdystokieraten verglichen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer für den Endpunkt LGA nur aus den Studien, die Ergebnisse zur Schulterdystokie berichtet haben, wurde aufgrund der starken Heterogenität nicht vorgenommen (Abbildung 22).

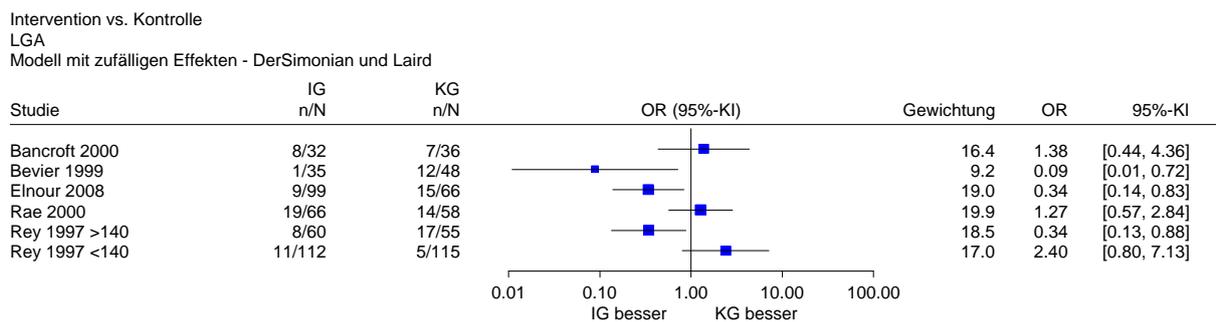


Abbildung 22: Studienpool B – Forest-Plot LGA

In einer Sensitivitätsanalyse wurde der Versuch einer Meta-Analyse unter Ausschluss von Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück wiederholt, weil der Grund für die Bildung dieser Untergruppe ja gerade die Annahme war, dass die Ergebnisse heterogen ausfallen würden. Die hohe Heterogenität blieb jedoch bestehen, sodass auch hier eine quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer nicht vorgenommen wurde (Abbildung 23).

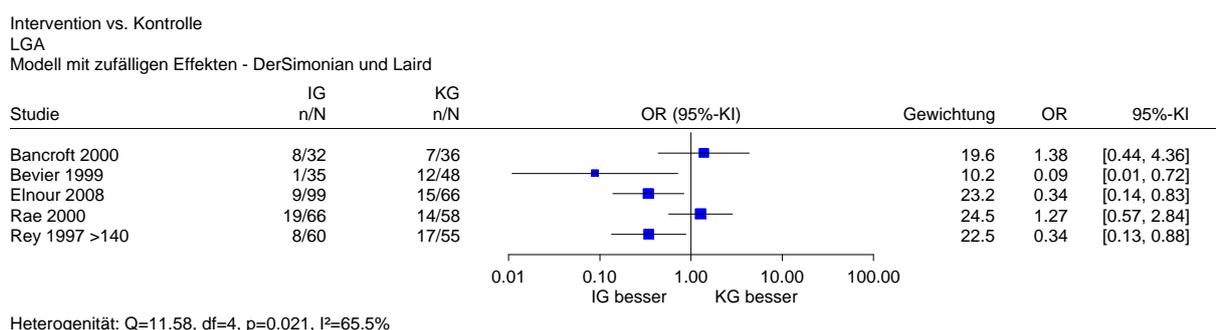


Abbildung 23: Studienpool B – Forest-Plot LGA ohne Rey 1997 < 140

Zusätzlich wurde für die Studien, die Schulterdystokieraten berichtet haben, die Richtung der Änderung der LGA-Raten der Richtung der Änderung der Schulterdystokieraten gegenübergestellt (Tabelle 47). Bei 2 der 5 Studien (6 Vergleiche) fiel der numerische Unterschied gegenläufig aus. Bancroft 2000 und Rae 2000 berichteten einerseits über eine numerische Reduktion der Schulterdystokieraten, andererseits aber über eine numerische

Erhöhung der LGA-Rate. Das widerspricht auf den ersten Blick der Annahme, dass LGA / Makrosomie ein valides Surrogat für Schulterdystokie ist.

Tabelle 47: Studienpool B – Vergleich der Effekte Schulterdystokie / LGA

Studie	Schulterdystokie Peto OR (95 %-KI)	LGA OR (95 %-KI)	OR gleichgerichtet
Bancroft 2000	0,41 (0,02; 6,65)	1,38 (0,44; 4,36)	nein
Bevier 1999	0,69 (0,07; 7,02)	0,09 (0,01; 0,72)	ja
Elnour 2008	0,22 (0,05; 0,93)	0,34 (0,14; 0,83)	ja
Rae 2000	0,18 (0,03; 1,35)	1,24 (0,56; 2,78)	nein
Rey 1997 > 140 mg/dl	0,17 (0,03; 1,04)	0,34 (0,13; 0,88)	ja
Rey 1997 < 140 mg/dl	2,80 (0,17; 45,11)	2,40 (0,80; 7,13)	ja

OR: Odds ratio; LGA: Large-for-Gestational-Age; KI: Konfidenzintervall

In Bancroft 2000 und Rae 2000 ist allerdings die Zahl der Teilnehmerinnen und Ereignisraten zu klein, um Schlussfolgerungen ziehen zu können. In Bancroft 2000 kam es bei insgesamt 68 Schwangeren (IG: 32; KG: 36) zu einer Schulterdystokie (KG: 1) und 15 Kindern mit LGA (IG: 8; KG: 7). In Rae 2000 kam es bei 124 Schwangeren (IG: 66; KG: 58) zu 3 Schulterdystokien (KG: 3) und 33 Kindern mit LGA (IG: 19; KG: 14).

Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen Schulterdystokie und Makrosomie / LGA besteht zudem darin, dass in einigen Studien die auf die Blutglukosewerte zielenden Interventionen mit einer intensiveren geburtshilflichen Betreuung kombiniert wurden. Theoretisch haben beide Interventionen das Potenzial, die Häufigkeit von Schulterdystokien zu reduzieren, während nur für die auf die Blutglukosewerte zielenden Interventionen eine Reduktion der Makrosomie / LGA plausibel ist. Eine Reduktion der Häufigkeit von Schulterdystokien ist deshalb auch ohne Verringerung der Häufigkeit von Makrosomien möglich.

Hinzu kommt, dass die Definition, ab wann eine Geburtssituation als Schulterdystokie bezeichnet wird, sehr subjektiv und variabel ist [17]. Auch das würde den Nachweis eines konsistenten Zusammenhangs erschweren.

5.2.4 Zusammenfassung zu Teilziel 2 „Therapie“

Aus den 6 Studien des Pools A und den 19 Studien des Pools B ergibt sich folgendes Bild zur Nutzenbewertung von GDM-spezifischen Therapien:

Nutzen:

Der kombinierte Endpunkt von Crowther 2005 wird als Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich „ernster perinataler Komplikationen“ bewertet. Die Größe des Nutzens bleibt jedoch unklar.

Während in Crowther 2005 die perinatale Mortalität als eine Komponente zum kombinierten Endpunkt beiträgt, zeigt die Meta-Analyse der Studien in Pool B bei einer ähnlichen Gesamtzahl von Frauen keinen Unterschied.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie liegt ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Schaden:

Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Schaden durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Die Abwesenheit von Evidenz darf jedoch nicht als Evidenz für Abwesenheit von Schäden interpretiert werden, da Schäden in den Studien auch nicht explizit untersucht wurden. In Crowther 2005 wurden erhöhte Raten der Einleitung der Geburt und der Einweisung auf eine neonatale Pflegestation berichtet. Diese Ereignisse wurden im vorliegenden Bericht als Elemente der Intervention bewertet und nicht als Schaden. Aufgrund der in beiden Gruppen sehr häufigen Überweisungen auf neonatale Pflegestationen in Crowther 2005 ist fraglich, ob dieser Effekt auch in anderen Versorgungssystemen bestehen würde.

Surrogatparameter

Anhand der in Studienpool A und B eingeschlossenen Studien lässt sich für keinen Endpunkt beurteilen, ob Makrosomie / LGA ein valides Surrogat ist.

Ausstehende Studien

Die Publikation der Ergebnisse einer weiteren Therapiestudie (Landon et al. [50,76]) an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes ist angekündigt (Spong 2009, persönliche Kommunikation). Diese Studie ist auf einen primären kombinierten Endpunkt ausgerichtet, in dem (unter anderem) auch die Komponenten perinataler Tod und Geburtstraumata erfasst werden.

5.3 Teilziel 3 „Zusammenhang“

5.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 24 zeigt die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien.

Die Recherchen ergaben nach der Dublettenbereinigung insgesamt 2712 Treffer. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt. Von den Treffern wurden im ersten Screening 2682 als nicht relevant ausgeschlossen. Die 30 potenziell relevanten Publikationen wurden im Volltext überprüft. Im zweiten Screening wurden 21 Publikationen ausgeschlossen. Die Zitate der im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Letztlich verblieben 9 Publikationen, die sich 3 Studien zuordnen ließen und in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

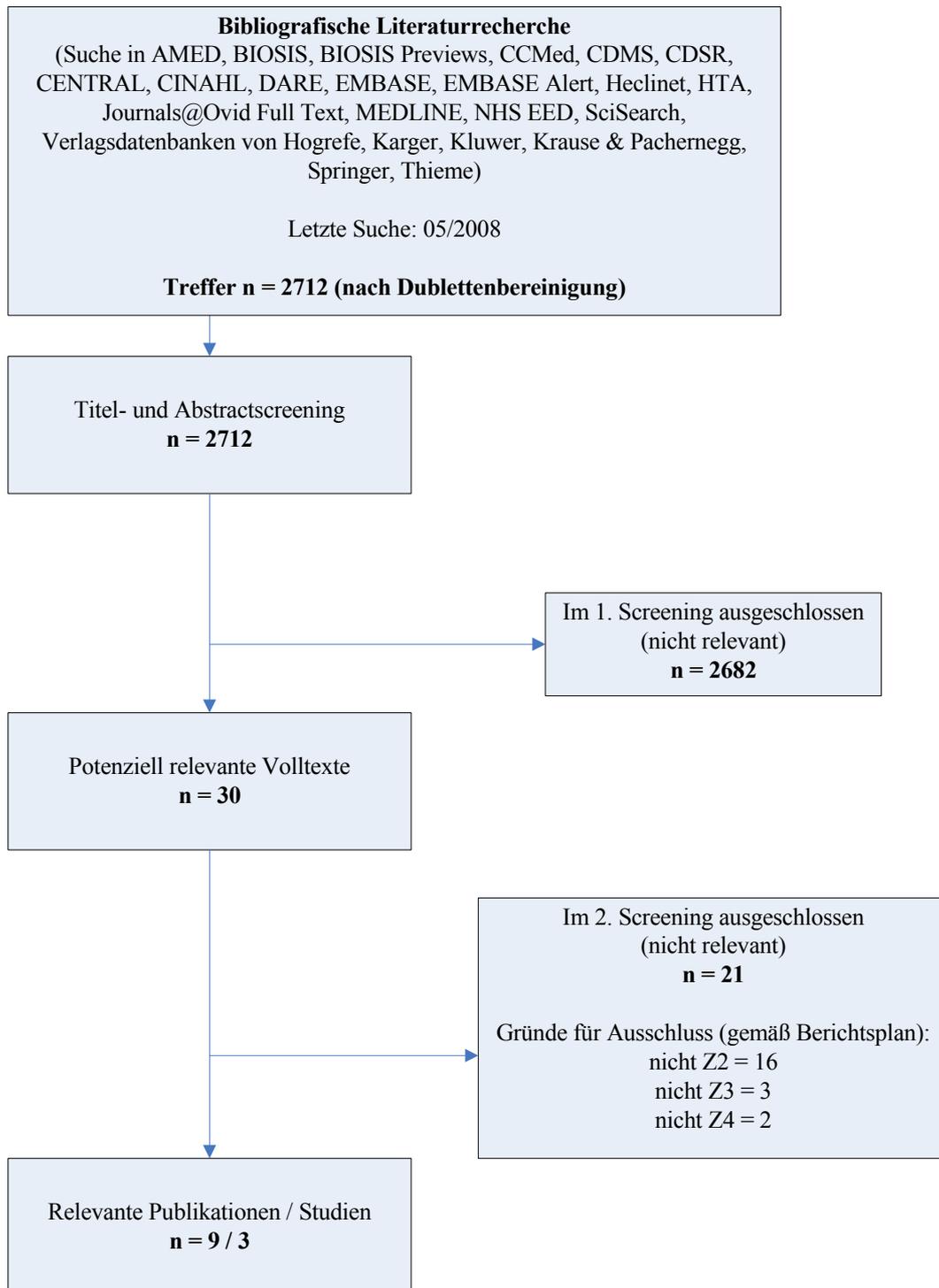


Abbildung 24: Teilziel 3 „Zusammenhang“ – Ergebnisse der Literaturrecherche

5.3.2 Resultierender Studienpool

Tabelle 48 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 3 Kohortenstudien, die für diese Teilfragestellung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Tabelle 48: Teilziel 3 – Ergebnisse der Literaturbeschaffung

Studien	Vollpublikation	Einschluss in den Bericht
Athukorala 2007	Athukorala C et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47(1): 37-41. [14] Crowther CA et al N Engl J Med 2005; 352(24): 2477-2486. [61] ^a	ja
HAPO 2008	Metzger BE. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78(1): 69-77. [106] Nesbitt GS et al. Clinical Trials 2006; 3(4): 397-407. [107] Metzger BE et al. N Engl J Med 2008; 358(19): 1991-2002. [10]	ja
Toronto 1998	Sermer M et al. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(1): 146-156. [108] Naylor CD et al. JAMA 1996; 275(15): 1165-1170. [41] Naylor CD et al. Diabetes Care 1998; 21 Suppl 2: B33-B42. [109] Naylor CD et al. The New England journal of medicine 1997; 337(22): 1591-1596. [110] Sermer M et al. Am J Obstet Gynecol 1994; 171(3): 607-616. [111]	ja
a: Publikation wurde aus Athukorala 2007 identifiziert.		

5.3.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 49 bis Tabelle 55 sind Angaben zum Design und zu den Basisdaten der 3 eingeschlossenen Studien, zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv und zum Vorgehen in den Studien zusammengefasst.

Studiendesign: In allen 3 Studien wurden prospektiv Kohorten von Schwangeren eingeschlossen, die einen oGTT absolviert hatten. Die Frauen und Behandler waren für die Ergebnisse des diagnostischen oGTT verblindet. Athukorala 2007 ist eine Folgepublikation, basierend auf der Kontrollgruppe aus Crowther 2005. In Crowther 2005 wurde den Frauen in

der Kontrollgruppe die Information gegeben, dass sie keinen GDM aufwiesen, obwohl sie die WHO-Kriterien für eine Störung der Glukosetoleranz / einen GDM erfüllten. Diese Frauen hatten zu diesem Zeitpunkt bereits eine erste Screeningstufe absolviert.

Population / Setting: Die Untersuchungen fanden in Nordamerika, Europa, Australien und Asien statt, alle 3 waren multizentrisch. Die Zahl der eingeschlossenen Frauen betrug zwischen 510 und 23 316. Angaben zur Ethnie fanden sich in allen Studien. Der Anteil der Kaukasierinnen lag zwischen 48 und 78 % (siehe Tabelle 49). In HAPO 2008 und Toronto 1998 waren nur Frauen mit Einlingsschwangerschaft eingeschlossen, in Athukorala 2007 auch Frauen mit Zwillingschwangerschaft.

Basischarakteristika: Angaben zu den Basischarakteristika finden sich in Tabelle 50. Das mittlere Alter der Frauen lag in Athukorala 2007 und HAPO 2008 bei etwa 30 Jahren. In Toronto 1998 waren nur Frauen ab 24 Jahren eingeschlossen, es gab keine Angaben zum mittleren Alter aller teilnehmenden Frauen, es fanden sich aber Angaben zum mittleren Alter der Frauen in den einzelnen Kategorien. In diesen Gruppen lag das mittlere Alter zwischen 31 und 32 Jahren.

Der Anteil der Erstgebärenden lag in Athukorala 2007 und HAPO 2008 bei 49 % bzw. 48 %; in Toronto 1998 betrug der Anteil zwischen 53 % und 55 %. Bei Studieneinschluss waren die Frauen in Athukorala 2007 in der 29. SSW, in HAPO 2008 in der 28. SSW. In Toronto 2008 fehlte diese Angabe.

Zwischen den Studien gab es deutliche Unterschiede im mittleren BMI der Frauen. In Toronto 1998 betrug der BMI zwischen 23 kg/m² und 25 kg/m². In der fast ein Jahrzehnt später publizierten Studie Athukorala 2007 lag er im Median bei 26 kg/m², in HAPO 2008 lag der mittlere BMI bei 28 kg/m².

Ein- / Ausschlusskriterien: In Athukorala 2007 wurde die in Crowther 2005 beschriebene Kontrollgruppe aus 510 Frauen untersucht (siehe Teilziel 2 „Therapie“, Studienpool A). Die Schwangeren wiesen eine Störung der Glukosetoleranz / einen GDM nach WHO-Kriterien im 75-g-oGTT auf und wurden randomisiert einer Interventionsgruppe mit GDM-spezifischer Therapie oder einer Kontrollgruppe mit Standardbetreuung zugeteilt. Die Frauen in der Kontrollgruppe sowie ihre Behandler waren für die Ergebnisse des oGTT verblindet. In Athukorala 2007 erfolgte für die Frauen der Kontrollgruppe eine Analyse der Assoziation der BG-Konzentration im oGTT mit dem Auftreten einer Schulterdystokie. Relevante Ein- und Ausschlusskriterien enthält Tabelle 51.

In HAPO 2008 wurden schwangere Frauen untersucht, deren BG im 75-g-oGTT in der 24. bis 32. SSW nüchtern ≤ 105 mg/dl, nach 2 Stunden ≤ 200 mg/dl und zu jedem Zeitpunkt > 45 mg/dl betrug. Das Ziel war es, die Assoziation zwischen der BG im 75-g-oGTT und dem Auftreten unerwünschter Schwangerschaftsergebnisse zu analysieren. Die Frauen und ihre

Behandler waren für die Ergebnisse des oGTT verblindet. Eine GDM-spezifische Therapie erfolgte nicht. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Tabelle 51 aufgelistet.

Insgesamt absolvierten in HAPO 2008 25 505 Frauen den oGTT. Davon wurden jedoch 746 Frauen (2,9 %) entblindet und ausgeschlossen, weil ihre BG-Werte im Verlauf der Studie die prädefinierten Sicherheitsgrenzen überstiegen. Die Ergebnisse dieser Frauen, die dann eine Therapie erhalten haben, wurden nicht berichtet. Weitere 1412 Frauen wurden wegen Glukosemessung außerhalb des HAPO-Protokolls oder einer Entblindung außerhalb der HAPO-Zentren, 31 Frauen wegen fehlender Daten ausgeschlossen. Insgesamt wurden in die Analyse 23 316 Frauen eingeschlossen.

Im Rahmen des Toronto Tri-Hospital GDM-Projektes 1998 (Toronto 1998) absolvierten 4274 schwangere Frauen zuerst einen 50-g-GCT, für 3836 (90 %) schloss sich später, unabhängig vom Ergebnis des GCT, ein 100-g-oGTT an. Frauen, deren BG im oGTT unter den NDDG-GDM-Diagnosekriterien lag, und ihre Behandler waren für die Ergebnisse des oGTT verblindet (NDDG-Kriterien, 2 Grenzwerte überschritten: NüBG < 105 mg/dl, 1 h < 190 mg/dl, 2 h < 165 mg/dl, 3 h < 145 mg/dl). Eine GDM-spezifische Therapie erfolgte unverblindet bei jenen Frauen, bei denen nach den NDDG-Kriterien ein GDM vorlag.

In Toronto 1998 wurden 2 Auswertungen berichtet: In der Analyse 1 wurde die Assoziation der BG im GCT und oGTT mit dem Auftreten unerwünschter Schwangerschaftsergebnisse für die Gruppe aller Frauen ohne GDM-Diagnose analysiert. In der Analyse 2 wurden die Frauen entsprechend den Ergebnissen des GCT und oGTT in folgende 4 Kategorien eingeteilt, mit zunehmender metabolischer Störung:

1. Kategorie **GCT-**: GCT negativ, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
2. Kategorie **GCT+ / oGTT-**: GCT positiv aber oGTT negativ nach Carpenter-Coustan-Kriterien, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
3. Kategorie **GCT+ / oGTT+**: GCT positiv, oGTT positiv nach Carpenter-Coustan-Kriterien aber negativ nach NDDG-Kriterien, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
4. Kategorie **GDM**: GCT positiv, oGTT positiv nach NDDG-Kriterien, GDM-Diagnose, behandelt

In diesen Gruppen wurde die Assoziation mit dem Geburtsgewicht und der Kaiserschnitttrate analysiert; für den vorliegenden Bericht waren die Analysen der 4. Kategorie „GDM“ mit behandeltem GDM jedoch nicht relevant, da diese Frauen nicht verblindet waren. Weitere relevante Ein- und Ausschlusskriterien enthält Tabelle 51.

Therapien: In den 3 Studien waren die Frauen und Behandler verblindet, so dass die Betreuung der Frauen nach den üblichen Regeln der Zentren ohne GDM-spezifische Betreuung stattfand.

Zielgrößen: Primäre Endpunkte wurden in HAPO 2008 und Toronto 1998 explizit genannt, in Athukorala 2007 ergab sich das Zielkriterium Schulterdystokie aus der Fragestellung (Tabelle 49).

Tabelle 49: Teilziel 3 – Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Zahl der Schwang- eren	Land / Versorgungs- kontext	relevante Zielgrößen	
				Mutter	Kind
Athukorala 2007	Kohorte aus RCT verblindet ^a multizen- trisch	510	Australien ^b Krankenhaus	Schulterdystokie	
HAPO 2008	Kohortenstu- die verblindet ^c multizen- trisch	23 316	Nordamerika, Europa, Asien, Australien Krankenhaus	Kaiserschnitt, Schulterdystokie, Präeklampsie, schwangerschafts- bedingte Hypertonie	perinatale Mortalität Fehlbildungen, LGA Geburtstrauma Aufnahme auf eine neonatale Intensiv- station Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie Frühgeburtlichkeit
Toronto 1998	Kohortenstu- die verblindet ^d multizen- trisch	3635 ^e	Kanada 3 Univ.- Kranken- häuser	Kaiserschnitt Präeklampsie Dauer des stationären Aufenthalts	Makrosomie, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie Geburtstrauma respiratorische Notsituation Fehlbildungen Dauer des stationären Aufenthalts

a: In dieser Publikation erfolgte die Auswertung der Frauen in der Kontrollgruppe der ACHOIS Studie (Crowther 2005), wo sowohl die Frauen als auch deren Behandler für die Diagnose verblindet waren.

b: Von insgesamt 1000 Frauen wurden 46 in 3 Kliniken in Großbritannien rekrutiert

c: Die teilnehmenden Frauen und ihre Betreuer waren für die Ergebnisse des oGTT verblindet.

d: Die teilnehmenden Frauen und ihre Betreuer sowie das Studienpersonal waren für die Ergebnisse des oGTT verblindet, außer es bestand ein manifester GDM nach den NDDG-Kriterien.

e: Entspricht der Anzahl der Frauen mit negativem Screeningergebnis (n = 2940), falsch positivem Screeningergebnis (n = 580) und unbehandelten GDM Patientinnen nach Carpenter-Coustan-Kriterien (n = 115) (Naylor 1996). Geringe Diskrepanz besteht zur Publikation Sermer 1998 mit 2 zusätzlichen Patientinnen.

Tabelle 50: Teilziel 3 – Basischarakteristika der Studienpopulationen

Studie	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erstgebä- rende (%)	SSW	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG mg/dl (SD)	Ethnie
Athukorala 2007	510	30 (6)	49 %	29 (28–30) ^b	k. A.	26 (23–30) ^{b,c}	86,4 (12,6)	78 % Kaukasierinnen 14 % Asiatinnen 8 % andere
HAPO 2008	23 316	29 (6)	48 %	28 (2)	k. A.	28 (5) ^e	80,9 (6,9)	48 % Kaukasierinnen 12 % Afroamerikanerinnen 29 % Asiatinnen oder Orientalinnen 9 % Lateinamerika. 3 % andere
Toronto 1998								58–70 % Kaukasierinnen 6-15 % Asiatinnen 2-5 % Afroamerikanerinnen 20-25 % andere
GCT-	2940	31 (4)	55 %	k. A.	60 (11)	23 (4) ^f	k. A.	
GCT+ / oGTT-	580	32 (4)	54 %		60 (12)	23 (5) ^f		
GCT+ / oGTT+ ^d	115	32 (4)	53 %		64 (16)	25 (6) ^f		
<p>R: Range; k. A.: keine Angabe</p> <p>a: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben</p> <p>b: Median und IQ-Range</p> <p>c: Zeitpunkt: 1. Trimester</p> <p>d: GDM-Diagnose nach den Carpenter-Coustan-Kriterien, aber nicht nach den NDDG-Kriterien</p> <p>e: zum Zeitpunkt des oGTT</p> <p>f: vor der Schwangerschaft</p>								

Tabelle 51: Teilziel 3 – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen

Studie	Vorgehen	relevante Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Athukorala 2007	Schwangere mit GDM wurden in einem RCT einer Interventionsgruppe (n=490) mit spezifischer Betreuung oder einer Kontrollgruppe (n=510) mit Standardbetreuung zugeteilt. Frauen in der Kontrollgruppe sowie ihre Behandler waren für die Ergebnisse des oGTT verblindet. Für die Kontrollgruppe wurde die Assoziation der BG im oGTT mit dem Auftreten einer Schulterdystokie analysiert.	Ein- oder Zwillings- schwangerschaften 16. bis 30. SSW Risikofaktoren für GDM oder pos. 50-g-GCT (1-h-BG \geq 140 mg/dl) pos. 75-g-oGTT in 24. bis 34. SSW nach WHO-Kriterien	NüBG \geq 140 mg/dl und / oder 2-h-BG > 198 mg/dl im 75-g-oGTT behandelter Gestationsdiabetes in vorangegangener Schwangerschaft chronische systemische Erkrankung (außer essenzielle Hypertonie)
HAPO 2008	Screening von 53 295 Frauen, davon willigten 28 562 (54 %) in die Teilnahme ein. 25 505 Frauen absolvierten einen 2-h-75-g-oGTT. 746 Frauen wurden wegen einer Entblindung der Testergebnisse, 1412 Frauen wegen einer Glukosemessung außerhalb des HAPO-Protokolls oder einer Entbindung außerhalb der HAPO-Zentren, 31 Frauen wegen fehlender Daten ausgeschlossen. In die Analyse wurden 23 316 Frauen eingeschlossen.	Einlingsschwangerschaft \geq 18 Jahre < 31. SSW 75-g-oGTT in der 24. bis 32. SSW mit Nüchtern-BG \leq 105 mg/dl und einem 2-h-BG-Wert \leq 200 mg/dl	vorbestehender Diabetes mellitus Diagnose eines GDM während der aktuellen Schwangerschaft Therapie mit Kortison, Thiaziden, β - Blocker, ACE-Hemmer, etc. HIV oder Hepatitis B oder C Infektion In vitro Fertilisation

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Teilziel 3 – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Vorgehen	relevante Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Toronto 1998	<p>Screening von 14 007 Frauen, davon hatten 4274 (31 %) einen 50-g-GCT in der 26. SSW durchgeführt. 3836 (90 %) absolvierten einen 3-h-100-g-oGTT.</p> <p>Davon hatten 145 Frauen einen GDM nach NDDG-Kriterien. Diese und 54 Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>In die Analyse der Assoziation der BG mit Schwangerschaftsergebnissen gingen 3635 Frauen ein, die nach den NDDG-Kriterien keinen GDM aufwiesen.</p>	<p>≥ 24 Jahre Erstkontakt beim Arzt < 24. SSW Einlingsschwangerschaft</p>	<p>vorbestehender Diabetes mellitus GDM nach den NDDG-Kriterien</p>
<p>GDM: Gestationsdiabetes; n. g.: nicht genannt. oGTT: oraler Glukosetoleranztest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSW: Schwangerschaftswoche</p>			

5.3.3.2 Verzerrungspotenzial der Studien zu Teilziel 3 „Zusammenhang“

Für Athukorala 2007, HAPO 2008 und Toronto 1998 wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials finden sich in Tabelle 52.

Die Verblindung der Frauen und Behandler war ein Einschlusskriterium des vorliegenden Berichts und in allen Studien gegeben. In Crowther 2005 wurde den Frauen in der Kontrollgruppe die Information gegeben, dass sie keinen GDM aufwiesen, obwohl sie die WHO-Kriterien für eine Störung der Glukosetoleranz (und später GDM) erfüllten. In HAPO 2008 wurden auch die Zielgrößen verblindet erhoben, Athukorala 2007 und Toronto 1998 blieben in dieser Hinsicht unklar. In allen Studien gab es jeweils eine gleichartige Erhebung prognostisch relevanter Merkmale, keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und einen adäquaten Umgang mit Störgrößen. Das Follow-up war ausreichend vollständig.

Tabelle 52: Teilziel 3 – Einstufung des Verzerrungspotenzials

Studie	Verblindung gegenüber oGTT	verblindete Erhebung der Zielgrößen	gleichartige Erhebung prognostisch relevanter Merkmale	ergebnis-unabhängige Berichterstattung	adäquater Umgang mit Störgrößen	Follow-up vollständig	zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials
Athukorala 2007	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAPO 2008	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Toronto 1998	ja	unklar	ja	ja	ja	ja für primäre Analysen	niedrig

5.3.4 Teilziel 3 „Zusammenhang“: Ergebnisse der Studien

5.3.4.1 Athukorala 2007

Athukorala 2007 beschreibt für die Kontrollgruppe aus Crowther 2005 eine Post-hoc-Analyse der Assoziation der BG im oGTT mit dem Auftreten einer Schulterdystokie. In die Analysen gingen die nüchtern bzw. im 2-h-oGTT gemessenen BG als kontinuierliche Variable ein. Es wurden relative Risiken berechnet für den Anstieg der BG um 1 mmol/l (18 mg/dl). In multivariablen Regressionsmodellen wurden alle signifikant mit der Schulterdystokie assoziierten Faktoren weiter analysiert (Makrosomie, Anstieg der Nüchtern-BG um 18 mg/dl, assistierte vaginale Geburt).

5.3.4.1.1 Schulterdystokie

Das Vorliegen und der Schweregrad einer Schulterdystokie wurden vom bei der Geburt anwesenden Geburtshelfer anhand einer standardisierten Checkliste abgeschätzt und dokumentiert. Bei 16 von 510 Frauen wurde eine Schulterdystokie berichtet (3,14 %). Die univariate Analyse zeigte eine statistisch signifikante positive Assoziation mit der Höhe der Nüchtern-BG. Pro 18 mg/dl Anstieg ergab sich ein relatives Risiko von 2,09 (95 %-KI [1,03; 4,25]; $p = 0,04$). Für die 2-h-BG fand sich keine statistisch signifikante Assoziation (RR 1,49; 95 %-KI [0,89; 2,48]; $p = 0,13$). Bei Frauen mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ fand sich zwar ein Relatives Risiko von 2,31 im Vergleich zu Frauen mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$. Diese Assoziation war aber nicht statistisch signifikant (95 %-KI [0,64; 8,44]; $p = 0,15$).

Bei Einschluss der 3 signifikant assoziierten Variablen Makrosomie, Nüchtern-BG und assistierte vaginale Geburt in ein Regressionsmodell verlor die Assoziation zwischen Schulterdystokie und Nüchtern-BG die statistische Signifikanz (RR 1,40; 95 %-KI [0,69; 2,87]; $p = 0,35$). Im Regressionsmodell unter Berücksichtigung der 2 statistisch signifikant assoziierten Variablen Makrosomie und Nüchtern-BG blieb das adjustierte RR für die Makrosomie statistisch signifikant (RR 5,47; 95 %-KI [1,96–15,23]; $p = 0,0011$), während das RR für die Nüchtern-BG seine statistische Signifikanz verlor (RR 1,50; 95 %-KI [0,74–3,05]; $p = 0,25$).

Nach dem physiologischen Modell sind jedoch auch BG und Makrosomie kausal verknüpft, sodass die Abschwächung der Assoziation zwischen BG und Schulterdystokie bei Einbeziehung des intermediären Faktors Makrosomie zu erwarten ist.

5.3.4.2 Athukorala 2007: Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation

In Athukorala 2007 wurde die Schulterdystokie als einziger Endpunkt analysiert. Zusammenfassend zeigte sich unter den untersuchten Faktoren die Makrosomie als stärkster Prädiktor für eine Schulterdystokie, für die in adjustierten Regressionsmodellen als einzige eine statistisch signifikante Assoziation gefunden wurde.

5.3.5 HAPO 2008

In HAPO 2008 wurden 2 Analysen berichtet. Für die primären Endpunkte wurde die BG sowohl als kontinuierliche als auch als kategorielle Variable betrachtet. Für die sekundären Endpunkte wurden nur die Ergebnisse der Analysen mit BG als kontinuierlicher Variablen berichtet. Tabelle 53 enthält die gebildeten Kategorien und die Anzahl der Frauen pro Kategorie.

Für die Analysen mit der BG als kategorieller Variablen wurden die Frauen nach den Nüchtern-BG-Werten in 7 Kategorien eingeteilt und die Assoziation mit den Endpunkten bestimmt (siehe Ergebnistabellen zu den jeweiligen Endpunkten Kaiserschnitt, LGA und neonatale Hypoglykämie). Die Kategoriegrenzen der Ein- und Zweistunden-BG-Werte wurden dann so festgelegt, dass die Zahl der Frauen pro Kategorie in etwa derjenigen der Nüchtern-BG-Kategorien entsprach.

In den Analysen der BG als kontinuierlicher Variablen erfolgte die Berechnung der Odds Ratios für jeweils einen Anstieg der BG um eine SD, das entsprach für die Nü-BG einem Anstieg von 6,9 mg/dl, für die 1-h-BG einem Anstieg von 30,9 mg/dl und für die 2-h-BG einem Anstieg von 23,5 mg/dl.

In den Analysen wurden zu jeder Variablen jeweils 2 logistische Regressionsmodelle gerechnet. In Modell I wurde lediglich für die unterschiedlichen Zentren und die Variablen (Geschlecht des Neugeborenen, ethnische Zugehörigkeit, Parität und Zentrum) angepasst, die für die Bestimmung der 90. Perzentile des Geburtsgewichts ausschlaggebend waren. In Modell II wurden zusätzliche Adjustierungen für folgende, präspezifizierte Variablen vorgenommen: BMI, Alter, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Familienanamnese für Diabetes mellitus, Gestationsalter zum Zeitpunkt des oGTT, Geschlecht des Kindes, Parität (nicht für Endpunkt Erstkaiserschnitt), mittlerer arterieller Blutdruck und Hospitalisation vor der Geburt (die beiden letzten Variablen jeweils nicht für den Endpunkt Präeklampsie), Familienanamnese für arterielle Hypertonie und mütterliche Harnwegsinfekte (jeweils nur für den Endpunkt Präeklampsie). Post hoc wurde auch die Körpergröße der Mutter als möglicher Confounder in die Analysen inkludiert, da in den Analysen eine Assoziation festgestellt wurde. Die präspezifizierten Variablen vorangehender pränataler Tod und mütterliche Harnwegsinfekte wurden ausgeschlossen, da in den Analysen das Fehlen einer Assoziation festgestellt wurde. Wenn eine signifikante Assoziation festgestellt wurde, wurde zusätzlich für das Alter, den BMI und den mittleren arteriellen Blutdruck mit quadrierten Termen adjustiert.

Als Referenz diente für beide Modelle in der kategoriellen Analyse die Ereignisrate in der jeweils niedrigsten BG-Kategorie.

In HAPO 2008 wurden hauptsächlich die Ergebnisse aus dem voll adjustierten Modell (Modell II) berichtet. Meist fielen die Odds Ratios in Modell II kleiner aus als in Modell I.

Tabelle 53: HAPO 2008 – Anzahl der Frauen in den BG-Kategorien

Kategorie (mg/dl)	Zahl der Frauen	Prozent	kumulierte Prozent	
			aufsteigend	absteigend
NüBG				
< 75	4035	17,4	17,4	100,0
75–79	7501	32,3	49,7	82,6
80–84	6168	26,6	76,3	50,3
85–89	2741	11,8	88,1	23,7
90–94	1883	8,1	96,2	11,9
95–99	672	2,9	99,1	3,8
≥ 100	217	0,9	100,0	0,9
Summe	23 217	100,0		
1-h-BG				
< 105	4177	18,0	18,0	100,0
106–132	7524	32,4	50,4	82,0
133–155	6003	25,9	76,3	49,6
156–171	2768	11,9	88,2	23,7
172–193	1858	8,0	96,2	11,8
194–211	645	2,8	99,0	3,8
≥ 212	242	1,0	100,0	1,0
Summe	23 217	100,0		
2-h-BG				
< 90	4264	18,4	18,4	100,0
91–108	7422	32,0	50,3	81,6
109–125	5865	25,3	75,6	49,7
126–139	3024	13,0	88,6	24,4
140–157	1720	7,4	96,0	11,4
158–177	690	3,0	99,0	4,0
≥ 178	232	1,0	100,0	1,0
Summe	23 217	100,0		
BG: Blutglukosekonzentration				

Mütterliche Ergebnisse

5.3.5.1 Mortalität

Von 23 316 eingeschlossenen Frauen starben 2 im Zeitraum der Studie, davon eine Frau an einer Lungenembolie und eine weitere an Atemversagen im Rahmen einer Lungenentzündung. Die oGTT-Ergebnisse dieser Frauen wurden nicht berichtet.

5.3.5.2 Art der Geburt

Kaiserschnitttrate: In HAPO 2008 waren erstmalige Kaiserschnitte 1 von 4 primären Endpunkten, zusätzlich wurden auch wiederholte Kaiserschnitte berichtet. Insgesamt kam es bei 5523 Frauen zu einem Kaiserschnitt (23,7 %). Bei 3731 Frauen (16 %) handelte es sich um einen Erst-, bei 1792 (7,7 %) um einen Folgekaiserschnitt.

Innerhalb der in HAPO 2008 gewählten 7 Kategorien für NüBG, 1-h-BG und 2-h-BG nahm das absolute Risiko für einen Erstkaiserschnitt kontinuierlich zu. In der niedrigsten Kategorie lag es bei 12 bis 13,7 %, in der höchsten Kategorie erreichte es 26,9 bis 32,2 % (Tabelle 54). Auffällig ist die große Spannweite der Häufigkeit von Erstkaiserschnitten zwischen den Zentren. Sie reicht von 8,6 bis 23,5 %, was auf Unterschiede in der lokalen Indikationsstellung hindeutet.

In den Analysen mit der BG als kategorialer Variablen fanden sich für alle Kategorien 2 bis 7 der NüBG und der 1-h-BG statistisch signifikante Assoziationen zum Anteil der Geburten mit Erstkaiserschnitt (Tabelle 54). Für die 2-h-BG fand sich für die Kategorien 3 bis 7 eine positive Assoziation, die aber nur für Kategorie 6 statistisch signifikant ausfiel (Tabelle 54).

In den Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variablen zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zur Zahl der Erstkaiserschnitte für die Nüchtern-BG, die 1-h-BG und für die 2-h-BG (Tabelle 55).

Tabelle 54: HAPO 2008 – BG kategoriell / Erstkaiserschnitt

Kategorien (mg/dl)	OR (95%-KI)	Erstkaiserschnitt	
		%	n
NüBG			
< 75	1,00	13,3	495
75–79	1,19 (1,06; 1,34)	16,9	1,151
80–84	1,21 (1,07; 1,37)	18,5	1,014
85–89	1,33 (1,15; 1,54)	21,3	506
90–94	1,44 (1,23; 1,69)	23,7	380
95–99	1,39 (1,11; 1,75)	23,9	134
100–104	1,60 (1,12; 2,27)	27,9	51
1-h-BG			
≤ 105	1,00	12,0	458
106–132	1,21 (1,07; 1,36)	16,4	1,113
133–155	1,26 (1,11; 1,42)	19,4	1,032
156–171	1,31 (1,13; 1,52)	21,5	522
172–193	1,48 (1,26; 1,74)	25,1	407
194–211	1,30 (1,04; 1,64)	24,1	132
≥ 212	1,86 (1,35; 2,57)	32,2	67
2-h-BG			
≤ 90	1,00	13,7	535
91–108	0,97 (0,86; 1,09)	15,5	1,032
109–125	1,11 (0,99; 1,26)	19,6	1,017
126–139	1,15 (1,00; 1,32)	22,0	583
140–157	1,17 (0,99; 1,37)	23,2	350
158–177	1,32 (1,08; 1,63)	26,3	162
178–200	1,28 (0,91; 1,81)	26,9	52

Tabelle 55: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Erstkaiserschnitt

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	Erstkaiserschnitt OR pro BG-Anstieg um eine SD (95%-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	1,11 (1,06; 1,15)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	1,10 (1,06; 1,15)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	1,08 (1,03; 1,12)

5.3.5.3 Andere Geburtsinterventionen

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.4 Geburtsverletzungen

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.5 Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen)

Schulterdystokie: Angaben zur Definition einer Schulterdystokie fanden sich nicht. Der Endpunkt wurde für 212 Frauen berichtet. Bei 40 Kindern dieser 212 Frauen kam es zusätzlich zu einem kindlichen Geburtstrauma. Weitere 99 kindliche Geburtstraumata traten bei Frauen ohne Schulterdystokie auf (siehe 5.3.5.11). Prospektiv war ein kombinierter Endpunkt aus Schulterdystokie und / oder kindliches Geburtstrauma festgelegt worden, der als valide bewertet wurde. Dieser Endpunkt trat in 311 Fällen auf, entsprechend 1,3 %. Die Spannweite zwischen den Zentren reichte von 0,1 bis 3,4 %.

In einer Analyse mit der BG als kontinuierlicher Variablen zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zur Zahl der Schulterdystokien und / oder kindlichen Geburtstraumata für die Nüchtern-BG, die 1-h-BG und für die 2-h-BG (Tabelle 56). Kategorielle Analysen wurden nicht berichtet.

Tabelle 56: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Schulterdystokie und / oder kindliches Geburtstrauma

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	Schulterdystokie und / oder kindliches Geburtstrauma OR pro BG-Anstieg um eine SD (95 %-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	1,18 (1,04; 1,33)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	1,23 (1,09; 1,38)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	1,22 (1,09; 1,37)

Die Zahlen bestätigen, dass eine Schulterdystokie ein starker Risikofaktor für ein kindliches Geburtstrauma ist. Aus den Angaben ergibt sich für eine Geburt mit Schulterdystokie ein Risiko von 18,9 % für ein Geburtstrauma (eigene Berechnung, Tabelle 57). Ohne Schulterdystokie beträgt das Risiko 0,4 %. Daraus errechnet sich ein relatives Risiko von 44 [95 %-KI: 31,3; 62,0].

Tabelle 57: HAPO 2008 – Vierfeldertafel zum Zusammenhang zwischen Schulterdystokie und kindlichen Geburtstraumata

kindliches Geburtstrauma	Schulterdystokie		Summe
	ja	nein	
ja	40	99	139
nein	172	23 005	23 177
Summe	212	23 104	23 316
Risiko	18,87 %	0,43 %	
relatives Risiko (95 %-KI)	44,0 (31,3; 62,0); p < 0,001 (eigene Berechnung, exakter Fisher-Test)		

5.3.5.6 Präeklampsie / Eklampsie

Präeklampsie war definiert als systolischer Blutdruck von 140 mmHg oder höher und / oder diastolischer Blutdruck von 90 mmHg oder höher (zu 2 oder mehr unterschiedlichen Messzeitpunkten, die mindestens 6 Stunden auseinander lagen), plus Proteinurie (ein + oder mehr im Harnstreifentest oder mehr als 300 mg im 24-Stunden-Sammelharn). Sie trat bei 4,8 % (n = 1116) der Frauen auf. Die Spannweite zwischen den Zentren reichte von 1,4 bis 11,4 %.

In einer Analyse der BG als kontinuierlicher Variablen zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zur Zahl der Präeklampsien für die Nüchtern-BG, die 1-h-BG und für die 2-h-BG (Tabelle 58).

In HAPO 2008 wurden 14 Fälle von Eklampsie berichtet. Analysen zur Assoziation mit der BG wurden nicht berichtet.

Tabelle 58: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Präeklampsie

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	Präeklampsie OR pro BG-Anstieg um eine SD (95 %-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	1,21 (1,13; 1,29)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	1,28 (1,20; 1,37)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	1,28 (1,20; 1,37)

5.3.5.7 Dauer des stationären Aufenthalts

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.8 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)

Vierzehn Prozent (n = 3271) Frauen wurden vor der Geburt stationär aufgenommen. Analysen zur Assoziation mit der BG wurden nicht berichtet. Die Spannweite reichte zwischen den Zentren von 2,3 bis 33,2 %.

5.3.5.9 Psychologische Ergebnisse (zum Beispiel postnatale Depression, Angst)

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

Kindliche Ergebnisse

5.3.5.10 Perinatale und neonatale Mortalität

Es traten 130 perinatale Todesfälle auf; dies entspricht 0,56 %. 89 dieser Todesfälle traten in der Fetalperiode und 41 in der Neonatal- / Neugeborenenperiode auf.

In einer nicht adjustierten Analyse mit der BG als kontinuierlicher Variable zeigte sich eine negative Assoziation zur Zahl der perinatalen Todesfälle für die Nüchtern-BG, die 1-h-BG und für die 2-h-BG (Tabelle 59). Keine dieser Assoziationen war statistisch signifikant.

Tabelle 59: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / perinatale Todesfälle

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	perinatale Todesfälle OR pro BG-Anstieg um eine SD (95%-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	0,91 (0,76; 1,08)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	0,93 (0,78; 1,11)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	0,99 (0,83; 1,18)

5.3.5.11 Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)

Geburtstraumata traten in 139 Fällen auf (0,6 %). In 40 der 139 Fälle (28,8 %) ging das Geburtstrauma mit einer Schulterdystokie einher (siehe auch Tabelle 57). Analysen zur Assoziation mit der BG wurden nicht berichtet (siehe auch 5.3.5.5).

5.3.5.12 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms)

Die Angaben zu der Zielgröße diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, sind im Folgenden dargestellt.

Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie: Der Endpunkt Hyperbilirubinämie war definiert als eine Behandlung mit Fototherapie, ein Bilirubinwert von mindestens 20 mg/dl oder eine stationäre Wiederaufnahme aufgrund einer Hyperbilirubinämie. Der Endpunkt trat bei 1930 (8,3 %) Kindern auf. Die Spannweite zwischen den Zentren lag zwischen 3 und 25,4 %. Die Anteile der Kinder mit Fototherapie wurde nicht getrennt berichtet, die Patientenrelevanz bleibt deshalb unklar.

In einer Analyse mit der BG als kontinuierlicher Variable zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zum Endpunkt Hyperbilirubinämie für die 1-h-BG und für die 2-h-BG (Tabelle 58), nicht jedoch für die Nüchtern-BG (Tabelle 60).

Tabelle 60: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / klinische Hyperbilirubinämie

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	klinische Hyperbilirubinämie OR pro BG-Anstieg um eine SD (95%-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	1,00 (0,95; 1,05)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	1,11 (1,05; 1,17)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	1,08 (1,02; 1,13)

Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie: Der Endpunkt klinische neonatale Hypoglykämie war in HAPO 2008 erfüllt, wenn sich in der Krankenakte der Eintrag eines hypoglykämischen Ereignisses mit den entsprechenden Symptomen fand, eine Therapie mit Glukoseinfusionen stattgefunden hatte oder ein Messwert von $\leq 30,6$ mg/dl innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt bzw. von ≤ 45 mg/dl nach den ersten 24 Stunden nach der Geburt notiert war. Insgesamt waren 2,1 % der Kinder (n = 480) betroffen. Die Häufigkeit von Glukoseinfusionen wurde nicht getrennt berichtet, die Patientenrelevanz bleibt deshalb unklar.

Innerhalb der in HAPO 2008 gewählten 7 Kategorien jeweils für die NüBG, 1-h-BG und 2-h-BG nahm das absolute Risiko für eine neonatale Hypoglykämie numerisch zu. In der niedrigsten Kategorie lag es bei 1,7 bis 2,1 %, in der höchsten Kategorie erreichte es 2,1 bis 4,6 % (Tabelle 61). Die Spannweite zwischen den Zentren reichte von 0,3 bis 6,4 %.

In den Analysen mit der BG als kategoriemer Variable fand sich nur für Kategorie 6 der 1-h-BG eine statistisch signifikante Assoziation zur Zahl der neonatalen Hypoglykämien (Tabelle 61).

In den Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zur Zahl der neonatalen Hypoglykämien nur für die 1-h-BG mit einer OR von 1,13 (1,03; 1,26) (Tabelle 62).

Tabelle 61: HAPO 2008 – BG kategoriemer / neonatale Hypoglykämie

Kategorien (mg/dl)	OR (95 %-KI)	neonatale Hypoglykämie	
		%	n
NüBG			
< 75	1,00	2,1	83
75–79	0,91 (0,69; 1,21)	1,9	144
80–84	0,92 (0,68; 1,23)	2,0	122
85–89	1,00 (0,70; 1,43)	2,2	59
90–94	1,19 (0,81; 1,75)	2,5	48
95–99	1,01 (0,55; 1,84)	2,1	14
100–104	1,98 (0,97; 4,05)	4,6	10
1-h-BG			
≤ 105	1,00	1,7	72
106–132	1,12 (0,84; 1,49)	2,0	153
133–155	1,24 (0,92; 1,68)	2,2	131
156–171	1,11 (0,77; 1,62)	1,9	54
172–193	1,48 (0,99; 2,22)	2,4	45
194–211	2,17 (1,28; 3,69)	3,1	20
≥ 212	1,29 (0,51; 3,31)	2,1	5

(Fortsetzung)

Tabelle 61: HAPO 2008 – BG kategoriell / neonatale Hypoglykämie (Fortsetzung)

Kategorien (mg/dl)	OR (95 % CI)	neonatale Hypoglykämie	
		%	n
2-h-BG			
≤ 90	1,00	1,8	78
91–108	0,87 (0,66; 1,17)	1,8	134
109–125	0,96 (0,71; 1,30)	2,0	117
126–139	1,23 (0,88; 1,71)	2,6	80
140–157	1,13 (0,76; 1,68)	2,6	44
158–177	1,36 (0,81; 2,28)	3,0	21
178–200	1,12 (0,47; 2,67)	2,6	6

Tabelle 62: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / neonatale Hypoglykämie

Zeitpunkt der BG Messung (SD)	neonatale Hypoglykämie OR pro BG-Anstieg um eine SD (95%-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	1,08 (0,98; 1,19)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	1,13 (1,03; 1,26)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	1,10 (1,00; 1,12)

Beatmung aufgrund eines Atemnotsyndroms: Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.13 Dauer des stationären Aufenthalts

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.14 Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation

Eine Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation war in HAPO 2008 definiert als jede Aufnahme auf eine Station, in der Neugeborene intensiver als auf einer Standardstation betreut wurden, die länger als 24 Stunden dauerte oder die mit dem Tod des Neugeborenen bzw. mit der Verlegung in ein anderes Krankenhaus endete. Ausgenommen waren Aufnahmen bei Sepsis oder einer möglichen Sepsis, zur Beobachtung oder bei Problemen mit der Fütterung. Der Endpunkt wurde für 8 % der Kinder (n = 1855) berichtet. Die Spannweite reichte zwischen den Zentren von 3,0 bis 28,8 %.

In den Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zur Zahl der Aufnahmen auf eine neonatale Intensivstation für die 1-h-BG und die 2-h-BG (Tabelle 63).

Tabelle 63: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation OR pro BG-Anstieg um eine SD (95%-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	0,99 (0,94; 1,05)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	1,07 (1,02; 1,13)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	1,09 (1,03; 1,14)

Weitere Zielgrößen

5.3.5.15 Unerwünschte Ereignisse der Tests

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.16 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

Surrogatparameter

5.3.5.17 Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA / SGA

Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen betrug in HAPO 3292 g. Angaben zu Makrosomie fehlten; jedoch wurde die Zahl der Kinder, deren Gewicht das 90. Perzentil überschritt (LGA) als einer der primären Endpunkte berichtet. Berücksichtigt wurden nur Geburten zwischen der 30. und 44. SSW. Bei der Festlegung der 90. Perzentile wurde das Geschlecht und Ethnie des Kindes, das Gestationsalter, das Zentrum und die Parität berücksichtigt.

Insgesamt waren 9,5 % der Kinder (n = 2221) LGA. Die Spanne reichte zwischen den Zentren von 9,0 % bis 9,9 %.

Innerhalb der in HAPO 2008 gewählten 7 Kategorien jeweils für die NüBG, die 1-h-BG und die 2-h-BG nahm das absolute Risiko für LGA zu. In der niedrigsten Kategorie lag es bei 5,3 bis 7 %, in der höchsten Kategorie erreichte es 20,2 bis 26,3 % (Tabelle 64). Das mittlere Geburtsgewicht lag in Kategorie 7 um 242 bis 305 g höher als in Kategorie 1.

In den Analysen mit der BG als kategorialer Variable fanden sich für die Kategorien 2 bis 7 der NüBG und der 1-h-BG eine statistisch signifikante positive Assoziation zum Endpunkt LGA (Tabelle 64). Für die 2-h-BG waren die Assoziationen der Kategorien 3 bis 7 statistisch signifikant.

In den Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable zeigte sich eine statistisch signifikante positive Assoziation zum Endpunkt LGA für die NüBG, 1-h-BG und 2-h-BG (Tabelle 65).

Der Anteil der Kinder SGA (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile) wurde nicht berichtet.

Tabelle 64: HAPO 2008 – BG kategoriell / Large-for-Gestational-Age (LGA)

Kategorien (mg/dl)	OR (95 %-KI)	Large-for-Gestational-Age (LGA)	
		%	n
NüBG			
< 75	1,00	5,3	213
75–79	1,37 (1,16; 1,62)	7,6	572
80–84	1,72 (1,46; 2,03)	10,1	622
85–89	1,95 (1,62; 2,35)	11,8	323
90–94	2,73 (2,25; 3,31)	16,5	310
95–99	3,00 (2,34; 3,86)	18,5	124
100–104	5,01 (3,54; 7,09)	26,3	57
1-h-BG			
≤ 105	1,00	6,4	268
106–132	1,21 (1,04; 1,41)	7,8	584
133–155	1,65 (1,41; 1,93)	9,9	593
156–171	2,27 (1,91; 2,71)	12,7	352
172–193	2,66 (2,19; 3,21)	14,2	264
194–211	3,50 (2,72; 4,50)	17,2	111
≥ 212	4,49 (3,16; 6,39)	20,2	49
2-h-BG			
≤ 90	1,00	7,0	297
91–108	1,11 (0,96; 1,30)	7,9	587
109–125	1,51 (1,30; 1,75)	9,9	580
126–139	2,15 (1,82; 2,54)	13,1	396
140–157	2,10 (1,73; 2,56)	12,2	210
158–177	2,68 (2,08; 3,45)	14,6	101
178–200	4,46 (3,15; 6,33)	21,6	50

Tabelle 65: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / LGA

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	Large-for-Gestational-Age OR pro BG-Anstieg um eine SD (95%-KI)
NüBG (6,9 mg/dl)	1,38 (1,32; 1,44)
1-h-BG (30,9 mg/dl)	1,46 (1,39; 1,53)
2-h-BG (23,5 mg/dl)	1,38 (1,32; 1,44)

5.3.5.18 Schwangerschaftsbedingte Hypertonie

Zu diesem Endpunkt wurden keine Assoziationen berichtet.

5.3.5.19 Spätere Diagnose eines Diabetes mellitus

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.20 Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und zur Frühgeburtlichkeit

Das durchschnittliche Gestationsalter bei der Geburt betrug 39,4 Wochen. Die Spanne reichte zwischen den Zentren von 38,7 bis 39,9 Wochen. Zu Frühgeburten (vor der 37. SSW) kam es bei 6,9 % (n = 1608) der Frauen (Spanne zwischen den Zentren: 3,9 bis 9,1 %).

In den Analysen mit BG als kontinuierlicher Variable zeigte sich eine statistisch signifikante positive Assoziation zur Frühgeburtlichkeit für 1-h-BG und 2-h-BG, nicht aber für NüBG (Tabelle 66).

Tabelle 66: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Frühgeburten

Zeitpunkt der BG-Messung (SD)	Frühgeburtenrate OR pro BG-Anstieg um eine SD (95%-KI)
NüBG (6,9mg/dl)	1,05 (0,99; 1,11)
1-h-BG (30,9mg/dl)	1,18 (1,12; 1,25)
2-h-BG (23,5mg/dl)	1,16 (1,10; 1,23)

5.3.5.21 Apgar-Wert:

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.5.22 Spätere Entwicklung von Übergewicht

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation:

HAPO 2008 schloss eine Population gesunder Frauen ein. Schwerwiegende Ereignisse waren selten. Zu beachten ist aber, dass Frauen mit einer 2-h-BG über 200 mg/dl ausgeschlossen wurden, ebenso Frauen bei denen die BG bei einer Routinemessung über 160 mg/dl lag. Das betraf 3 % der Frauen, deren Risiken unklar bleiben.

Nur 2 von 23 316 teilnehmenden Frauen starben während der Schwangerschaft. Wegen dieser geringen Fallzahl lassen sich keine Aussagen dazu treffen, ob erhöhte BG das Mortalitätsrisiko beeinflussen.

Auf der Basis von 130 perinatalen Todesfällen (5,6 pro 1000 Geburten) ergab HAPO 2008 keinerlei Hinweis auf eine Erhöhung des Risikos mit steigender BG. Die Power der Studie war wegen der kleinen Ereigniszahl jedoch zu gering, um eine relevante Assoziation ausschließen zu können.

Tabelle 67 listet die Endpunkte auf, für die es in den kontinuierlichen Analysen zumindest zu einem der Zeitpunkte NüBG, 1-h-BG und / oder 2-h-BG eine statistisch signifikante Assoziation gab. Die Assoziation für verschiedene Endpunkte war unterschiedlich stark, auch die Höhe der Odds Ratios variierte. Es fand keine Adjustierung für multiples Testen statt.

Tabelle 67: HAPO 2008 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten in den kontinuierlichen Analysen (Modell 2)

Endpunkt	NüBG OR pro BG- Anstieg um 1 SD	1-h-BG OR pro BG- Anstieg um 1 SD	2-h-BG OR pro BG- Anstieg um 1 SD
patientenrelevante Endpunkte			
Erstkaiserschnitt	1,11	1,10	1,08
Schulterdystokie und / oder Geburtstrauma	1,18	1,23	1,22
Präeklampsie	1,21	1,28	1,28
Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation	ns	1,07	1,09
Endpunkte unklarer Patientenrelevanz			
Hyperbilirubinämie	ns	1,11	1,08
neonatale Hypoglykämien	ns	1,13	ns

(Fortsetzung)

Tabelle 67: HAPO 2008 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten in den kontinuierlichen Analysen (Modell 2) (Fortsetzung)

Endpunkt	NüBG OR pro BG- Anstieg um 1 SD	1-h-BG OR pro BG- Anstieg um 1 SD	2-h-BG OR pro BG- Anstieg um 1 SD
Surrogatendpunkte			
LGA	1,38	1,46	1,38
Frühgeburt	ns	1,18	1,16
Nü: nüchtern; BG: Blutglukosekonzentration; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; LGA: Large-for-Gestational-Age; ns: nicht signifikant			

Der ausgeprägteste Zusammenhang bestand in HAPO 2008 zwischen der BG und LGA. Für diesen Endpunkt verdrei- bis verfünffachte sich das Risiko von der niedrigsten zur höchsten BG-Kategorie. Mit einer Inzidenz von 20 bis 26 % in den jeweils höchsten BG-Kategorien war der Endpunkt zudem häufig. LGA ist jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt. Der valide kombinierte Endpunkt aus Schulterdystokie und / oder kindlichen Geburtstraumata als mögliche Folge einer LGA traten in 1,3 % der Fälle auf.

Eine ebenfalls signifikante und substanzielle Zunahme des Risikos mit steigender BG ergab sich für den Anteil der Geburten mit Erstkaiserschnitt. In den höchsten BG-Kategorien kam es bei rund jeder dritten bis vierten Frau zu einem Erstkaiserschnitt. Allerdings legt die große Spannweite zwischen den Zentren die Vermutung nahe, dass die Indikation sehr unterschiedlich gestellt wurde.

Auch das Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie korrelierte mit der BG. Im Vergleich zu den Endpunkten LGA und Kaiserschnitte waren Präeklampsien mit 4,8 % wesentlich seltener. Auch hier bestanden zwischen den Zentren wesentliche Unterschiede, bei denen nicht klar ist, ob sie möglicherweise durch ethnische Unterschiede oder selektierte Risikopopulationen in einigen Zentren bedingt sind. Eklampsien waren sehr selten; ob ein Zusammenhang mit BG besteht, ist alleine aus statistischen Gründen nicht zu beantworten.

Eine statistisch signifikante Assoziation wurde in der kontinuierlichen Analyse zwischen der BG und dem validen kombinierten Endpunkt aus Schulterdystokie und / oder Geburtstrauma beschrieben. Insgesamt trat der kombinierte Endpunkt bei 1,3 % der Frauen auf. Schulterdystokie alleine trat bei 0,9 % (n = 212) der Geburten auf. Dabei kam es bei rund einem Fünftel der Fälle auch zu einem Geburtstrauma (n = 40; absolutes Risiko: 0,2 %). Schulterdystokien und Geburtstraumata waren insgesamt seltene Ereignisse.

Mit steigenden 1-h-BG und 2-h-BG stieg auch das Risiko für eine Frühgeburt.

Der Anteil der Kinder mit Hyperbilirubinämie war mit steigenden 1-h-BG und 2-h-BG statistisch signifikant assoziiert, nicht aber mit der Nüchtern-BG. Auch für den 1-h-BG und 2-h-BG war der Anstieg des Risikos nur gering ausgeprägt. Die Diagnose „Hyperbilirubinämie“ konnte in HAPO 2008 auch alleine auf der Basis eines Bilirubin-Laborwerts von über 20 mg/dl gestellt werden oder aufgrund einer Behandlung mit einer Fototherapie oder einer stationären Wiederaufnahme. Der Grenzwert von 20 mg/dl entspricht dem Wert, ab dem in Deutschland und international eine Fototherapie empfohlen wird [112]. Das spricht für die Patientenrelevanz des Endpunktes, wie er in HAPO 2008 definiert wurde, allerdings gab es eine große Spannbreite zwischen den Zentren. Möglicherweise wurde auch hier die Indikation zur Therapie unterschiedlich streng gehandhabt.

Für den Endpunkt Aufnahme des Neugeborenen auf eine Intensivstation gab es eine positive Assoziation mit steigenden 1-h-BG und 2-h-BG. Allerdings wurde unter „Intensivstation“ jede Einrichtung verstanden, in der eine gegenüber der Standardbetreuung intensiverer Betreuung des Neugeborenen stattfand. Auch hier weist die große Spannweite zwischen den Zentren auf eine unterschiedlich strenge Indikationsstellung hin.

Für neonatale Hypoglykämien wurde lediglich für den die 1-h-BG ein gering ausgeprägter Risikozusammenhang gefunden. Neonatale Hypoglykämien waren seltene Ereignisse (2,1 %) mit einer großen Spanne zwischen den Zentren.

Unterschiede zwischen den HAPO-Zentren

HAPO 2008 berichtet auch, dass zwischen den 15 Zentren in 9 Ländern die Streubreite in der Häufigkeit einzelner Endpunkte erheblich war. Die Spannen für ausgewählte Endpunkte sind in Tabelle 68 zusammengefasst. Es bleibt allerdings unklar, welche Bedeutung die an den Extremen liegenden Zentren für die Ergebnisse hatten. Es ist möglich, dass kleine Zentren zwar als Ausreißer die Grenzen der Spanne festlegten, aber dennoch wenig Bedeutung für die gesamte Population hatten. Für die Größe der Spannen kommen 2 Erklärungen infrage, die sich nicht ausschließen: Zum einen könnten Zentren sehr unterschiedliche Populationen von Frauen rekrutiert haben mit stark abweichenden Risikofaktorprofilen. Zum anderen könnte auch die Diagnose- und Indikationsstellung in den Zentren sehr unterschiedlich gehandhabt worden sein.

Bei der Berechnung der Assoziationen wurde für die Zentren adjustiert, so dass lokale Unterschiede die Assoziationen nicht verzerrt haben dürften. Das lässt erwarten, dass die gefundenen Risikozusammenhänge zwischen der BG und den Endpunkten auch für deutsche Frauen gelten. Das gilt aber nur für relative Maße wie Odds Ratios und relative Risiken.

Absolute Risikomaße können aus HAPO 2008 nicht ohne Weiteres für deutsche Frauen übernommen werden. Eine Beschreibung der Populationen der einzelnen Zentren könnte eher eine Einschätzung erlauben, wo das Risikoprofil am ehesten der deutschen Situation

entspricht. Derzeit ist unklar, wie die Basisrisiken deutscher Frauen mit denen der Frauen in HAPO 2008 zu vergleichen sind.

Tabelle 68: HAPO 2008 – Streubreite zwischen den Zentren für ausgewählte Endpunkte

Endpunkt / Charakteristik	Mittelwert (%)	Streubreite der Mittelwerte in den einzelnen Zentren (%)
Mutter		
primäre Kaiserschnitttrate	16,0	8,6–23,5
Präeklampsie	4,8	1,4–11,4
Kind		
klinische neonatale Hypoglykämie	2,1	0,3–6,4
Schulterdystokie und / oder Geburtstrauma	1,3	0,1–3,4
intensive neonatal care	8,0	3,0–28,8
Hyperbilirubinämie	8,3	3,0–25,4

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich, dass in der in HAPO 2008 eingeschlossenen Population relativ gesunder Frauen kein Zusammenhang zwischen der BG und mütterlichen und perinatalen Todesfällen nachweisbar war. Für Frauen und Kinder sind BG-Erhöhungen in den in HAPO 2008 eingeschlossenen Bereichen also nicht lebensbedrohlich.

Für andere patientenrelevante Endpunkte stieg das Risiko mit zunehmender Nüchtern-BG, 1-h-BG und / oder 2-h-BG: Erstkaiserschnitt, Präeklampsie, Schulterdystokie und / oder Geburtstrauma, Hyperbilirubinämie, neonatale Hypoglykämie, Frühgeburtlichkeit und Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation. Außerdem gab es eine deutliche Assoziation der BG zu allen Zeitpunkten mit dem Surrogatendpunkt LGA.

HAPO 2008 gibt keinen Hinweis darauf, dass für den Zusammenhang zwischen der BG und den oben genannten Endpunkten Schwellenwerte existieren, bei denen sich das Risiko sprunghaft ändert.

5.3.7 Toronto 1998

Von den Autoren wurden 2 unterschiedliche Analysen vorgenommen.

Analyse 1

Für die Analyse 1 wurden zunächst alle Frauen ohne GDM nach den NDDG-Kriterien anhand der BG des 100-g-oGTT in 4 Quartile eingeteilt (siehe Ergebnistabellen zu den Endpunkten) und die Assoziation der jeweiligen Quartile mit den Endpunkten bestimmt. Diese Ergebnisse werden im Folgenden berichtet. Auch die Ergebnisse des 50-g-GCT wurden nach Quartilen analysiert. Diese Ergebnisse werden nicht berichtet.

Zusätzlich wurden auch Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable gerechnet. In diesen Analysen erfolgte die Berechnung der Odds Ratios jeweils um einen Anstieg von 1 mmol/l (18 mg/dl).

Im Rahmen der Analyse 1 wurden neben einem univariaten auch 2 multivariate Modelle gerechnet. Im ersten der multivariaten Modelle wurden alle Variablen berücksichtigt, für die in den univariaten Berechnungen eine statistisch signifikante Beeinflussung der Endpunkte gefunden wurde. Im zweiten Modell wurden nur potenziell reversible Variablen berücksichtigt (ausgeschlossen wurden daher Alter, Parität, Ethnie und Körpergröße). Die Angaben in den Tabellen beziehen sich im Weiteren, wenn nicht anders bezeichnet, auf die Ergebnisse der ersten multivariaten Analyse.

Analyse 2

In der Analyse 2 wurden die Frauen entsprechend den Ergebnissen des GCT und oGTT in 4 Kategorien eingeteilt, die eine zunehmende metabolische Störung repräsentieren:

1. Kategorie **GCT-**: GCT negativ, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
2. Kategorie **GCT+ / oGTT-**: GCT positiv aber oGTT negativ nach Carpenter-Coustan-Kriterien, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
3. Kategorie **GCT+ / oGTT+**: GCT positiv, oGTT positiv nach Carpenter-Coustan-Kriterien aber negativ nach NDDG-Kriterien, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
4. Kategorie **GDM**: GCT positiv, oGTT positiv nach NDDG-Kriterien, GDM-Diagnose, behandelt

In diesen Gruppen wurde die Assoziation mit dem Geburtsgewicht und der Kaiserschnitttrate analysiert, für den vorliegenden Bericht waren entsprechend dem Berichtsplan die Analysen der 4. Gruppe „GDM“ mit einem behandelten GDM jedoch nicht relevant, da diese Frauen nicht verblindet waren.

Analyse 1

Mütterliche Ergebnisse

5.3.7.1 Mortalität

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.2 Art der Geburt

Kaiserschnitte: Insgesamt kam es bei 755 von 3635 Frauen zu einem Kaiserschnitt; dies entspricht einem Anteil von 20,8 %.

In den univariaten Analysen, die die BG im oGTT als kontinuierliche Variable behandelten, zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation von steigenden BG-Werten im oGTT mit einer erhöhten Anteil von Kaiserschnitten für die Nüchtern-, die 1-h- und die 3-h-BG. Nach der Adjustierung im multivariaten Modell war nur noch die 3-h-BG statistisch signifikant mit einem steigenden Risiko für die Notwendigkeit eines Kaiserschnitts assoziiert (Tabelle 69).

In den Analysen als kategorielle Variable fanden sich für eine steigende BG zu den Messzeitpunkten nach 1, nach 2 und nach 3 Stunden statistisch signifikante Assoziationen zwischen BG und Kaiserschnitten (Tabelle 70).

Im Hinblick auf das absolute Risiko der Schwangeren für einen Kaiserschnitt zeigt sich ein Anstieg von 18,3 bis 20,6 % in den niedrigsten BG-Quartilen auf 22,9 bis 25,5 % in den höchsten BG-Quartilen im oGTT (Tabelle 70).

Spontane vaginale Geburt: Der Anteil der spontanen vaginalen Entbindungen sank mit steigender BG. Ob dieser Zusammenhang auch statistisch signifikant ausgeprägt war, bleibt auf Basis der Angaben unklar.

Assistierte Geburt: Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

Tabelle 69: Toronto 1998 – BG kontinuierlich / Kaiserschnitttrisiko

Zeitpunkt der BG-Messung	Kaiserschnitt OR pro BG 18 mg/dl (95 %-KI)
NüBG	ns
1-h-BG	ns
2-h-BG	ns
3-h-BG	1,10 (1,03; 1,19)
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; ns: nicht signifikant, p-Wert nicht berichtet	

Tabelle 70: Toronto 1998 – BG kategoriell / Kaiserschnitttrisiko

Quartile (mg/dl)	%	p
NüBG		
< 74	20,6	ns
74–76	18,4	
77–81	22,5	
> 81	22,9	
1-h-BG		
< 115	18,5	0,005
115–135	20,3	
136–157	21,7	
> 157	23,8	
2-h-BG		
< 101	19,2	0,003
101–115	18,7	
116–131	22,8	
> 131	23,8	
3-h-BG		
< 77	18,3	0,001
77–92	20,1	
93–108	21,0	
> 108	25,5	
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; ns: nicht signifikant, p-Wert nicht berichtet		

5.3.7.3 Andere Geburtsinterventionen

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.4 Geburtsverletzungen

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.5 Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen)

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.6 Präeklampsie / Eklampsie

Präeklampsie war definiert als Anstieg des systolischen Blutdrucks um mindestens 30 mmHg und / oder des diastolischen Blutdrucks um mindestens 15 mmHg in Kombination mit einer Proteinurie (mehr als 300 mg im 24-Stunden-Sammelharn). Eine Präeklampsie trat bei 185 (5,1 %) von 3635 Frauen auf.

In den Analysen der BG als kategorielle Variable fanden sich zu den Messzeitpunkten nach 1 und nach 2 Stunden statistisch signifikante Assoziationen zwischen BG und der Präeklampsierate (Tabelle 71).

Im multivariaten Modell mit der BG als kontinuierlicher Variable bestand zu keinem der Messzeitpunkte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der BG und dem Auftreten einer Präeklampsie.

Tabelle 71: Toronto 1998 – BG kategoriell / Präeklampsie

Quartile (mg/dl)	%	p-Wert
NüBG		
< 74	5,1	ns
74–76	3,7	
77–81	5,9	
> 81	5,9	
1-h-BG		
< 115	3,5	0,004
115–135	4,5	
136–157	6,7	
> 157	5,9	
2-h-BG		
< 101	3,3	0,001
101–115	4,7	
116–131	6,5	
> 131	6,4	
3-h-BG		
< 77	4,9	ns
77–92	5,1	
93–108	4,8	
> 108	5,8	
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; ns: nicht signifikant, p-Wert nicht berichtet		

5.3.7.7 Dauer des stationären Aufenthalts

Die Analysen der BG als kategorielle Variable zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der BG nach 1, nach 2 und nach 3 Stunden und der Dauer des stationären Aufenthalts der Mutter (Tabelle 72).

Zu diesem Endpunkt wurden keine Resultate aus Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable berichtet.

Tabelle 72: Toronto 1998 – BG kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Mutter)

Quartile (mg/dl)	Tage (SD)	p-Wert
NüBG		
< 74	4,7 (4,0)	ns
74–76	4,4 (2,7)	
77–81	4,9 (4,6)	
> 81	4,6 (2,6)	
1-h-BG		
< 115	4,4 (3,8)	0,006
115–135	4,5 (2,9)	
136–157	4,8 (3,6)	
> 157	5,0 (4,3)	
2-h-BG		
< 101	4,4 (2,6)	< 0,001
101–115	4,4 (2,8)	
116–131	5,1 (5,0)	
> 131	4,9 (3,8)	
3-h-BG		
< 77	4,6 (3,1)	0,005
77–92	4,5 (3,1)	
93–108	4,6 (3,5)	
> 108	5,1 (4,9)	
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; ns: nicht signifikant, p-Wert nicht berichtet		

5.3.7.8 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.9 Psychologische Ergebnisse (zum Beispiel postnatale Depression, Angst)

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

Kindliche Ergebnisse

5.3.7.10 Perinatale und neonatale Mortalität

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.11 Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)

Folgende Ereignisse wurden im kombinierten Endpunkt Geburtstraumata zusammengefasst:

- Kephalhämatom,
- periphere Nervenlähmung,
- Fraktur des Schlüsselbeins oder eines Röhrenknochens,
- Schädelfraktur und
- andere Traumata, die vom Geburtshelfer oder Neonatologen als wichtig eingestuft wurden.

Die Analysen mit der BG als kategorielle Variable für alle Messzeitpunkte im oGTT zeigten keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Geburtstraumata. Allerdings war die höchste Quartile zu jedem Messzeitpunkt mit dem höchsten Prozentsatz an Ereignissen assoziiert (Tabelle 73). Geburtstraumata waren mit Raten zwischen 3,4 und 5,8 % relativ selten und die Spanne über die Quartile war mit maximal 2,0 % relativ klein. Diese Faktoren limitieren die Power der statistischen Analyse, sodass eine Assoziation nicht ausgeschlossen werden kann. Analysen des Zusammenhangs zwischen BG als kontinuierlicher Variable und Geburtstraumata werden nicht berichtet.

Tabelle 73: Toronto 1998 – BG kategoriell / Geburtstraumata

Quartile (mg/dl)	%	p-Wert
NüBG		
< 74	3,9	ns
74–76	4,4	
77–81	3,7	
> 81	5,8	
1-h-BG		
< 115	3,5	ns
115–135	3,7	
136–157	4,7	
> 157	5,5	
2-h-BG		
< 101	3,4	ns
101–115	4,3	
116–131	4,8	
> 131	4,9	
3-h-BG		
< 77	3,9	ns
77–92	3,7	
93–108	4,2	
> 108	5,6	
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; ns: nicht signifikant, p-Wert nicht berichtet		

5.3.7.12 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms) inkl. Aufnahme auf eine Intensivstation und Dauer des stationären Aufenthalts

Fototherapie aufgrund einer Hyperbilirubinämie: Der Endpunkt war definiert als Notwendigkeit einer Fototherapie über mindestens 24 Stunden.

Eine statistisch signifikante Assoziation mit der BG als kategorielle Variable im oGTT wurde für alle Messzeitpunkte gefunden (Tabelle 74).

Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable werden nicht berichtet.

Tabelle 74: Toronto 1998 – BG kategoriell / Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie

Quartile (mg/dl)	%	p-Wert
NüBG		
< 74	7,1	0,037
74–76	6,3	
77–81	7,4	
> 81	9,8	
1-h-BG		
< 115	5,0	< 0,001
115–135	6,8	
136–157	8,6	
> 157	9,9	
2-h-BG		
< 101	5,1	< 0,001
101–115	6,6	
116–131	9,6	
> 131	9,3	
3-h-BG		
< 77	6,2	< 0,001
77–92	5,4	
93–108	8,9	
> 108	10,1	
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration		

Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie: Eine neonatale Hypoglykämie wurde nur dann als Ereignis gewertet, wenn eine Therapie mit Glukose i. v. nötig war.

Es wurde keine Assoziation zwischen der BG und dem Auftreten von neonatalen Hypoglykämien mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Glukose i. v. gefunden.

Beatmung aufgrund eines Atemnotsyndroms: Ein Atemnotsyndrom wurde dann als Endpunkt registriert, wenn dabei keine offensichtliche Sepsis vorlag und das Neugeborene entweder intubiert oder für zumindest einen Tag auf eine Nicht-Standard-Beobachtungseinheit verlegt werden musste. Der Anteil der beatmeten Kinder wurde nicht berichtet, so dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unklar bleibt.

Es wurde keine Assoziation zwischen der BG und diesem Endpunkt festgestellt.

5.3.7.13 Dauer des stationären Aufenthalts

Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der BG als kategorielle Variable im oGTT und der Dauer des stationären Aufenthalts wurde für alle Messzeitpunkte mit Ausnahme des 2-h-Wertes gefunden (Tabelle 75). Für den 2-h-Wert war die Assoziation mit einem p-Wert von 0,05 grenzwertig nicht statistisch signifikant. Für die BG im GCT wurde eine statistisch signifikante Assoziation gefunden.

Analysen mit der BG-Konzentration als kontinuierliche Variable werden nicht berichtet.

Tabelle 75: Toronto 1998 – BG: kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Kind)

Quartile (mg/dl)	Tage (SD)	p-Wert
NüBG		
< 74	4,0 (3,2)	0,041
74–76	4,0 (2,7)	
77–81	4,1 (2,5)	
> 81	4,2 (2,6)	
1-h-BG		
< 115	3,9 (2,1)	0,005
115–135	4,1 (2,8)	
136–157	4,2 (3,2)	
> 157	4,4 (3,1)	
2-h-BG		
< 101	4,0 (3,1)	0,05
101–115	4,0 (2,3)	
116–131	4,3 (3,1)	
> 131	4,3 (2,6)	

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Toronto 1998 – BG: kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Kind)
(Fortsetzung)

Quartile (mg/dl)	Tage (SD)	p-Wert
3-h-BG		
< 77	4,1 (2,8)	0,008
77–92	4,0 (2,9)	
93–108	4,1 (2,3)	
> 108	4,4 (3,2)	
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration		

5.3.7.14 Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

Weitere Zielgrößen

5.3.7.15 Unerwünschte Ereignisse der Tests (zum Beispiel Erbrechen)

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.16 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

Surrogatparameter

5.3.7.17 Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA

Die Makrosomie war in Toronto 1998 definiert als ein Geburtsgewicht über 4000 g. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der BG als kontinuierlicher Variable und dem Auftreten einer Makrosomie bestand im multivariaten Modell nur für die NüBG (Tabelle 76). Die entsprechende Auswertung auf Basis der verschiedenen BG-Kategorien zeigte positive Assoziationen mit der Makrosomie. Diese Assoziationen waren zu den Zeitpunkten nüchtern, 1 und 2 Stunden auch statistisch signifikant (Tabelle 77). Die statistische Signifikanz blieb auch in einer zusätzlichen Analyse mit der Definition der Makrosomie als Geburtsgewicht über 4500 g bestehen (OR 2,40; 95 %-KI 1,52; 3,91).

Tabelle 76: Toronto 1998 – BG kontinuierlich, multivariat / Makrosomie (> 4000 g)

Zeitpunkt der BG-Messung	Makrosomie OR pro BG 18 mg/dl (95 % CI)
NüBG	2,00 (1,56; 2,54)
1-h-BG	ns
2-h-BG	ns
3-h-BG	ns
NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; ns: nicht signifikant	

Tabelle 77: Toronto 1998 – BG kategoriell / Makrosomie (> 4000 g)

Quartile (mg/dl)	%	p-Wert
NüBG		
< 74	9,7	< 0,001
74–76	14,4	
77–81	14,1	
> 81	20,5	
1-h-BG		
< 115	12,1	0,001
115–135	13,3	
136–157	14,1	
> 157	17,5	
2-h-BG		
< 101	10,3	< 0,001
101–115	14,4	
116–131	16,4	
> 131	16,3	
3-h-BG		
< 77	13,6	ns
77–92	13,6	
93–108	14,5	
> 108	15,3	
ns: nicht-signifikant		

5.3.7.18 Apgar-Wert

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.19 Schwangerschaftsbedingte Hypertonie

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.20 Spätere Diagnose eines Diabetes mellitus

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.21 Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und Frühgeburtlichkeit

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

5.3.7.22 Spätere Entwicklung von Übergewicht

Zu diesem Endpunkt wurden keine Angaben berichtet.

Analyse 2

In der Analyse 2 wurden die Frauen entsprechend den Ergebnissen des GCT und oGTT in 4 Kategorien eingeteilt, die eine zunehmende metabolische Störung repräsentieren:

1. Kategorie **GCT-**: GCT negativ, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
2. Kategorie **GCT+ / oGTT-**: GCT positiv, aber oGTT negativ nach Carpenter-Coustan-Kriterien, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
3. Kategorie **GCT+ / oGTT+**: GCT positiv, oGTT positiv nach Carpenter-Coustan-Kriterien aber negativ nach NDDG-Kriterien, keine GDM-Diagnose, unbehandelt
4. Kategorie **GDM**: GCT positiv, oGTT positiv nach NDDG-Kriterien, GDM-Diagnose, behandelt

In diesen Gruppen wurde die Assoziation mit dem Geburtsgewicht und der Kaiserschnitttrate analysiert, für den vorliegenden Bericht waren entsprechend dem Berichtsplan die Analysen der 4. Gruppe „GCT+ / NDDG+“ mit behandeltem GDM jedoch nicht relevant, da diese Frauen nicht verblindet waren.

Verglichen mit der Gruppe „GCT-“ kam es bei der Gruppe **GCT+ / oGTT+** signifikant häufiger zur Geburt eines makrosomen Kindes (Geburtsgewicht > 4000 g) – $p < 0,001$ – und zu Kaiserschnitten – $p = 0,002$ (Tabelle 78). Eine Präeklampsie trat häufiger in der Gruppe **GCT+ / oGTT** auf als in den Gruppen „GCT-“ und „GCT+ / oGTT-“ (Tabelle 78). Der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz. Für die Endpunkte Apgar-Wert nach 1 und 5 Minuten, Geburtsverletzungen der Mutter, Endometritis oder Wundinfekte der

Mutter, Fototherapie bei Hyperbilirubinämie, Atemnotsyndrom beim Neugeborenen und kindliche Geburtsverletzungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien gefunden. Unklar bleibt, ob der Unterschied zwischen den Kategorien für das Gestationsalter bei der Geburt und das Geburtsgewicht (Tabelle 78) statistische Signifikanz erreichte.

Tabelle 78: Toronto 1998 – Kategorien metabolischer Störung / Makrosomie, Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt, Präeklampsie, Kaiserschnitt

Kategorie	Makrosomie (> 4000 g) %	Geburtsgewicht g (SD)	Gestationsalter bei Geburt SSW (SD)	Präeklampsie %	Kaiserschnitt %
GCT-	13,7	3473 (514)	39,8 (1,8)	4,9	20,2
GCT+ / oGTT-	14,0	3449 (553)	39,6 (1,9)	5,4	23,9
GCT+ / oGTT+ ^a	28,7	3845 (587)	39,8 (1,8)	8,7	29,6

a: oGTT positiv nach Carpenter-Coustan-Kriterien, aber negativ nach NDDG-Kriterien

In verschiedenen multivariaten Modellen wurde für die Gruppen „GCT+ / oGTT-“ und „GCT+ / oGTT+“ jeweils eine positive Assoziation mit einer erhöhten Kaiserschnitttrate gefunden, die aber nie statistische Signifikanz erreichte. In Tabelle 79 werden die entsprechenden Odds Ratios des Modells berichtet, in dem neben verschiedenen Risikofaktoren auch für das Geburtsgewicht adjustiert wurde.

Tabelle 79: Toronto 1998 – Testergebnis als Variable / Kaiserschnitte (multivariate Analyse)

Kategorie	Kaiserschnitt vs. spontane vaginale Geburt OR (95 %-KI) ^a
GCT-	1,0
GCT+ / oGTT-	1,2 (0,9; 1,6)
GCT+ / oGTT+ ^a	1,5 (0,9; 2,6)

a: oGTT positiv nach Carpenter-Coustan-Kriterien, aber negativ nach NDDG-Kriterien

5.3.8 Toronto 1998: Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation

Fünf patientenrelevante Endpunkte (Kaiserschnitt, Präeklampsie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Dauer des stationären Aufenthalts der Mutter und Dauer des stationären Aufenthalts des Neugeborenen) wiesen in der Auswertung nach Quartilen zu einzelnen oder mehreren Messzeitpunkten im 100-g-oGTT eine statistisch signifikante Assoziation mit den

BG-Kategorien auf (siehe Tabelle 80). Sofern für diese Endpunkte auch Auswertungen mit der BG als kontinuierlicher Variable in einem voll adjustierten Modell berichtet wurden, waren die Ergebnisse in der Regel nicht statistisch signifikant.

Kaiserschnitte, die bei 17,5 % bis 25,5 % der Frauen in den verschiedenen Kategorien erfolgten, waren in der kategoriellen Auswertung zu 3 Messzeitpunkten im oGTT – 1, 2 und 3 Stunden – sowie auch im GCT statistisch signifikant mit den BG-Kategorien assoziiert. Bei einer Auswertung mit der BG als kontinuierliche Variable im voll adjustierten Modell blieb davon nur noch die 3-h-BG als statistisch signifikanter Risikofaktor bestehen.

Das Auftreten einer Präeklampsie war in der kategoriellen Auswertung nur zu 2 Messzeitpunkten im oGTT – 1 und 2 Stunden – statistisch signifikant mit der BG assoziiert. Bei der Analyse mit der BG als kontinuierliche Variable im voll adjustierten Modell waren keine signifikanten Assoziationen mehr gegeben. Mit einem Anteil von 3,0 % bis 6,7 % der Frauen in den unterschiedlichen Kategorien trat dieser Endpunkt relativ selten auf.

Die Dauer des mütterlichen stationären Aufenthalts, die in den verschiedenen Kategorien durchschnittlich zwischen 4,4 und 5,1 Tage betrug, war in der kategoriellen Auswertung zu 3 Messzeitpunkten im oGTT – 1, 2 und 3 Stunden – statistisch signifikant mit den BG-Kategorien assoziiert. Eine Auswertung mit der BG als kontinuierlicher Variable wurde nicht berichtet.

Der Endpunkt Dauer des kindlichen stationären Aufenthalts, die durchschnittlich 3,9 bis 4,4 Tage betrug, war in der kategoriellen Auswertung zu 3 Messzeitpunkten im oGTT – nüchtern, 1 und 3 Stunden – sowie auch im GCT statistisch signifikant mit den BG-Kategorien assoziiert. Die positive Assoziation zur 2-h-BG verfehlte dabei nur knapp die statistische Signifikanz. Eine Auswertung mit der BG als kontinuierlicher Variable liegt nicht vor.

Nur ein Endpunkt, die Notwendigkeit einer Fototherapie aufgrund einer Hyperbilirubinämie, zeigte in der kategoriellen Auswertung zu sämtlichen Messzeitpunkten im oGTT wie auch im GCT eine statistisch signifikante Assoziation mit der BG. Eine entsprechende Auswertung mit der BG als kontinuierlicher Variable wurde nicht berichtet. Eine Fototherapie war bei 5,0 % bis 10,1 % der Kinder in den verschiedenen BG-Kategorien erforderlich.

Vier der in Toronto 1998 berichteten Endpunkte – Geburtstraumata, Atemnotsyndrom, Notwendigkeit einer Glukoseinfusion aufgrund einer neonatalen Hypoglykämie sowie angeborene Fehlbildungen – zeigten keine statistisch signifikante Assoziation mit BG im oGTT bzw. GCT. Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable waren zu diesen Endpunkten nicht vorhanden. Es wurde nicht berichtet, bei welchem Anteil der Kinder eine Beatmung stattfand, sodass die Patientenrelevanz unklar blieb. Geburtstraumata waren mit einer Inzidenz von 3,4 % bis 5,8 % in den einzelnen BG-Kategorien seltene Ereignisse. Zur Häufigkeit der 3 weiteren Endpunkte gab es keine Angaben.

Angaben zu weiteren Endpunkten, unter anderem zur mütterlichen und perinatalen Mortalität, lagen nicht vor.

Das Risiko für Makrosomie war bei der kategoriellen Auswertung ebenfalls statistisch signifikant mit der BG zu 3 Messzeitpunkten im oGTT – nüchtern, 1 und 2 Stunden – sowie im GCT assoziiert. Bei Auswertung mit der BG als kontinuierlicher Variable im voll adjustierten Modell blieb dagegen nur noch die NüBG als statistisch signifikanter Risikofaktor bestehen. Makrosomie trat mit einer Häufigkeit von 9,7 % bis 20,5 % in den einzelnen BG-Kategorien auf; es handelt sich also um einen häufig auftretenden Surrogatendpunkt.

Für die primären Endpunkte der Studie (Kaiserschnitte, Makrosomie und Präeklampsie) wurden in der multivariaten Analyse Assoziationen mit Faktoren wie BMI, Alter, Parität, Präeklampsie in vorangegangenen Schwangerschaften oder aktuelle Hypertonie identifiziert, die zum Teil stärker ausgeprägt waren als die Assoziationen zur BG im oGTT. Daher bleibt für alle Endpunkte, zu denen eine Auswertung mit BG als kontinuierlicher Variable im voll adjustierten Modell nicht berichtet wurde, unklar, inwieweit die Ergebnisse ebenfalls durch solche Risikofaktoren beeinflusst sind. Auch die Bedeutung des Übergewichts der Mutter bleibt unklar. Außerdem wurden keine Analysen mit einer Anpassung für die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft durchgeführt, weil die Gewichtszunahme nicht erhoben worden war.

Tabelle 80: Toronto 1998 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten

Endpunkte	kategoriiell / Quartile				kontinuierlich / OR pro BG 18 mg/dl				kategoriiell / metabolische Störung	
	NüBG	1-h- BG	2-h- BG	3-h- BG	NüBG	1-h- BG	2-h- BG	3-h- BG	GCT- vs. GCT+ / oGTT-	GCT- vs. GCT+ / oGTT+
patientenrelevante Endpunkte										
Kaiserschnitte	ns	↑	↑	↑	ns	ns	ns	↑	ns	ns
Geburtstraumata	ns	ns	ns	ns						
Präeklampsie / Eklampsie	ns	↑	↑	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Fototherapie wegen Hyperbilirubinämie	↑	↑	↑	↑						
Glukoseinfusion wegen neonataler Hypoglykämie	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		
Dauer des stationären Aufenthalts der Mutter	ns	↑	↑	↑						
Dauer des stationären Aufenthalts des Kindes	↑	↑	ns	↑						
Endpunkt unklarer Patientenrelevanz										
Atemnotsyndrom	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		
Surrogatendpunkte										
Makrosomie	↑	↑	↑	ns	↑	ns	ns	ns	ns	↑
OR: Odds Ratio; NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; GCT: Glukose-Challenge-Test; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; ns: nicht signifikant; ↑: statistisch signifikant										

5.3.9 Teilziel 3 „Zusammenhang“: Zusammenfassung der Ergebnisse

Angaben zum natürlichen Zusammenhang zwischen steigenden BG und mütterlichen und kindlichen Outcomes fanden sich in 2 der 3 Studien, die für dieses Teilziel eingeschlossen werden konnten.

In HAPO 2008 und Toronto 1998 wird der natürliche Zusammenhang zwischen den Ergebnissen eines oGTT in einem Screeningsetting bei Schwangeren und dem mütterlichen und kindlichen Outcome ausführlich beschrieben. Steigende BG im oGTT waren in HAPO 2008 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.

Während in HAPO 2008 durchgehend auch multivariat adjustierte Analysen berichtet werden, fehlen solche Analysen zum Teil für Toronto 1998. Wenn sie berichtet werden, sind die Ergebnisse für die meisten Zeitpunkte nicht statistisch signifikant. Zu beachten ist, dass Toronto 1998 aufgrund der kleineren Population eine geringere statistische Trennschärfe bzw. Power als HAPO 2008 aufweist.

Diese Aspekte erschweren die Interpretation der Ergebnisse und der statistischen Signifikanztests von Toronto 1998 und schränken ihre Verlässlichkeit im Vergleich zu HAPO 2008 ein. Soweit ähnliche Endpunkte berichtet werden, widersprechen die Ergebnisse aus Toronto 1998 aber nicht den Befunden aus HAPO 2008.

Der Einfluss von Übergewicht der Mutter auf diese Endpunkte wurde in den Studien nicht berichtet.

5.4 Teilziel 4 „Übertragbarkeit“

In diesem Teil des Berichts geht es um die Bewertung der Vergleichbarkeit von Frauen aus Therapiestudien, für die in Teilziel 2 zumindest ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie gefunden wurde, mit denjenigen, bei denen in Beobachtungsstudien für Teilziel 3 ein (besonders) erhöhtes Risiko für ungünstige mütterliche und / oder kindliche Ergebnisse beobachtet wurde. Diese Analyse ist für die Einschätzung nötig, ob und, wenn ja, auf welche Gruppe von Schwangeren die Ergebnisse aus den identifizierten Therapie- / Interventionsstudien übertragen werden können. Wenn eine Vergleichbarkeit besteht, dann können die Beobachtungsstudien dazu genutzt werden, Kriterien für die Definition der Diagnose „Gestationsdiabetes“ abzuschätzen.

Die Übertragung von Ergebnissen aus einer Therapiestudie auf die Population einer Beobachtungsstudie setzt voraus, dass ausreichend Informationen vorhanden sind, anhand derer beurteilt werden kann, inwieweit die Populationen der Studien vergleichbar sind. Prinzipiell kann ein Vergleich folgende 3 Aspekte betrachten:

- (a) Die Studien sollen in Bezug auf die verwendete Methodik vergleichbar sein. Die Frauen und Behandler der Beobachtungsstudie müssen hinsichtlich der GDM-Diagnose verblindet sein und in Therapiestudien muss eine ebenso verblindete, unbehandelte Kontrollgruppe existieren.
- (b) Die Populationen sollten sich in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien und die Basischarakteristika ähneln.
- (c) Die Ereignisraten der Kontrollgruppe der Therapiestudien sollten den Ereignisraten zumindest einer abgrenzbaren Teilpopulation der Beobachtungsstudie entsprechen. Voraussetzung dafür ist, dass Endpunkte übereinstimmend definiert wurden und dass Punkt (b) weitgehend erfüllt ist.

Für diesen Bericht wurden diese 3 Aspekte überprüft.

Vergleich der grundlegenden Methodik: Eine Einschlussbedingung aller Beobachtungsstudien für Teilziel 3 war, dass die Frauen und Behandler für das Ergebnis des oGTT verblindet sein mussten, um zu gewährleisten, dass sie keine besondere medizinische Betreuung erhielten.

Für den Vergleich der Ereignisraten sind deshalb Therapiestudien geeignet, die ebenfalls eine hinsichtlich der GDM-Diagnose verblindete Kontrollgruppe ohne besondere medizinische Betreuung eingeschlossen haben.

Das trifft auf die 18 Therapiestudien des Pools B grundsätzlich nicht zu. In den Therapiestudien dieses Pools waren die Frauen und Behandler für die Diagnose nicht verblindet und haben auch in der Kontrollgruppe per Intention eine GDM-spezifische

Therapie erhalten, mit dem Ziel, die Ereignisraten zu verringern. Diese Studien sind deshalb für die Überprüfung der Übertragbarkeit grundsätzlich nicht geeignet. Unter den 6 Therapiestudien des Pools A waren nur in Crowther 2005 die Frauen der Kontrollgruppe hinsichtlich der Diagnose „GDM“ verblindet.

Bewertung: Aus den Teilziel 2 und 3 identifizierten Studien kommt eine Überprüfung der Übertragbarkeit nur für Crowther 2005 mit Toronto 1998 und HAPO 2008 in Frage.

Vergleich der Basischarakteristika und der Ein- und Ausschlusskriterien der Populationen: Die Voraussetzung für eine Übertragbarkeit wäre, dass Crowther 2005, HAPO 2008 und Toronto 1998 bezüglich ihrer Ein- / Ausschlusskriterien und der Basischarakteristika der Populationen übereinstimmen. Diese Situation ist für die Gesamtpopulationen allein schon deshalb nicht gegeben, weil das Vorhandensein einer ausgeprägten Glukosetoleranzstörung ein Kriterium für den Einschluss in Crowther 2005 war, während HAPO 2008 und Toronto 1998 in der Mehrzahl Frauen ohne ausgeprägte Glukosetoleranzstörung eingeschlossen haben (Tabelle 81).

Tabelle 81: Vergleich ausgewählter Kriterien aus HAPO 2008, Toronto 1998 und Crowther 2005.

	HAPO 2008	Toronto 1998	Crowther 2005
Eingeschlossene Population	wenig selektierte Schwangere ^a	wenig selektierte Schwangere ^a	Schwangere mit IGT / GDM ^a
Vorgehen zur Feststellung einer Glukosetoleranzstörung	75-g-oGTT ≤ 32. SSW	1. 50-g-GCT 1 h > 140 mg/dl 2. 100-g-oGTT k. A.	1. RF oder 50-g-GCT 1 h > 140 mg/dl 2. 75-g-oGTT ≤ 34. SSW
BG-Grenzwerte (Ausschluss)	Nü > 105 mg/dl 2 h > 200 mg/dl	GDM nach NDDG-Kriterien ^b	Nü ≥ 140 mg/dl 2 h < 140 mg/dl oder > 198 mg/dl)
Alter Jahre (SD)	29 (6)	31–33 (4)	30–31 (5)
mittlerer NüBG mg/dl (SD)	81 (6,9)	k. A.	86 (12,6)
Anteil Kaukasierinnen	48 %	58–70 %	75 %
IGT: gestörte Glukosetoleranz; GDM: Gestationsdiabetes; GCT: Glukose-Challenge-Test; a: Einzelheiten siehe Tabelle 51 b: 2 Werte überschritten: Nü ≥ 105 mg/dl, 1 h ≥ 190 mg/dl, 2 h ≥ 165 mg/dl, 3 h ≥ 145 mg/dl			

Der Vergleich der Populationen aus HAPO 2008, Toronto 1998 und Crowther 2005 wird weiterhin grundsätzlich dadurch erschwert, dass unterschiedliche Strategien und Tests zur Bestimmung der Glukosetoleranz eingesetzt wurden.

In HAPO 2008 fand nur ein 75-g-oGTT ohne BG-abhängige Vorselektion statt. Dieser oGTT wurde zwar auch in Crowther verwendet, allerdings in einer Population, die zu 93 % durch einen 50-g-GCT vorselektiert war. Die Frauen in Crowther 2005 hatten also schon vor dem Einsatz des 75-g-oGTT einen Hinweis auf eine Glukosetoleranzstörung. Es ist deshalb fraglich, ob die im 75g-oGTT gemessenen BG-Werte der in Crowther 2005 eingeschlossenen Frauen dieselbe prognostische Bedeutung haben wie in HAPO 2008.

In Toronto 1998 wurde im Unterschied zu Crowther 2005 ein 100-g-oGTT eingesetzt. BG-Werte nach einem 100-g-oGTT stimmen nicht mit Werten überein, die nach einem 75-g-oGTT gemessen werden [113]. Gerade für den 2-h-Wert liefern die Tests unterschiedliche Ergebnisse. Der 2-h-Wert war in Crowther 2005 entscheidend für den Einschluss der Frauen in die Studie.

Bewertung: Die Populationen von Crowther 2005 und HAPO 2008 bzw. Toronto 1998 unterscheiden sich deutlich in den Einschlusskriterien.

Vergleich der Ereignisraten: Zur weiteren Überprüfung der Übertragbarkeit wurde versucht, in HAPO 2008 anhand der Ereignisraten eine Teilpopulation zu identifizieren, die den in Crowther 2005 eingeschlossenen Frauen entspricht. Soweit möglich, sollten die Einschlusskriterien und Basischarakteristika der Teilpopulation vergleichbar sein. Dazu boten sich in HAPO 2008 die Auswertungen nach BG-Kategorien an.

Es wurde verglichen, ob sich die Population der Kontrollgruppe in Crowther 2005 anhand der Ereignisraten für die berichteten Endpunkte einer oder mehrerer der BG-Kategorien in HAPO 2008 zuordnen lässt. Der Vergleich der Ereignisraten setzte voraus, dass die Endpunkte in beiden Studien übereinstimmend definiert waren. Es zeigte sich aber, dass die Definitionen für keinen der patientenrelevanten Endpunkte übereinstimmten (siehe Tabelle 82). Die Ereignisraten dieser Endpunkte erlaubten deshalb keinen Vergleich.

Lediglich für den Surrogatparameter LGA stimmten die Definitionen überein.

Tabelle 82: Vergleich der Endpunkt-Definitionen zwischen HAPO 2008 und Crowther 2005

Endpunkt laut Berichtsplan	Definition in HAPO 2008	Definition in Crowther 2005
patientenrelevante Endpunkte		
Kaiserschnitte	Erstkaiserschnitte: Ergebnisse von Frauen mit früheren Kaiserschnitten wurden ausgeschlossen	elektive / Notfallkaiserschnitte
Glukoseinfusionen wegen Hypoglykämie	Eine klinische neonatale Hypoglykämie lag vor bei einem Bericht über neonatale Hypoglykämie und einem Bericht über Symptome oder eine Behandlung mit einer Glukoseinfusion oder einen Laborbericht über eine BG < 30,6 mg/dl in den ersten 24 h nach der Geburt oder < 45,0 mg/dl nach den ersten 24 h	Hypoglykämie, die eine I. v.-Therapie erforderte. Der Hypoglykämiewert, ab dem Therapie erforderlich war, war lokal festgelegt.
Schulterdystokie / Geburtsverletzungen	keine Definition angegeben	Schulterdystokie wurde durch den primären Betreuer der Frau während der Geburt festgestellt. Trauma umfasste: Knochenbrüche, Nervenlähmungen
Aufnahme auf eine Intensivstation	Intensive Neonatalpflege war definiert als Verlegung auf jede Station mit intensiverer Betreuung als normal für mehr als 24 h oder bis zum Tod des Kindes oder bis zur Verlegung in eine andere Klinik. Daten wurden ausgeschlossen für Überweisungen aufgrund von Sepsis oder Verdacht auf Sepsis, zur Beobachtung oder wegen Ernährungsproblemen.	Verlegung auf Neugeborenen-Pflegestation
Fototherapie wegen Hyperbilirubinämie	Hyperbilirubinämie war definiert als Behandlung mit Fototherapie nach der Geburt, mindestens ein Laborbericht über einen Bilirubinwert von mindestens 20 mg/dl oder Wiedereinweisung wegen Hyperbilirubinämie	Gelbsucht, die Fototherapie erforderte
Surrogatparameter		
Frühgeburtnlichkeit	Geburt vor der 37. SWS	Gestationsalter bei Geburt
Large-for-Gestational-Age	Geburtsgewicht über der 90. Perzentile	Large-for-Gestational-Age war definiert als Geburtsgewicht über der 90. Perzentile nach Standardtabellen (Med J Aust 1999;170:114-8)

Beide Autorengruppen wurden angefragt, ob für diesen Bericht Analysen auf der Basis der Endpunktdefinitionen der jeweils anderen Studie zur Verfügung gestellt werden könnten. Solche Analysen liegen bislang nicht vor.

Surrogatparameter LGA: Der einzige übereinstimmend definierte Endpunkt in HAPO 2008 und Crowther 2005 ist der Surrogatparameter LGA. In der Kontrollgruppe von Crowther 2005 betrug der Anteil 22 %; in HAPO 2008 lag die Häufigkeit im Mittel bei 9,5 %. Ein Anteil in vergleichbarer Höhe wurde in HAPO 2008 bei Frauen in den beiden höchsten Kategorien (6 und 7) der Nüchtern-BG erreicht, in denen sich 2,9 % und 0,9 % der HAPO-Population befanden. Der Anteil der LGA-Kinder lag kumuliert über diese beiden Kategorien bei 20,4 % (181 LGA-Kinder auf 889 Geburten) (siehe Tabelle 53 auf Seite 158 und Tabelle 64 auf Seite 168). In Kategorie 7 lag der Anteil bei 26,3 % (57 LGA-Kinder auf 217 Geburten). Nach diesem Vergleich wären die in Crowther 2005 eingeschlossenen Frauen am oberen Ende des Risikospektrums der HAPO-Population einzuordnen und würden nur eine relativ kleine Gruppe ausmachen.

Allerdings haben die in HAPO 2008 verwendeten BG-Grenzen nicht dieselbe prognostische Bedeutung wie in Crowther 2005. Die Nüchtern-BG in den Kategorien 6 und 7 lag in HAPO 2008 bei 95 mg/dl und höher. In Crowther 2005 lag die mittlere Nüchtern-BG der Kontrollgruppe bei 86,5 mg/dl mit einer Standardabweichung von 10,8 mg/dl. Unter der Annahme einer Lognormalverteilung [114] lässt sich abschätzen, dass in Crowther 2005 bei etwa 80 % der Frauen der Kontrollgruppe die Nüchtern-BG unter 95 mg/dl gelegen hat. Nur eine Minderheit der Frauen in Crowther 2005 wäre also aufgrund der Nüchtern-BG in die HAPO-Kategorien 6 und 7 eingeteilt worden. Demnach hat Crowther 2005 offensichtlich Frauen erfasst, die trotz relativ niedriger Nüchtern-BG im Vergleich zu HAPO 2008 sehr häufig LGA-Kinder geboren hatten.

Ein weiteres Einschlusskriterium in Crowther 2005 war, dass die 2-h-BG-Werte über 140 mg/dl liegen mussten. Wie in HAPO 2008 wurden Frauen mit 2-h-Werten über 200 mg/dl ausgeschlossen. Die Grenze > 140 mg/dl entspricht in HAPO 2008 in der Analyse der 2-h-BG-Werte exakt den Kategorien 5 bis 7. Diese 3 HAPO-Kategorien umfassten 11,4 % der Frauen. In HAPO 2008 lag der Anteil der LGA-Kinder kumuliert über diese 3 Kategorien bei 13,7 Prozent (361 LGA-Kinder pro 2642 Geburten) (siehe Tabelle 53 auf Seite 158 und Tabelle 64 auf Seite 168). Dieser Anteil ist ebenfalls deutlich niedriger als die LGA-Häufigkeit von 22 % in der Kontrollgruppe von Crowther 2005.

Damit lässt sich auch auf der Basis des Surrogatparameters LGA in HAPO 2008 keine durch BG-Werte charakterisierte Gruppe von Frauen identifizieren, die der Population von Crowther 2005 entspricht. Vielmehr leitet sich aus dem Vergleich ab, dass die Population in Crowther 2005 im Hinblick auf die prognostische Bedeutung der BG-Werte im 75-g-oGTT gerade nicht vergleichbar ist. Das ist ein deutlicher Anhaltspunkt dafür, dass die in Crowther 2005

eingeschlossenen Frauen weitere Risikofaktoren aufwiesen, die von den BG-Werten nach einem 75-g-oGTT unabhängig waren.

Ein wichtiger Unterschied zu HAPO 2008 ist, dass 93 % der Frauen in Crowther 2005 nach einer Vorselektion durch einen 50-g-GCT eingeschlossen worden waren, 7 % aufgrund von Risikofaktoren. In Crowther 2005 ist nicht berichtet, wie viele Frauen insgesamt die Selektion durchlaufen haben und wie viele einen positiven GCT aufwiesen. In Toronto 1998, wo ebenfalls ein 50-g-GCT eingesetzt wurde, hatte etwa ein Viertel der Frauen (23,3 %) eine auffällige BG im 50-g-GCT.

Der in Crowther 2005 eingesetzten Selektion sehr nahe kommt eine Studie von Van Leeuwen et al. 2007 [115]. In der Studie absolvierten 1301 Schwangere in der 24. bis 28. SSW zuerst einen 50-g-GCT. Sofern die 1-h-BG über 140 mg/dl lag, folgte ein 75-g-oGTT. Die Diagnose „GDM“ wurde nach denselben Grenzwerten wie in Crowther 2005 gestellt.

Von 1301 Schwangeren hatten in Van Leeuwen et al. 167 (13,0 %) einen auffälligen GCT. Von diesen 167 Frauen hatten wiederum 33 (19,8 %) einen auffälligen 75-g-oGTT. Letztlich erhielten durch diese Strategie 2,5 % der Frauen (33 von 1301) eine GDM-Diagnose.

Demnach ist also plausibel, dass die Kombination aus 50-g-GCT und 75-g-oGTT in Crowther 2005 eine kleine und spezielle Gruppe von Frauen mit einem besonderen Risikoprofil selektioniert hat, auf die die in HAPO 2008 gefundenen Odds Ratios nicht anwendbar sind.

Bewertung: Der Vergleich der LGA-Raten erlaubt lediglich die grobe Einschätzung, dass die in Crowther 2005 eingeschlossenen Frauen am obersten Ende des Risikospektrums der HAPO-Population einzuordnen sind. Anhand der BG-Werte lässt sich in HAPO 2008 keine Population identifizieren, die den in Crowther 2005 eingeschlossenen Frauen entspricht.

Zusammenfassung Teilziel 4 „Übertragbarkeit“

Ziel dieses Teilziels war die Bewertung der Vergleichbarkeit von Frauen aus Therapiestudien, für die in Teilziel 2 zumindest ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie gefunden wurde, mit denjenigen, bei denen in Beobachtungsstudien für Teilziel 3 ein (besonders) erhöhtes Risiko für ungünstige mütterliche und / oder kindliche Ergebnisse beobachtet wurde. Diese Analyse ist für die Einschätzung nötig, ob, und wenn ja, auf welche Gruppe von Schwangeren die Ergebnisse aus den identifizierten Therapie- / Interventionsstudien übertragen werden können. Wenn eine Vergleichbarkeit besteht, dann können die Beobachtungsstudien dazu genutzt werden, Kriterien für die Definition der Diagnose Gestationsdiabetes abzuschätzen.

Diese Übertragung ist für keine der in Teilziel 2 und 3 eingeschlossenen Studien auf der Basis der veröffentlichten Daten möglich, weil eine oder mehrere der folgenden Voraussetzungen fehlten:

- Die Ein- und Ausschlusskriterien waren sehr unterschiedlich.
- Die Kontrollgruppen der Therapiestudien waren hinsichtlich der GDM-Diagnose nicht verblindet.
- Die Endpunkte waren nicht übereinstimmend definiert.

Vielmehr spricht der Vergleich der LGA-Raten dafür, dass die gemessenen BG-Werte in HAPO 2008 eine deutlich andere prognostische Bedeutung haben als in Crowther 2005.

Es bleibt damit unklar, ob sich die in Teilziel 2 „Therapie“ gefundenen Effekte auf Teile der HAPO-Population übertragen lassen und wie eine von einer Therapie profitierende Population anhand der aus HAPO 2008 zur Verfügung stehenden Informationen definiert werden könnte.

Das bedeutet, dass der Nutzen einer Therapie nur für eine Population angenommen werden kann, die durch die in Crowther 2005 beschriebene Kombination aus Selektions-Strategie und Ein- und Ausschlusskriterien definiert ist.

5.5 Bewertung des Screenings auf der Basis der Ergebnisse der Teilziele 1 bis 4

Ziel dieses Berichts ist die Bewertung des Nutzens eines Screenings auf Gestationsdiabetes. Dabei liegt der Nutzen in der Verringerung des Risikos für Geburtskomplikationen und Folgeerkrankungen von Mutter und Kind. Letztlich geht es also um die Fragen:

1. Senkt eine Schwangere das Risiko für Komplikationen für sich und ihr Kind, wenn sie an einem Screening auf Gestationsdiabetes mittels oGTT teilnimmt?
2. Welche Risiken für Schäden muss sie in Kauf nehmen?
3. Überwiegt die Chance auf einen Nutzen das Risiko für Schäden?

Da sich das Angebot eines Screenings an alle Schwangeren richtet, genügt es nicht, die Auswirkungen nur auf diejenigen zu untersuchen, denen als Ergebnis eines positiven oGTT eine GDM-spezifische Therapie angeboten wird.

Zur Verdeutlichung der Größenordnung nehmen wir an, ein systematisches Screening würde bei 4 % der Schwangeren zur Diagnose „GDM“ führen. Nur diese Gruppe würde behandelt und hätte eine Chance auf einen Nutzen. Ein Teil dieser Frauen würde auch ohne systematisches Screening aufgrund von Risikofaktoren oder auffälligen Befunden erkannt.

Bei der Bewertung müssen auch Konsequenzen einbezogen werden, die die Teilnahme am Screening für die 96 von 100 Frauen hätte, bei denen der oGTT negativ ausfällt. Diese Frauen haben keine Chance auf einen Nutzen, wohl aber ein Risiko für einen Schaden. Es ist durchaus möglich, dass Vorteile für die eine Gruppe durch Nachteile für die andere Gruppe aufgewogen würden.

Aus diesem Grund sind vergleichende Studien, die die Auswirkungen der gesamten Screeningkette an ausreichend großen Gruppen von Schwangeren überprüfen, die beste Grundlage einer Nutzenbewertung. Solche Studien würden alle Schwangeren erfassen, die an einem Screening teilnehmen.

Direkte Schlussfolgerungen aus Screeningstudien waren nicht möglich.

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 2 Studien identifiziert, in denen jeweils 2 Screeningstrategien miteinander verglichen wurden. Für keine der in den Studien eingesetzten Screeningstrategien existiert ein Beleg, dass sie gegenüber einem Verzicht auf Screening einen Nutzen aufweist. Beide Studien haben aufgrund ihrer Charakteristika in Design und Auswertung ein hohes Verzerrungspotenzial, so dass die Frage nach einem Effekt einer der Screeningstrategien auf

ihrer Basis nicht mit ausreichender Ergebnissicherheit beantwortet werden kann. Hinzu kommt, dass keine der beiden Studien vollständig über Ergebnisse berichtet, die für eine ausgewogene Nutzenbewertung von Screeningstrategien nötig sind. Die Gesamtbewertung für Teilziel 1 lautet:

Nutzen:

Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Nutzen durch ein Screening auf Gestationsdiabetes vor.

Schaden:

Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes vor.

Alle weiteren Ergebnisse dieses Berichts müssen unter diesem Vorbehalt gesehen werden.

In absehbarer Zeit ist auch nicht mit Screeningstudien zu rechnen, die eine direkte Bewertung erlauben würden.

Bei der Planung dieses Berichtes wurde bereits die Möglichkeit berücksichtigt, dass solche Screeningstudien zu patientenrelevanten Zielkriterien und mit ausreichender Ergebnissicherheit nicht aufzufinden sein könnten. Ergänzend wurden deshalb in den Teilzielen 2 und 3 auch Studien zum Nutzen von Therapien und zur Beschreibung des natürlichen Verlaufs recherchiert, in der Hoffnung, dass sich aus der Verknüpfung der Ergebnisse dieser beiden Teilziele indirekt Schlüsse ziehen lassen, ob eine Population abgrenzbar ist, für die ein Nutzen einer Therapie möglich ist.

Der Versuch der Verknüpfung ist dann sinnvoll, wenn einerseits zumindest ein Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie existiert und andererseits gezeigt ist, dass sich anhand der Höhe der Blutglukose das Risiko von Komplikationen vorhersagen lässt.

Diese Voraussetzungen waren gegeben.

Die Höhe der Blutglukosekonzentration im oGTT ist mit Risiken assoziiert

Angaben zum natürlichen Zusammenhang zwischen steigenden BG und mütterlichen und kindlichen Endpunkten fanden sich in 2 Studien.

In HAPO 2008 und Toronto 1998 wurde der natürliche Zusammenhang zwischen den Ergebnissen eines oGTT in einem Screeningsetting bei Schwangeren und dem mütterlichen und kindlichen Outcome untersucht. Steigende BG im oGTT waren mit folgenden patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikant assoziiert: Erstkaiserschnitt,

Schulterdystokie und / oder Geburtstrauma, Präeklampsie, Fototherapie wegen Hyperbilirubinämie und Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation.

Für die mütterliche und perinatale Mortalität gab es keinen Hinweis auf eine Assoziation mit der BG.

Es existiert ein Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie

Voraussetzung für eine Verknüpfung ist zudem, dass zumindest ein Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie existiert. Diese Voraussetzung war gegeben.

Zur Bewertung des Nutzens von Therapien wurden insgesamt 25 Studien in 2 Gruppen ausgewertet. Aus den 6 Studien des Pools A und den 19 Studien des Pools B ergibt sich folgendes Bild zur Nutzenbewertung GDM-spezifischer Therapien:

Nutzen:

Der kombinierte Endpunkt aus Crowther 2005 wird als Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich „ernster perinataler Komplikationen“ bewertet. Die Größe des Nutzens bleibt jedoch unklar.

Während in Crowther 2005 die perinatale Mortalität zum kombinierten Endpunkt beiträgt, zeigt die Meta-Analyse der Studien in Pool B bei einer ähnlichen Gesamtzahl von Frauen keinen Unterschied.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie liegt ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Schaden:

Für keinen patientenrelevanten Endpunkt liegt ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Schaden durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

In Crowther 2005 wurden erhöhte Raten der Einleitung der Geburt und von Einweisungen auf eine neonatale Pflegestation berichtet. Diese Ereignisse wurden im vorliegenden Bericht als Elemente der Intervention bewertet und nicht als Schaden. Aufgrund des in beiden Gruppen sehr hohen Anteils an Überweisungen auf neonatale Pflegestationen in der Crowther 2005 ist fraglich, ob dieser Effekt auch in anderen Versorgungssystemen bestehen würde. Die Studie fand vor allem in Australien statt.

Surrogatparameter

Anhand der in Studienpool A und B eingeschlossenen Studien lässt sich für keinen Endpunkt beurteilen, ob Makrosomie / LGA ein valides Surrogat ist.

Ausstehende Studien

Die Publikation der Ergebnisse einer weiteren Therapiestudie (Landon et al. [50,76]) an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes ist angekündigt (Spong 2009, persönliche Kommunikation). Diese Studie ist auf einen primären kombinierten Endpunkt ausgerichtet, in dem die Komponenten perinataler Tod und Geburtstraumata erfasst werden. Wegen der potenziellen Bedeutung der Studie werden die Ergebnisse in der Diskussion ab Seite 216 beschrieben und als Szenario in Beziehung zu den Ergebnissen des Berichts gesetzt.

Eine Übertragbarkeit ist nicht gegeben

Da ein Beleg für einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie gefunden wurde, fand der Versuch statt, mit Hilfe der Studien aus Teilziel 3 eine Population einzugrenzen, für die ein Nutzen einer Therapie zu erwarten ist.

Allerdings erfüllten die identifizierten Studien in Teilziel 2 und 3 nicht die grundlegenden Voraussetzungen, die für eine Übertragung der Ergebnisse gegeben sein sollten. Eine grobe Abschätzung deutet darauf hin, dass das LGA-Risiko der in Crowther 2005 eingeschlossenen Frauen dem obersten Ende des Risikospektrums der in HAPO 2008 eingeschlossenen Population entspricht.

Gerade der Vergleich der LGA-Raten spricht jedoch dafür, dass die gemessenen BG-Werte in HAPO 2008 eine deutlich andere prognostische Bedeutung haben als in Crowther 2005. Offenbar wurde in Crowther 2005 eine spezielle Gruppe von Frauen selektioniert, auf die die in HAPO 2008 gefundenen Odds Ratios nicht anwendbar sind.

Es bleibt damit unklar, ob sich die in Teilziel 2 „Therapie“ gefundenen Effekte auf Teile der HAPO-Population übertragen lassen und wie eine von einer Therapie profitierende Population anhand der in HAPO 2008 zur Verfügung stehenden Informationen definiert werden könnte.

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.

Mit diesem Zwischenergebnis reduziert sich die Nutzenbewertung auf folgende Frage:

Genügt der in Teilziel 2 gefundene Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie, um ein Screeningprogramm zu rechtfertigen?

Dahinter steht die Annahme, dass der Nutzen durch eine Therapie eine notwendige Bedingung für ein Screening auf Gestationsdiabetes ist. Mit anderen Worten: Wenn eine Diagnose nützliche Interventionen zur Konsequenz hat, dann könnte unter Umständen aus diesem Nutzen auch ein potenzieller Nutzen eines Screenings abgeleitet werden, und zwar umso eher,

- je größer der Nutzen der Therapie ausfällt,
- je mehr der Nutzen der Therapie die Schäden und unerwünschten Wirkungen der Therapie überwiegt.
- je robuster die Evidenzbasis für die Bewertung der Therapie ist.
- je geringer die Schäden und unerwünschten Wirkungen des Screenings einzustufen sind.

Diese 4 Aspekte wurden wie folgt bewertet:

Therapie – Größe des Nutzens: Crowther 2005 zeigt für einen kombinierten Endpunkt eine statistisch signifikante Risikoreduktion in der Therapiegruppe. Dieser kombinierte Endpunkt wurde im vorliegenden Bericht als Hinweis auf einen Nutzen bewertet. Diese Bewertung beinhaltet, dass die perinatale Mortalität eine Komponente ist. Eine Reduktion der perinatalen Mortalität wäre ein großer Nutzen. Da allerdings keine der Komponenten des kombinierten Endpunkts alleine statistische Signifikanz erreichte, bleibt die Größe des Nutzens unklar.

Zudem liegt für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine GDM-spezifische Therapie vor.

Therapie – Abwägung von Nutzen und Schaden: Die Analyse der Therapiestudien hat keine Hinweise auf Schäden durch eine GDM-spezifische Therapie ergeben.

In Crowther 2005 waren die Frauen der Interventionsgruppe und deren Behandler für die Diagnose „GDM“ nicht verblindet. Gleichzeitig waren Frauen in der Kontrollgruppe und ihre Behandler nicht nur verblindet; ihnen war vielmehr die Information gegeben worden, dass sie „keinen GDM“ aufwiesen, obwohl sie die WHO-Kriterien für eine Störung der Glukosetoleranz (und später GDM) erfüllten. Diese Frauen hatten zu diesem Zeitpunkt zudem bereits eine erste Screeningstufe absolviert.

Dieser Unterschied in der Informationsgabe eröffnet die Möglichkeit, dass die Schwangeren in der Interventionsgruppe über den beabsichtigten Unterschied der Interventionen hinaus besonders intensiv und vorsichtig betreut wurden. Gleichzeitig ist nicht auszuschließen, dass sich Frauen in der Kontrollgruppe in falscher Sicherheit gewogen haben. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten, mit dieser Unsicherheit umzugehen. Die Folge ist, dass die in Crowther 2005 festgestellten Effekte einer Kombination zugeschrieben werden müssen, die aus einer geplanten GDM-spezifischen Therapie und weiteren ungeplanten Verhaltensänderungen besteht, die durch das Wissen um das Vorliegen von GDM (Labeling) einerseits und eine „falsche Beruhigung“ andererseits bedingt waren. Es bleibt unklar, welchen Anteil diese Komponenten am beobachteten Unterschied der Ergebnisse zwischen den Gruppen hatten.

Mögliche Auswirkungen des Labelings in Crowther 2005 könnten die hohe Zahl der Aufnahmen von Neugeborenen auf eine neonatale Pflegestation und eine häufigere Einleitung

der Geburt sein. Insgesamt wurde bei 39 % der Frauen in der Interventionsgruppe die Geburt eingeleitet, in der Kontrollgruppe war das bei 29 % der Fall. Der Unterschied war statistisch signifikant. Crowther 2005 berichtet, dass in der Interventionsgruppe häufiger das Vorliegen eines GDM als Grund für die Einleitung der Geburt angegeben wurde (IG: 23 % vs. KG: 4%). Das spricht dafür, dass das Wissen um die Diagnose in der Interventionsgruppe diesen Unterschied mitbedingt hat. Auch der Anteil der Neugeborenen, die auf eine neonatale Pflegestation aufgenommen wurden, fiel statistisch signifikant zuungunsten der Interventionsgruppe aus (IG: 71 % vs. KG: 61 %).

Ob es sich bei diesen Interventionen um angemessene Maßnahmen handelt, durch die Komplikationen vermieden wurden, oder um Übertherapien ohne Nutzen, kann aufgrund der Daten nicht entschieden werden.

Die Effekte des Labels „GDM“ sind in Crowther 2005 auch am Vergleich der Kaiserschnitt-raten der beiden Gruppen abzulesen. HAPO 2008 zeigte, dass eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Höhe der BG und des Anteils an Erstkaiserschnitten besteht, wobei Makrosomie vermutlich ein intermediärer Faktor ist. Diese Assoziation spricht für einen kausalen Zusammenhang. Dieser Zusammenhang würde erwarten lassen, dass Interventionen, die zur Reduktion der BG (und Makrosomie) führen, auch die Häufigkeit von Kaiserschnitten reduzieren können. Das wäre ein Nutzen.

Der vorliegende Bericht zeigt aber, dass dieser Nutzen nicht nachweisbar ist. In Crowther 2005 war die Gesamtkaiserschnitt-rate mit 31 bis 32 % in den beiden Gruppen praktisch gleich, obwohl die Häufigkeit von Makrosomien in der Interventionsgruppe mit 10,0 % deutlich niedriger lag als in der Kontrollgruppe mit 21,6 %. Trotz der Halbierung der Zahl der großen Kinder blieb also die Kaiserschnitt-rate unverändert. Dieses Phänomen haben auch Naylor et al. 1996 beobachtet [41].

Die wahrscheinliche Erklärung ist, dass der mögliche Nutzen einer Reduktion der Kaiserschnitt-rate durch die Folgen des Labelings verhindert wurde. Für diese Interpretation spricht, dass es zwischen den Gruppen in Crowther 2005 eine numerische Verschiebung von Notfall- zu elektiven Kaiserschnitten gab. In der verblindeten Kontrollgruppe hatten 12 % der Schwangeren einen elektiven und 20 % einen Notfallkaiserschnitt. In der Interventionsgruppe hatten 15 % der Schwangeren einen elektiven und 16 % einen Notfallkaiserschnitt.

Meta-Analysen im Studienpool A zeigten zudem, dass der Anteil der Kinder mit Makrosomie / LGA durch GDM-spezifische Therapien statistisch signifikant und deutlich gesenkt werden kann. Die Odds Ratios betragen 0,38 und 0,44.

Diese starke Verminderung der Häufigkeit von LGA führte jedoch nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der SGA-Rate. Die Meta-Analyse für SGA ergab ein numerisch leicht erhöhtes Odds Ratio von 1,05 zuungunsten der Interventionsgruppen. Dieses Ergebnis spricht

dafür, dass eine GDM-spezifische Therapie möglich ist, die das Risiko zu kleiner Kinder nicht stark erhöht.

Bei den 3 in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien erscheint die Intensität der Therapie der Ausprägung des GDM angepasst. In Bonomo 2005 wurden Frauen mit mildem GDM nur mit Diät behandelt. In Crowther 2005 waren Frauen mit ausgeprägterem GDM eingeschlossen, von denen in der IG 20 % mit Insulin behandelt wurden. In Langer 1989 waren Frauen nach einer zweistufigen GCT / oGTT-Selektion eingeschlossen. Die Art der Selektion und die Rate von 2,6 % der gesamten gescreenten Population sprechen ebenfalls für eine Gruppe von Frauen mit ausgeprägtem GDM. In der IG wurden 35 % der Schwangeren mit Insulin behandelt. In der IG lag die SGA-Rate bei 6 %, in der KG bei 4 %. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassung:

Dem Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie stehen keine Hinweise auf Schäden gegenüber.

Elemente einer GDM-spezifischen Therapie: Die Diagnose Gestationsdiabetes hat für eine Frau und ihre Kind erhebliche medizinische Konsequenzen, die über die aktuelle Schwangerschaft und Geburt hinausreichen, wenn die Betreuung entsprechend der Empfehlungen deutscher Fachgremien stattfindet [2]. Alleine wegen dieses hohen persönlichen Aufwandes ist sicherzustellen, dass die Diagnose GDM nur dann gestellt wird, wenn es eine gut begründete Aussicht darauf gibt, dass die eingeleitete Therapie tatsächlich einen Nutzen für die Schwangere und ihr Kind hat.

Angaben zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen fanden sich in Crowther 2005 (siehe Tabelle 26). Interventionsbedingt verlagerten sich die Kontakte der Schwangeren von der normalen Schwangerensprechstunde hin zu Spezialisten, Diätberatern und zu Besuchen einer Diabetesschulung; auch andere ärztliche Konsultationen waren häufiger.

Diabetologische Betreuung: Die deutsche Leitlinie forderte bislang eine „sofortige“ Weiterüberweisung in eine ambulante Diabetes-Schwerpunkteinrichtung. Je nach Situation soll die Schwangere eine Schulung absolvieren.

Ernährungsumstellung: Basis der Therapie ist eine Ernährungsumstellung. Die Schwangere soll sowohl die verzehrten Kalorien kontrollieren als auch den Kohlenhydrat-Anteil. Auch eine Steigerung der körperlichen Aktivität wird empfohlen.

BG-Selbstmessung: Einen Eingriff in den Alltag stellt auch die Umsetzung der täglichen BG-Selbstmessung dar, die jeweils vor und nach den 3 Hauptmahlzeiten stattfinden soll (also 6 x täglich). Die BG-Protokolle sollen mindestens alle 2 Wochen mit dem Diabetologen besprochen werden.

Insulintherapie: Falls die BG-Zielwerte nicht innerhalb von 2 Wochen erreicht werden, wird eine Insulintherapie empfohlen. Orale Antidiabetika sind nach der deutschen Leitlinie bei Schwangeren kontraindiziert. In Crowther 2005 wurden in der Therapiegruppe 20 Prozent der Frauen mit Insulin behandelt, in der Kontrollgruppe waren es 3 Prozent. Die Insulintherapie erfordert weitere Schulungen.

Geburtshilfliche Betreuung: In der Leitlinie werden monatliche Ultraschalluntersuchungen zur Erfassung einer fetalen Makrosomie empfohlen. Unter der Geburt gelten Schwangere mit GDM laut Leitlinie als Risikoschwangere, die in Kliniken mit besonderer diabetologischer Erfahrung entbinden sollen. Für Schwangere mit Insulinbehandlung wird eine Entbindung in einer Klinik mit Neonatologie empfohlen.

Betreuung des Neugeborenen: Für das Neugeborene fordert die Leitlinie eine „besondere“ Überwachung ähnlich wie bei Kindern diabetischer Mütter.

Nachgeburtliche Betreuung: Sechs bis 12 Wochen nach der Entbindung soll laut Leitlinie der oGTT wiederholt werden. Bei normalem Ergebnis soll alle 2 Jahre ein erneuter Test stattfinden.

Auch der Kinderarzt soll laut Leitlinie durch einen Eintrag in das Kinderheft informiert werden, dass die Mutter des Kindes einen GDM hatte.

Therapie – Robustheit der Evidenzbasis: Die Bewertung des Nutzens und Schadens der GDM-spezifischen Therapie steht auf einer unsicheren Basis. Trotz einer Vielzahl von Studien bleiben Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten meist unsicher, weil die Endpunkte selten sind und nur in wenigen Studien berichtet wurden.

Die Ergebnisse aus Studienpool A waren nicht so eindeutig und überzeugend, dass sie als „Beleg“ für den Nutzen einer Therapie eingestuft werden konnten.

Lediglich Crowther 2005 lässt sich als Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie interpretieren. Auch in Crowther 2005 basiert der Unterschied auf einer Differenz von nur 16 Ereignissen in einem kombinierten Endpunkt bei 1000 Frauen.

Dieser kombinierte Endpunkt setzt sich aus den Komponenten perinatale Mortalität, Geburtstraumata und Schulterdystokien zusammen. Diese Kombination wurde im vorliegenden Bericht akzeptiert. Andere Autoren kommen zu einer skeptischeren Einschätzung: Montori et al. [74] bewerten den kombinierten Endpunkt aus Crowther 2005 als nicht valide, weil er von der Ereignisrate der Schulterdystokien dominiert wird, deren klinische Bedeutung Montori et al. infrage stellen.

Nach eigenen Post-hoc-Berechnungen im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wäre in Crowther 2005 allerdings auch ein kombinierter Endpunkt ohne Schulterdystokie statistisch signifikant

zugunsten der Interventionsgruppe verringert. Diese Signifikanz beruht allerdings nur auf sehr wenigen Ereignissen.

Besonderes Gewicht hat die Komponente perinatale Mortalität. In der Interventionsgruppe gab es keinen perinatalen Todesfall, in der Kontrollgruppe waren es 5. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,07$). Es bestehen grundsätzliche Zweifel, ob Interventionen, die auf eine Kontrolle der BG zielen, die perinatale Mortalität reduzieren können. Diese Zweifel gründen zum einen darauf, dass in HAPO 2008 und Toronto 1998 keine Assoziation zwischen milden und moderaten Glukosetoleranzstörungen und kindlichen Todesfällen bestand. Zudem zeigte auch die Meta-Analyse der Studien in Pool B bei einer ähnlichen Gesamtzahl von Schwangeren keinerlei numerischen Unterschied in der perinatalen Mortalität.

Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass bedingt durch ein Labeling in Crowther 2005 die Frauen der Interventionsgruppe auch intensiver geburtshilflich betreut wurden.

Die numerische Reduktion des Anteils der Kinder mit Schulterdystokie in Crowther 2005 wurde durch eine Meta-Analyse der Studien in Pool B bestätigt. Hier ergab sich ein Hinweis auf eine Reduktion von Schulterdystokien durch eine GDM-spezifische Therapie. Auch das Ergebnis dieser Meta-Analyse beruht insgesamt auf einer Differenz von nur 12 Ereignissen.

Insgesamt ist die Evidenz für den Nutzen einer Therapie instabil, sodass weitere Therapiestudien die Sicherheit der Schlussfolgerungen zu einzelnen Endpunkten maßgeblich verändern können.

Screening – Schäden und unerwünschte Wirkungen: Auch wenn ein Beleg für einen Nutzen der GDM-spezifischen Therapie vorliegt, ergibt sich daraus nicht zwangsläufig auch ein Hinweis auf einen Nutzen für ein Screening. Die große Mehrheit der Schwangeren würde ein negatives Testergebnis erhalten, insbesondere, wenn sie keine Risikofaktoren aufweisen.

Ein Nutzen könnte für diese Frauen darin bestehen, dass Ängstlichkeit reduziert wird. (Beruhigung, siehe unten).

Im Folgenden werden Aspekte eines potenziellen Schadens durch ein Screening diskutiert:

Aufwand für den Test: Offensichtliche Nachteile durch ein Screening ergeben sich aus dem Aufwand für die Teilnehmerinnen. Für das Absolvieren eines oralen Glukosetoleranztests muss ein Schwangere im 6. bis 7. Monat nüchtern in eine Arztpraxis kommen, dort 2 bis 3 Stunden Zeit verbringen, eine konzentrierte Zuckerlösung trinken und mindestens 2 Bluttests absolvieren.

Da es keinen Zwang zur Teilnahme am Screening geben kann, bleibt es jeder Schwangeren überlassen, ob sie den Aufwand als akzeptabel einschätzt.

Unerwünschte Ereignisse des oGTT: Über unerwünschte Ereignisse eines oGTT wie Erbrechen oder über Komplikationen zum Beispiel durch eine (mehrfache) Blutabnahme wurde in keiner der Studien berichtet. Es bleibt unklar, ob diese Daten erhoben wurden.

In Deutschland ist bislang nur ein einziger oGTT als Diagnoseinstrument zugelassen (75 g). Die Fachinformation [116] weist folgende Nebenwirkungen aus:

- Häufig (1/100 bis 1/10) treten während des Tests oder später hypoglykämische Symptome mit einer Beeinflussung des Befindens auf. Zur Vermeidung von Hypoglykämien sollte unmittelbar nach dem Test eine kohlenhydratreiche Mahlzeit verabreicht werden.
- Gelegentlich (1/1000 bis 1/100) tritt Magendruck, Übelkeit oder Erbrechen auf.
- Selten (1/10 000 bis 1/1000) treten allergische Reaktionen, z. B. Hautrötung auf.

In der Literatur finden sich zur Häufigkeit von Erbrechen nach dem Trinken eines 75-g-oGTT unterschiedliche Angaben. Die Häufigkeit reicht von 0,5 % [117] bis 2,5 % [118]. Für den 100-g-oGTT werden Raten von 1,4 % [119] und 4 % [120] berichtet. Keine der Studien nennt Vergleichsraten von Schwangeren, die keinen Test absolviert haben.

Insgesamt sind diese unerwünschten Wirkungen nicht als schwerwiegend zu werten. Hypoglykämien nach dem Test sind durch die Aufklärung der Frauen über Gegenmaßnahmen vermeidbar.

Psychologische Effekte: Zu den psychologischen Effekten der Diagnose und falsch-positiver Testergebnisse konnten auf der Basis der in diesen Bericht eingeschlossenen Arbeiten keine Schlussfolgerungen gezogen werden. In Crowther 2005 wurden zwar Daten zur Lebensqualität erhoben, allerdings fehlten in der Analyse so viele Frauen, dass die Ergebnisse nicht interpretiert werden konnten.

Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) hat in einem 2008 veröffentlichten systematischen Review 3 qualitative Studien identifiziert, die psychologische Effekte der Diagnose „GDM“ untersuchten [121]. Insgesamt gaben diese 3 Studien keine Hinweise darauf, dass die Diagnose „GDM“ anhaltende nachteilige psychologische Auswirkungen hat.

Nicht untersucht sind auch die längerfristigen Folgen der Diagnose „GDM“. Die Diagnose wirkt sich auch auf alle folgenden Schwangerschaften aus und markiert eine Frau nach Einschätzung von Fachgesellschaften generell als besonders gefährdet für die spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus. Ob diese Gefährdung zutrifft und ob das Wissen darum zu langfristig nützlichen Interventionen führt, kann auf Basis der in diesen Bericht eingeschlossenen Studien nicht beurteilt werden.

Ein negatives oGTT-Ergebnis kann nicht unbedingt als psychologischer Nutzen betrachtet werden. Ein negatives Testergebnis mag zwar beruhigend wirken. Das tut es aber vor allem

bei den Frauen, die vorher durch einen Hinweis auf die Risiken von Gestationsdiabetes in Sorge versetzt wurden.

Effekte falsch-negativer Befunde: Ein Screening auf Gestationsdiabetes würde im Hinblick auf Komplikationen häufig falsch-negativ ausgehen. GDM ist nicht die einzige Ursache der in diesem Bericht untersuchten Geburtskomplikationen. Auch Frauen mit einem negativen oGTT und ihre Kinder würden immer wieder von Geburtskomplikationen betroffen sein. Die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Makrosomie / LGA zu gebären, würde durch ein negatives Testergebnis nur begrenzt verringert. Berechnungen des attributiven Risikos in einer Population spanischer [12] und US-amerikanischer Frauen [11] ergaben übereinstimmend, dass Gestationsdiabetes nur etwa 4 % der Makrosomien erklärt.

In diesen beiden Studien hatten Übergewicht und Adipositas bevölkerungsbezogen eine größere Bedeutung, weil sie wesentlich häufiger waren als Gestationsdiabetes. Ehrenberg et al. [11] führten 15 von 100 makrosomen Kindern auf Übergewicht und Adipositas ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) der Mutter vor der Schwangerschaft zurück; Ricart et al. [12] berichteten, dass in einer spanischen Population 23 % der makrosomen Kinder (17,6 % der LGA-Kinder) durch einen mütterlichen BMI im obersten Quartil erklärt wurden ($\text{BMI} > 26,1 \text{ kg/m}^2$), aber nur 3,8 % der makrosomen Kinder durch einen GDM nach den NDDG-Kriterien.

Unklar ist allerdings, ob es bei Schwangeren mit Übergewicht wirksame Interventionen gibt, die einen Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte haben. Diese Frage wurde im vorliegenden Bericht nicht untersucht.

Im Rahmen des vorliegenden Berichtes wurde auch nicht untersucht, ob die Interventionen, die bei Frauen mit GDM eingesetzt wurden, bei anderen Gruppen von Schwangeren wirksam wären, also zum Beispiel bei Schwangeren mit Übergewicht vor der Schwangerschaft.

Ärzte und Schwangere müssen sich darüber im Klaren sein, dass ein negatives Testergebnis nicht bedeutet, dass keine Komplikationen auftreten können. Eine falsche Sicherheit könnte dazu führen, dass andere Anzeichen eines Risikos nicht ernst genommen werden und indizierte Behandlungen unterbleiben. In der Mutterschaftsrichtlinie sind weitere Untersuchungen vorgesehen, die prinzipiell ebenfalls geeignet sind, Risiken zu erfassen, wenn auch erst später in der Schwangerschaft.

Effekte durch Risikokompensation: Die Nachricht über ein negatives Testergebnis könnte dazu führen, 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 aufheben. Es wurden allerdings keine Anhaltspunkte gefunden, ob dieses Phänomen durch einen unauffälligen oGTT ausgelöst wird oder wie es von der Art und Weise der Information der Schwangeren über das Testergebnis abhängt.

Zusammenfassung der Schadensaspekte des Screenings: Insgesamt ergibt 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 werden aber nicht als schwerwiegend bewertet und hängen zudem davon ab, wie das Ergebnis eines Tests und seine Bedeutung kommuniziert werden.

Abwägung der Chance auf einen Nutzen gegen das Risiko eines Schadens:

Die Bewertung des kombinierten Endpunkts aus Crowther 2005 führte dazu, dass der numerische Unterschied in der perinatalen Mortalität als Komponente des Endpunkts akzeptiert wurde. Allerdings bleibt unsicher, ob dieser Teileffekt real ist. Ergebnisse aus Pool B und aus HAPO 2008 stellen das infrage.

In den Therapiestudien wurden keine Hinweise auf Schäden identifiziert, allerdings wurden Schäden in den Studien auch nicht explizit untersucht.

Eine direkte Aussage über Nutzen und Schäden des Screenings ist nicht möglich.

In dieser Situation bleiben nur der Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie hinsichtlich der Reduktion perinataler Komplikationen und ein Hinweis hinsichtlich der Reduktion von Schulterdystokien als zentrale Ergebnisse bestehen. Indirekt kann daraus ein Hinweis abgeleitet werden, dass ein Screening auf Gestationsdiabetes zu einer Reduktion von perinatalen Komplikationen führt.

Diese Ableitung basiert auf folgenden Annahmen:

Der Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie gilt nur für eine Population, wie sie in den maßgeblichen Therapiestudien eingeschlossen wurde. Es kennzeichnet Studienpool A, dass in allen RCTs eine Vorselektion der Schwangeren durch einen 50-g-GCT stattfand. Der Hinweis kann nicht ohne weiteres übertragen werden auf andere Populationen, die durch ein anderes Risikoprofil charakterisiert sind. Insbesondere kann aus dem Hinweis nicht gefolgert werden, dass Schwangere mit einem milderem Gestationsdiabetes denselben Nutzen haben. Dieser Hinweis auf einen Nutzen ist deshalb keine Rechtfertigung für die bevölkerungsweite Einführung von Screeningstrategien und Diagnosegrenzwerten, die eine deutlich höhere Prävalenz der Diagnose Gestationsdiabetes zur Folge hätten. Andere Strategien und andere Grenzwerte müssten im Rahmen einer wissenschaftlichen Evaluation erprobt werden.

Die Ableitung gilt zudem unter der Annahme, dass das Screening selbst keine schwerwiegenden Schäden verursacht. Diese Annahme setzt voraus, dass (a) die Aufklärung über die Risiken von Gestationsdiabetes und den Nutzen eines Test und (b) die Kommunikation der Testergebnisse so stattfindet, dass psychologische Nachteile minimiert und Überschätzungen der Aussagekraft der Screeningergebnisse vermieden werden.

Es ist möglich, dass Ergebnisse weiterer Studien zu einer Revision dieser Bewertung führen.

6 Diskussion

Ziel dieses Berichts war die Bewertung des Nutzens eines Screenings auf Gestationsdiabetes. Dabei liegt der Nutzen in der Verringerung des Risikos für Geburtskomplikationen und Folgeerkrankungen von Mutter und Kind.

Bei der Bewertung eines Screeningprogramms genügt es nicht, nur die Auswirkungen auf diejenigen zu untersuchen, die einen Nutzen haben, sondern bei der Bewertung müssen auch Konsequenzen einbezogen werden, die ein Screeningprogramm auf die anderen Gruppen haben könnte. Es ist also durchaus möglich, dass die Vorteile für eine Gruppe durch die Nachteile für eine andere Gruppe aufgewogen werden. Durch ein Screening werden Schwangere in 2 Gruppen aufgeteilt:

- Schwangere mit einem auffälligen Testergebnis, die eine Diagnose „GDM“ erhalten. Diese Gruppe ist klein. Ihr wird eine GDM-spezifische Betreuung angeboten.
- Schwangere mit unauffälligem Testergebnis, die keine Diagnose „GDM“ erhalten. Diese Gruppe ist groß. Ihr wird keine besondere Betreuung angeboten.

Für Schwangere mit der Diagnose „GDM“ beschreibt dieser Bericht, dass es Hinweise auf einen Nutzen durch eine Therapie gibt.

Für Schwangere ohne die Diagnose „GDM“ wurden keine Studien gefunden, die belastbare Schlussfolgerungen zu den Effekten eines Screenings erlauben.

Das Ergebnis lautet deshalb für die Gruppe der Schwangeren ohne GDM:

- Es liegt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen eines Screenings auf Gestationsdiabetes vor.
- Es liegt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden eines Screenings auf Gestationsdiabetes vor.

Es wurden keine laufenden Studien identifiziert, die eine direkte Bewertung eines Screenings auf Gestationsdiabetes erlauben würden. In dieser Situation wurde auf der Basis der Ergebnisse zur GDM-spezifischen Therapie indirekt ein Hinweis abgeleitet, dass ein Screening auf Gestationsdiabetes unter bestimmten Voraussetzungen zu einer Reduktion von perinatalen Komplikationen führt.

Diese Schlussfolgerung beruht auf einer Reihe von Annahmen, die in Abschnitt 5.5 beschrieben sind. Sie ist unsicher und kann durch weitere Studien modifiziert werden oder sich sogar umkehren. Dieses Potenzial hat insbesondere eine Studie, die im Januar 2009 präsentiert wurde, aber bislang nicht als Volltext publiziert ist [50,76].

Ergebnisse anderer systematischer Übersichten

In den letzten Jahren wurden mehrere systematische Übersichten und HTAs publiziert [8,31-33,121-123]. Die Autoren stellen übereinstimmend einen Mangel an zuverlässigen Daten fest.

US Preventive Services Task Force

Die jüngste systematische Übersicht zum Screening auf Gestationsdiabetes mittels oGTT wurde im Sommer 2008 von der US Preventive Services Task Force publiziert (Hillier et al. [121]). Sie aktualisiert eine systematische Übersicht von Brody et al. 2003 [8], kommt jedoch im Wesentlichen zum gleichen Ergebnis: Die derzeitige Evidenz reiche nicht aus, um die Bilanz des Nutzens und Schadens durch ein Screening auf Gestationsdiabetes mittels oGTT abzuschätzen.

Der Review von Hillier et al. war auf die Beantwortung von 5 Schlüsselfragen ausgerichtet. Vier der Fragen (Nutzen des Screenings, Schaden des Screenings; Nutzen der Therapie, Schaden der Therapie) sind auch Gegenstand des vorliegenden Berichts. Zusätzlich analysierten die Autoren Testeigenschaften von oGTTs als Screeningtests (Sensitivität, Spezifität).

In Bezug auf die Rechercheergebnisse und den Studieneinschluss unterscheiden sich der Review von Hillier et al. und der vorliegende Bericht. Hillier et al. identifizierten keine der beiden in diesen Bericht eingeschlossenen Screeningstudien.

Zur Bewertung des Nutzens von Therapien schlossen Hillier et al. 8 RCTs und 1 Kohorten-Studie ein. Vier der RCTs (Bancroft 2000, Crowther 2005, Nachum 1999, O'Sullivan 1966) wurden auch in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. De Veciana 1995 [124], Jovanovic 1999 [125], Langer 2000 [126] und Langer 2005 [127] wurden in den vorliegenden Bericht nicht eingeschlossen, weil in diesen Studien keine Intensitätsunterschiede zwischen den Therapien beabsichtigt waren. Bartha 2000 [128] wurde für den vorliegenden Bericht als nicht relevant beurteilt, weil die Studie nicht auf einen Vergleich von Therapien ausgerichtet war.

Hillier et al. sahen in diesen Studien keinen Beleg für einen Nutzen einer Therapie. Diese Diskrepanz zum vorliegenden Bericht erklärt sich dadurch, dass Hillier et al. den kombinierten Endpunkt aus Crowther 2005 als nicht valide bewerteten. Schulterdystokie war von Hillier et al. nicht als relevante Zielgröße des Reviews prädefiniert worden, sodass die in Crowther 2005 als Komponente des kombinierten Endpunkts berichteten Ereignisraten der Schulterdystokie keine Berücksichtigung fanden.

Hillier et al. stuften auch den Endpunkt Kaiserschnitt und die Einleitung der Geburt als Surrogatparameter ein. Kaiserschnitte wurden im vorliegenden Bericht als patientenrelevant bewertet, die Einleitung der Geburt als Element der Intervention.

Übereinstimmend wurde in diesem Bericht und im Review von Hillier et al. die Makrosomie als Surrogatparameter eingestuft.

In die Bewertung des Schadens durch ein Screening bezogen Hillier et al. auch qualitative Studien ein, in denen die psychologischen Auswirkungen der Diagnose „GDM“ untersucht wurden. Diese Studien legen nach der Interpretation von Hillier et al. nahe, dass eine GDM-Diagnose in den ersten Wochen eine psychologische Belastung bedeutet, Ängste auslöst und die Bewertung der eigenen Gesundheit verschlechtert. Allerdings scheinen die Effekte nach der Interpretation von Hillier et al. bis zum Ende der Schwangerschaft wieder abzuklingen.

NICE Guideline

Im Laufe des Jahres 2008 hat das NICE eine Leitlinie zum Management von Diabetes in der Schwangerschaft [122] und eine Aktualisierung der Leitlinie zur generellen Versorgung von Schwangeren publiziert [129]. Die Leitlinien empfehlen ein Screening auf Gestationsdiabetes für alle gesunden Schwangeren auf der Basis von Risikofaktoren. Die Empfehlung lautet weiter, bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren einen 75-g-oGTT einzusetzen. Die Diagnose „GDM“ soll nach WHO-Grenzwerte gestellt werden.

Für so identifizierte Frauen sehen die Autoren der Leitlinie einen Nutzen als belegt an. Die Leitlinie enthält die Aussage, „dass gute glykämische Kontrolle während der Schwangerschaft das Risiko für fetale Makrosomie, Geburtstraumen, Einleitung einer Geburt oder Kaiserschnitt, neonataler Hypoglykämie und perinataler Tod reduzieren wird“.

Diese Aussage beruht auf einer heterogenen Datenbasis. Laut Leitlinien beruhen „alle Empfehlungen auf Evidenz hoher Qualität aus kleinen bis mittleren Studien zur diagnostischen Genauigkeit, einer randomisiert-kontrollierte Studie mittlerer Größe, and einem gesundheitsökonomischen Modell“. Die Guideline „Antenatal Care“ [129] des National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health im Auftrag des NICE erläutert das verwendete gesundheitsökonomische Modell und die darin einfließenden Annahmen und Unsicherheiten.

Das Vorgehen entspricht nicht den methodischen Vorgaben dieser Nutzenbewertung.

Empfehlungen zu Screeningstrategien

Im vorliegenden Bericht ist der Versuch gescheitert, in der HAPO-Population eine Gruppe von Frauen zu identifizieren, die den in Crowther 2005 eingeschlossenen Frauen entspricht.

Aus diesem Grund gilt die Bewertung des Nutzens einer Therapie nur für eine Population, die durch die Selektionsstrategie und die Grenzwerte wie in den maßgeblichen Therapiestudien charakterisiert ist. Es kennzeichnet Studienpool A, dass in allen RCTs eine Vorselektion der Schwangeren durch einen 50-g-GCT stattfand.

In Deutschland empfehlen die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG), die Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin [2] in ihrer Leitlinie ein generelles Screening aller Schwangeren auf Gestationsdiabetes. Schwangeren mit Risikofaktoren wird schon im ersten Trimenon ein oGTT empfohlen. Bei allen übrigen Schwangeren sollte das Screening zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche erfolgen.

Die Fachgesellschaften lassen die Wahl zwischen einem einzeitigen oGTT mit 75 g Glukose (75-g-oGTT) und einem zweizeitigen Test mit einem 50-g-GCT und – bei positivem Testresultat – einem nachfolgenden 75-g-oGTT. Bei Frauen mit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ sollen sich nach der Entbindung weitere Glukosetoleranztests anschließen, der erste nach 6 bis 8 Wochen, danach regelmäßig alle 2 Jahre.

Die Kombination aus 50-g-GCT und nachfolgendem 75-g-oGTT entspricht zwar dem Vorgehen von Crowther 2005; allerdings werden in Deutschland andere Grenzwerte empfohlen. In Crowther 2005 wurden Schwangere eingeschlossen, deren 1-h-GCT-Wert über 140 mg/dl lag, deren Nüchtern-BG-Wert nach der älteren WHO-Definition unter 140 mg/dl lag und deren 2-h-oGTT-Wert zwischen 140 und 200 mg/dl lag (Strategie „GCT / WHO“). Heute würde man die Obergrenze des Nüchtern BG-Werts nach der aktuellen WHO-Definition auf unter 126 mg/dl festsetzen. Es ist nicht bekannt, wie viele Schwangere in Crowther 2005 mit einem Nüchtern-BG-Wert über 126 mg/dl eingeschlossen wurden.

Für den 1-h-GCT empfehlen auch die deutschen Fachgesellschaften einen Grenzwert von über 140 mg/dl als Indikation für einen 75-g-oGTT. Allerdings erfolgt die Diagnose „GDM“ dann nicht alleine anhand eines 2-h-Wertes über 140 mg/dl. Es sollen BG-Werte nüchtern, nach 1 und 2 Stunden erhoben werden. Sofern mindestens 2 Werte überschritten sind, soll die Diagnose „GDM“ gestellt werden (NüBG: ≥ 90 mg/dl; 1 h ≥ 180 mg/dl; 2 h ≥ 155 mg/dl). Diese Kriterien entsprechen der Empfehlung der American Diabetes Association [36] (Strategie „GCT / ADA“)

Sehr nahe der in Crowther 2005 eingesetzten Strategie kommt eine Studie von Van Leeuwen et al. 2007 [115], in der dieselben Tests und Grenzwerte eingesetzt wurden. Von 1301 Schwangeren hatten in Van Leeuwen et al. 167 (13,0 %) einen auffälligen GCT. Von diesen 167 Frauen hatten wiederum 33 (19,8 %) einen auffälligen 75-g-oGTT. Letztlich erhielten durch diese Strategie 2,5 % der Frauen (33 von 1301) eine GDM-Diagnose.

Ein Vergleich der Strategien „GCT / WHO“ und „GCT / ADA“ wurde nicht identifiziert. Schmidt et al. haben in Brasilien an einer Gruppe von 4997 konsekutiv eingeschlossenen Schwangeren die Diagnoseraten nach den WHO- und ADA-Kriterien verglichen, allerdings ohne Vorselektion durch einen GCT [130]. In dieser Population mit etwa 45 % kaukasischen Frauen und 55 % Afroamerikanerinnen lag die Häufigkeit der GDM-Diagnosen nach den WHO-Kriterien bei 7,2 % und nach den ADA-Kriterien bei 2,4 %. Es ist unklar, ob diese

Raten auf eine deutsche Population übertragen werden können. Dennoch belegt das Beispiel, dass die Definition erhebliche Bedeutung für den Anteil der Frauen mit einer Diagnose Gestationsdiabetes hat (siehe auch Abschnitt Würdigung der Stellungnahmen).

Folgen des Gestationsdiabetes für Mutter und Kind

In HAPO 2008 wurden Assoziationen zwischen BG-Werten in einem 75-g-oGTT und einer Reihe von potenziellen Komplikationen untersucht.

Die zuletzt publizierte Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften [2] listet auf Basis der Literatur bis 2001 eine Reihe von angenommenen akuten und langfristigen Folgen von Gestationsdiabetes auf. Tabelle 83 stellt diese Liste den in HAPO 2008 beobachteten Assoziationen gegenüber.

Tabelle 83: Vergleich der Folgen von GDM laut deutscher Leitlinie [2] mit den Ergebnissen aus HAPO 2008

Folgen durch GDM laut Leitlinie [2]	Ergebnisse aus HAPO 2008
akute Folgen für die Mutter	
erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte	nicht berichtet
erhöhtes Risiko für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie/Eklampsie	Risiko statistisch signifikant mit BG assoziiert
erhöhte Rate der Kaiserschnittentbindungen und der vaginal-operativen Entbindungen	Risiko für Erstkaiserschnitte statistisch signifikant mit BG assoziiert
Langzeitfolgen für die Mutter	
Risiko für das erneute Auftreten einer Glukosetoleranzstörung in der folgenden Schwangerschaft	nicht untersucht
Risiko für einen manifesten Diabetes mellitus	nicht untersucht

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Vergleich der Folgen von GDM laut deutscher Leitlinie [2] mit den Ergebnissen aus HAPO 2008 (Fortsetzung)

Folgen durch GDM laut Leitlinie [2]	Ergebnisse aus HAPO 2008
akute Folgen für das Kind	
erhöhte Rate von Makrosomie mit der Gefahr einer Schulterdystokie	Risiko statistisch signifikant mit BG assoziiert
neonatale Hypoglykämie	Risiko statistisch signifikant mit BG assoziiert
Hypokalzämie	nicht berichtet
Polyglobulie	nicht berichtet
Hyperbilirubinämie	Risiko statistisch signifikant mit BG assoziiert
Atemnotsyndrom	nicht berichtet
intrauteriner Fruchttod	keine statistisch signifikante Assoziation
Langzeitfolgen für das Kind	
erhöhtes Risiko für Übergewicht und / oder eine Glukosetoleranzstörung / einen Diabetes mellitus.	nicht berichtet

Sofern die in der Leitlinie genannten Folgen in HAPO 2008 untersucht wurden, bestätigen die Assoziationen einen Zusammenhang. Die wesentliche Ausnahme ist jedoch intrauteriner Fruchttod. In HAPO 2008 gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen BG und perinataler Mortalität.

Implikationen für die Forschung

Ein Ergebnis dieses Berichts ist, dass eine Vielzahl von Wissenslücken existiert, sodass eine verlässliche Bewertung von Nutzen und Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes nicht möglich ist.

Die offenen Fragen wären nur durch methodische angemessene Studien zu beantworten. Kurzfristig und mittelfristig ist nicht damit zu rechnen, dass im Ausland stattfindende Studien die Unsicherheiten in Bezug auf die Bilanz eines Screenings auf Gestationsdiabetes verringern.

Es fehlen auch deutsche Versorgungsdaten, aus denen sich die Prävalenz von Endpunkten abschätzen lässt, die beim Gestationsdiabetes von Bedeutung sind. An HAPO 2008 waren keine deutschen Zentren beteiligt.

Szenario: Studienpool A mit Einschluss der Studie Landon 2009

Bereits während der Erarbeitung des Vorberichts wurde die Studie Landon 2009 als potenziell relevante Studie identifiziert. Teilergebnisse wurden als Abstract [131] publiziert und im Januar [132] und März 2009 [133] als Vorträge auf Kongressen berichtet. Außerdem liegen 2 Publikationen zum Design der Studie vor [50,76]. Da die Ergebnisse bislang nicht als Vollpublikation vorliegen, konnte die Studie nicht eingeschlossen werden. Im Folgenden wird auf der Basis der als Abstract und Vortrag präsentierten Daten ein Szenario beschrieben, ob und wie sich die Schlussfolgerungen dieses Berichts bei Einschluss von Landon 2009 verändern würden.

Soweit erkennbar, würde Landon 2009 in Teilziel 2 „Therapie“, Studienpool A eingeschlossen. Tabelle 84 bis Tabelle 86 enthalten die bislang bekannten Charakteristika der Studie.

Landon 2009 ist eine multizentrische, randomisiert kontrollierte Studie, die in den USA stattfand. Eingeschlossen wurden Frauen mit einem milden GDM, die – wie in allen anderen RCTs des Studienpools A – in einem zweistufigen Selektionsprozess ausgewählt wurden. Schwangere absolvierten zwischen der 24. und 29. SSW einen 50-g-GCT. Sofern der BG nach einer Stunde zwischen 135 und 200 mg/dl lag, fand ein 3-h-100-g-oGGT statt. Für den Einschluss kamen dann Schwangere infrage, deren Nüchtern-BG im oGTT unter 95 mg/dl lag und bei denen 2 BG-Werte nach 1-, 2- oder 3-Stunden über den in Tabelle 86 genannten Grenzwerten lagen. Durch diese Definition wurden Frauen, die bereits nüchtern stärkere BG-Erhöhungen aufwiesen, ausgeschlossen und vermutlich eher Frauen mit post-prandialen Glukosetoleranzstörungen eingeschlossen.

Im Vergleich zu Crowther 2005 schien die Population in Landon 2009 eine deutlich weniger ausgeprägte Glukosetoleranzstörung aufzuweisen. Das belegt der Anteil der als LGA klassifizierten Kinder in der Kontrollgruppe. Der Anteil betrug in Crowther 2005 22 %, in Landon 2009 14,5 %.

Geeignete Frauen wurden in Landon 2009 dann in zwei Gruppen randomisiert. In der Interventionsgruppe (n = 485) erhielten alle Frauen eine Ernährungsberatung und begannen eine BG-Selbstmessung. Sofern vorgegebene BG-Zielwerte nicht erreicht wurden (siehe Tabelle 86), kam eine Insulintherapie hinzu. Frauen der Kontrollgruppe („keine Behandlung“; n = 473) erhielten die übliche geburtshilfliche Betreuung.

Wie in Crowther 2005 wurde den Schwangeren der IG mitgeteilt, dass sie eine besondere Behandlung erhielten, während die Schwangeren in der KG verblindet blieben. Welche genauen Informationen die Frauen der KG erhielten, ist nicht bekannt.

Eine dritte Gruppe bestand aus Schwangeren, die zwar ein auffälliges Ergebnis im GCT hatten, deren oGTT dann jedoch negativ ausgegangen war. Diese Frauen wurden ebenfalls in

die Gruppe „keine Behandlung“ aufgenommen. Den teilnehmenden Kliniken wurde dann nur mitgeteilt, ob eine Schwangere in die Interventionsgruppe oder in die Gruppe „keine Behandlung“ randomisiert worden war. Schwangere und ihre Betreuer in der Gruppe „keine Behandlung“ waren aber gegenüber den Ergebnissen des oGTT verblindet.

Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus:

- Fehlgeburt / neonatale Mortalität,
- neonatale Hypoglykämie,
- Hyperbilirubinämie,
- neonatale Hyperinsulinämie (C-Peptid > 95. Perzentile) und
- Geburtstrauma.

Für die Fallzahlplanung wurde für den kombinierten Endpunkt in der Kontrollgruppe eine Häufigkeit von 25 % angenommen. Bei einer Fallzahl von 950 Schwangeren hatte die Studie eine Power von 80 % (alpha, zweiseitig: 5 %), um eine Reduktion des primären Endpunkts um 30 % nachzuweisen. Eine kleinere Reduktion wurde als geringfügiger Effekt („marginal benefit“) definiert [76].

Von den Komponenten des kombinierten Endpunkts wären für diesen Bericht nur Fehlgeburt / neonatale Mortalität und Geburtstraumata relevant; allerdings befinden sich unter den geplanten sekundären Endpunkten weitere, die für diesen Bericht als patientenrelevant bewertet würden (siehe Tabelle 84).

Tabelle 84: Landon 2009 – Übersicht über die Studie

Studiendesign	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Geplante Zielgrößen	
				Mutter	Kind
RCT teilweise verblindet multizentrisch	Diät / BG-Selbstmessung / Insulin, wenn nötig vs. Routinebehandlung	IG: 485 KG: 473	USA Krankenhaus	Kaiserschnitt, operative Entbindung, Präeklampsie, Dauer des Klinikaufenthalts	Fehlgeburt / neonatale Mortalität, neonatale Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, neonatale Hyperinsulinämie (C-Peptid > 95. Perzentile), Geburtsverletzungen, Schulterdystokie, Makrosomie, LGA, SGA, Brachialplexusverletzungen, klinische Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie mit Fototherapie, Atemnotsyndrom, Aufnahme auf Intensivstation.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; BG: Blutglukosekonzentration; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe					

Tabelle 85: Landon 2009 – Basischarakteristika der Studienpopulation

N	Alter Jahre (SD)	Erstgebä- rende (%)	SSW	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m ² (SD)	Nüchtern-BG mg/dl (SD)	Ethnie
IG: 485 KG:473	k.A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	86,6 (5,7) 86,3 (5,7)	k. A.
SSW: Schwangerschaftswoche; BG: Blutglukosekonzentration; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; BMI: Body-Mass-Index							

Tabelle 86: Landon 2009 – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien

Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
IG: Diät / BG-Selbstmessung / Insulin, wenn NüBG \geq 95 mg/dl; 2h- postprandial \geq 120 mg/dl KG: Routinebehandlung	1. 50-g-GCT 24. – 29. SSW 2. Wenn 50-g-GCT-1-h- Wert 135 – 200 mg/dl, dann 3-h-100-g-oGTT	pos. 1-h-50-g-GCT und pos. 100-g-oGTT Kriterien: NüBG < 95 mg/dl und 2 der folgenden Werte überschritten: 1-h \geq 180 mg/dl 2-h \geq 155 mg/dl 3-h \geq 140 mg/dl	- vorbestehender Diabetes mellitus - auffälliger GCT vor der 24. SSW - GDM in früherer Schwangerschaft - frühere Fehlgeburt - frühere fetale Fehlbildungen - Risiko für vorzeitige Entbindung
SSW: Schwangerschaftswoche; BG: Blutglukosekonzentration; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; BMI: Body-Mass-Index; NüBG: Nüchtern-Blutglukosekonzentration; GCT: Glukose-Challenge-Test; oGTT: oraler Glukose-Toleranztest; GDM: Gestationsdiabetes.			

Laut Abstract hat die Studie für den primären Endpunkt keine statistisch signifikante Reduktion gezeigt [131]. In der IG gab es 149 Ereignisse bei 460 Geburten, in der KG 163 Ereignisse bei 440 Geburten. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 0,87 (95 %-KI: 0,73; 1,05; $p = 0,143$). Es bleibt unklar, warum die hier genannten Gruppengrößen nicht der Anzahl der randomisierten Schwangeren (IG: 485; KG: 473) entsprechen.

Für diesen Bericht könnte der primäre Endpunkt wegen der offenbar nicht patientenrelevanten Komponenten neonatale Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie und neonatale Hyperinsulinämie (C-Peptid > 95. Perzentile) vermutlich nicht als valide bewertet werden. Allerdings bestünde die Möglichkeit, einzelne Komponenten und Ergebnisse zu sekundären Endpunkten zu berücksichtigen.

Im Folgenden werden die bisher bekannten Ergebnisse aus Landon 2009 zu patientenrelevanten Endpunkten und zu den Surrogatparametern Makrosomie, LGA und SGA berichtet. Während in der Studie 485 Schwangere in die IG und 473 Schwangere in die KG randomisiert wurden, beziehen sich die Auswertungen oft nur auf IG: 476 / KG: 455 Schwangere. Das spricht dagegen, dass eine Auswertung nach Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Mütterliche Endpunkte

Art der Geburt

Tabelle 87 enthält die von Landon 2009 berichteten Ergebnisse zu Kaiserschnitten. Danach wäre der Anteil der Schwangeren mit Kaiserschnitt in der Interventionsgruppe statistisch signifikant geringer.

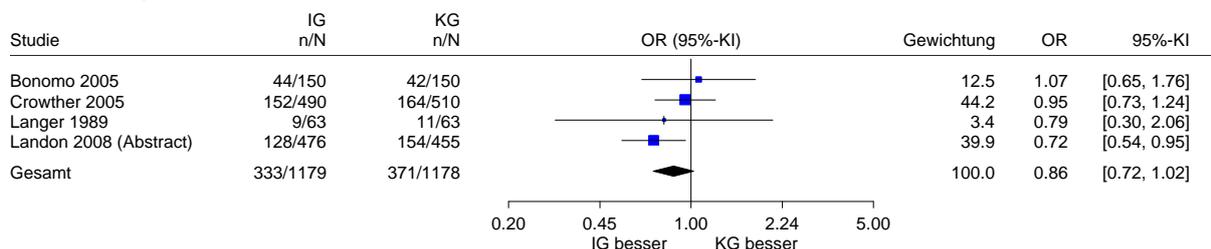
Tabelle 87: Landon 2009 – Kaiserschnitte

Kaiserschnittraten			
IG (%)	KG (%)	RR (95 %-KI)	p-Wert
128 / 476 (26,9)	154 / 455 (33,8)	0,79 (0,65; 0,97)	0,021

Bei Einschluss von Landon 2009 würden diese Ergebnisse in die in Abbildung 3 gezeigte Meta-Analyse einfließen. Eine meta-analytische Zusammenfassung in einem Modell mit zufälligen Effekten würde bei einem Odds Ratio von 0,86 (95 %-KI 0,72; 1,02) weiterhin keinen statistisch signifikanten Unterschied ergeben (Abbildung 25).

Intervention vs. Kontrolle
 Kaiserschnitt

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.83$, $df=3$, $p=0.418$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.71$, $p=0.087$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 25: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse der Kaiserschnittraten

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen läge vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden läge vor.

Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen)

Tabelle 88 enthält die von Landon 2009 berichteten Ergebnisse zu Schulterdystokien. Danach wäre der Anteil der Schulterdystokien in der Interventionsgruppe statistisch signifikant geringer.

Tabelle 88: Landon 2009 – Schulterdystokie

Schulterdystokie			
IG (%)	KG (%)	RR (95 %-KI)	p-Wert
7 / 476 (1,5)	18 / 455 (4,0)	0,37 (0,16; 0,88)	0,019

Diese Ergebnisse würden zusammen mit den Ergebnissen aus Crowther 2005 in eine neue Meta-Analyse einfließen. Schulterdystokien waren in Crowther 2005 mit 1,4 % (7 von 506 Kindern) in der Interventionsgruppe vs. 3,1 % (16 von 524 Kindern) in der Kontrollgruppe zwar numerisch seltener, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (adjustiertes relatives Risiko: 0,46 (95 %-KI 0,19; 1,10; p = 0,08).

Eine meta-analytische Zusammenfassung in einem Modell mit zufälligen Effekten würde einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen ergeben. Das Odds Ratio betrüge 0,40 (95 %-KI 0,21; 0,75).

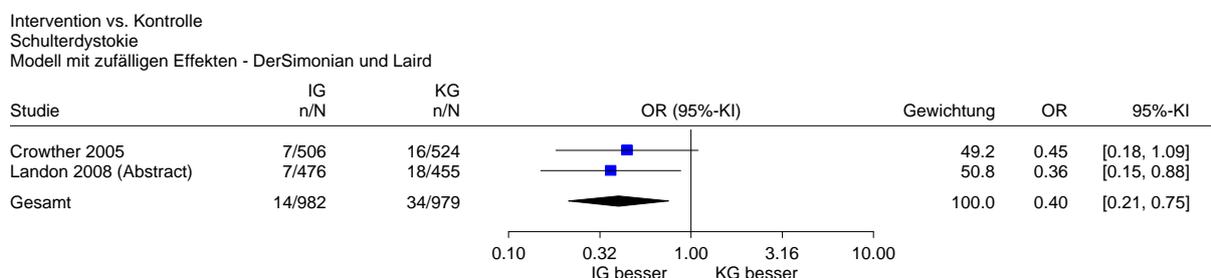


Abbildung 26: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse der Schulterdystokien

In Crowther 2005 wurden das Vorliegen und der Schweregrad einer Schulterdystokie vom bei der Geburt anwesenden Geburtshelfer anhand einer standardisierten Checkliste abgeschätzt und dokumentiert [61]. Sofern auch in Landon 2009 Maßnahmen ergriffen wurden, den Endpunkt zu objektivieren, würde die zusammenfassende Bewertung lauten:

Bei Einschluss von Landon 2009 läge ein Beleg für einen Nutzen vor.

Perinatale und neonatale Mortalität

Tabelle 89 enthält die von Landon 2009 berichteten Ergebnisse zu perinataler und neonataler Mortalität. Es wurden keine Todesfälle berichtet.

Tabelle 89: Landon 2009 – perinatale und neonatale Mortalität

perinatale und neonatale Mortalität (IG vs. KG)			
gesamt	neonataler Tod (bis 28. Tag nach Geburt)	Totgeburt	perinataler Tod (> 28. SSW bis 1. Woche nach Geburt)
0	k. A.	0	0

Diese Ergebnisse würden in die in Abbildung 4 gezeigte Meta-Analyse einfließen.

Da eine Studie ohne Ereignisse in beiden Gruppen zu keiner Veränderung des gepoolten Effektschätzers auf der Basis von Odds Ratios führt, wurde eine meta-analytische Zusammenfassung auf der Basis von Risikodifferenzen durchgeführt. Aus diesem Modell ergab sich jedoch eine hohe Heterogenität (Heterogenitätstest $p < 0,2$), so dass auch hier kein gepoolter Effektschätzer dargestellt wurde (Abbildung 27).

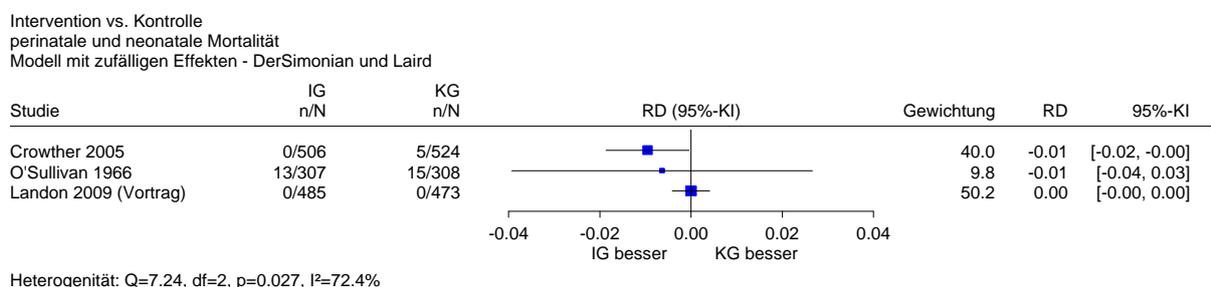


Abbildung 27: Studienpool A plus Landon 2009 – Forest-Plot perinatale und neonatale Mortalität

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen läge vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden läge vor.

Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)

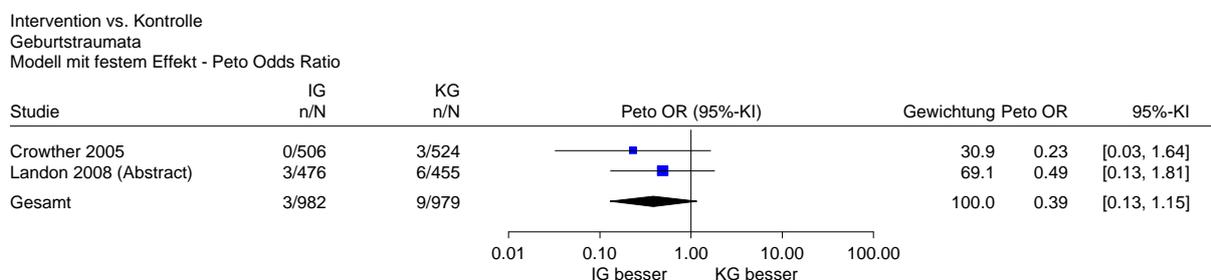
Tabelle 90 enthält die von Landon 2009 berichteten Ergebnisse zu Geburtstraumata.

Tabelle 90: Landon 2009 – Geburtstraumata

Geburtstraumata			
IG (%)	KG (%)	RR (95 %-KI)	p-Wert
3 / 476 (0,6)	6 / 455 (1,3)	0,48 (0,12; 1,90)	0,332

Diese Ergebnisse würden zusammen mit den Ergebnisse aus Crowther 2005 in eine neue Meta-Analyse einfließen. In Crowther 2005 trat in der Interventionsgruppe kein Ereignis auf, in der Kontrollgruppe waren es 3.

Eine meta-analytische Zusammenfassung in einem Modell mit Peto Odds Ratios würde keinen statistisch signifikanten Unterschied ergeben (Abbildung 28).



Heterogenität: $Q=0.39$, $df=1$, $p=0.533$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.71$, $p=0.088$

Abbildung 28: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse der Geburtstraumata

Zusammenfassende Bewertung:

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen läge vor.

Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden läge vor.

Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms) inkl. Aufnahme auf eine Intensivstation und Dauer des stationären Aufenthalts

Tabelle 91 enthält von Spong 2009 in einem Vortrag grafisch präsentierten Angaben zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Die genauen Definitionen sind bislang nicht bekannt. Die Autoren wurden um die Angabe konkreter Zahlen gebeten, eine Antwort traf nicht ein.

Tabelle 91: Landon 2009 – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (aus Abbildung geschätzt)

Glukoseinfusionen	Beatmung aufgrund Atemnotsyndrom	Aufnahme Intensivstation
IG: ~ 5,2 % KG: ~ 6,8 %; ns	IG: ~ 2 % KG: ~ 3 %; ns	IG: ~ 9 % KG: ~ 11,5 %; ns
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; ns: nicht statistisch signifikant		

Surrogatparameter

Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA / SGA

Tabelle 92 enthält die in Landon 2009 berichteten Angaben zum Geburtsgewicht und zu verwandten Parametern

Tabelle 92: Landon 2009 – Geburtsgewicht und verwandte Endpunkte

Gruppe	Angaben zum Geburtsgewicht			
	Geburtsgewicht g (SD)	LGA (≥ 90. Perzentile)	Makrosomie (≥ 4000 g)	SGA (≤ 10. Perzentile)
IG:	3302 (502)	34 / 477 (7,1 %)	28 / 477 (5,9 %)	36 / 477 ^a (7,5 %)
KG:	3408 (589); p < 0,001	66 / 454 (14,5 %) RR 0,49 (0,33; 0,73); p < 0,001	65 / 454 (14,3 %) RR 0,41 (0,27; 0,63); p < 0,001	29 / 454 ^a (6,4 %) RR k. A.; p > 0,4
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; ns: nicht statistisch signifikant; LGA: Large-for-gestational-age; SGA: Small-for-gestational-age a: N geschätzt				

Makrosomie: Diese Ergebnisse würden in die in Abbildung 6 gezeigte Meta-Analyse einfließen. Eine meta-analytische Zusammenfassung in einem Modell mit zufälligen Effekten würde weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen ergeben. Das Odds Ratio betrüge 0,38 (95 %-KI 0,30; 0,49).

Intervention vs. Kontrolle

Makrosomie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

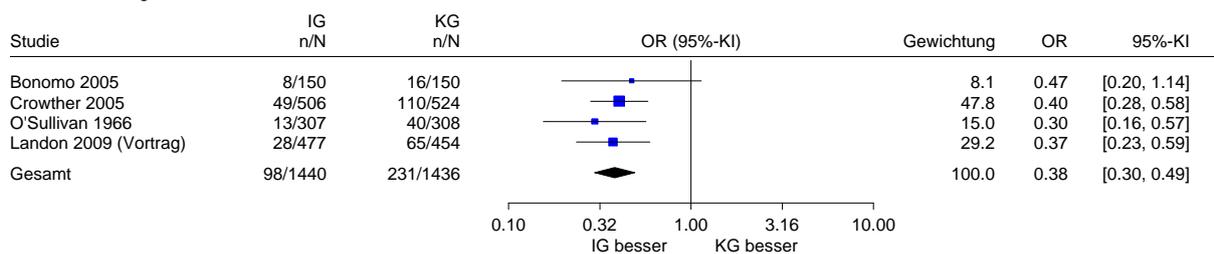


Abbildung 29: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse Makrosomie

LGA: Diese Ergebnisse würden in die in Abbildung 7 gezeigte Meta-Analyse einfließen. Eine meta-analytische Zusammenfassung in einem Modell mit zufälligen Effekten würde weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen ergeben. Das Odds Ratio betrüge 0,48 (95 %-KI 0,38; 0,62).

Intervention vs. Kontrolle

LGA

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

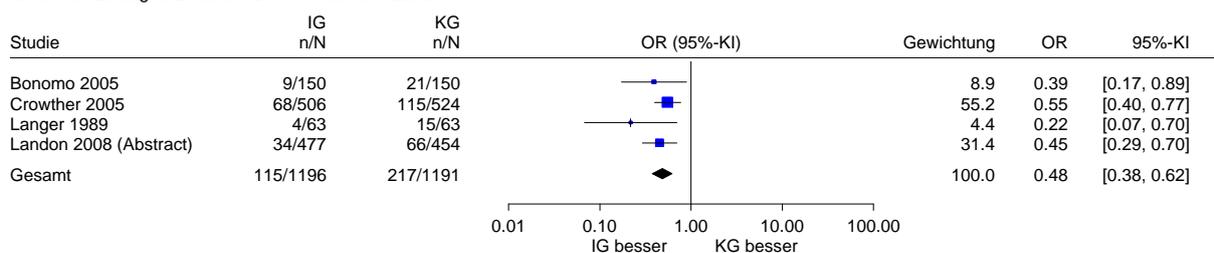


Abbildung 30: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age

SGA: Diese Ergebnisse würden in die in Abbildung 8 gezeigte Meta-Analyse einfließen. Eine meta-analytische Zusammenfassung in einem Modell mit zufälligen Effekten würde weiterhin keinen statistisch signifikanten Unterschied ergeben (Abbildung 31). Das Odds Ratio würde sich von 1,05 auf 1,10 (95 %-KI 0,80; 1,51) erhöhen.

Intervention vs. Kontrolle

SGA

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

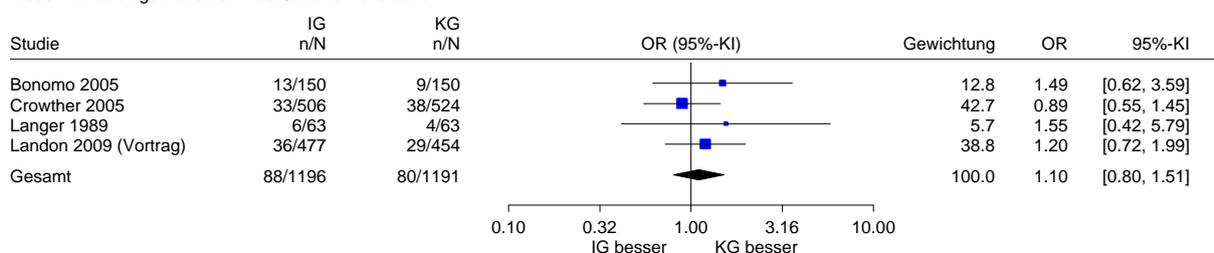


Abbildung 31: Studienpool A plus Landon 2009 – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age

Zusammenfassung der Änderungen, die sich aus dem Einschluss von Landon 2009 ergeben könnten:

Sofern die in diesem Abschnitt beschriebenen Voraussetzungen erfüllt werden, würde sich durch Einschluss von Landon 2009 ein Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Reduktion von Schulterdystokien ergeben. Auch zu anderen Endpunkten würde der Einschluss von Landon 2009 die Ergebnisse von Meta-Analysen eher zugunsten der Interventionsgruppen verschieben, allerdings würde für keinen Endpunkt statistische Signifikanz erreicht. Bei sehr seltenen Endpunkten wie Geburtstraumata könnte das ein Problem mangelnder statistischer Power sein.

Eine Ausnahme von dieser Tendenz ist der Surrogatparameter SGA. Auch hier bliebe die Meta-Analyse nach Einschluss von Landon 2009 nicht statistisch signifikant, das Odds Ratio änderte sich von 1,05 auf 1,10. Während in Crowther 2005 bei Schwangeren mit ausgeprägter Glukosetoleranzstörung eine numerische Reduktion des Anteils der als SGA klassifizierten Kinder berichtet wurde, berichtete Landon 2009 bei Schwangeren mit milder Glukosetoleranzstörung über eine numerische Erhöhung des Anteils der als SGA klassifizierten Kinder. Zur Interpretation ist eine Information nötig, wie viele Frauen in Landon 2009 mit Insulin behandelt wurden. Generell fügen sich die Zahlen in das Bild, dass bei mildem Gestationsdiabetes ein Risiko einer Übertherapie bestehen könnte (siehe Abschnitt „Würdigung der Stellungnahmen“).

Die Vermutung, dass eine GDM-spezifische Therapie zu einer Reduktion der perinatalen Mortalität führt, scheint durch Landon 2009 zumindest bei Frauen mit milderem GDM nicht bestätigt zu werden. Der Versuch einer meta-analytischen Zusammenfassung ergäbe einen deutlichen Hinweis auf Heterogenität. Die Ergebnisse aus Landon 2009 wären ein Argument, die in Crowther 2005 beobachtete Reduktion der perinatalen Mortalität als nicht repliziert und möglicherweise als Zufallsbefund zu bewerten. Hingegen würde die in Crowther 2005 gesehene numerische Reduktion von Schulterdystokien und Geburtsverletzungen durch Landon 2009 bestätigt.

In der Gesamtbewertung gäbe es für den Endpunkt Schulterdystokie einen Beleg, dass eine GDM-spezifische Therapie für Frauen mit Gestationsdiabetes einen Nutzen hat.

Da zu allen Komponenten des kombinierten Endpunkts aus Crowther 2005 dann Meta-Analysen möglich werden, würden die Unsicherheiten bei der Bewertung dieses kombinierten Endpunkts verringert.

Nach Einschluss von Landon 2009 ist absehbar, dass auch die Diskussion zur Ableitung einer Screeningstrategie zur Diagnose von GDM erweitert werden müsste. In Landon 2009 wurde, wie in Crowther 2005 und allen übrigen RCTs des Studienpools A, eine zweizeitige GCT / oGTT-Kombination zur Selektion der Schwangeren eingesetzt, allerdings wurden ein 3-h-100g-oGTT (statt eines 2-h-75-g-oGTT) und andere Grenzwerte als in Crowther 2005

verwendet. Eine ausführliche Diskussion von Landon 2009 in Hinblick auf Teilziel 4 „Übertragbarkeit“ ist jedoch ohne eine genauere Kenntnis der Basischarakteristika der Population und der Definitionen der Endpunkte nicht sinnvoll.

Eine grobe Abschätzung ist nur für den Surrogatparameter LGA möglich. Der Anteil der als LGA klassifizierten Kinder betrug in der Kontrollgruppe von Landon 2009 14,5 %; in HAPO 2008 lag die Häufigkeit bei 9,5 %. Ein Anteil in vergleichbarer Höhe wie in Landon 2009 wurde in HAPO 2008 bei Frauen ab Kategorie 4 der Nüchtern-BG (> 85 mg/dl) erreicht, in der sich kumuliert 23,7 % der HAPO-Population befanden. Der Anteil der als LGA klassifizierten Kinder lag kumuliert über die Kategorien 4 bis 7 bei 14,8 % (814 LGA-Kinder auf 5513 Geburten) (siehe Tabelle 53 auf Seite 158 und Tabelle 64 auf Seite 168). Nach diesem Vergleich wären die in Landon 2009 eingeschlossenen Frauen im oberen Viertel des Risikospektrums der HAPO-Population einzuordnen und würden eine sehr große Gruppe ausmachen.

Erstaunlich ist, dass trotz der unterschiedlichen Auswahlkriterien der beiden Studien der mittlere Nüchtern-BG der Kontrollgruppe in Landon 2009 mit 86,3 mg/dl (SD 5,7 mg/dl) fast exakt dem mittleren Nüchtern-BG der Kontrollgruppe in Crowther 2005 entspricht (86,5 mg/dl; SD 10,8 mg/dl). Trotzdem unterscheidet sich der LGA-Anteil zwischen den Studien erheblich: 14,5 % vs. 22 %. Das scheint den bereits aus dem Vergleich von Crowther 2005 mit HAPO 2008 gezogenen Schluss zu bestätigen, dass die prognostische Bedeutung der BG-Werte je nach weiteren Charakteristika sehr unterschiedlich ausfallen kann.

Zusammenfassend würde sich bei Einschluss von Landon 2009 die Sicherheit der Aussagen zum Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie erhöhen. Es läge für Studienpool A ein Beleg für den Nutzen einer Gestationsdiabetes-spezifischen Therapie vor hinsichtlich einer Reduktion von Schulterdystokien.

Schriftliche Anhörung zum Vorbericht

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht gingen insgesamt 6 Stellungnahmen ein, die den formalen Anforderungen entsprachen (siehe separates Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“). Die Repräsentanten dieser Stellungnahmen wurden zu einer mündlichen wissenschaftlichen Erörterung unklarer Aspekte ihrer Stellungnahmen eingeladen. 6 Teilnehmer folgten der Einladung; bei der Erörterung waren 5 der 6 Stellungnahmen durch Repräsentanten vertreten.

Die wesentlichen Diskussionspunkte aus den Stellungnahmen sowie aus der mündlichen Erörterung werden im Folgenden erläutert. Aus keinem der Diskussionspunkte ergab sich die Notwendigkeit für eine grundsätzliche, das heißt insbesondere das Fazit beeinflussende Änderung der Schlussfolgerungen.

Prävalenz der Diagnose Gestationsdiabetes

In einer Stellungnahme wurde die Frage aufgeworfen, ob die aus einer Studie stammende Angabe einer Prävalenz der Diagnose GDM mit 8 % als richtig zu bewerten ist. Die Prävalenz des GDM hängt zum einen von Charakteristika der Population ab (z. B. Alter, BMI), zum anderen aber auch von der Art des Screenings bzw. den Grenzwerten des diagnostischen Tests. Je niedriger z. B. die diagnostische BG-Grenze in einem oGTT definiert ist, desto mehr Frauen werden mit GDM diagnostiziert werden. Da in der konkret angesprochenen Studie von Bühling et al. [26] ein gegenüber den Vorschlägen anderer Organisationen unterschiedliches Vorgehen im Screening und unterschiedliche diagnostische Kriterien im oGTT gewählt wurden, können die Ergebnisse der Studie zwar richtig sein, aber dennoch ein im Vergleich zu anderen Studien sehr unterschiedliches Bild der Prävalenz des GDM liefern.

Ausgeschlossene Studien

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass es bei einigen Studien zu Teilziel 2 „Therapie“ nur schwer nachzuvollziehen sei, warum sie den Einschlusskriterien nicht genügten. Es falle auf, dass beispielsweise randomisierte Interventionsstudien, die neuere differenzierte Entwicklungen in der Therapie untersuchten (Kjos 2001 [134], Schaefer-Graf 2004 [135], Bonomo 2005 [59]), ausgeschlossen worden seien. Es wurde die Auffassung vertreten, dass die Bewertung solcher Studien auch im Auftrag des GBA formuliert worden sei.

Der Auftrag des GBA war die Erstellung einer Bewertung des Nutzens eines Screenings. Dazu wurde im Teilziel 2 „Therapie“ eine Bewertung des Nutzens von Therapien vorgenommen. Ein Nachweis eines Nutzens in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte ist aber nur auf Basis von Studien zu erwarten, die – wie im Berichtsplan formuliert – auf einen Vergleich einer GDM-spezifischen Therapie mit dem Fehlen einer solchen Therapie oder mit einer weniger intensiven GDM-spezifischen Therapie angelegt sind. Studien, in denen kein Intensitätsunterschied intendiert ist, entsprechen eher Äquivalenzfragestellungen, die im Hinblick auf die zugrunde gelegte Fragestellung keine Auskunft geben über einen (Zusatz-) Nutzen einer (intensiveren) GDM-spezifischen Therapie.

Deshalb wurde als Bedingung für den Einschluss von Studien definiert, dass ein Intensitätsunterschied der Behandlungen intendiert sein musste. Das war bei 2 der 3 in den Stellungnahmen angesprochenen Studien nicht der Fall.

Die in den Stellungnahmen angesprochene Studie Bonomo 2005 [59] war bereits im Vorbericht (Teilziel 2, Studienpool A) als Studie mit Intensitätsunterschied eingeschlossen.

Bei der in den Stellungnahmen angesprochenen Studie Kjos 2001 [134] kann nicht beurteilt werden, ob zwischen den beiden Interventionen ein Intensitätsunterschied intendiert war bzw. welche der beiden Interventionen die intensivere war. Die Publikation enthält keine Beschreibung der Studienhypothese. Eine Fallzahlplanung für den Surrogatparameter Geburtsgewicht ist zwar beschrieben, sie enthält jedoch keine Aussage über eine vermutete Richtung eines Effekts und basiert explizit auf einer zweiseitigen Fragestellung.

Bei Kjos 2001 [134] handelt es sich um einen randomisierten Vergleich bei Schwangeren mit GDM und Nüchtern-BG zwischen 105 und 120 mg/dl ($n = 98$). Die Studie fand in Los Angeles, USA statt. Eine Kontrollgruppe erhielt eine Therapie mit genereller Insulingabe, die Interventionsgruppe erhielt eine Therapie mit Insulinindikation auf Basis der fetalen Abdominalzirkumferenz mittels Ultraschall, jeweils zusätzlich zu einer Diät und zu körperlicher Aktivität. So erhielten zwar die Frauen der KG alle eine Insulintherapie, während die Frauen der IG Insulin erst erhielten bei einer fetalen abdominalen Zirkumferenz über der 70. Perzentile, einem NüBG-Wert bei einer Visite ≥ 120 mg/dl oder bei einem Anteil von mehr als 50 % fehlender BG-Selbstmessungen. Jedoch waren die Zielwerte für Dosisanpassungen dann (präprandial ≤ 90 mg/dl, 2h-postprandial ≤ 120 mg/dl) für Frauen der KG höher (weniger streng) als für Frauen in der IG (präprandial ≤ 80 mg/dl, 2h-postprandial ≤ 110 mg/dl). Frauen in der Kontrollgruppe waren häufiger adipös als in der Interventionsgruppe (KG: 61 %; IG 50 %), die Verteilung also möglicherweise verzerrt. Die Studie ergab für keinen Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen; das galt auch für die Surrogatparameter LGA und SGA (LGA: IG: 8,3 %; KG: 6,3 %; $p > 0,05$; SGA: IG: 0; KG: 6,3 %; $p > 0,05$). Also auch gemessen an den Ergebnissen ließ sich kein Intensitätsunterschied feststellen. Insgesamt hatten 100 % Frauen der KG und 63 % der Frauen in der IG eine Insulintherapie erhalten. Daraus leitet sich ab, dass einerseits einem Drittel der Frauen eine Insulintherapie erspart blieb, andererseits sollten zwei Drittel der Frauen strengere Stoffwechselkriterien einhalten.

In der in den Stellungnahmen angesprochenen Studie Schäfer-Graf 2004 [135] war intendiert, dass Schwangere der IG eine Insulintherapie erhalten sollten, wenn die fetale Abdominalzirkumferenz die 75. Perzentile überschritt. Frauen der KG sollten hingegen eine Insulintherapie erhalten, wenn es definierte Überschreitungen von Grenzwerten bei der BG-Selbstmessung gab. Auch hier wurden dann für die Dosisanpassung in der IG strengere Grenzwerte (präprandial < 80 mg/dl und 2h- postprandial < 110 mg/dl) angesetzt als in der KG (präprandial < 90 mg/dl und 2h-postprandial < 120 mg/dl). Aufgrund der Studienplanung ist nicht zu erkennen, welche Strategie als die intensivere anzusehen ist. Die Studienhypothese ist nicht beschrieben. Eine Fallzahlplanung für den Surrogatparameter

Geburtsgewicht ist zwar beschrieben, sie enthält jedoch keine Aussage über eine vermutete Richtung eines Effekts und basiert explizit auf einer zweiseitigen Fragestellung. In der KG erfüllten 30,0 % der Schwangeren die Kriterien für eine Insulinbehandlung, in der IG waren es 40,4 %. Trotz der häufigeren und auf niedrigere Grenzwerte zielenden Insulinbehandlung in der IG gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in Endpunkten wie Kaiserschnitt (IG: 18,2 %; KG: 19,0 %, $p = 0,5$), intravenöse Glukoseinfusion bei kindlicher Hypoglykämie (IG: 9,1 %; KG: 11,0 %, $p = 0,4$) und Aufnahme auf eine Intensivstation (IG: 14,1 %; KG: 15,0 %, $p = 0,5$). Auch die LGA- und SGA-Raten waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich (LGA: IG: 12,1 %; KG: 10,0 %, $p = 0,4$; SGA: IG: 12,1 %; KG: 13,0 %, $p = 0,5$). Auf der Basis dieser Daten lässt sich keine der Therapiestrategien als intensiver oder auch als überlegen beurteilen.

Kjos und Schäfer-Graf [136] haben 2007 in einer Übersicht neben den oben angesprochenen beiden Studien [134,135] noch 2 weitere Studien dieser Art zusammengefasst [80,137]. Bei Buchanan et al. 1994 [80] handelt es sich um eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie mit alternierender Zuteilung, die im Abschnitt 5.2.3.6.1 näher beschrieben ist. Schwangere mit GDM kamen für den experimentellen Teil der Studie infrage, wenn der fetale Abdominalumfang die 75. Perzentile überstieg. Frauen, deren Kinder einen fetalen Abdominalumfang $< 75.$ Perzentile aufwiesen, wurden lediglich beobachtet.

Im experimentellen Teil der Studien wurde dann eine Diät- und Insulintherapie plus geburtshilfliches Management durch „high-risk obstetrical service“ mit einer alleinigen Diättherapie plus geburtshilfliches Management durch „routine obstetrical service“ verglichen. Für den (ebenfalls) nicht-randomisierten Vergleich der Gruppen fetaler Abdominalumfang $\geq 75.$ vs. fetaler Abdominalumfang $< 75.$ Perzentile sind nur Alter, BMI, Gestationsalter und eine „oGTT-Summe“ als Basischarakteristika berichtet und keine Vorkehrungen gegen Verzerrungen erkennbar, sodass dieser Vergleich nicht die Einschlusskriterien dieses Berichtes erfüllt.

Bei Bonomo 2004 [137] wurden Schwangere mit GDM durch eine zweistufige Selektion (GCT / oGTT-Kombination) identifiziert und dann auf 2 Strategien randomisiert. Alle Frauen erhielten eine Diät. Bei den Frauen der IG ($n = 160$) begann die Insulinbehandlung bei Nichterreichen folgender BG-Zielwerte: Wenn der fetale Abdominalumfang gleich oder größer als die 75. Perzentile war, sollten nüchtern 80 mg/dl bzw. 2h-postprandial 100 mg/dl erreicht werden, wenn der fetale Abdominalumfang unterhalb der 75. Perzentile lag, sollten nüchtern 100 mg/dl bzw. 2h-postprandial 140 mg/dl erreicht werden. Ultraschalluntersuchungen fanden alle 2 Wochen statt. Bei den Schwangeren der KG ($n = 80$) begann die Insulinbehandlung, wenn die BG-Zielwerte nüchtern 90 mg/dl bzw. 2h-postprandial 120 mg/dl nicht erreicht wurden. Ultraschalluntersuchungen fanden in der 34. und 38. SSW statt. Wegen der Kombination unterschiedlicher Grenzwerte war auch hier keine Festlegung möglich, für welche der beiden Gruppen eine intensivere Behandlung intendiert war. Die Studienhypothese ist nicht beschrieben. Eine Fallzahlplanung für den Endpunkt „Appropriate-for-gestational-age (zwischen dem 10. und dem 90. Perzentil des Geburtsgewichts für das

Gestationsalter) ist zwar beschrieben, sie enthält jedoch keine Aussage über eine vermutete Richtung eines Effekts und basiert explizit auf einer zweiseitigen Fragestellung. Insgesamt führt die Strategie in der IG zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Insulinbehandlungen (IG: 30,5 %; KG: 16,7 %; $p = 0,024$). Für patientenrelevante Endpunkte wurden keine statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnisse berichtet. Der Anteil der als LGA klassifizierten Kinder lag in der IG statistisch signifikant niedriger (IG: 7,9 %; KG: 17,9 %; $p < 0,05$). Das ist angesichts der deutlich häufigeren Insulinbehandlung zu erwarten. Der Anteil der als SGA klassifizierten Kinder unterschied sich nicht statistisch signifikant (IG: 6 %; KG: 10,3 %; $p = n. s.$).

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Studien kein klares Bild zur Empfehlung einer Therapie ableiten. Die Intention der Studien war es, Schwangere mit GDM zu differenzieren in Untergruppen, bei denen eine weniger intensive Therapie ohne Insulin genügt. Bei Schwangeren mit moderat ausgeprägtem Gestationsdiabetes führte die Bestimmung des fetalen Abdominalumfangs über der 75. Perzentile nach Schäfer-Graf 2004 und Bonomo 2004 dazu, dass etwa 10 bis 14 % mehr Schwangere mit Insulin behandelt wurden und gleichzeitig strengere BG-Zielwerte beachten sollten, ohne dass sich eine der Strategien im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte als überlegen gezeigt hätte. Die berichteten Effekte auf SGA und LGA sind uneinheitlich und lassen keine Schlussfolgerung auf die Überlegenheit einer der Strategien zu.

Schäden durch Therapie eines Gestationsdiabetes

Zwei Stellungnahmen enthielten den Hinweis, dass negative Folgen einer gut gemeinten Übertherapie zu berücksichtigen seien. Eine Stellungnahme beschrieb, dass in seltenen Einzelfällen eine fehlerhafte Therapie die werdende Mutter das Leben gekostet habe. Als sentinel events tauchten diese Fälle in Studien kaum auf; sie sollten aber nicht übersehen werden, weil sie u. a. die Begründung für eine aufwendige strikte Therapiekontrolle seien. Allerdings blieb die Stellungnahme Belege für solche Fälle schuldig, auch eine Nachfrage bei den Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung brachte keine Klärung. Wenn solche Fälle bei der Behandlung von Gestationsdiabetes auftreten würden, müssten sie bei der Gegenüberstellung von Nutzen und Risiken der Therapie berücksichtigt werden. In den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Therapiestudien wurde jedoch nicht über mütterliche Todesfälle berichtet.

Schäden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes

Eine Stellungnahme unterstützte das methodische Vorgehen der Ergebnisanalyse in diesem Bericht und beschrieb, dass sich das Ergebnis mit der Auffassung der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin decke. In der wissenschaftlichen Erörterung wurde dann diskutiert, auf welcher Basis diese Auffassung entstanden sei. Einer der potenziellen Schäden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes ist, dass ein negatives Testergebnis eines oGTT als Entwarnung missverstanden werden könnte, dass im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nicht mehr mit Komplikationen zu rechnen sei, die mit GDM

assoziiert sind. Dann würde eine falsche Sicherheit potenziell dazu führen, dass andere Warnzeichen nicht ernst genommen werden und indizierte Behandlungen unterbleiben. Von den Stellungnehmenden wurde darauf verwiesen, dass unabhängig vom Ergebnis eines Screeningtests auf GDM bei jeder Schwangeren der Verlauf der Schwangerschaft weiter beobachtet werde, auch durch Ultraschalluntersuchungen. Eine sich entwickelnde Makrosomie könne auch so entdeckt werden. Auch die Präeklampsie-Hypertonie und vorzeitige Wehen würden durch andere obligatorische Untersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge erfasst.

Diese Argumentation wurde jedoch nicht durch Daten belegt und sollte deshalb überprüft werden (siehe Abschnitt „Forschungsbedarf“). Sollten die in Deutschland stattfindenden Untersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge zuverlässig in der Lage sein, Risiken für Komplikationen so früh zu erkennen, dass noch wirksam interveniert werden kann, würde das auch den Nutzen vermindern, der durch ein Screening auf Gestationsdiabetes erwartet werden könnte.

Zielgrößen: Surrogatparameter Makrosomie und fetaler Hyperinsulinismus

Eine Stellungnahme merkte an, dass bei stärkerer Berücksichtigung von z. B. Makrosomie und fetalem Hyperinsulinismus – 2 Kategorien, die beide eindeutig sowohl mit schweren akuten als auch langfristigen Folgen eines Gestationsdiabetes assoziiert seien – die Ergebnisse des Vorberichts vermutlich eindeutiger gewesen wären. Eben wegen der genannten Assoziationen handelt es sich bei Makrosomie und fetalem Hyperinsulinismus nicht um patientenrelevante Endpunkte, sondern um Surrogatparameter.

Im Rahmen dieses Berichts wurde geprüft, ob es sich bei Makrosomie um ein valides Surrogat handelt. Die Validität konnte nicht belegt werden.

Zielgrößen: Surrogatparameter SGA

Eine Stellungnahme befürchtete, dass im Vorbericht relevante Studien ausgeschlossen worden seien, die Aussagen z. B. hinsichtlich des Surrogatparameters SGA enthielten. Möglicherweise führe dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse, weil bei der Beurteilung von Studien aus Studienpool B nicht über SGA berichtet werde.

Diese Befürchtung beruht auf einer missverständlichen Formulierung der Methoden in Abschnitt 4.1.4 des Vorberichts, die in erster Linie auf den Aspekt Makrosomie fokussiert war. Allerdings wurden für diesen Bericht keine Studie ausgeschlossen, die den Einschlusskriterien genügt hätten, aber nur zu SGA Ergebnisse berichteten. Vielmehr wurden für diesen Bericht aus den eingeschlossenen Studien alle Angaben zu Geburtsgewicht und verwandten Parametern extrahiert und auch dargestellt (siehe S. 67 und S. 129). In Abschnitt 4.1.4 wurde dieser Sachverhalt klargestellt.

Eine Erhöhung des Anteils der Kinder SGA wäre als ein Potenzial für Schaden zu bewerten.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung wurde auf die Arbeit Kessel 2007 [138] verwiesen. Die Gruppe berichtete über eine retrospektive Auswertung der Daten von 152

Schwangerschaften mit der Diagnose GDM des Entbindungszeitraum Oktober 1999 bis Februar 2004 in ihrer Klinik. Auffällig ist eine hohe SGA-Rate, die insgesamt 20 % erreichte. In der Gruppe der Frauen mit einem BMI > 30 kg/m² (n = 44) lag der Anteil sogar bei 28 %.

Da die Arbeit keine nicht behandelte Kontrollgruppe eingeschlossen hat, bleibt unklar, in wieweit die SGA-Häufigkeit durch die eingesetzten Therapien bedingt war.

Auffällig ist jedoch, dass Kessel et al. unübliche Kriterien zur Festlegung der Diagnose GDM verwendet haben. Die Diagnose wurde bereits gestellt, wenn der 1-h-Wert eines 75-g-oGTT über 160 mg/dl im kapillären Vollblut lag. Die Empfehlungen der deutschen Leitlinie und der ADA [2,36] setzen beispielsweise einen 1-h-Wert von 180 mg/dl als Grenzwert. Zudem soll laut diesen Leitlinien die Diagnose erst gestellt werden, wenn 2 Werte (nüchtern oder 2 Stunden) überschritten sind. Die von Kessel et al. verwendete GDM-Definition alleine auf Basis eines relativ niedrigen 1-h-Wertes lässt also erwarten, dass auch Frauen mit sehr milden Glukosetoleranzstörungen als GDM diagnostiziert wurden und eine Therapie erhielten, die zumindest aus einer kalorienbegrenzten Diät bestand.

Diesen Frauen mit vermutlich oft ohnehin mildem Gestationsdiabetes wurden dann jedoch relativ strenge Zielwerte für eine blutzuckersenkende Therapie vorgegeben (nüchtern < 90 mg/dl, 1h-postprandial < 120 mg/dl und eine mittlere BG von 90 bis 95 mg/dl). Die deutsche Leitlinie empfiehlt hingegen als 1-h-Zielwert ≤ 140 mg/dl. Auch bei unauffälligen BG-Werten haben Kessel et al. Frauen, deren Kinder einen fetalen Abdominalumfang > 75. Perzentile aufwiesen, eine Insulintherapie empfohlen. Diese Festlegungen könnten dazu geführt haben, dass relativ viele Schwangere Insulin eingesetzt haben. Der Anteil wurde nicht berichtet.

Kessel et al. selbst halten die Vermutung für nicht plausibel, dass eine strenge Stoffwechseleinstellung unterhalb der Normwerte für die hohe Zahl von als SGA klassifizierten Kindern relevant war. Sie sehen ihre Daten aber dennoch als Anlass, einer möglichen Übertherapie mehr Beachtung zu schenken.

Die Ergebnisse sind in der Tat eine Warnung, dass eine Festlegung, schon milde Glukosetoleranzstörungen als GDM zu definieren und die Schwangeren dann mit strengen Zielwerten zu behandeln, ein Schadenspotenzial haben könnte.

Zielgrößen: langfristige Therapieziele

Eine Stellungnahme regte an, auf langfristige Therapieziele hinzuweisen, die auf Auswirkungen einer vermuteten intrauterinen Prägung im Sinne epigenetischer Effekte mit Auswirkungen auf das gesamte Leben des noch Ungeborenen beruhen können. Langfristige Ergebnisse wie Diabetes mellitus der Mutter oder späteres Übergewicht des Kindes waren als Zielgrößen dieses Berichts definiert, es wurden in den eingeschlossenen Studien aber keine Daten zu diesen Zielgrößen berichtet.

In der wissenschaftlichen Erörterung des Vorberichts wurde auf die epidemiologische Studie Schäfer-Graf 2005 verwiesen, die den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und späterem Übergewicht bei Kindern von Müttern mit der Diagnose GDM untersucht hat [139].

Dabei handelt es sich um eine Nachuntersuchung von Kindern, die zwischen 1995 und 2000 in einer Berliner Klinik geboren wurden. Von den 771 infrage kommenden Kindern wurden 324 zwischen Mai 2003 und Januar 2004 nachuntersucht (42 %). Die Studie kommt zur Schlussfolgerung, dass der BMI der Kinder zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant über dem einer normalen Population lag. Neben dem BMI des Kindes bei Geburt wurden auch der aktuelle BMI der Mutter und des Vaters als unabhängige Einflussfaktoren identifiziert.

Diese Studie erfüllt jedoch nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. In Teilziel 2 „Therapie“ kann sie nicht eingeschlossen werden, weil es keine parallele Kontrollgruppe gab. In Teilziel 3 „Zusammenhang“ kann sie nicht eingeschlossen werden, weil die Mütter und ihre Betreuer nicht für die Diagnose GDM verblindet waren. Die Studie beschreibt deshalb nicht den „natürlichen“ Verlauf der Entwicklung von Kindern, deren Mutter GDM aufwies, sondern den Verlauf bei Kindern, deren Mütter aufgrund der Diagnose GDM eine Therapie erhalten hatten.

Die Autoren berichteten, dass sich vorgeburtliche mütterliche und kindliche Daten der 324 nachuntersuchten Kinder nicht von denen der 447 Kinder unterschieden, die nicht aufzufinden waren oder die Nachuntersuchungen verweigerten. Es bleibt bei einer Nichterfassung von 58 % aber unklar, ob es zu einer Verzerrung gekommen ist.

Zielgrößen: Einleitung der Geburt

Eine Stellungnahme bemängelte, dass die im Laufe der Erarbeitung vollzogene Änderung der Bewertung des Aspekts „Einleitung der Geburt“ als Teil der Intervention nicht nachvollziehbar sei.

Diese Änderung war nötig, weil während der Erarbeitung des Vorberichts erkannt wurde, dass die Einleitung der Geburt als Teil der Behandlung zu definieren ist. So enthält die deutsche Leitlinie von 2001 die Empfehlung, dass bei Frauen mit GDM, die Insulin einsetzen, „eine Überschreitung des errechneten Geburtstermins [...] möglichst zu vermeiden“ sei [2], internationale Leitlinien geben seit Jahren ähnliche Empfehlungen [140]. In Studien wie Crowther 2005, in denen nur eine der beiden Gruppen für die Diagnose verblindet war, führen solche Empfehlungen zu einer grundsätzlich unterschiedlichen geburtshilflichen Betreuung, die nicht vom Zustand der Mutter oder des Kindes abhing. Aus diesem Grund wurde die Einleitung der Geburt nicht mehr als geeigneter patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Dennoch ist ein erhöhter Anteil der Einleitung der Geburt ein möglicherweise unerwünschter, aber dann immanenter Bestandteil der Therapie.

Zielgrößen: kombinierter Endpunkt

Eine Stellungnahme sah die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts aus Crowther 2005 im Bericht nicht ausreichend berücksichtigt. Schon im Vorbericht wurden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt jedoch als Hinweis auf einen Nutzen eingeschätzt und hatten maßgebliche Auswirkung auf das Fazit.

Eine weitere Stellungnahme stellte die im Vorbericht vollzogene Bewertung der Schwere der Komponenten des kombinierten Endpunkts infrage. Die Bewertung der Schwere der Komponenten kindliche Mortalität, Geburtstraumata und Schulterdystokie beruhte im Wesentlichen auf der in der Literatur unumstrittenen Einschätzung, dass eine Schulterdystokie in den meisten Fällen ohne bleibende physische Folgen für Mutter und Kind überwunden wird [16,74]. Schulterdystokie ist ein Risiko für eine Verletzung, während Geburtstraumata tatsächlich stattgefundene Verletzungen sind. Da der kombinierte Endpunkt als valide bewertet wurde, hätte zudem eine andere Einschätzung der Schwere der Endpunkte keine Auswirkungen auf die Schlussfolgerungen des Berichts.

Ausstehende Studien

Eine Stellungnahme wies auf eine weitere Interventionsstudie hin, die Ende Januar 2009 bei der Tagung der Society for Maternal-fetal Medicine (SMFM) in San Diego von Mark Landon vorgestellt wurde. Die Studie liege zur Zeit nur in Abstractform vor [131], solle aber wegen der Relevanz ausnahmsweise im Abschlussbericht vor der Vollpublikation berücksichtigt werden. Ein Einschluss der Studie auf Basis des Abstracts und mündlicher Präsentationen ist nach den Methoden des Instituts jedoch nicht möglich. Die Begründung liegt darin, dass sich oft die in Abstracts enthaltenen und dann in Vollpublikationen berichteten Daten deutlich unterscheiden. Zudem ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie erst auf Basis der Vollpublikation möglich.

Wegen der potenziellen Bedeutung der Studie wurden die Ergebnisse im vorliegenden Bericht ab Seite 216 beschrieben und als Szenario in Beziehung zu den Ergebnissen des Berichts gesetzt

Übertragbarkeit

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass die Aussage des Vorberichts, die Ergebnisse aus Crowther 2005 und HAPO 2008 seien nicht übertragbar, in dieser Ausschließlichkeit nicht nachzuvollziehen sei und im Abschlussbericht zumindest relativiert werden sollte. Als Argument für eine mögliche Vergleichbarkeit wurde angeführt, dass auch in Crowther 2005 die mittlere Nüchtern-BG relativ niedrig lag. Allerdings legte der Vorbericht ja gerade dar, dass die Schwangeren in Crowther 2005 trotz relativ niedriger Nüchtern-BG deutlich höhere Risiken (für LGA) aufwiesen als Frauen in HAPO 2008 mit ähnlicher Nüchtern-BG. Gleiche BG scheinen also offenbar eine unterschiedliche prognostische Bedeutung zu haben.

Screeningstrategien: zweistufiges Screening – Risikofaktoren / oGTT

Eine Stellungnahme enthielt den Vorschlag, zu klären, wie viele „schwerwiegende therapiepflichtige Schwangere mit Gestationsdiabetes“ keine adäquate Therapie erhielten, wenn statt eines Screenings gezielte Abklärungen auf Basis eines Katalogs an anamnестischen und Befundrisiken wie in anderen Ländern stattfinden. Der Katalog enthielt die Faktoren Übergewicht ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$), Diabetes der Eltern oder Geschwister, Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft, vorangegangene Geburt eines makrosomen Kindes, schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangegangenen Schwangerschaft, frühere

Totgeburt oder wiederholte Spontanaborte, polyzystisches Ovarialsyndrom, Zustand nach Sterilitätsbehandlung, Glukosurie, Thoraxumfang > 70.-Perzentile bei einer Ultraschalluntersuchung in der 30. SSW und Polyhydramnion. Im Rahmen der Recherche zu diesem Bericht wurden keine Studien gefunden, die ein Screening auf der Basis eines solchen Katalogs von Befunden mit einem Screening auf der Basis eines oGTT verglichen haben. Die Frage könnte jedoch zum Beispiel durch nationale Studien beantwortet werden, in denen bei allen Schwangeren sowohl diese Faktoren erhoben würden, als auch ein oGTT stattfände (siehe Abschnitt Forschungsbedarf).

Screeningstrategien: einstufiges Screening nach Grenzwerten abgeleitet aus HAPO 2008

Eine weitere Stellungnahme leitete aus den Ergebnissen von HAPO 2008 ab, dass ein standardisierter 75-g-oGTT für alle Schwangeren in der 24. bis 32. Schwangerschaftswoche mit qualitätsgesicherter Bestimmung der venösen Plasmaglukose nüchtern sowie nach 1 und 2 Stunden ein geeignetes Reihenuntersuchungsinstrument sei, um einzzeitig diejenigen Schwangeren zu identifizieren, bei denen ein erhöhtes Risiko für maternale oder kindliche Komplikationen bestehe.

Zwei aus HAPO 2008 abgeleitete Modellrechnungen für eine Definition von GDM zeigen, welche weitreichenden Entscheidungen die internationale Fachwelt auf diese Daten stützen will. Diese Vorschläge wurden auf dem „5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy“ Ende März 2009 in Sorrent, Italien als Vortrag präsentiert [141]. Die Definition in Modellrechnung 1 soll in einem Konsensusverfahren weltweit zur Festlegung von GDM verwendet werden.

Der Vergleich der Auswirkungen der beiden Modellrechnungen zeigt, dass schon kleine Änderungen der Grenzwerte erhebliche epidemiologische Konsequenzen haben. Die Modelle beinhalten, dass die Diagnose GDM gestellt wird, wenn eine Schwangere nur zu einem Messzeitpunkt einen Wert überschreitet.

Tabelle 93 zeigt die Grenzwerte auf denen Modellrechnung 1 basiert. Bei einer Nüchtern-BG von 92 mg/dl in der 24. bis 28. SSW (venöses Plasma) würden 8,3 % der HAPO-Population die Diagnose GDM erhalten. Über diesem Wert oder einem 1-h-Wert von 180 mg/dl lagen 13,9 % der HAPO-Population. Über einem dieser beiden Werte oder einem 2-h-Wert von 153 mg/dl lagen 16,0 %. Das heißt, dass bei Vorschlag 1 und der Festlegung, dass nur ein Wert überschritten sein muss, etwa jede 6. Schwangere der HAPO-Population eine Diagnose GDM erhalten würde. Bei 604 der 3726 Frauen (16,2 %) war das Kind als LGA klassifiziert. Auf diese Weise würden etwa 27 % aller in HAPO 2008 als LGA klassifizierten Kinder erfasst.

Tabelle 93: HAPO 2008 – Modellrechnung 1 für Grenzwerte eines Screenings auf Gestationsdiabetes

Messzeitpunkt	Grenzwerte (mg/dl)	Zahl der Frauen „GDM“ kumuliert (%)	Zahl der Kinder „LGA“ kumuliert (%)
Nüchtern	92	1925 (8,3)	376 (16,9)
1-h	180	3238 (13,9)	535 (24,1)
2-h	153	3726 (16,0)	604 (27,2)
Gesamtzahl		23316	2221

Zusammenfassend hätte Vorschlag 1 übertragen auf eine Population von 1000 Schwangeren folgende Konsequenzen (siehe auch Tabelle 95):

- Ca. 160 Frauen würden die Diagnose GDM erhalten (16 %) und therapiert.
- Ca. 26 dieser 160 Frauen würden ohne Therapie ein Kind LGA gebären (16,2 %).
- Wenn man das Ergebnis der Meta-Analyse (siehe Abbildung 7: Studienpool A – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age) als Maßstab nimmt, würden nach Therapie ca. 12 dieser 26 Kinder nicht LGA geboren werden.

Laut HAPO 2008 war die Gesamtprävalenz von LGA 95 pro 1000 Schwangere (9,5 %). Von den 840 Frauen, die nach Vorschlag 1 keine Diagnose GDM erhalten, würden demnach 69 ein Kind LGA gebären (95 minus 26). Etwa 73 % der in HAPO 2008 als LGA klassifizierten Kinder würden durch ein solches Screening nicht erfasst.

Bezogen auf LGA hätte diese Strategie also eine Sensitivität von 27 % (26 / 95) und eine Spezifität von 85 % (771 / 905).

Tabelle 94: HAPO 2008 – Vierfeldertafel GDM-Diagnose / LGA zu Vorschlag 1

GDM-Diagnose	LGA		Summe
	ja	nein	
ja	26	134	160
nein	69	771	840
Summe	95	905	1000

Tabelle 95 zeigt die Grenzwerte, auf denen Modellrechnung 2 beruht. Bei einer Nüchtern-BG von 95 mg/dl würden 3,8 % der HAPO-Population die Diagnose GDM erhalten. Über diesem Wert oder einem 1-h-Wert von 191 mg/dl lagen 7,4 % der HAPO-Population. Über einem dieser beiden Werte oder einem 2-h-Wert von 162 mg/dl lagen 8,8 %. Das heißt, dass bei Vorschlag 2 und der Festlegung, dass nur ein Wert überschritten sein muss, etwa jede 11.

Schwangere der HAPO-Population eine Diagnose GDM erhalten würde. Bei 362 der 2051 Frauen (17,6 %) war das Kind large-for-gestational-age. Auf diese Weise würden etwa 16 % der Kinder mit LGA erfasst.

Vorschlag 1 erzeugt mit 16,0 % eine fast doppelt so hohe GDM-Prävalenz wie Vorschlag 2 (8,8 %). Bereits die Anhebung des Grenzwertes der Nüchtern-BG von 92 auf 95 mg/dl würde die Prävalenz von 8,3 % auf 3,8 % mehr als halbieren.

Im vorliegenden Bericht wurde abgeschätzt, dass die in Crowther 2005 verwendete Selektion eher einer GDM-Prävalenz von 3 bis 4 % entspricht. Diese Prävalenz würden beide Vorschläge um das 2- bis 4-Fache übertreffen.

Tabelle 95: HAPO 2008 – Vorschlag 2 für Grenzwerte eines Screenings auf Gestationsdiabetes

	Grenzwerte (mg/dl)	Zahl der Frauen „GDM“ kumuliert (%)	Zahl der Kinder „LGA“ kumuliert (%)
Nüchtern	95	889 (3,8)	181 (8,1)
1-h	191	1717 (7,4)	307 (13,8)
2-h	162	2051 (8,8)	362 (16,3)
Gesamtzahl		23316	2221

Zusammenfassend hätte Vorschlag 2 übertragen auf eine Population von 1000 Schwangeren folgende Konsequenzen (siehe auch Tabelle 96):

- Ca. 88 erhielten die Diagnose GDM (8,8 %) und würden therapiert.
- Ca. 15 dieser 88 Frauen würden ohne Therapie ein Kind LGA gebären (17,6 %).
- Wenn man das Ergebnis der Meta-Analyse (siehe Abbildung 7) als Maßstab nimmt, würden nach Therapie ca. 7 dieser 15 Kinder nicht LGA geboren werden.

Von den 912 Frauen, die keine Diagnose GDM erhalten, würden 80 ein Kind LGA gebären (95 minus 15). Etwa 84 % der als LGA klassifizierten Kinder würden also durch solch ein Screening nicht erfasst.

Bezogen auf LGA hätte diese Strategie eine Sensitivität von 16 % und eine Spezifität von 92 %.

Tabelle 96: HAPO 2008 – Vierfeldertafel GDM-Diagnose / LGA zu Vorschlag 2

GDM-Diagnose	LGA		Summe
	ja	nein	
ja	15	73	88
nein	80	832	912
Summe	95	905	1000

Auch wenn diese Abschätzungen auf den Surrogatparameter LGA abzielen, verdeutlichen sie das Dilemma eines Screenings auf Gestationsdiabetes. Allen Schwangeren würde ein Test angeboten. Wenn die Kriterien für die Diagnose GDM „weich“ (niedriger) definiert werden, steigt zwar das Potenzial für einen bevölkerungsbezogenen Effekt, die Aussicht auf einen Nutzen würde für eine einzelne Schwangere mit der Diagnose GDM jedoch relativ klein. Werden andererseits die Kriterien für die Diagnose jedoch „streng“ (höher) definiert, steigt für die einzelne Frau mit der Diagnose GDM die persönliche Aussicht auf einen Nutzen, der bevölkerungsbezogene Nutzen wird jedoch kleiner.

Für patientenrelevante Endpunkte wäre der absolute Effekt schätzungsweise eine Zehnerpotenz geringer. So wurden in HAPO 2008 2221 als LGA klassifizierte Kinder beobachtet, aber nur 212 Schulterdystokien (9 pro 1000 Geburten).

Diese Abschätzungen sollen nur die Größenordnung der Effekte eines Screenings verdeutlichen. Die Zahlen in Deutschland können sich unterscheiden (siehe auch Tabelle 1 und Tabelle 2). Auch die HAPO-Zentren haben sich deutlich in der Prävalenz verschiedener Endpunkte unterschieden (siehe Tabelle 68), so dass die in HAPO 2009 berichteten Durchschnitte nicht verallgemeinert werden können. LGA ist da jedoch eine Ausnahme, weil bei der Definition in HAPO 2008 jedes Zentrum seine nationale / lokale Festlegung der 90. Perzentile verwendete. Das hatte zur Folge, dass die LGA-Prävalenz zwischen den Zentren nur zwischen 9,0 % und 9,9 % schwankte.

In Jahr 2007 wurden in Deutschland bei 669 298 Neugeborenen 68 217 als LGA klassifizierte Kinder registriert (entspricht 102 auf 1000 Geburten) [142]. Es gab 1848 Schulterdystokien, was 0,28 % entspricht (ca. 3 pro 1000). Vorschlag 1 würde bedeuten, dass etwa 107 000 Schwangere pro Jahr die Diagnose GDM erhalten würden, bei Vorschlag 2 wären es etwa 59 000. Die Häufigkeit der Diagnose GDM (derzeit 2,7 % nach Daten der BQS [142]) würde sich dadurch verdrei- bis versechsfachen.

Sofern, wie derzeit geplant, von einer Konsensusgruppe aus HAPO 2008 Grenzwerte abgeleitet werden sollen, muss die Frage, für welche Endpunkte welcher Nutzen durch diese Definition erwartet wird, transparent diskutiert und prognostiziert werden.

Screeningstrategien: zweistufiges Screening 50-g-GCT / oGTT

Eine weitere Stellungnahme sah in einem zweizeitigen Vorgehen, z. B. mit einem vorgeschalteten 50-g-GCT 3 Nachteile: 1. Die Schwangeren müssten ggf. zu einem zweiten Termin erscheinen, 2. es gäbe einen deutlichen Verlust von Sensitivität und Spezifität und 3. aus HAPO 2008 könnten keine Beziehungen für einen vorgeschalteten (zweizeitigen) Suchtest in Bezug auf die Endpunkte abgeleitet werden.

Ob diese Nachteile eines zweizeitigen Test mit GCT wirklich existieren und wie bedeutend sie ggf. wären, ist jedoch unklar. Dem Nachteil eines zweizeitigen Tests stünde der Vorteil gegenüber, dass vielen Frauen der aufwendigere oGTT erspart bliebe. Vergleiche von Sensitivität und Spezifität verschiedener Teststrategien sind derzeit nicht möglich, da diese maßgeblich durch die verwendeten Grenzwerte bestimmt werden. Zwar trifft es zu, dass aus HAPO 2008 keine Beziehungen für einen vorgeschalteten GCT abgeleitet werden können, allerdings hat HAPO 2008 das wesentlich grundlegendere Problem, dass aus den Daten generell keine Aussagen über Nutzen und Schaden einer Therapie für eine wie auch immer definierte Population abgeleitet werden können.

Allen RCTs in Teilziel 2 Studienpool A ist gemeinsam, dass bei der Selektion der Teilnehmerinnen ein GCT als Vortest eingesetzt wurde. In Bonomo 2005 und Crowther 2005 lag der Grenzwert für einen positiven GCT bei ≥ 140 mg/dl, in Langer 1989 und O'Sullivan 1966 lag er bei ≥ 130 mg/dl. In Landon 2009 lag er offenbar bei ≥ 135 mg/dl.

Anhaltspunkte für die Auswirkungen eines zweizeitigen Screenings lassen sich auch aus Toronto 1998 ableiten. In dieser Studie absolvierten 3836 Frauen in der 24. bis 28. SSW einen 50-g-GCT und in der 26. bis 28. Woche einen 100-g-oGTT. Die Autoren berichten, wie sich die Testeigenschaften (Sensitivität, Spezifität) eines 50-g-GCT je nach eingesetztem Schwellenwert verändern. Außerdem beschreiben sie wie sich 2 verschiedene GDM-Definitionen (NDDG und ADA; siehe Tabelle 3, Seite 8) auf die Prävalenz der Diagnose auswirken (NDDG: 3,8 %; ADA: 6,9 %). Diese Daten sind in Tabelle 97 und Tabelle 98 zusammengefasst.

Unabhängig von der GDM-Definition zeigt sich, dass mit sinkendem Grenzwert des GCT die Sensitivität steigt und die Spezifität abnimmt. Bei einem Grenzwert von 140 mg/dl im GCT wurden etwa 77 % derjenigen Schwangeren erfasst, die eine GDM-Diagnose nach NDDG, und etwa 68 % derjenigen, die eine GDM-Diagnose nach ADA erhalten würden. Die Spezifität ist mit 82 bis 84 % ähnlich.

Bei einem Grenzwert von 126 / 124 mg/dl steigt die Sensitivität für beide GDM-Diagnosekriterien auf 89 % und die Spezifität fällt auf etwa 66 %. Ein GCT als 1. Screeningstufe mit diesen Grenzwerten würde also 9 von 10 Frauen mit einer GDM-Diagnose nach NDDG oder ADA identifizieren. Er würde 66 von 100 Frauen einen oGTT ersparen.

Da die Schwangere bei der Absolvierung des GCT nicht nüchtern sein muss, haben die Autoren in einer eigenen Publikation [111] die Testeigenschaften des GCT in Abhängigkeit

davon untersucht, wie lange die letzte Mahlzeit zurücklag. Daraus leiten sie an den Zeitpunkt der letzten Mahlzeit angepasste Grenzwerte zwischen 124 und 140 mg/dl ab, die ebenfalls in Tabelle 97 und Tabelle 98 zusammengefasst und in Abbildung 32 als ROC-Kurve dargestellt sind. Diese flexiblen GCT-Grenzwerte führen aber nicht zu einer optimalen Kombination von Sensitivität und Spezifität.

Tabelle 97: Toronto 1998 – Testcharakteristika verschiedener GCT-Schwellenwerte bezüglich einer GDM-Diagnose nach NDDG.

BG-Grenzwert des GCT (mg/dl)	Prävalenz (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiver Vorhersagewert (%)	negativer Vorhersagewert (%)
140	3,8	76,6	82,2	17,1	98,9
135	3,8	80,7	76,7	12,0	99,0
126	3,8	89,0	66,2	9,4	99,3
124–140^a	3,8	73,8	87,4	18,7	98,8

a: in Abhängigkeit vom Abstand zur letzten Mahlzeit: < 1 h: 132 mg/dl; 1–2 h: 128 mg/dl; 2–3 h: 124 mg/dl; > 3 h: 140 mg/dl

Tabelle 98: Toronto 1998 – Testcharakteristika verschiedener GCT-Schwellenwerte bezüglich einer GDM-Diagnose nach ADA.

BG-Grenzwert des GCT (mg/dl)	Prävalenz (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiver Vorhersagewert (%)	negativer Vorhersagewert (%)
140	6,9	67,5	83,5	23,3	97,2
132	6,9	80,4	74,6	19,0	98,1
124	6,9	89,4	65,8	16,3	98,8
124–140^a	6,9	86,4	71,9	18,6	98,6

a: in Abhängigkeit vom Abstand zur letzten Mahlzeit: < 1 h: 132 mg/dl; 1-2 h: 128 mg/dl; 2-3 h: 124 mg/dl; > 3 h: 140 mg/dl

An diesen Daten lässt sich auch demonstrieren, wie sich Populationen unterscheiden, bei denen eine GDM-Diagnose mit oder ohne GCT gestellt wird. Angenommen, für eine Studie („Studie 1“) würden Schwangere alleine auf Basis eines oGTT nach NDDG-Kriterien rekrutiert. Dann würden entsprechend Tabelle 97 von 1000 Schwangeren 38 mit einer GDM-Diagnose eingeschlossen. Weiterhin sei angenommen, für eine 2. Studie würde, wie in Crowther 2005, ein GCT mit einem Schwellenwert von 140 mg/dl als Vortest eingesetzt. Das

würde bei einer Sensitivität von 77 % dazu führen, dass von den 38 pro 1000 Schwangeren nur noch 29 eingeschlossen würden.

Die Studienpopulationen würden sich dann also dadurch unterscheiden, dass sich in Studie 1 unter 100 Teilnehmerinnen 23 befänden, die nicht an Studie 2 teilnehmen würden.

Wenn man diese Abschätzung für eine GDM-Diagnose nach ADA-Kriterien vornimmt, würden sich in Studie 1 unter 100 Teilnehmerinnen sogar 33 befinden, die nicht an Studie 2 teilnehmen würden.

Demnach unterscheiden sich mit und ohne GCT selektierte Populationen also umso deutlicher, je weicher die Kriterien für eine GDM-Diagnose sind. Vergleiche zeigen, dass die WHO-Kriterien höhere Prävalenzen zur Folge haben als die ADA- und NDDG-Kriterien. In Schmidt 2001 [130] lag in Brasilien die GDM-Prävalenz (ohne Vorscreening) nach WHO-Kriterien bei 7,2 % und nach ADA-Kriterien bei 2,4 %. In Shirazian 2008 [143] lag im Iran die Prävalenz (ohne Vorscreening) nach WHO-Kriterien bei 12,1 % und nach ADA-Kriterien bei 6,1 %.

Das untermauert auch die Argumentation des vorliegenden Berichts, dass in Crowther 2005 die Vorselektion durch einen GCT zu einer Population geführt hat, die nicht alleine auf der Basis von aus HAPO 2008 abgeleiteten Kriterien definiert werden kann.

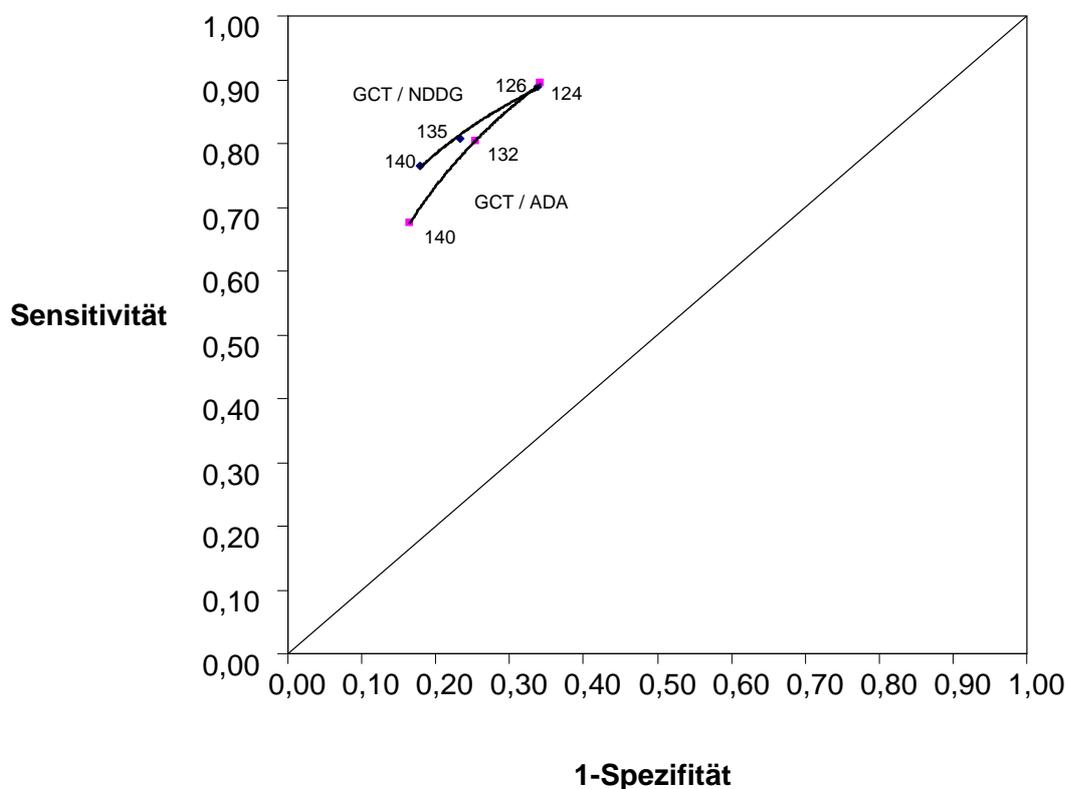


Abbildung 32: ROC-Kurve verschiedener Grenzwerte (mg/dl) eines 1-h-50-g-GCT in Hinblick auf eine GDM-Diagnose nach NDDG- oder ADA-Kriterien

Screeningstrategien: andere Risikogruppen

Eine Stellungnahme wies auf die mögliche Bedeutung einer Kombination von Risikofaktoren hin. Als Beleg wurde eine zur Publikation im „Frauenarzt“ vorgesehene Sonderauswertung der BQS-Daten von 2006 zitiert [144]. Zentraler Gedanke der Stellungnahme war der Hinweis, dass es nicht darauf ankomme, milde Formen des Gestationsdiabetes zu identifizieren, sondern die klinisch relevanten, schweren Formen mit möglichen konsekutiven geburtshilflichen Problemen zeitig einer adäquaten Therapie zuzuführen. Insbesondere Adipositas führe in Kombination mit der Angabe Gestationsdiabetes zu einer Steigerung der Risiken für Gestose / Eklampsie und LGA.

Die Stellungnahme beschrieb, dass die Odds Ratios für einige betrachtete Endpunkte bei bestimmten Risikokombinationen zunahmen. Betrachtet wurden Assoziationen mit Gewichtszunahme während der Schwangerschaft $\geq 25\%$, Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), Gestationsdiabetes und mütterlicher Diabetes mellitus. Außerdem wurden Kombinationen dieser Faktoren analysiert.

Die betrachteten Endpunkte umfassten für die Mütter Geburtseinleitung, Kaiserschnitt, Episiotomie, Dammriss (Grad 3–4) und für die Kinder Brachialplexusverletzungen / Knochenbrüche, Verlegung in Kinderklinik, LGA und Frühgeburt.

Insbesondere wurden Odds Ratios berichtet, deren untere Grenze des Konfidenzintervalls über 2 lag. Dabei ergaben sich folgende Odds Ratios:

- Gestationsdiabetes: OR 2,17 [2,06; 2,29] für Geburtseinleitung
- Adipositas: OR 4,28 [4,09; 4,49] für Gestose / Eklampsie und 2,11 [2,06; 2,16] für LGA
- vorbekannter Diabetes mellitus: OR 2,40 [2,19; 2,64] für Geburtseinleitung, 2,75 [2,19; 3,45] für Gestose / Eklampsie, 2,66 [2,39; 2,94] für Verlegung in eine Kinderklinik und 2,67 [2,40; 2,97] für LGA
- Kombination Gewichtszunahme $\geq 25\%$ / Adipositas: OR 2,62 [2,43; 2,83] für Sectio, 8,02 [7,13; 9,03] für Gestose / Eklampsie und 3,74 [3,42; 4,09] für LGA
- Kombination Gewichtszunahme $\geq 25\%$ / Gestationsdiabetes: OR 2,50 [2,30; 2,71] für Geburtseinleitung, 6,07 [2,83; 13,03] für Geburtstraumata und 2,75 [2,49; 3,04] für LGA
- Kombination Gewichtszunahme $\geq 25\%$ / vorbekannter Diabetes mellitus: OR 2,32 [2,00; 2,69] für Geburtseinleitung, 2,47 [2,15; 2,84] für Sectio, 3,56 [2,63; 4,80] für Gestose / Eklampsie, 2,59 [2,20; 3,04] für Verlegung in eine Kinderklinik und 4,48 [3,84; 5,22] für LGA
- Kombination Adipositas / Gestationsdiabetes: OR 3,26 [3,05; 3,48] für Geburtseinleitung, 2,44 [2,29; 2,61] für Sectio, 5,55 [4,91; 6,28] für Gestose / Eklampsie, 2,50 [2,32; 2,70] für Verlegung in die Kinderklinik und 3,30 [3,06; 3,55] für LGA

- Kombination Adipositas / vorbekannter Diabetes mellitus: OR 2,75 [2,46; 3,06] für Geburtseinleitung, 3,46 [3,12; 3,84] für Sectio, 6,29 [5,22; 7,58] für Gestose / Eklampsie, 3,23 [2,87; 3,63] für Verlegung in die Kinderklinik und 4,15 [3,71; 4,65] für LGA

Die Autoren weisen in ihrer Publikation darauf hin, dass diese Zusammenhänge „mit großer Vorsicht“ zu interpretieren seien. Es gibt mehrere Gründe für diese Vorsicht. Grundsätzlich kann aus solchen Assoziationen keine Kausalität abgeleitet werden. Problematisch ist auch, dass die Kriterien zur Diagnose von Gestationsdiabetes nicht definiert sind, sodass unklar ist, auf welchen Tests und Diagnosekriterien diese Angabe in den BQS-Daten beruht. Auch für diese Analyse gelten die in diesem Bericht erläuterten Schwächen des Endpunkts Geburtseinleitung, der unter anderem schon durch die Diagnose Gestationsdiabetes beeinflusst ist. Wegen weiterer Detailfragen, die von Bauer et al. selbst diskutiert werden, sind Ausmaß und Richtung möglicher Verzerrungen insgesamt schwer zu beurteilen. Die Publikation ist als Anregung zur Hypothesenbildung zu interpretieren, die dann durch weitere Studien überprüft werden können.

Unabhängig von der Frage, ob und welche Verzerrungen die gefundenen Odds Ratios aufweisen, war eine weitere Intention der Stellungnahme, darauf hinzuweisen, dass es sinnvoll sei, Risikokombinationen spezifisch zu berücksichtigen und Konstellationen, die nachweislich mit geburtshilflichen Problemen belastet seien, auch sicher zu identifizieren. Eine Medikalisierung des Alltags sei zu vermeiden.

Dahinter stehen folgende 3 Sorgen:

1. Die erste ist, dass alleine die Konfrontation mit einem Screening auf Gestationsdiabetes eine Belastung für sehr viele Schwangere ist, der kein angemessener Nutzen gegenübersteht.
2. Die zweite ist, dass die in solch einem Screening als auffällig identifizierten Frauen dann eine zu aggressive Therapie (Übertherapie) erhalten, die der Schwere der Stoffwechselstörung nicht angemessen ist und möglicherweise sogar riskant ist.
3. Die dritte Sorge ist, dass Frauen, die aus anderen Gründen ähnliche Risiken für Komplikationen wie Frauen mit GDM aufweisen, durch ein solches Screening nicht erfasst werden.

Diese 3 Probleme sind sehr relevant. Allerdings ist es gerade ein Ergebnis des vorliegenden Berichts, dass das Ausmaß der Probleme nicht quantifiziert werden kann – dass also eine Gegenüberstellung von Nutzen und Risiken eines Screenings auf Gestationsdiabetes nur auf der Basis von Annahmen möglich ist.

Der empfehlenswerteste Umgang mit diesen Bedenken ist, die offenen Fragen durch eine geeignete Studie zu beantworten, wie sie im Abschnitt „Forschungsbedarf“ skizziert ist.

Darüber hinaus lassen sich jedoch Absicherungen beschreiben, die diese Sorgen adressieren.

Hinter der ersten Sorge verbirgt sich die Frage nach einer optimalen Screeningstrategie. Ein Vorschlag, der auch in den Stellungnahmen gemacht wurde, ist es, als ersten Screeningschritt definierte Risikofaktoren zu erheben und nur bei Vorliegen von Risikofaktoren dann der Schwangeren einen oGTT anzubieten. Das würde die Gruppe der Frauen verkleinern, die tatsächlich den zeitaufwendigen oGTT absolvieren müssten. Allerdings ist zu erwarten, dass diese Strategie eine geringere Sensitivität aufweist. Sie würde also dazu führen, dass Frauen keine Therapie angeboten wird, für die die Aussicht auf einen Nutzen besteht.

Während der wissenschaftlichen Erörterung wurde darauf hingewiesen, dass schon heute viele Schwangere der gesetzlichen Krankenversicherungen ein Screening auf Gestationsdiabetes mit einem oGTT absolvieren, entweder als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) oder als Angebot einzelner Krankenkassen im Rahmen von Verträgen der integrierten Versorgung. Es ist nicht zu erkennen, dass diese Angebote die in dem vorliegenden Bericht beschriebenen Anforderungen zum Beispiel an die Festlegung von Grenzwerten der Diagnose beachten. Es ist deshalb unklar, ob bei diesen Angeboten der Nutzen den Schaden überwiegt.

Hinter der zweiten Sorge verbirgt sich die Frage, ab wann die mit einer Störung der Glukosetoleranz verbundenen Risiken so hoch sind, dass eine Behandlung mehr nutzt als schadet. Auf diese Frage geben die in dem vorliegenden Bericht beschriebenen Ergebnisse auf Therapiestudien eine Antwort. Sofern sichergestellt ist, dass ein Screening solche Frauen als GDM etikettiert, die denen in den maßgeblichen Therapiestudien entsprechen, kann man – soweit veröffentlicht – auf der Basis der Studien Nutzen und Schaden beschreiben. In diesen Therapiestudien wurden zudem abgestufte Behandlungskonzepte eingesetzt, die zuerst eine Beratung zu Ernährung und Bewegung vorsahen und nur bei Schwangeren, die vorgegebene BG-Zielwerte nicht erreichten, dann eine zusätzliche Insulintherapie. Wie viele Schwangere diese intensive Therapie einsetzen, ist auch davon abhängig, wie diese BG-Zielwerte definiert sind. Bei zu strengen Zielwerten besteht insbesondere das Potenzial, durch eine Übertherapie den Anteil der Kinder SGA zu steigern. Die Therapiestudien beinhalten auch Aussagen zu Zielwerten.

Eine Besonderheit ist, dass der Einschluss der Schwangeren in maßgeblichen Therapiestudien auf der Kombination eines GCT / oGTT beruht, also auf 2 Blutzuckerbelastungstests. Wie diese Strategie im Vergleich zu anderen abschneidet, ist unklar. Auch das wäre ein Frage, die sich durch eine Studie beantworten ließe, wie sie im Abschnitt „Forschungsbedarf“ beschrieben ist.

Hinter der dritten Sorge steht die Beobachtung, dass bevölkerungsbezogen der attributive Anteil des Gestationsdiabetes an den in dem vorliegenden Bericht untersuchten Komplikationen relativ klein ist. Ein Screening auf Gestationsdiabetes beinhaltet, dass zwar alle Schwangeren ein Screening absolvieren, aber dennoch die meisten Frauen nicht identifiziert werden, die möglicherweise aufgrund anderer physiologischer Zusammenhänge Komplikationen erleiden. Ein Screening auf Gestationsdiabetes identifiziert also nur eine (von mehreren) Risikogruppe(n) für solche Komplikationen.

Die Bewertung anderer Screeningstrategien, die andere Risikogruppen erfassen, war nicht Auftrag und Gegenstand dieses Berichts. Allerdings wären die Anforderungen an die Bewertung solche Screeningstrategien dieselben. Für jede Screeningstrategie sollte es den Nachweis aus geeigneten Studien geben, dass der Nutzen den Schaden überwiegt. Das setzt auch voraus, dass Interventionen existieren, für die ein Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen ist. Auch wenn zum Beispiel adipöse Schwangere ähnliche Risiken für Komplikationen wie Schwangere mit GDM aufweisen, kann nicht ohne Weiteres davon ausgegangen werden, dass Interventionen bei adipösen Schwangeren denselben Nutzen haben.

Ein Vergleich verschiedener Screeningstrategien aufgrund vorhandener Daten würde im optimalen Fall einen Datensatz voraussetzen, der von allen Schwangeren sowohl die Risikofaktoren enthält als auch die Ergebnisse eines GCT **und** eines 75-g-oGTT. In diesem Datensatz könnten dann Sensitivität und Spezifität verschiedener Risikofaktorkombinationen, Strategien und GCT / oGTT-Grenzwerte verglichen werden. Solch ein Datenbestand wurde im Rahmen der Recherchen für den vorliegenden Bericht im deutschen oder vergleichbaren Versorgungskontext nicht identifiziert. Die Daten aus HAPO 2008 würden es jedoch erlauben, auf der Grundlage der Risikofaktoren, die in der Studie als Basischarakteristika erfasst wurden, verschiedene Risikogruppen zu modellieren.

Forschungsbedarf

Eine Stellungnahme enthielt die Forderung, dass die Einführung einer HAPO-basierten Reihenuntersuchung aller Schwangeren auf Gestationsdiabetes von einer wissenschaftlichen Evaluation begleitet werden sollte. Ein Ergebnis dieses Berichts ist, dass zur Bewertung eines Screenings viele Fragen offen sind, insbesondere fehlen verlässliche Nutznachweise und -vergleiche für verschiedene Screeningstrategien. Sofern auf der Basis von HAPO 2008 Grenzwerte abgeleitet werden, welche Frauen aufgrund eines 75-g-oGTT eine Therapie erhalten sollten, besteht die grundsätzliche Unsicherheit, dass dann keine Studien existieren, die einen Nutzen einer Therapie für so identifizierte Frauen nachweisen.

Außerdem sind potenzielle Schäden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes generell nicht untersucht.

Um diese Wissenslücken zu füllen, wäre deshalb eine vergleichende Screeningstudie sinnvoll, die in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zum Beispiel den Nutzen einer zweistufigen GCT-oGTT-Strategie, ähnlich der in Crowther 2005 oder einer anderen maßgeblichen Studie, mit einer aus HAPO 2008 abgeleiteten Strategie und / oder einer Vorselektion aufgrund von Risikofaktoren vergleicht. In diesem Zusammenhang könnten auch Vorschläge einfließen, den Faktor Adipositas zu berücksichtigen. Solch eine auf einen Nutznachweis ausgerichtete Studie könnte sogar flächendeckend für Deutschland so organisiert werden, dass allen Schwangeren einer Region (Cluster) jeweils eine definierte Strategie angeboten würde.

Sofern die Argumentation zutrifft, dass auch die in Deutschland im Rahmen der Schwangerenvorsorge stattfindenden Routineuntersuchungen einige Risiken für GDM-

typische Komplikationen schon jetzt früh erkennen, wäre auch das eine denkbare Vergleichsstrategie.

Solch eine flächendeckende Studie würde auch den in der Anhörung von Stellungnehmenden beschriebenen, derzeit in Deutschland unkoordiniert stattfindenden Einsatz von Screening auf Gestationsdiabetes harmonisieren.

7 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.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Teilziel 1 „Screening“

Dietrich 1987

Dietrich ML, Dolnicek TF, Rayburn WF. Gestational diabetes screening in a private, midwestern American population. Am J Obstet Gynecol 1987; 156(6): 1403-1408.

Griffin 2000

Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. Diabet Med 2000; 17(1): 26-32.

8.2 Teilziel 2 „Therapie“

8.2.1 Studienpool A: Vergleich „Therapie gegen keine Therapie“

Bonomo 2005

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(11): 1536-1541.

Coustan 1978

Coustan DR, Lewis SB. Insulin therapy for gestational diabetes. Obstet Gynecol 1978; 51(3): 306-310.

Crowther 2005

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352(24): 2477-2486.

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.

Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus: evaluation from the ACHOIS randomised trial. BMC Pregnancy Childbirth 2007; 7: 27.

Langer 1989

Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus: how tight is tight enough; small for gestational age versus large-for-gestational-age? Am J Obstet Gynecol 1989; 161(3): 646-653.

Li 1987

Li DFH, Wong VCW, O'Hoy KMKY. Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94(9): 851-854.

Corcoy R, Codina M, De Leiva A, Cerqueira MJ, Cabero L. Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95(4): 425-426.

Fraser R. Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95(6): 636-637.

O'Sullivan 1966

O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. Obstet Gynecol 1966; 27: 683-689.

O'Sullivan JB. Prospective study of gestational diabetes and its treatment. In: Sutherland HW, Stowers JM (Ed). Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204.

O'Sullivan JB, Mahan CM. Insulin treatment and high risk groups. Diabetes Care 1980; 3(3): 482-485.

8.2.2 Studienpool B: „Vergleich unterschiedlich intensiver Therapien“

Bancroft 2000

Bancroft K, Tuffnell DJ, Mason GC, Rogerson LJ, Mansfield M. A randomised controlled pilot study of the management of gestational impaired glucose tolerance. BJOG 2000; 107(8): 959-963.

Lao T, Ho LF. A randomised controlled pilot study of the management of gestational impaired glucose tolerance. BJOG 2001; 108(7): 769.

Bevier 1999

Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999; 16(6): 269-275.

Buchanan 1994

Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17(4): 275-283.

Bung 1991

Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes: an optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2): 182-185.

Bung P, Bung C, Artal R, Khodiguian N, Fallenstein F, Spatling L. Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus: results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med* 1993; 21(2): 125-137.

Bung P, Artal R, Khodiguian N. Regelmässige Bewegungstherapie bei Kohlehydratstoffwechselstörungen in der Schwangerschaft: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Longitudinalstudie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53(3): 188-193.

Coustan 1978

Coustan DR, Lewis SB. Insulin therapy for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1978; 51(3): 306-310.

Elnour 2008

Elnour AA, El Mugammar I, Jaber T, Revel T, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with gestational diabetes mellitus. *J Eval Clin Pract* 2008; 14(1): 131-140.

Garner 1997

Garner P, Okun N, Keely E, Wells G, Perkins S, Sylvain J et al. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 190-195.

Malcolm JC, Lawson ML, Gaboury I, Lough G, Keely E. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet Med* 2006; 23(5): 565-570.

Keely EJ, Malcolm JC, Hadjiyannakis S, Gaboury I, Lough G, Lawson ML. Prevalence of metabolic markers of insulin resistance in offspring of gestational diabetes pregnancies. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 53-59.

Homko 2002

Homko CJ, Sivan E, Reece EA. The impact of self-monitoring of blood glucose on self-efficacy and pregnancy outcomes in women with diet-controlled gestational diabetes. *Diabetes Educ* 2002; 28(3): 435-443.

Homko 2007

Homko CJ, Santamore WP, Whiteman V, Bower M, Berger P, Geifman-Holtzman O et al. Use of an internet-based telemedicine system to manage underserved women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(3): 297-306.

Kestilä 2007

Kestila KK, Ekblad UU, Ronnema T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(2): 174-179.

Langer 1994

Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4): 1036-1046.

Herbison P, Wilson D. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5): 1642-1643.

Maresh 1985

Maresh M, Gillmer MDG, Beard RW, Alderson CS, Bloxham BA, Elkeles RS. The effect of diet and insulin on metabolic profiles of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 2): 88-93.

Nachum 1999

Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319(7219): 1223-1227.

O'Sullivan 1974

O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Medical treatment of the gestational diabetic. *Obstet Gynecol* 1974; 43(6): 817-821.

O'Sullivan JB. Prospective study of gestational diabetes and its treatment. In: Sutherland HW, Stowers JM (Ed). *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204.

Persson 1985

Persson B, Stangenberg M, Hansson U, Nordlander E. Gestational diabetes mellitus (GDM): comparative evaluation of two treatment regimens, diet versus insulin and diet. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 2): 101-105.

Rae 2000

Rae A, Bond D, Evans S, North F, Roberman B, Walters B. A randomised controlled trial of dietary energy restriction in the management of obese women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40(4): 416-422.

Rey 1997

Rey E. Usefulness of a breakfast test in the management of women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997; 89(6): 981-988.

Rossi 2000

Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Bottani B, Barbieri M, Vignali M. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus: results from a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(8): 649-654.

Yogev 2004

Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Underdiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1): 88-93.

8.3 Teilziel 3 „Zusammenhang“

Athukorala 2007

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.

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477-2486.

HAPO 2008

Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TRJ, Trimble ER. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Clin trials* 2006; 3(4): 397-407.

Metzger BE. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78(1): 69-77.

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.

Toronto 1998

Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D 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(1): 146-156.

Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *JAMA* 1996; 275(15): 1165-1170.

Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: a preliminary review. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B33-B42.

Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 337(22): 1591-1596.

Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D et al. Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test: the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(3): 607-616.

9 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über die Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [Online]. 10.05.2007 [Zugriff am 17.09.2007]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-429/2007-05-10-IQWiG-Gestationsdiabetes.pdf>.
2. Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM) [Online]. 2001 [Zugriff am 09.08.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/057-008.htm>.
3. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B161-B167.
4. Schäfer-Graf UM, Vetter K. Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Der Gynäkologe* 2002; 35(7): 652-660.
5. Djelmiés J. *Diabetology of pregnancy*. Basel: Karger; 2005.
6. 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(5): 1060-1079.
7. Arbeitsausschuss „Familienplanung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Screening auf Gestationsdiabetes: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Familienplanung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V [Online]. 05.11.2003 [Zugriff am 08.01.2009]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-265/2003-11-05-Abschluss-Gestationsdiabetes.pdf>.
8. Brody S, Harris RP, Whitener BL, Krasnov C, Lux LJ, Sutton SF et al. Screening for gestational diabetes mellitus [Online]. 02.2003. URL: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/gdmser.pdf>.
9. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3): 237-239.
10. 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.
11. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3): 964-968.
12. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1736-1742.

13. Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM. The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 944-948.
14. 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.
15. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(2): 476-480.
16. Athukorala C, Middleton P, Crowther CA. Intrapartum interventions for preventing shoulder dystocia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005543.
17. Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG, Lerner H, Gonik B, Goodwin TM. Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3): 657-672.
18. BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. BQS-Bundesauswertung 2006: Geburtshilfe [Online]. 2007 [Zugriff am 13.05.2009]. URL: http://www.bqs-outcome.de/2006/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/bu_Gesamt_16n1-GEB_2006_9n0.pdf.
19. Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1862-1868.
20. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2): 131-135.
21. 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(3): 525-538.
22. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S169-S174.
23. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood Obesity and Metabolic Imprinting: The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2287-2292.
24. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [Online]. 24.03.2003 [Zugriff am 08.09.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/36-232-19/RL_Mutter.pdf.
25. Lüke C, Kemper I, Henschen S, Bühling KJ. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes: Vergleich zweier Umfragen unter niedergelassenen Gynäkologinnen in Berlin und Sachsen-Anhalt. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005; 209(6): 219-222.
26. Bühling KJ, Stein U, Dudenhausen JW. Evaluation des 50 g-Glukose-Screeningtests an 1416 Schwangeren. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1998; 58(2): 100-109.

27. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1963; 13: 278-285.
28. Kleinwechter HJ. Pilotprojekt Gestationsdiabetes Schleswig-Holstein: Zwischenbilanz und Durchführbarkeit nach 16 Monaten. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 2000; (2): 21-24.
29. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(2): 125-136.
30. Vogel N, Burnand B, Vial Y, Ruiz J, Paccaud F, Hohlfeld P. Screening for gestational diabetes: variation in guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91(1): 29-36.
31. Haute Autorité de Santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel [Online]. 07.2005 [Zugriff am 13.05.2009]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_rap.pdf.
32. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6(11): 1-161.
33. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003395.
34. Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De la Ronde S, Keenan-Lindsay L et al. Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(11): 894-903.
35. Berger H, Sermer M, Farine D. Should the SOGC guidelines on screening for gestational diabetes mellitus be changed once again? *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(6): 536-539.
36. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2007. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 1): S4-S41.
37. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus [Online]. 1999 [Zugriff am 13.05.2009]. URL: http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf.
38. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28(12): 1039-1057.
39. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Gestational diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2003; 27(Suppl 2): S99-S105.
40. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S180-S187.
41. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *JAMA* 1996; 275(15): 1165-1170.

42. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus: how tight is tight enough; small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3): 646-653.
43. Evans MK, O'Brien B. Gestational diabetes: the meaning of an at-risk pregnancy. *Qual Health Res* 2005; 15(1): 66-81.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 2.0 [Online]. 2006 [Zugriff am 17.06.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf.
45. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *Br Med Bull* 1971; 27(1): 3-8.
46. Holland WW, Steward S. Screening in healthcare: benefit or bane? London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1990.
47. Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. *Lancet* 1975; 2(7930): 357-359.
48. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease [Online]. 1968 [Zugriff am 13.05.2009]. (Public Health Papers; Band 34). URL: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf.
49. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme [Online]. 24.03.2003 [Zugriff am 09.08.2007]. URL: <http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/criteria.pdf>.
50. Landon MB, Thom E, Spong CY, Gabbe SG, Leindecker S, Johnson F et al. A planned randomized clinical trial of treatment for mild gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(4): 226-231.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 17.06.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
52. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *Explore (NY)* 2005; 1(1): 40-45.
53. Des Jarlais D, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
54. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem* 2003; 49(1): 1-6.

55. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4(10): e297.
56. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4(10): e296.
57. Dietrich ML, Dolnicek TF, Rayburn WF. Gestational diabetes screening in a private, midwestern American population. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(6): 1403-1408.
58. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000; 17(1): 26-32.
59. 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(11): 1536-1541.
60. Coustan DR, Lewis SB. Insulin therapy for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1978; 51(3): 306-310.
61. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477-2486.
62. Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus: evaluation from the ACHOIS randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7: 27.
63. Li DFH, Wong VCW, O'Hoy KMKY. Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(9): 851-854.
64. Corcoy R, Codina M, De Leiva A, Cerqueira MJ, Cabero L. Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(4): 425-426.
65. Fraser R. Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(6): 636-637.
66. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 683-689.
67. O'Sullivan JB. Prospective study of gestational diabetes and its treatment. In: Sutherland HW, Stowers JM (Ed). *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204.
68. O'Sullivan JB, Mahan CM. Insulin treatment and high risk groups. *Diabetes Care* 1980; 3(3): 482-485.

69. Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol* 1992; 31(Pt 3): 301-306.
70. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 782-786.
71. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
72. Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334(7597): 786.
73. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Busse JW, Bryant DM, Montori VM, Alonso-Coello P et al. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(7): 651-657.
74. Montori VM, Busse JW, Permanyer-Miralda G, Ferreira I, Guyatt GH. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite endpoints: should I dump this lump? *ACP J Club* 2005; 143(3): A8-A9.
75. Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330(7491): 594-596.
76. Landon MB, Thom E, Spong CY, Carpenter M, Mele L, Johnson F et al. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network randomized clinical trial in progress: standard therapy versus no therapy for mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S194-S199.
77. Bancroft K, Tuffnell DJ, Mason GC, Rogerson LJ, Mansfield M. A randomised controlled pilot study of the management of gestational impaired glucose tolerance. *BJOG* 2000; 107(8): 959-963.
78. Lao T, Ho LF. A randomised controlled pilot study of the management of gestational impaired glucose tolerance. *BJOG* 2001; 108(7): 769.
79. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999; 16(6): 269-275.
80. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17(4): 275-283.
81. Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes: an optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2): 182-185.

82. Bung P, Bung C, Artal R, Khodiguian N, Fallenstein F, Spatling L. Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus: results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med* 1993; 21(2): 125-137.
83. Bung P, Artal R, Khodiguian N. Regelmässige Bewegungstherapie bei Kohlehydratstoffwechselstörungen in der Schwangerschaft: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Longitudinalstudie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53(3): 188-193.
84. Elnour AA, El Mugammar I, Jaber T, Revel T, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with gestational diabetes mellitus. *J Eval Clin Pract* 2008; 14(1): 131-140.
85. Garner P, Okun N, Keely E, Wells G, Perkins S, Sylvain J et al. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 190-195.
86. Malcolm JC, Lawson ML, Gaboury I, Lough G, Keely E. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet Med* 2006; 23(5): 565-570.
87. Keely EJ, Malcolm JC, Hadjiyannakis S, Gaboury I, Lough G, Lawson ML. Prevalence of metabolic markers of insulin resistance in offspring of gestational diabetes pregnancies. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 53-59.
88. Homko CJ, Sivan E, Reece EA. The impact of self-monitoring of blood glucose on self-efficacy and pregnancy outcomes in women with diet-controlled gestational diabetes. *Diabetes Educ* 2002; 28(3): 435-443.
89. Homko CJ, Santamore WP, Whiteman V, Bower M, Berger P, Geifman-Holtzman O et al. Use of an internet-based telemedicine system to manage underserved women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(3): 297-306.
90. Kestila KK, Ekblad UU, Ronnema T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(2): 174-179.
91. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4): 1036-1046.
92. Herbison P, Wilson D. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5): 1642-1643.
93. Maresh M, Gillmer MDG, Beard RW, Alderson CS, Bloxham BA, Elkeles RS. The effect of diet and insulin on metabolic profiles of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 2): 88-93.
94. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319(7219): 1223-1227.

95. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Medical treatment of the gestational diabetic. *Obstet Gynecol* 1974; 43(6): 817-821.
96. Persson B, Stangenberg M, Hansson U, Nordlander E. Gestational diabetes mellitus (GDM): comparative evaluation of two treatment regimens, diet versus insulin and diet. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 2): 101-105.
97. Rae A, Bond D, Evans S, North F, Roberman B, Walters B. A randomised controlled trial of dietary energy restriction in the management of obese women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40(4): 416-422.
98. Rey E. Usefulness of a breakfast test in the management of women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997; 89(6): 981-988.
99. Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Bottani B, Barbieri M, Vignali M. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus: results from a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(8): 649-654.
100. Yang X, Hsu-Hage BH, Dong L, Zhang H, Zhang C, Zhang Y. Postpartum glucose intolerance in Chinese women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8): 687-689.
101. Yang X, Hsu-Hage BH, Dong L, Shao P, Wang H, Tian H et al. Intensive diabetes management may improve pregnancy: outcomes in Chinese gravidas with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 254-255.
102. Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Underdiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1): 88-93.
103. Schwarzer R. *Psychologie des Gesundheitsverhaltens*. Göttingen: Hogrefe; 2004.
104. Anderson R, Fitzgerald JM, Feste C. Diabetes Empowerment Scale (DES): a measure of psychosocial self-efficacy. *Diabetes* 2008; 46(Suppl 1): 269A.
105. Anderson RM, Funnell MM, Fitzgerald JT, Marrero DG. The Diabetes Empowerment Scale: a measure of psychosocial self-efficacy. *Diabetes Care* 2000; 23(6): 739-743.
106. Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TRJ, Trimble ER. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Clin trials* 2006; 3(4): 397-407.
107. Metzger BE. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78(1): 69-77.
108. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D 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(1): 146-156.

109. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: a preliminary review. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B33-B42.
110. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 337(22): 1591-1596.
111. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D et al. Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test: the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(3): 607-616.
112. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Hyperbilirubinämie: Diagnostik und Therapie bei reifen gesunden Neugeborenen [Online]. 21.11.2003 [Zugriff am 13.05.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/024-007.htm>.
113. Mello G, Elena P, Ognibene A, Cioni R, Tondi F, Pezzati P et al. Lack of concordance between the 75-g and 100-g glucose load tests for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2006; 52(9): 1679-1684.
114. Lyon AW, Larsen ET, Edwards AL. The impact of new guidelines for glucose tolerance testing on clinical practice and laboratory services. *CMAJ* 2004; 171(9): 1067-1069.
115. Van Leeuwen M, Zweers EJ, Opmeer BC, Van Ballegooie E, Ter Brugge HG, De Valk HW et al. Comparison of accuracy measures of two screening tests for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2779-2784.
116. Roche. Accu-Chek Dextro O.G-T.: Fachinformation [Online]. 12.2006 [Zugriff am 13.05.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
117. Martin FI, Ratnaike S, Wootton A, Condos P, Suter PE. The 75 g oral glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27(2): 147-151.
118. Nasrat AA, Johnstone FD, Hasan SA. Is random plasma glucose an efficient screening test for abnormal glucose tolerance in pregnancy? *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(9): 855-860.
119. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999; 319(7213): 812-815.
120. Fachnie JD, Whitehouse FW, McGrath Z. Vomiting during OGTT in third trimester of pregnancy. *Diabetes Care* 1988; 11(10): 818.
121. Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, Beil TL, Whitlock EP, Pettitt DJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 148(10): 766-775.
122. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336(7646): 714-717.

123. Haute Autorité de Santé. Synthesis report concerning screening and diagnosis of gestational mellitus diabetes [Französisch]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34(2): 167-173.
124. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333(19): 1237-1241.
125. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1422-1427.
126. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343(16): 1134-1138.
127. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 134-139.
128. Bartha JL, Martinez-del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 346-350.
129. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG62FullGuidelineCorrectedJune2008.pdf>.
130. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1151-1155.
131. Landon MB, Shriver EK. A prospective multicenter randomized treatment trial of mild gestational diabetes (GDM). *Am J Obstet Gynecol* 2009; 199(6): S2.
132. Landon MB. A prospective multicenter randomized treatment trial of mild gestational diabetes (GDM).[Vortrag]; 29th Annual Meeting of the Society for Maternal Fetal Medicine, 26.-31.1.2009, San Diego, USA.
133. Spong CY. Randomized controlled trial of mild gestational diabetes: the NICHD GDM trial [Vortrag]. 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy; 26.-28.03.2009; Sorrent, Italien.
134. Kjos SL, Schäfer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1904-1910.
135. Schäfer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Bühling KJ, Siebert G, Bühler C et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 297-302.

136. Kjos SL, Schäfer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): 200-205.
137. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004; 30(3): 237-244.
138. Kessel S, Staboulidou I, Oehler K, Hillemanns P, Scharf A, Günter HH. Der Gestationsdiabetes unter klinischen Bedingungen bei angestrebter Normoglykämie: Korrelationsuntersuchungen zwischen maternalen Blutzuckertagesprofilen und fetometrischen Ultraschallparametern. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211(5): 185-190.
139. Schäfer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1745-1750.
140. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S103-S105.
141. Metzger BE. The Pasadena Consensus Meeting: summary and highlights [Vortrag]. 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy; 26.-28.03.2008; Sorrent, Italien.
142. BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. BQS-Bundesauswertung 2007: Geburtshilfe [Online]. 2008 [Zugriff am 13.05.2009]. URL: http://www.bqs-outcome.de/2007/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/buaw/bu_Gesamt_16n1-GEBH_2007_10n0.pdf.
143. Shirazian N, Mahboubi M, Emdadi R, Yousefi-Nooraie R, Fazel-Sarjuei Z, Sedighpour N et al. Comparison of different diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus based on the 75-g oral glucose tolerance test: a cohort study. *Endocr Pract* 2008; 14(3): 312-317.
144. Bauer S, Fischer B, Sandu C, Vetter K. Mütterliches und kindliches Outcome bei Gestationsdiabetes. *Frauenarzt* 2009; 50(2): 130-139.

Anhang A: Suchstrategien

Teilziel 1 “Screening”

The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Studies (CDMS)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Letzte Recherche: 27.10.2008

ID	Suchformulierung
#1	DIABETES, GESTATIONAL explode all trees
#2	(gestation* OR pregnan* OR gravidit*) AND diabet*:ti
#3	GLUCOSE INTOLERANCE explode all trees
#4	GLUCOSE METABOLISM DISORDERS, this term only
#5	HYPERGLYCEMIA explode all trees
#6	GLYCOSURIA, this term only
#7	GLUCOSE TOLERANCE TEST explode all trees
#8	HEMOGLOBIN A, GLYCOSYLATED explode all trees
#9	POLYURIA explode all trees
#10	(glucose test* OR carbohydrate intolerance* OR glucose metabolism disorder* OR fasting glucose OR glucose tolerance test* OR glucose intolerance* OR gtt OR ogtt OR ogct OR glucose challenge test* OR impaired glucose tolerance* OR igt OR gigt OR gdm OR abnormal glucose tolerance* OR hyperglycemia* OR glycosuria* OR glycosylated hemoglobin* OR (hemoglobin a NEAR glycosylated) OR polyuria*):ti,ab,kw
#11	(pregnan* OR gestation* OR gravidit*):ti,ab,kw
#12	((#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND #11)
#13	(#1 OR #2 OR #12)

#14	MASS SCREENING explode all trees
#15	(screen* OR test* OR identify* OR detect* OR diagnos*):ti,ab,kw
#16	DIABETES, GESTATIONAL explode all trees with qualifier: DI
#17	(#14 OR #15 OR #16)
#18	(#13 AND #17)
#19	(#18), in 2008
#20	(#18) with New in Record Status
#21	(#19 OR #20)

BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@OVID, MEDLINE (OVID)

- BIOSIS: 1987 - 2008
- CINAHL: 1982 - 2008
- Journals@Ovid Full Text

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche 25.04.2008

- EMBASE: 1980–2008
- MEDLINE: 1950–2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche 27.10.2008

ID	Suchformulierung
1	exp DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/
2	exp PREGNANCY DIABETES MELLITUS/
3	exp DIABETES, GESTATIONAL/
4	((gestation\$ OR pregnan\$ OR gravidit\$) AND diabet\$).m_titl.
5	((gestation\$ OR pregnan\$ OR gravidit\$) adj3 diabet\$).ti,ab.
6	(schwangerschaftsdiabet\$ OR gestationsdiabet\$ OR (schwangerschaft\$ adj3 diabet\$)).ot.

7	((gestation\$ OR pregnan\$ OR gravidit\$) AND diabet\$).kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9	exp GLUCOSE INTOLERANCE/ OR *GLUCOSE METABOLISM DISORDERS/ OR exp HYPERGLYCEMIA/ OR *GLYCOSURIA/
10	exp GLUCOSE TOLERANCE TEST/ OR exp ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST/
11	exp HEMOGLOBIN A, GLYCOSYLATED/ OR exp GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN/
12	exp GLUCOSURIA/
13	exp POLYURIA/
14	(glucose intolerance\$ OR carbohydrate intolerance\$ OR glucose metabolism disorder\$ OR hyperglycemia\$ OR glycosuria\$ OR glucose tolerance test\$ OR glycosylated hemoglobin\$ OR (hemoglobin a adj glycosylated) OR polyuria\$).kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
15	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14
16	15 AND (pregnan\$ OR gestation\$ OR gravidit\$).ti,ab.
17	((glucose test\$ OR carbohydrate intolerance\$ OR glucose metabolism disorder\$ OR fasting glucose OR glucose tolerance test\$ OR glucose intolerance\$ OR gtt OR ogtt OR ogct OR glucose challenge test\$ OR impaired glucose tolerance\$ OR igt OR gigt OR gdm OR abnormal glucose tolerance\$ OR hyperglycemia\$ OR glycosuria\$ OR glycosylated hemoglobin\$ OR (hemoglobin a adj glycosylated) OR polyuria\$) adj5 (pregnan\$ OR gestation\$ OR gravidit\$)).ti,ab.
18	8 OR 16 OR 17
19	exp SCREENING/ OR exp SCREENING TEST/ OR exp MASS SCREENING/
20	screening.ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
21	(screen\$ OR test\$ OR identify\$ OR detect\$ OR diagnos\$).ti.
22	exp DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/di
23	exp PREGNANCY DIABETES MELLITUS/di
24	exp DIABETES, GESTATIONAL/di
25	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

26	18 AND 25
27	((hyperglycemia adj2 adverse pregnancy outcome) OR (hapo adj2 study)).m_titl.
28	26 OR 27
29	exp AREA UNDER THE CURVE/ OR exp ROC CURVE/ OR exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
30	exp RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC/ OR exp DIAGNOSTIC ACCURACY/
31	exp DIAGNOSTIC ERRORS/ OR exp FALSE NEGATIVE REACTIONS/ OR exp false POSITIVE REACTIONS/ OR exp OBSERVER VARIATION/
32	exp DIAGNOSTIC ERROR/ OR exp FALSE NEGATIVE RESULT/ OR exp FALSE POSITIVE RESULT/
33	exp ANALYSIS OF VARIANCE/ OR exp KAPLAN MEIER METHOD/ OR exp LIKELIHOOD FUNCTIONS/ OR exp PROBABILITY/
34	exp FISHER EXACT TEST/ OR exp MANTEL HAENSZEL TEST/ OR exp MAXIMUM LIKELIHOOD METHOD/ OR BAYES THEOREM/
35	(sensitivity OR specificity OR accurac\$ OR predictiv\$ OR false-positiv\$ OR false negative\$ OR sroc OR roc OR receiver operating characteristic\$ OR smooth curve OR observer variation\$ OR ((pre-test OR pretest) adj probability) OR post-test probability).ab,ot,ti.
36	(analysis of variance OR fisher exact test\$ OR kaplan meier OR mantel haenszel OR likelihood ratio\$ OR likelihood quotient\$ OR (fitting adj3 curve) OR pretest odds OR post-test odds OR bayesian OR bayes theorem OR cutoff value OR gold standard OR area under the curve OR cluster random?).ti,ab.
37	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36
38	28 AND 37
39	remove duplicates from 38

CCMed (DIMDI)

- Current Contents Medizin 2000 - 2008
Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Letzte Recherche 25.04.2008

ID	Suchformulierung
1	diabetes ; diabeti? ; glukoseintoleran? ; glucose intoleran? ; glukosetoleranztest ; glukose-toleranztest ; glukosetoleranz-test
2	glukosestoffwechselstoerungen ; glukosetoleranzstoerung ; glukosetoleranzstoerungen ; glukosetoleranzstoerung ; glukosetest ; glukosetoleranztest ; glukosetoleranzstoerungen ; glukosestoffwechselstoerung ; glukosestoffwechselstoerungen ; glukosemonitoring ; glukosetoleranz ; glukosemetabolismus ; glukosestoffwechselstoerung ; glukoseintoleranz
3	glykosyliert? AND (hemoglobin? ; haemoglobin?)
4	glykosurie
5	polyurie ; polyuriesyndrom ; polyuria
6	hyperglykaemien ; hyperglykaemische ; hyperglykaemisch ; hyperglykaemische ; hyperglykaemisch ; hyperglykaemie ; hyperglykaemien ; hyperglykaemie
7	ggt ; oggt ; ogct ; igt ; gigt
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9	gestation? ; schwangerschaft? ; maternal?
10	8 AND 9
11	gestationsdiabetes ; schwangerschaftsdiabetes ; gdm
12	10 OR 11
13	12 AND PY=2007 to 2008

AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)¹

- AMED: 1985 – 2008
- BIOSIS Previews: 1990 – 2008*
- CCMed: 2000 – 2008*
- Cochrane Library Central: 1948 – 2008*
- EMBASE: 1983 – 2008*
- EMBASE Alert: 2008
- Heclinet: 1969 - 2001
- Hogrefe-Verlagsdatenbank: 1999 – 2008
- Karger-Verlagsdatenbank: 1998 - 2008
- Kluwer-Verlagsdatenbank: 1997 – 2008
- Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank: 1998 – 2008
- MEDLINE: 1983 – 2008*
- SciSearch: 1983 - 2008
- Springer Verlagsdatenbank: 1997 - 2008
- Springer-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank: 2002 – 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche: 25.04.2008

ID	Suchformulierung
1	CT D DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL OR CT D PREGNANCY DIABETES MELLITUS OR CT D DIABETES, GESTATIONAL
2	(gestation?/ti OR pregnan?/ti OR gravidit?/ti) AND diabet?/ti
3	(gestation? OR pregnan? OR gravidit?) AND diabet?.
4	schwangerschaftsdiabet? OR gestationsdiabet? OR (schwangerschaft?/ti AND diabet?/ti)
5	CT D GLUCOSE INTOLERANCE OR CT=GLUCOSE METABOLISM DISORDERS OR CT D HYPERGLYCEMIA OR CT D GLUCOSE

¹ Da die Recherche in DIMDI-Datenbanken kostenpflichtig ist, wurden auch die Datenbanken in die Datenbankauswahl eingeschlossen, die bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsucht wurden (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed). Diese Datenbanken sind in der Auflistung mit einem * gekennzeichnet. Im letzten Schritt der Recherche werden dann die Dokumente identifiziert, die in keiner anderweitig durchsuchten Datenbank enthalten sind.

	INTOLERANCE OR CT=GLYCOSURIA
6	CT D GLUCOSE TOLERANCE TEST OR CT D GLUCOSE TOLERANCE TEST OR CT D ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST
7	CT D HEMOGLOBIN A, GLYCOSYLATED OR CT D GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN
8	CT D GLUCOSURIA OR CT D POLYURIA
9	((glucose test? OR carbohydrate intolerance? OR glucose metabolism disorder? OR fasting glucose OR glucose tolerance test? OR (hemoglobin a AND glycosylated.) OR polyuria?) AND (pregnan? OR gestation? OR gravidit?))
10	((igt OR gigt OR gdm OR abnormal glucose tolerance? OR glucose intolerance?or hyperglycemia? OR glycosuria? OR glycosylated hemoglobin?) AND (pregnan? OR gestation? OR gravidit?))
11	((gtt OR ogtt OR ogct OR glucose challenge test? OR impaired glucose tolerance?) AND (pregnan? OR gestation? OR gravidit?))
12	(1 TO 8) AND (pregnan? OR gestation? OR gravidit?)
13	9 TO 12
14	CT D SCREENING OR CT D SCREENING TEST OR CT D MASS SCREENING
15	screen?/ti OR test?/ti OR identify?/ti OR detect?/ti OR diagnos?/ti
16	CT D DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/QF=DI OR CT D PREGNANCY DIABETES MELLITUS/QF=DI OR CT D DIABETES, GESTATIONAL/QF=DI
17	14 TO 16
18	(hyperglycemia/ti AND adverse pregnancy outcome/ti) OR (hapo/ti AND study/ti)
19	17 AND 13
20	19 OR 18
21	CT D AREA UNDER THE CURVE OR CT D ROC CURVE OR CT D SENSITIVITY AND SPECIFICITY
22	CT D RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC OR CT D DIAGNOSTIC ACCURACY
23	CT D DIAGNOSTIC ERRORS OR CT D FALSE NEGATIVE REACTIONS OR CT D false POSITIVE REACTIONS OR CT D

	OBSERVER VARIATION
24	CT D DIAGNOSTIC ERROR OR CT D FALSE NEGATIVE RESULT OR CT D FALSE POSITIVE RESULT
25	CT D ANALYSIS OF VARIANCE OR CT D KAPLAN MEIER METHOD OR CT D LIKELIHOOD FUNCTIONS OR CT D PROBABILITY
26	CT D FISHER EXACT TEST OR CT D MANTEL HAENSZEL TEST OR CT D MAXIMUM LIKELIHOOD METHOD OR BAYES THEOREM
27	sensitivity OR specificity OR accurac? OR predictiv? OR false-positiv? OR false negative? OR sroc OR roc OR receiver operating characteristic? OR smooth curve OR observer variation? OR ((pre-test OR pretest) AND probability.) OR post-test probability
28	analysis of variance OR fisher exact test? OR kaplan meier OR mantel haenszel OR likelihood ratio? OR likelihood quotient? OR (fitting AND curve.) OR pretest odds OR post-test odds OR bayesian OR bayes theorem OR cutoff value OR gold standard
29	cluster random? OR area under the curve
30	21 TO 29
31	30 AND 20
32	check duplicates: unique in s=31
33	32 AND base=(HG05; KR03; KL97; KP05; SP97; SPPP; TV01; TVPP; CB85; HN69; EA08; IS00)

Teilziel 2 “Therapien”

The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Studies (CDMS)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Letzte Recherche: 28.10.2008

ID	Suchformulierung
#1	DIABETES, GESTATIONAL explode all trees
#2	(gestation* OR pregnan* OR gravidit*) AND diabet*:ti
#3	GLUCOSE INTOLERANCE explode all trees
#4	GLUCOSE METABOLISM DISORDERS, this term only
#5	HYPERGLYCEMIA explode all trees
#6	GLYCOSURIA, this term only
#7	GLUCOSE TOLERANCE TEST explode all trees
#8	HEMOGLOBIN A, GLYCOSYLATED explode all trees
#9	POLYURIA explode all trees
#10	(glucose test* OR carbohydrate intolerance* OR glucose metabolism disorder* OR fasting glucose OR glucose tolerance test* OR glucose intolerance* OR gtt OR ogtt OR ogct OR glucose challenge test* OR impaired glucose tolerance* OR igt OR gigt OR gdm OR abnormal glucose tolerance* OR hyperglycemia* OR glycosuria* OR glycosylated hemoglobin* OR (hemoglobin a NEAR glycosylated) OR polyuria*):ti,ab,kw
#11	(pregnan* OR gestation* OR gravidit*):ti,ab,kw
#12	((#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND #11)
#13	(#1 OR #2 OR #12)
#14	DIABETES, GESTATIONAL explode all trees with qualifiers: dh,dt,th

#15	(intervention* OR treating OR treatment OR therapy OR therapies or management or monitoring):ti,ab,kw
#16	(#13 AND #15)
#17	(sulfonylurea compound* OR gliclazide* OR glimepiride* OR glipizide* OR glyburide* OR tolbutamide* OR diuretic agent* OR thiazide* OR antidiabetic agent* OR Insulin* OR acarbose OR antihypertensive agent* OR angiotensin-converting enzyme inhibit* OR angiotensin ii type i receptor block* OR calcium channel block* OR vasodilator agent* OR adrenergic alpha antagonist* OR adrenergic beta antagonist* OR angiotensin-converting enzyme inhibit* OR ganglionic block*):ti
#18	(tolbutamide OR insulin treat* OR sulfonylurea OR antidiabetic* OR hypoglycemic* OR glibenclamide OR acarbos* OR antihypertensive* OR anti-hypertensive* OR (lowering NEAR blood pressure) OR diuretics OR thiazide OR adrenergic beta-antagonist* OR adrenergic alpha-antagonist* OR angiotensin-converting enzyme inhibitor* OR ace inhibitor* OR calcium channel block* OR ganglionic block* OR vasodilator agent*):ti
#19	(#17 OR #18)
#20	(#13 AND #19)
#21	(#14 OR #16 OR #20)
#22	(#21) with New in Record Status
#23	(#21), in 2008
#24	(#22 OR #23)

BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@OVID, MEDLINE (OVID)

- BIOSIS: 1987 – 2008
- CINAHL: 1982 - 2008
- Journals@Ovid Full Text

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche: 01.05.2008

- EMBASE: 1980–2008
- MEDLINE: 1950–2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche 27.10.2008

ID	Suchformulierung
1	exp DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/
2	exp PREGNANCY DIABETES MELLITUS/
3	exp DIABETES, GESTATIONAL/
4	((gestation\$ OR pregnan\$ OR gravidit\$ OR maternal) AND diabet\$).m_titl.
5	((gestation\$ OR pregnan\$ OR gravidit\$ OR maternal) adj3 diabet\$).ti,ab.
6	(schwangerschaftsdiabet\$ OR gestationsdiabet\$ OR (schwangerschaft\$ adj3 diabet\$)).ot.
7	((gestation\$ OR pregnan\$ OR gravidit\$ OR maternal) AND diabet\$).kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9	exp PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION/DH, DT, TH
10	exp MATERNAL HYPERTENSION/DT, TH
11	exp HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED/DT, TH
12	exp HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED/ OR exp MATERNAL HYPERTENSION/ OR exp PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION/
13	((pregnan\$ adj2 hypertensi\$) OR (pregnan\$ adj2 high blood pressure) OR (pregnan\$ adj2 hyperton\$) OR (pregnan\$ adj2 high-blood pressure) OR maternal hypertension).ti,ab,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
14	12 OR 13

15	14 AND ((hypertens\$ OR hyperton\$ OR blood pressure) adj5 (intervention\$ OR treating OR treatment OR therapy OR therapies)).ti,ab.
16	((9 OR 10 OR 11 OR 15) AND 8) OR ((9 OR 10 OR 11 OR 15) AND diabetes.ti,ab.)
17	8 AND (intervention\$ OR treating OR treatment OR therapy OR therapies).ti,ab.
18	(tolbutamide OR insulin treat\$ OR sulfonylurea OR antidiabetic\$ OR hypoglycemic\$ OR glibenclamide OR acarbos\$ OR antihypertensive\$ OR anti-hypertensive\$ OR (lowering adj3 blood pressure) OR diuretics OR thiazide OR adrenergic beta-antagonist\$ OR adrenergic alpha-antagonist\$ OR angiotensin-converting enzyme inhibitor\$ OR ace inhibitor\$ OR calcium channel block\$ OR ganglionic block\$ OR vasodilator agent\$).ti,ot,ab,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
19	(64-77-7 OR 968-81-0 OR 339-43-5 OR 94-20-2 OR 21187-98-4 OR 29094-61-9 OR 10238-21-8 OR 1156-19-0).rn.
20	exp SULFONYLUREA COMPOUNDS/ OR exp GLICLAZIDE/ OR exp GLIMEPIRIDE/ OR exp GLIPIZIDE/ OR exp GLYBURIDE/ OR exp TOLBUTAMIDE/ OR exp DIURETIC AGENT/ OR exp THIAZIDE OR exp THIAZIDES/
21	(56180-94-0 OR 73-48-3 OR 58-94-6 OR 58-93-5 OR 742-20-1 OR 364-98-7 OR 135-09-1 OR 135-07-9 OR 346-18-9 OR 11061-68-0 OR 62571-86-2 OR 92077-78-6 OR 75847-73-3 OR 84680-54-6 OR 98048-97-6 OR 83915-83-7 OR 82834-16-0 OR 87333-19-5 OR 34273-10-4).rn.
22	exp ANTIHYPERTENSIVE AGENT/ OR exp ANTIHYPERTENSIVE AGENTS/
23	exp ADRENERGIC ALPHA ANTAGONISTS/ OR exp ADRENERGIC BETA ANTAGONISTS/
24	(sulfonylurea compound\$ OR gliclazide\$ OR glimepiride\$ OR glipizide\$ OR glyburide\$ OR tolbutamide\$ OR diuretic agent\$ OR thiazide\$ OR antidiabetic agent\$ OR insulin\$ OR acarbose OR antihypertensive agent\$ OR angiotensin-converting enzyme inhibit\$ OR angiotensin ii type i receptor block\$ OR calcium channel block\$ OR vasodilator agent\$ OR adrenergic alpha antagonist\$ OR adrenergic beta antagonist\$ OR angiotensin-converting enzyme inhibit\$ OR ganglionic block\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
25	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24
26	8 AND 25

27	26 AND (hypertensi\$ OR high blood pressure OR hyperton\$ OR high-blood pressure).ti,ab.
28	26 AND (9 OR 10 OR 11 OR 15)
29	(tolbutamide OR insulin treat\$ OR sulfonylurea OR antidiabetic\$ OR hypoglycemic\$ OR glibenclamide OR acarbos\$ OR antihypertensive\$ OR anti-hypertensive\$ OR (lowering adj3 blood pressure) OR diuretics OR thiazide OR adrenergic beta-antagonist\$ OR adrenergic alpha-antagonist\$ OR angiotensin-converting enzyme inhibitor\$ OR ace inhibitor\$ OR calcium channel block\$ OR ganglionic block\$ OR vasodilator agent\$).ti.
30	(sulfonylurea compound\$ OR gliclazide\$ OR glimepiride\$ OR glipizide\$ OR glyburide\$ OR tolbutamide\$ OR diuretic agent\$ OR thiazide\$ OR antidiabetic agent\$ OR insulin\$ OR acarbose OR antihypertensive agent\$ OR angiotensin-converting enzyme inhibit\$ OR angiotensin ii type i receptor block\$ OR calcium channel block\$ OR vasodilator agent\$ OR adrenergic alpha antagonist\$ OR adrenergic beta antagonist\$ OR angiotensin-converting enzyme inhibit\$ OR ganglionic block\$).ti.
31	(28 OR 29 OR 30) AND 8
32	exp DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/DH, DT, TH OR exp PREGNANCY DIABETES MELLITUS/DT, TH OR exp DIABETES, GESTATIONAL/DH, DT, TH
33	exp MATERNAL MORTALITY/ OR exp PERINATAL MORTALITY/ OR exp NEWBORN MORTALITY/
34	(schwangerschaftskomplikation\$ OR schwangerschaftsrisik\$ OR geburtsrisik\$ OR geburtskompliation\$ OR ((kompliation\$ OR risik\$) adj3 (schwangerschaft\$ OR geburt\$ OR mutterliche\$ OR muetterliche\$)) OR kaiserschnitt\$ OR geburtsverletzung\$ OR geburtstrauma\$ OR postpartale blutung\$ OR geburtshilf\$ OR geburtsintervention\$ OR dammschnitt\$ OR geburtsverletzung\$ OR dammriss\$ OR uterusruptur\$ OR (verletzung\$ adj3 urogenitaltrakt\$)).ot.
35	exp FETAL DEATH/ OR exp FETAL MACROSOMIA/ OR *OBSTETRIC LABOR COMPLICATIONS/ OR exp OBSTETRIC LABOR, PREMATURE/ OR exp UTERINE RUPTURE/
36	((admission\$ adj2 (neonatal unit\$ OR special care nursery)) OR neonatal intensive care unit\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
37	(obstetric emergen\$ OR fetus wastage OR fetus distress OR macrosomia\$ OR macrosomic\$ OR uterine complication\$ OR maternal mortality OR maternal death OR perinatal mortality OR perinatal death OR newborn

	mortality OR newborn death).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
38	(obstetric\$ management OR intrapart\$ intervention\$ OR perineotom\$ OR uterine tear\$ OR cervical tear\$ OR perineal tear\$ OR perineal rupture\$ OR metrorrhaxis OR miscarriage\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
39	(perinatal mortality OR neonatal mortality OR large for gestational age OR lga infants OR small for gestational age OR sga infants OR heavy for dates OR large babies OR brachial plexus injur\$ OR stillbirth OR fractured clavicle OR apgar scores OR major congenital anomal\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
40	exp OBSTETRIC EMERGENCY/ OR exp FETUS WASTAGE/ OR exp FETUS DISTRESS/ OR exp MACROSOMIA/ OR exp PREMATURE FETUS MEMBRANE RUPTURE/ OR *LABOR COMPLICATION/ OR exp OBSTETRIC HEMORRHAGE/ OR exp UTERINE COMPLICATION/
41	exp CESAREAN SECTION/ OR exp BIRTH INJURIES/ OR exp BIRTH INJURY/ OR exp POSTPARTUM HEMORRHAGE/ OR exp ECLAMPSIA/ OR exp PRE-ECLAMPSIA/
42	((risk\$ OR complication\$) adj2 (birth OR delivery OR parturition OR labor OR labour)).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
43	(dystocia OR postpart\$ hemorrhage OR postpart\$ bleeding\$ OR uterine rupture\$ OR cesarean OR birth injur\$ OR perineal injur\$ OR birth trauma\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
44	((maternal OR adverse OR birth) adj2 (outcome\$ OR event OR events OR consequence\$)).ti.
45	exp LABOR COMPLICATIONS/ OR exp DYSTOCIA/ OR exp FETAL MEMBRANES, PREMATURE RUPTURE/ OR exp POSTPARTUM HEMORRHAGE/ OR exp UTERINE RUPTURE/
46	(eclampsia\$ OR pre-eclampsia\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
47	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46
48	(47 AND 8) OR (47 AND diabetes.ti,ab.)
49	48 AND (intervention\$ OR treating OR treatment OR therapy OR therapies).ti,ab.
50	16 OR 17 OR 27 OR 31 OR 32 OR 49
51	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/ OR exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/

52	exp RANDOMIZATION/
53	exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/ OR exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/ OR EXP CONTROLLED CLINICAL TRIAL/
54	exp DOUBLE-BLIND METHOD/ OR RANDOM ALLOCATION/ OR exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/ OR exp SINGLE-BLIND METHOD/
55	exp DOUBLE BLIND PROCEDURE/ OR exp SINGLE BLIND PROCEDURE/ OR exp TRIPLE BLIND PROCEDURE/
56	exp DOUBLE-BLIND STUDIES/ OR exp PROSPECTIVE STUDIES/ OR exp SINGLE-BLIND STUDIES/ OR exp TRIPLE-BLIND STUDIES/
57	(random group cross validation OR random effect model OR random effects OR random effects meta regression analysis OR random effects method OR random effects model OR random sample OR random sampling OR randomization).sh. OR randomized controlled trial.pt. OR randomized controlled trial.sh. OR randomized controlled trial publication type.sh. OR randomized controlled trials.sh.
58	(double blind\$ OR single blind\$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
59	(randomization OR randomisation OR double blind\$ OR single blind\$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
60	(random allocat\$ OR "sensitivity AND specificity").ab,bt,bo,ot,tw,ti.
61	(randomized controlled trial\$ OR randomized controlled stud\$ OR randomised controlled trial\$ OR randomised controlled stud\$ OR (random\$ adj3 trial\$) OR (random\$ adj3 stud\$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
62	(randomized controlled trial\$ or randomized controlled stud\$ or randomised controlled trial\$ or randomised controlled stud\$ or (random\$ adj3 trial\$) or (random\$ adj3 stud\$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
63	(controlled trial\$ OR controlled clinical trial\$ OR (controlled\$ AND trial\$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
64	(controlled trial\$ or controlled clinical trial\$ or (controlled\$ adj2 trial\$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
65	(random\$ or prospectiv\$ or single blind\$ or single mask\$ or double blind\$ or triple blind\$ or masked).m_titl.
66	(single blind\$ OR single mask\$ OR double blind\$ OR triple blind\$ OR masked).ab,bt,bo,ot,tw,ti.

67	control group\$.ti,ab.
68	exp LONGITUDINAL STUDY/ OR exp PROSPECTIVE STUDY/ OR exp FOLLOW UP/
69	exp LONGITUDINAL STUDIES/ OR exp PROSPECTIVE STUDIES/ OR exp FOLLOW-UP STUDIES/
70	(longitudinal OR follow-up OR prospective).ti.
71	(longitudinal OR follow-up).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
72	51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71
73	50 AND 72
74	remove duplicates from 73

CCMed (DIMDI)

- Current Contents Medizin 2000 - 2008
 Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Letzte Recherche 01.05.2008

ID	Suchformulierung
1	schwangerschaftsdiabet? ; gestationsdiabet?
2	schwangerschaft? AND diabetes
3	1 OR 2
4	intervention? ; treating ; treatment ; ?therap? ; ?behandlung ; hypertoni?
5	3 AND 4

AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)¹

- AMED: 1985 – 2008
- BIOSIS Previews: 1990 – 2008*
- CCMed: 2000 – 2008*
- Cochrane Library Central: 1948 – 2008*
- EMBASE: 1983 – 2008*
- EMBASE Alert: 2008
- Heclinet: 1969 - 2001
- Hogrefe-Verlagsdatenbank: 1999 – 2008
- Karger-Verlagsdatenbank: 1998 - 2008
- Kluwer-Verlagsdatenbank: 1997 – 2008
- Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank: 1998 – 2008
- MEDLINE: 1983 – 2008*
- SciSearch: 1983 - 2008
- Springer Verlagsdatenbank: 1997 - 2008
- Springer-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank: 2002 – 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche: 01.05.2008

ID	Suchformulierung
1	CT D DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL OR CT D PREGNANCY DIABETES MELLITUS OR CT D DIABETES, GESTATIONAL
2	(gestation?/ti OR pregnan?/ti OR gravidit?/ti OR maternal/ti) AND diabet?/ti
3	(gestation? OR pregnan? OR gravidit? OR maternal) AND diabet?.
4	schwangerschaftsdiabet? OR gestationsdiabet? OR (schwangerschaft? AND diabet?.)
5	1 TO 4
6	CT D PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION/QF=DH OR CT D PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION/QF=DT OR CT D PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION/QF=TH OR CT D MATERNAL HYPERTENSION/QF=DT OR CT D MATERNAL HYPERTENSION/QF=TH OR CT D HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED/QF=DT

7	CT D HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED/QF=TH
8	CT D HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED OR CT D MATERNAL HYPERTENSION OR CT D PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION
9	(pregnan? AND hypertensi?.) OR (pregnan? AND high blood pressure.) OR (pregnan? AND hyperton?.) OR (pregnan? AND high-blood pressure.) OR maternal hypertension
10	8 OR 9
11	10 AND ((hypertens? OR hyperton? OR blood pressure) AND (intervention? OR treating OR treatment OR therapy OR therapies).)
12	6 OR 7 OR 11
13	12 AND 5
14	12 AND diabetes.
15	13 OR 14
16	5 AND (intervention?. OR treating. OR treatment. OR therapy. OR therapies.)
17	tolbutamide OR insulin treat? OR sulfonylurea OR antidiabetic? OR hypoglycemic? OR glibenclamide OR acarbos? OR antihypertensive? OR anti-hypertensive? OR (lowering AND blood pressure.) OR diuretics
18	thiazide OR adrenergic beta-antagonist? OR adrenergic alpha-antagonist? OR angiotensin-converting enzyme inhibitor? OR ace inhibitor? OR calcium channel block? OR ganglionic block? OR vasodilator agent?
19	cr=64-77-7 OR cr=968-81-0 OR cr=339-43-5 OR cr=94-20-2 OR cr=21187-98-4 OR cr=29094-61-9 OR cr=10238-21-8 OR cr=1156-19-0
20	CT D SULFONYLUREA COMPOUNDS OR CT D GLICLAZIDE OR CT D GLIMEPIRIDE OR CT D GLIPIZIDE OR CT D GLYBURIDE OR CT D TOLBUTAMIDE OR CT D DIURETIC AGENT OR CT D THIAZIDE DIURETIC AGENT OR CT D THIAZIDES
21	cr=742-20-1 OR cr=364-98-7 OR cr=135-09-1 OR cr=135-07-9 OR cr=346-18-9 OR cr=11061-68-0 OR cr=62571-86-2 OR cr=92077-78-6 OR cr=75847-73-3 OR cr=84680-54-6 OR cr=98048-97-6 OR cr=83915-83-7 OR cr=82834-16-0 OR cr=87333-19-5 OR cr=34273-10-4
22	cr=56180-94-0 OR cr=73-48-3 OR cr=58-94-6 OR cr=58-93-5
23	CT D ANTIHYPERTENSIVE AGENT OR CT D ANTIHYPERTENSIVE AGENTS OR CT D ADRENERGIC ALPHA ANTAGONISTS OR CT D

	ADRENERGIC BETA ANTAGONISTS
24	glimepiride? OR glipizide? OR glyburide? OR tolbutamide? OR diuretic agent? OR thiazide? OR antidiabetic agent? OR insulin? OR acarbose OR antihypertensive agent? OR angiotensin-converting enzyme inhibit? OR angiotensin ii type i receptor block?
25	sulfonylurea compound? OR gliclazide? OR calcium channel block? OR vasodilator agent? OR adrenergic alpha antagonist? OR adrenergic beta antagonist? OR angiotensin-converting enzyme inhibit? OR ganglionic block?
26	17 TO 25
27	5 AND 26
28	27 AND (hypertensi? OR high blood pressure OR hyperton? OR high-blood pressure)
29	CT D DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/QF=TH OR CT D PREGNANCY DIABETES MELLITUS/QF=DT OR CT D PREGNANCY DIABETES MELLITUS/QF=TH OR CT D DIABETES, GESTATIONAL/QF=DH OR CT D DIABETES, GESTATIONAL/QF=DT OR CT D DIABETES, GESTATIONAL/QF=TH
30	CT D DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/QF=DH OR CT D DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/QF=DT
31	CT D MATERNAL MORTALITY OR CT D PERINATAL MORTALITY OR CT D NEWBORN MORTALITY
32	schwangerschaftskomplikation? OR schwangerschaftsrisik? OR geburtsrisik? OR geburtskompliation? OR ((kompliation? OR risik?) AND (schwangerschaft?. OR geburt?. OR mutterliche?. OR muetterliche?.))
33	kaiserschnitt? OR geburtsverletzung? OR geburtstrauma? OR postpartale blutung? OR geburtshilf? OR geburtsintervention? OR dammschnitt? OR geburtsverletzung? OR dammriss? OR uterusruptur? OR (verletzung? AND urogenitaltrakt?.)
34	CT D FETAL DEATH OR CT D FETAL MACROSOMIA OR CT=OBSTETRIC LABOR COMPLICATIONS OR CT D OBSTETRIC LABOR, PREMATURE OR CT D UTERINE RUPTURE
35	(admission? AND (neonatal unit?. OR special care nursery.)) OR neonatal intensive care unit?
36	obstetric emergen? OR fetus wastage OR fetus distress OR macrosomia?

	OR macrosomic? OR uterine complication? OR maternal mortality OR maternal death OR perinatal mortality OR perinatal death OR newborn mortality OR newborn death
37	obstetric? management OR intrapart? intervention? OR perineotom? OR uterine tear? OR cervical tear? OR perineal tear? OR perineal rupture? OR metrorrhexis OR miscarriage?
38	lga infants OR small for gestational age OR sga infants OR heavy for dates OR large babies OR brachial plexus injur? OR stillbirth OR fractured clavicle OR apgar scores OR major congenital anomal?
39	perinatal mortality OR neonatal mortality OR large for gestational age
40	CT D OBSTETRIC EMERGENCY OR CT D FETUS WASTAGE OR CT D FETUS DISTRESS OR CT D MACROSOMIA OR CT D PREMATURE FETUS MEMBRANE RUPTURE OR CT=LABOR COMPLICATION OR CT D OBSTETRIC HEMORRHAGE OR CT D UTERINE COMPLICATION
41	CT D CESAREAN SECTION OR CT D BIRTH INJURIES OR CT D BIRTH INJURY OR CT D POSTPARTUM HEMORRHAGE OR CT D ECLAMPSIA OR CT D PRE-ECLAMPSIA
42	(risk? OR complication?) AND (birth. OR delivery. OR parturition. OR labor. OR labour.)
43	dystocia OR postpart? hemorrhage OR postpart? bleeding? OR uterine rupture? OR cesarean OR birth injur? OR perineal injur? OR birth trauma?
44	(maternal/ti OR adverse/ti OR birth/ti) AND (outcome?/ti OR event/ti OR events/ti OR consequence?/ti)
45	CT D LABOR COMPLICATIONS OR CT D DYSTOCIA OR CT D FETAL MEMBRANES, PREMATURE RUPTURE OR CT D POSTPARTUM HEMORRHAGE OR CT D UTERINE RUPTURE
46	eclampsi? OR pre-eclampsi?
47	29 TO 46
48	47 AND 5
49	47 AND diabetes
50	48 OR 49
51	50 AND (intervention? OR treating OR treatment OR therapy OR therapies)
52	15 OR 16 OR 28 OR 51

53	CT=RANDOM GROUP CROSS VALIDATION OR CT=RANDOM EFFECT MODEL OR CT=RANDOM EFFECTS
54	CT=RANDOM EFFECTS META REGRESSION ANALYSIS OR CT=RANDOM EFFECTS METHOD OR CT=RANDOM EFFECTS MODEL OR CT=RANDOM SAMPLE OR CT=RANDOM SAMPLING OR CT=RANDOMIZATION OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
55	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC OR CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS OR CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC OR DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
56	CT D RANDOMIZATION OR CT D DOUBLE-BLIND METHOD OR CT=RANDOM ALLOCATION OR CT D "SENSITIVITY AND SPECIFICITY" OR CT D SINGLE-BLIND METHOD
57	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE OR CT D SINGLE BLIND PROCEDURE OR CT D TRIPLE BLIND PROCEDURE
58	CT D DOUBLE-BLIND STUDIES OR CT D PROSPECTIVE STUDIES OR CT D SINGLE-BLIND STUDIES OR CT D TRIPLE-BLIND STUDIES
59	randomized controlled trial? OR randomized controlled stud? OR randomised controlled trial? OR randomised controlled stud? OR (random? AND trial?) OR (random? AND stud?.)
60	randomized controlled trial? OR controlled trial? OR controlled clinical trial? OR (controlled? AND trial?.)
61	random allocat? OR (sensitivity AND specificity)
62	random? OR prospectiv? OR single blind? OR single mask? OR double blind? OR triple blind? OR masked
63	controlled trial? OR controlled clinical trial? OR (controlled? AND trial?.)
64	control group?
65	CT D LONGITUDINAL STUDY OR CT D PROSPECTIVE STUDY OR CT D FOLLOW UP
66	CT D LONGITUDINAL STUDIES OR CT D PROSPECTIVE STUDIES OR CT D FOLLOW-UP STUDIES
67	longitudinal/ti OR follow-up/ti OR prospective/ti

68	53 TO 67
69	52 AND 68
70	check duplicates: unique in s=69
71	70 AND base=(HG05; KR03; KL97; KP05; SP97; SPPP; TV01; TVPP; CB85; HN69; EA08; IS00)

Teilziel 3 „Zusammenhang“

The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Studies (CDMS)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Letzte Recherche: 25.04.2008

ID	Suchformulierung
#1	GLUCOSE TOLERANCE TEST explode all trees
#2	(glucose tolerance test* OR (glucose tolerance NEAR test*) OR glucose test* OR gtt OR ogtt OR ogct OR oral gtt OR glucose challenge test* OR glucose probe OR glucose assay* OR glucose challenge OR glucose sample):ti,ab,kw
#3	#1 OR #2
#4	(gestation* OR pregnan* OR gravidit* OR maternal OR fetal):ti,ab,kw
#5	#3 AND #4
#6	(glucose tolerance test*):ti
#7	#5 OR #6
#8	#7 with New in Record Status
#9	#7, from 2007 to 2008
#10	#8 OR #9

BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@OVID, MEDLINE (OVID)

- BIOSIS: 1987 - 2008
- CINAHL: 1982 - 2008
- EMBASE: 1988 - 2008
- Journals@Ovid Full Text
- MEDLINE: 1950 – 2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche 25.04.2008

ID	Suchformulierung
1	exp GLUCOSE TOLERANCE TEST/ OR exp ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST/
2	(glucose tolerance test\$ OR (glucose tolerance adj3 test\$) OR glucose test\$ OR gtt OR ogtt OR ogct OR oral gtt OR glucose challenge test\$ OR glucose probe OR glucose assay\$ OR glucose challenge OR glucose sample).ti,ab,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
3	(glukosetoleranztest\$ OR glukosetoleranz-test\$ OR (glukose-toleranz adj3 test\$) OR (glucose-toleranz adj3 test\$) OR (glukosetoleranz adj3 test\$) OR blutzuckertest\$).ot.
4	1 OR 2 OR 3
5	4 AND (gestation\$ OR pregnan\$ OR gravidit\$ OR maternal OR schwanger\$).ti,ot,ab.
6	exp GLUCOSE INTOLERANCE/ OR *GLUCOSE METABOLISM DISORDERS/ OR exp HYPERGLYCEMIA/ OR exp GLUCOSE INTOLERANCE/ OR *GLYCOSURIA/
7	(glucose intolerance\$ OR carbohydrate intolerance\$ OR glucose metabolism disorder\$ OR hyperglycemia\$ OR glycosuria\$).kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
8	((carbohydrate intolerance\$ OR glucose metabolism disorder\$ OR fasting glucose OR glucose intolerance\$ OR impaired glucose tolerance\$ OR igt OR gigt OR gdm OR diabetes OR abnormal glucose tolerance\$ OR hyperglycemia\$ OR glycosuria\$) adj5 (pregnan\$ OR gestation\$ OR gravidit\$ OR maternal)).ti,ab.
9	6 OR 7 OR 8
10	9 AND (test\$ OR prove OR proves OR proving).ti,ab. AND (gestation\$ OR

	pregnan\$ OR gravidit\$ OR maternal OR schwanger\$).ti,ot,ab.
11	exp MATERNAL MORTALITY/ OR exp PERINATAL MORTALITY/ OR exp NEWBORN MORTALITY/
12	(schwangerschaftskomplikation\$ OR schwangerschaftsrisik\$ OR geburtsrisik\$ OR geburtskompliation\$ OR ((kompliation\$ OR risik\$) adj3 (schwangerschaft\$ OR geburt\$ OR mutterliche\$ OR muetterliche\$)) OR kaiserschnitt\$ OR geburtsverletzung\$ OR geburtstrauma\$ OR postpartale blutung\$ OR geburtshilf\$ OR geburtsintervention\$ OR dammschnitt\$ OR geburtsverletzung\$ OR dammriss\$ OR uterusruptur\$ OR (verletzung\$ adj3 urogenitaltrakt\$) OR fehlgeburt\$).ot.
13	exp DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/co OR exp PREGNANCY DIABETES MELLITUS/co OR exp DIABETES, GESTATIONAL/co
14	((risk\$ OR complication\$) adj2 (pregnan\$ OR gravidit\$ OR gestation\$ OR birth OR delivery OR parturition OR labor OR labour)).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
15	*PREGNANCY COMPLICATIONS/ OR exp CHILDBIRTH, PREMATURE/ OR exp LABOR COMPLICATIONS/ OR exp DYSTOCIA/ OR exp FETAL MEMBRANES, PREMATURE RUPTURE/ OR exp POSTPARTUM HEMORRHAGE/ OR exp UTERINE RUPTURE/ OR exp LABOR, PREMATURE/ OR exp PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION/
16	exp OBSTETRIC EMERGENCY/ OR exp FETUS WASTAGE/ OR exp SECOND TRIMESTER ABORTION/ OR exp FETUS DISTRESS/ OR exp FETUS MALFORMATION/ OR exp MACROSOMIA/ OR exp PREMATURE FETUS MEMBRANE RUPTURE/ OR *LABOR COMPLICATION/ OR exp DYSTOCIA/ OR exp OBSTETRIC HEMORRHAGE/ OR exp UTERINE COMPLICATION/ OR *PREGNANCY COMPLICATION/
17	exp FETAL DEATH/ OR exp FETAL MACROSOMIA/ OR exp HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED/ OR *OBSTETRIC LABOR COMPLICATIONS/ OR exp OBSTETRIC LABOR, PREMATURE/ OR exp UTERINE RUPTURE/
18	exp CESAREAN SECTION/ OR exp BIRTH INJURIES/ OR exp BIRTH INJURY/ OR exp POSTPARTUM HEMORRHAGE/ OR exp ECLAMPSIA/ OR exp PRE-ECLAMPSIA/ OR exp MATERNAL HYPERTENSION/ OR exp CHILDBIRTH, PREMATURE/ OR exp PREMATURE BIRTH/ OR exp PREMATURITY/
19	(premature OR dystocia OR postpart\$ hemorrhage OR postpart\$ bleeding\$

	OR uterine rupture\$ OR (pregnancy-induced adj2 hypertension) OR cesarean OR birth injur\$ OR perineal injur\$ OR birth trauma\$ OR preterm birth).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
20	(obstetric emergen\$ OR fetus wastage OR fetus distress OR macrosomia\$ OR macrosomic\$ OR uterine complication\$ OR maternal mortality OR maternal death OR perinatal mortality OR perinatal death OR newborn mortality OR newborn death).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
21	(obstetric\$ management OR intrapart\$ intervention\$ OR perineotom\$ OR uterine tear\$ OR cervical tear\$ OR perineal tear\$ OR perineal rupture\$ OR metrorrhaxis OR miscarriage\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
22	(congenital malformation\$ OR eclampsia OR pre-eclampsia OR maternal hypertension OR prematurity).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
23	((maternal OR fetal OR adverse) adj2 (outcome\$ OR event OR events OR consequence\$)).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
24	((fetal OR neonatal) AND (malformation\$ OR deformity OR deformites OR hypoglycaemia\$ OR hypoglycemia\$ OR hyperbilirubinemia\$ OR hypocalcemia OR polycythemia)) OR infant respiratory distress syndrome\$.ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
25	((admission\$ adj2 (neonatal unit\$ OR special care nursery)) OR neonatal intensive care unit\$.ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
26	(perinatal mortality OR neonatal mortality OR large for gestational age OR lga infants OR small for gestational age OR sga infants OR heavy for dates OR large babies OR brachial plexus injur\$ OR stillbirth OR fractured clavicle OR apgar scores OR major congenital anomal\$).ti,kw,cc,ds,hw,kf,mc,mq,oh.
27	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26
28	4 AND 27
29	((carbohydrate intolerance\$ OR glucose metabolism disorder\$ OR fasting glucose OR glucose intolerance\$ OR impaired glucose tolerance\$ OR igt OR gigt OR abnormal glucose tolerance\$ OR hyperglycemia\$) adj5 (pregnan\$ OR gestation\$ OR gravidit\$ OR maternal)).ti,ab.
30	9 AND (test\$ OR prove OR proves OR proving).ti,ab.
31	30 AND 27
32	3 OR 5 OR 10 OR 28 OR 29 OR 31
33	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/ OR EXP RANDOMIZED

	CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/
34	exp RANDOMIZATION/
35	exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIAL/ OR exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
36	exp DOUBLE-BLIND METHOD/ OR RANDOM ALLOCATION/ OR exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/ OR exp SINGLE-BLIND METHOD/
37	exp DOUBLE BLIND PROCEDURE/ OR exp SINGLE BLIND PROCEDURE/ OR exp TRIPLE BLIND PROCEDURE/
38	exp DOUBLE-BLIND STUDIES/ OR exp PROSPECTIVE STUDIES/ OR exp SINGLE-BLIND STUDIES/ OR exp TRIPLE-BLIND STUDIES/
39	(random group cross validation OR random effect model OR random effects OR random effects meta regression analysis OR random effects method OR random effects model OR random sample OR random sampling OR randomization).sh. OR randomized controlled trial.pt. OR randomized controlled trial.sh. OR randomized controlled trial publication type.sh. OR randomized controlled trials.sh.
40	(randomization OR randomisation OR double blind\$ OR single blind\$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
41	(random allocat\$ OR "sensitivity AND specificity").ab,bt,bo,ot,tw,ti.
42	(randomized controlled trial\$ OR randomized controlled stud\$ OR randomised controlled trial\$ OR randomised controlled stud\$ OR (random\$ adj3 trial\$) OR (random\$ adj3 stud\$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
43	(randomized controlled trial\$ OR controlled trial\$ OR controlled clinical trial\$ OR (controlled\$ adj2 trial\$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
44	(random\$ OR prospectiv\$ OR single blind\$ OR single mask\$ OR double blind\$ OR triple blind\$ OR masked).m_titl.
45	(randomized controlled trial\$ OR randomized controlled stud\$ OR randomised controlled trial\$ OR randomised controlled stud\$ OR (random\$ adj3 trial\$) OR (random\$ adj3 stud\$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
46	(controlled trial\$ OR controlled clinical trial\$ OR (controlled\$ AND trial\$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
47	(double blind\$ OR single blind\$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
48	(single blind\$ OR single mask\$ OR double blind\$ OR triple blind\$ OR

	masked).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
49	exp LONGITUDINAL STUDY/ OR exp PROSPECTIVE STUDY/ OR exp FOLLOW UP/
50	exp LONGITUDINAL STUDIES/ OR exp PROSPECTIVE STUDIES/ OR exp FOLLOW-UP STUDIES/
51	(longitudinal OR follow-up OR prospective).ti.
52	(longitudinal OR follow-up).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
53	exp COHORT ANALYSIS/ OR exp COHORT STUDIES/ OR exp LONGITUDINAL STUDY/ OR exp PROSPECTIVE STUDY/ OR exp FOLLOW UP/
54	(cohort OR longitudinal OR follow-up OR prospective).ti.
55	exp CASE CONTROL STUDIES/ OR exp CASE CONTROL STUDY/
56	(cohort OR longitudinal OR follow-up OR case control stud\$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
57	(case control stud\$ OR control group\$).ti,ab.
58	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57
59	32 AND 58
60	remove duplicates from 59

CCMed (DIMDI)

- Current Contents Medizin 2000 - 2008
 Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Letzte Recherche 25.04.2008

ID	Suchformulierung
1	glukosetoleranzstoerungen ; glukosetoleranzstörungen ; glukosetoleranzstoerung ; glukosetoleranzstörung ; glukosetoleranztest ; glukosetoleranz
2	glukose-toleranz?
3	ogtt ; gtt

4	glukosetoleranz? AND schwanger?
5	fehlbildung? ; geburt? ; maternal? ; fetal ; gestation? ; schwanger?
6	glukose?
7	5 AND 6
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 7

AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)¹

- AMED: 1985 – 2008
- BIOSIS Previews: 1990 – 2008*
- CCMed: 2000 – 2008*
- Cochrane Library Central: 1948 – 2008*
- EMBASE: 1983 – 2008*
- EMBASE Alert: 2008
- Heclinet: 1969 - 2001
- Hogrefe-Verlagsdatenbank: 1999 – 2008
- Karger-Verlagsdatenbank: 1998 - 2008
- Kluwer-Verlagsdatenbank: 1997 – 2008
- Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank: 1998 – 2008
- MEDLINE: 1983 – 2008*
- SciSearch: 1983 - 2008
- Springer Verlagsdatenbank: 1997 - 2008
- Springer-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank: 2002 – 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche: 25.04.2008

ID	Suchformulierung
1	CT D GLUCOSE TOLERANCE TEST OR CT D GLUCOSE TOLERANCE TEST OR CT D ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST
2	glucose tolerance test? OR (glucose tolerance AND test?.) OR glucose test? OR gtt OR oggt OR ogct OR glucose probe OR glucose assay? OR glucose challenge OR glucose sample
3	glukosetoleranztest? OR glukosetoleranz-test? OR (glucose-toleranz AND test?.) OR (glukose-toleranz AND test?.) OR (glukosetoleranz AND test?.)

	OR blutzuckertest?
4	1 TO 3
5	4 AND (gestation? OR pregnan? OR gravidit? OR maternal OR schwanger?)
6	CT D GLUCOSE INTOLERANCE OR CT=GLUCOSE METABOLISM DISORDERS OR CT D HYPERGLYCEMIA OR CT D GLUCOSE INTOLERANCE OR CT=GLYCOSURIA
7	(fasting glucose OR glucose intolerance? OR impaired glucose tolerance? OR igt OR gigt OR gdm OR diabetes OR abnormal glucose tolerance? OR hyperglycemia? OR glycosuria?) AND (pregnan? OR gestation?. OR gravidit?. OR maternal.)
8	(carbohydrate intolerance? OR glucose metabolism disorder?) AND (pregnan? OR gestation?. OR gravidit?. OR maternal.)
9	6 TO 8
10	9 AND (test? OR prove OR proves OR proving) AND (gestation? OR pregnan? OR gravidit? OR maternal OR schwanger?)
11	(glucose intolerance? OR impaired glucose tolerance? OR igt OR gigt OR abnormal glucose tolerance? OR hyperglycemia?) AND (pregnan?. OR gestation? OR gravidit?. OR maternal.)
12	(carbohydrate intolerance? OR glucose metabolism disorder? OR fasting glucose) AND (pregnan?. OR gestation? OR gravidit?. OR maternal.)
13	9 AND (test? OR prove OR proves OR proving)
14	CT D MATERNAL MORTALITY OR CT D PERINATAL MORTALITY OR CT D NEWBORN MORTALITY
15	((komplikation? OR risik?) AND (schwangerschaft?. OR geburt?. OR mütterliche?. OR mütterliche?.)) OR kaiserschnitt? OR geburtsverletzung? OR geburtstrauma? OR postspartale blutung? OR geburtshilf? OR geburtsintervention? OR dammschnitt?
16	schwangerschaftskomplikation? OR schwangerschaftsrisik? OR geburtsrisik? OR geburtskomplikation? OR geburtsverletzung? OR dammriss? OR uterusruptur? OR (verletzung? AND urogenitaltrakt?.) OR fehlgeburt?
17	CT D DIABETES MELLITUS, GESTATIONAL/QF=CO OR CT D PREGNANCY DIABETES MELLITUS/QF=CO OR CT D DIABETES, GESTATIONAL/QF=CO

18	(risk?/ti OR complication?/ti) AND (pregnan?/ti OR gravidit?/ti OR gestation?/ti OR birth/ti OR delivery/ti OR parturition/ti OR labor/ti OR labour/ti)
19	CT D DYSTOCIA OR CT D FETAL MEMBRANES, PREMATURE RUPTURE OR CT D POSTPARTUM HEMORRHAGE OR CT D UTERINE RUPTURE OR CT D LABOR, PREMATURE OR CT D PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION
20	CT=PREGNANCY COMPLICATIONS OR CT D CHILDBIRTH, PREMATURE OR CT D LABOR COMPLICATIONS
21	CT D PREMATURE FETUS MEMBRANE RUPTURE OR CT=LABOR COMPLICATION OR CT D DYSTOCIA OR CT D OBSTETRIC HEMORRHAGE OR CT D UTERINE COMPLICATION OR CT=PREGNANCY COMPLICATION
22	CT D OBSTETRIC EMERGENCY OR CT D FETUS WASTAGE OR CT D SECOND TRIMESTER ABORTION OR CT D FETUS DISTRESS OR CT D FETUS MALFORMATION OR CT D MACROSOMIA
23	CT D FETAL DEATH OR CT D FETAL MACROSOMIA OR CT D HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED OR CT=OBSTETRIC LABOR COMPLICATIONS OR CT D OBSTETRIC LABOR, PREMATURE OR CT D UTERINE RUPTURE
24	CT D CESAREAN SECTION OR CT D BIRTH INJURIES OR CT D BIRTH INJURY OR CT D POSTPARTUM HEMORRHAGE OR CT D ECLAMPSIA OR CT D PRE-ECLAMPSIA OR CT D MATERNAL HYPERTENSION OR CT D CHILDBIRTH, PREMATURE OR CT D PREMATURE BIRTH OR CT D PREMATURITY
25	premature/ti OR dystocia/ti OR postpart? hemorrhage/ti OR postpart? bleeding?/ti OR uterine rupture?/ti OR (pregnancy-induced/ti AND hypertension/ti) OR cesarean/ti OR birth injur?/ti OR perineal injur?/ti OR birth trauma?/ti OR preterm birth/ti
26	uterine complication?/ti OR maternal mortality/ti OR maternal death/ti OR perinatal mortality/ti OR perinatal death/ti OR newborn mortality/ti OR newborn death/ti
27	obstetric emergen?/ti OR fetus wastage/ti OR fetus distress/ti OR macrosomia?/ti OR macrosomic?/ti
28	obstetric? management/ti OR intrapart? intervention?/ti OR perineotom?/ti OR uterine tear?/ti OR cervical tear?/ti OR perineal tear?/ti OR perineal rupture?/ti OR metrorrhaxis/ti OR miscarriage?/ti

29	congenital malformation?/ti OR eclampsia/ti OR pre-eclampsia/ti OR maternal hypertension/ti OR prematurity/ti
30	(maternal/ti OR fetal/ti OR adverse/ti) AND (outcome?/ti OR event/ti OR events/ti OR consequence?/ti)
31	((fetal/ti OR neonatal/ti) AND (malformation?/ti OR deformity/ti OR deformites/ti OR hypoglycaemia?/ti OR hypoglycemia?/ti OR hyperbilirubinemia?/ti OR hypocalcemia/ti OR polycythemia/ti)) OR infant respiratory distress syndrome?/ti
32	(admission?/ti AND (neonatal unit?/ti OR special care nursery/ti)) OR neonatal intensive care unit?/ti
33	perinatal mortality/ti OR neonatal mortality/ti OR large for gestational age/ti OR lga infants/ti OR small for gestational age/ti OR sga infants/ti OR heavy for dates/ti OR large babies/ti OR brachial plexus injur?/ti OR stillbirth/ti
34	fractured clavicle/ti OR apgar scores/ti OR major congenital anomal?/ti
35	14 TO 34
36	4 AND 35
37	13 AND 35
38	3 OR 5 OR 10 OR 11 OR 12 OR 36 OR 37
39	4 OR 9
40	39 AND 38
41	4 AND (gestation? OR pregnan? OR gravidit? OR maternal OR schwanger?)
42	3 OR 10 OR 40 OR 41
43	CT=RANDOM GROUP CROSS VALIDATION OR CT=RANDOM EFFECT MODEL OR CT=RANDOM EFFECTS
44	CT=RANDOM EFFECTS META REGRESSION ANALYSIS OR CT=RANDOM EFFECTS METHOD OR CT=RANDOM EFFECTS MODEL OR CT=RANDOM SAMPLE OR CT=RANDOM SAMPLING OR CT=RANDOMIZATION OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
45	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC OR CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS OR CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC OR

	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
46	CT D RANDOMIZATION OR CT D DOUBLE-BLIND METHOD OR CT=RANDOM ALLOCATION OR CT D "SENSITIVITY AND SPECIFICITY" OR CT D SINGLE-BLIND METHOD
47	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE OR CT D SINGLE BLIND PROCEDURE OR CT D TRIPLE BLIND PROCEDURE
48	CT D DOUBLE-BLIND STUDIES OR CT D PROSPECTIVE STUDIES OR CT D SINGLE-BLIND STUDIES OR CT D TRIPLE-BLIND STUDIES
49	randomized controlled trial? OR randomized controlled stud? OR randomised controlled trial? OR randomised controlled stud? OR (random? AND trial?) OR (random? AND stud?.)
50	randomized controlled trial? OR controlled trial? OR controlled clinical trial? OR (controlled? AND trial?.)
51	randomization OR randomisation OR double blind? OR single blind?
52	random allocat? OR (sensitivity AND specificity)
53	random? OR prospectiv? OR single blind? OR single mask? OR double blind? OR triple blind? OR masked
54	random?/ti OR prospectiv?/ti OR single blind?/ti OR single mask?/ti OR double blind?/ti OR triple blind?/ti OR masked/ti
55	controlled trial? OR controlled clinical trial? OR (controlled? AND trial?.)
56	single blind? OR single mask? OR double blind? OR triple blind? OR masked
57	control group?
58	CT D LONGITUDINAL STUDY OR CT D PROSPECTIVE STUDY OR CT D FOLLOW UP
59	CT D LONGITUDINAL STUDIES OR CT D PROSPECTIVE STUDIES OR CT D FOLLOW-UP STUDIES
60	longitudinal/ti OR follow-up/ti OR prospective/ti
61	CT D COHORT ANALYSIS OR CT D COHORT STUDIES OR CT D LONGITUDINAL STUDY OR CT D PROSPECTIVE STUDY OR CT D FOLLOW UP
62	CT D LONGITUDINAL STUDIES OR CT D PROSPECTIVE STUDIES OR CT D FOLLOW-UP STUDIES

63	cohort/ti OR longitudinal/ti OR follow-up/ti OR prospective/ti
64	cohort OR longitudinal OR follow#up OR case control stud?
65	CT D CASE CONTROL STUDIES OR CT D CASE CONTROL STUDY
66	43 TO 65
67	42 AND 66
68	check duplicates: unique in s=67
69	68 AND base=(HG05; KR03; KL97; KP05; SP97; SPPP; TV01; TVPP; CB85; HN69; EA08; IS00)

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Teilziel 1 „Screening“

Ausschlussgrund S3: keine Vergleichsgruppe

Engel C. Screening auf Gestationsdiabetes: prospektive Multicenterstudie in Ostthessen [Dissertation]. Münster: Universität; 2006.

Klare WR. Evaluation eines Screeningprogrammes für Gestationsdiabetes auf Gemeindeebene: eine Pilotstudie in einer gynäkologischen Doppelpraxis [Dissertation]. Düsseldorf: Universität; 1998.

Malhotra S, Hazarika PC, Dhall K. A screening programme for gestational diabetes. Indian J Med Res 1988; 87: 252-256.

Ray JG. Screening and active management reduced perinatal complications more than routine care in gestational diabetes. ACP J Club 2005; 143(3): 65.

Snidvongs W, Auamkul S, Plengvidhya C, Sitprija S, Manothai P. Screening program for gestational diabetes mellitus: a preliminary report. J Med Assoc Thai 1987; 70(8): 437-441.

Ausschlussgrund S4: kein Studientyp wie unter 4.1.5 definiert

Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 109(1): 41-44.

Benchimol M, Cosson E, Faure C, Carbillon L, Attali R, Uzan M. Comparison of two routine screening strategies for gestational diabetes mellitus: the experience of Jean-Verdier Hospital. Gynecol Obstet Fertil 2006; 34(2): 107-114.

Bühling KJ. Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes: unter Berücksichtigung des kontinuierlichen Glukoseprofils [Habilitationsschrift]. Berlin: Humboldt-Universität; 2004.

Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Paries J, Valensi P et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. Diabetes Metab 2006; 32(2): 140-146.

Schmitz T. For universal screening of gestational diabetes mellitus [Französisch]. Gynecol Obstet Fertil 2008; 36(5): 567-569.

Ausschlussgrund S5: keine Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert

Forsbach-Sanchez G, Gonzalez-Obele E, Villanueva-Cuellar MA, Tamez HE, Rocha-Marquez J. Impact of the new criteria for the diagnosis of gestational diabetes on the estimate of its prevalence. *Rev Invest Clin* 2003; 55(5): 507-510.

Olarinoye JK, Ohwovoriolae AE, Ajayi GO. Diagnosis of gestational diabetes mellitus in Nigerian pregnant women: comparison between 75g and 100g oral glucose tolerance tests. *West Afr J Med* 2004; 23(3): 198-201.

Ausschlussgrund A2: keine Vollpublikation verfügbar

Bebbington MW, Milner R, Wilson RD, Harris S. A randomized controlled trial comparing routine screening vs selected screening for gestational diabetes in low risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S36.

Teilziel 2 „Therapie“

Ausschlussgrund T1: keine Population wie unter 4.1.1 definiert

Brooten D, Youngblut JM, Brown L, Finkler SA, Neff DF, Madigan E. A randomized trial of nurse specialist home care for women with high-risk pregnancies: outcomes and costs. *Am J Manag Care* 2001; 7(8): 793-803.

Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, Rudolf MC, Bates SE, Sockin SM et al. A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 1986; 255(5): 631-636.

Incerpi MH, Fassett MJ, Kjos SL, Tran SH, Wing DA. Vaginally administered misoprostol for outpatient cervical ripening in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 916-919.

Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(3): 611-615.

Ney D, Hollingsworth DR, Cousins L. Decreased insulin requirement and improved control of diabetes in pregnant women given a high-carbohydrate, high-fiber, low-fat diet. *Diabetes Care* 1982; 5(5): 529-533.

Notelovitz M. Sulphonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic. *S Afr Med J* 1971; 45(9): 226-229.

Pardi G, Buscaglia M, Kustermann A, Bozzetti P, Ferrari MM, Marconi AM. Foetal pulmonary maturation in pregnancies complicated by diabetes and Rh immunization. *Eur Respir J Suppl* 1989; 3: 50s-52s.

Roversi GD, Aicardi C. Pre-hypoglycemic insulin therapy in obstetrics: new therapeutic perspectives of diabetic pregnancy [Italienisch]. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1965; 87(4): 239-250.

Schuster MW, Chauhan SP, McLaughlin BN, Perry KG, Morrison JC. Comparison of insulin regimens and administration modalities in pregnancy complicated by diabetes. *J Miss State Med Assoc* 1998; 39(6): 208-212.

York R, Brown LP, Samuels P, Finkler SA, Jacobsen B, Persely CA et al. A randomized trial of early discharge and nurse specialist transitional follow-up care of high-risk childbearing women. *Nurs Res* 1997; 46(5): 254-261.

Ausschlussgrund T3: keine Vergleichsgruppe wie unter 4.1.2 definiert

Amiel SA, Blott M. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in caucasian women: response to Schaefer-Graf et al. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1848-1849.

Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(3): 474-475.

Artal R, Catanzaro RB, Gavard JA, Mostello DJ, Friganza JC. A lifestyle intervention of weight-gain restriction: diet and exercise in obese women with gestational diabetes mellitus. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32(3): 596-601.

Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Lemos Beber FR, Zucco Viesi JM et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005; 33(6): 519-523.

Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004; 30(3): 237-244.

Cypryk K, Kaminska P, Kosinski M, Pertynska-Marczewska M, Lewinski A. A comparison of the effectiveness, tolerability and safety of high and low carbohydrate diets in women with gestational diabetes. *Endokrynol Pol* 2007; 58(4): 314-319.

Cypryk K, Pertynska-Marczewska M, Sobczak M, Szymczak W, Wilczynski J, Lewinski A. Comparison of obstetrical outcomes in the population of pregnant women with gestational diabetes in regard to the implemented treatment. *Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna* 2007; 7(2): 74-78.

Dafallah SE, Yousif EM. Diabetes mellitus during pregnancy: fetal outcome. *Saudi Med J* 2004; 25(12): 2041-2042.

De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333(19): 1237-1241.

Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care* 2007; 30(4): e11.

Garcia-Patterson A, Corcoy R, Balsells M, Altirriba O, Adelantado JM, Cabero L et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1261-1262.

Hopp H, Vollert W, Ragosch V, Novak A, Weitzel HK, Glockner E et al. Indication and results of insulin therapy for gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 1996; 24(5): 521-530.

Ismail NAM, Nor NAM, Sufian SS, Mustafa N, Jamil MA, Kamaruddin NA. Comparative study of two insulin regimes in pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007; 86(4): 407-408.

Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1422-1427.

Jovanovic PL, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(2): 415-419.

Kitzmiller JL, Schäfer-Graf UM. Randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women: response on Schaefer-Graf et al and author reply. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 2090-2092.

Kjos SL, Schäfer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1904-1910.

Kjos SLM, Buchanan TAM. A Randomized Controlled Trial Using Glycemic Plus Fetal Ultrasound Parameters Versus Glycemic Parameters to Determine Insulin Therapy in Gestational Diabetes with Fasting Hyperglycemia. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1261-1262.

Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343(16): 1134-1138.

Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4): 989-997.

Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet- controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4): 600-604.

Mazze RS, Langer O. Primary, secondary, and tertiary prevention: program for diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 1988; 11(3): 263-268.

Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Bartoli E, Parretti E, La Torre P et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(1): 19-24.

Moore LE, Briery CM, Clokey D, Martin RW, Williford NJ, Bofill JA et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med* 2007; 52(11): 1011-1015.

Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus: at what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39(4): 457-460.

Ogunyemi D, Jesse M, Davidson M. Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13(4): 427-428.

Pettitt DJ, Jovanovic L. Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): 147-149.

Pöyhönen AM, Teramo K, Kaaja R. Treatment of gestational diabetes with short- or long-acting insulin and neonatal outcome: a pilot study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002; 81(3): 258-259.

Reader D, Splett P, Gunderson EP. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(9): 1426-1433.

Reece EA, Hagay Z, Gay LJ, O'Connor T, DeGennaro N, Homko CJ et al. A randomized clinical trial of a fiber-enriched diabetic diet vs. the standard American Diabetes Association-recommended diet in the management of diabetes mellitus in pregnancy. *J Matern Fetal Investig* 1995; 5(1): 8-12.

Schäfer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Bühling KJ, Siebert G, Bühler C et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 297-302.

Silva JC, Taborda W, Becker F, Aquim G, Viese J, Bertini AM. Preliminary results of the use of oral hypoglycemic drugs on gestational diabetes mellitus [Portugiesisch]. *Revista Brasileira de Ginecologia y Obstetricia* 2005; 27(8): 461-466.

Thompson DJ, Porter KB, Gunnells DJ, Wagner PC, Spinnato JA. Prophylactic insulin in the management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1990; 75(6): 960-964.

Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005; 25(4): 241-244.

Ausschlussgrund T4: kein Studientyp wie unter 4.1.5 definiert

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(11): 706-708.

De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(4): 207-208.

Dornhorst A. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18(Suppl 3): 12-14.

Goldberg JD, Franklin B, Lasser D, Jornsay DL, Hausknecht RU, Ginsberg-Fellner F et al. Gestational diabetes: impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(3): 546-550.

Jacobson G, Field DR, Kirby RS. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(2): 629-630.

Kitzmiller JLM. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *Clinical Diabetes* 1996; 14(6): 158-160.

Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(3): 126-127.

Li P, Yang H, Dong Y. Treating women with gestational impaired glucose tolerance reduces adverse outcome of pregnancy [Chinesisch]. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1999; 34(8): 462-464.

Lim JM, Tayob Y, O'Brien PM, Shaw RW. A comparison between the pregnancy outcome of women with gestation diabetes treated with glibenclamide and those treated with insulin. *Med J Malaysia* 1997; 52(4): 377-381.

Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(6): 337-339.

Seely EW. Does treatment of gestational diabetes mellitus affect pregnancy outcome? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(2): 72-73.

Todorova K, Palaveev O, Petkova VB, Stefanova M, Dimitrova Z. A pharmacoeconomical model for choice of a treatment for pregnant women with gestational diabetes. *Acta Diabetol* 2007; 44(3): 144-148.

Weiderman WC, Marcuz L. Gestational diabetes: a triage model of care for rural perinatal providers. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(6): 1719-1723.

Ausschlussgrund T5: keine Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert

Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(1): 188-193.

Garcia-Patterson A, Martin E, Ubeda J, Maria MA, De Leiva A, Corcoy R. Evaluation of light exercise in the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 2006-2007.

Gillmer MD, Maresh M, Beard RW, Elkeles RS, Alderson C, Bloxham B. Low energy diets in the treatment of gestational diabetes. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 277: 44-49.

Jovanovic-Peterson L, Sparks S, Palmer JP, Peterson CM. Jet-injected insulin is associated with decreased antibody production and postprandial glucose variability when compared with needle-injected insulin in gestational diabetic women. *Diabetes Care* 1993; 16(11): 1479-1484.

Pirc LK, Owens JA, Crowther CA, Willson K, De Blasio MJ, Robinson JS. Mild gestational diabetes in pregnancy and the adipoinular axis in babies born to mothers in the ACHOIS randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* 2007; 7, 2007.

Sameshima H, Kamitomo M, Kajiya S, Kai M, Ikenoue T. Insulin-meal interval and short-term glucose fluctuation in tightly controlled gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(4): 241-245.

Ausschlussgrund A2: keine Vollpublikation verfügbar

Kjos S, Schäfer U, Sutherland C, Byrne J, Peters R, Xiang A et al. Management of class A gestational diabetes: randomized trial of maternal glycemia vs fetal ultrasound to select patients for insulin therapy. *Diabetes* 1997; 46(S1): 1000.

Langer O, Conway D, Berkus M, Xenakis EMJ. Oral hypoglycemic agent is comparable to insulin in GDM management: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1 Pt 2): S6.

Moore LF, Clokey D, Robinson A. A randomized trial of metformin compared to glyburide in the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6 Suppl S): S92.

Ausschlussgrund: Daten nicht interpretierbar

Yang X, Hsu-Hage B, Dong L, Zhang H, Zhang C, Zhang, Y. Postpartum glucose intolerance in Chinese women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8): 687-689

Yang, X, Hsu-Hage B, Dong L, Shao P, Wang H, Tian H, Chen Y, Zhang H. Intensive diabetes management may improve pregnancy: outcomes in Chinese gravidas with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 254-255

Yang 2003 wurde ausgeschlossen, weil die Daten der beiden Publikationen wegen erheblicher Diskrepanzen nicht interpretierbar waren. Für die relevanten Endpunkte wurden in einer Publikation jeweils nur weniger als die Hälfte der ursprünglich eingeschlossenen Frauen ausgewertet. Außerdem wurde die Zuteilung aufgehoben, indem der Interventionsgruppe zugeteilte Frauen, die die Intervention jedoch verweigerten, dann in der Kontrollgruppe ausgewertet wurden. Unklarheiten bestehen auch, ob die Zuteilung zu den Interventionsgruppen verdeckt erfolgte.

Teilziel 3 „Zusammenhang“

Ausschlussgrund Z2: kein Screening auf Gestationsdiabetes wie unter 2.1 definiert

Abell DA. The significance of abnormal glucose tolerance (hyperglycaemia and hypoglycaemia) in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86(3): 214-221.

Ahmad SMS, Hazlina NHN, Che Anuar CY, Faridah AR, Shukri Y. A study on factors affecting newborn weight and large for gestational age (LGA) newborns in non-diabetic mothers: the role of maternal serum triglycerides. *International Medical Journal* 2006; 13(1): 53-58.

Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 81(3): 344-348.

Haworth JC, Dilling LA. Effect of abnormal glucose tolerance in pregnancy on infant mortality rate and morbidity: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122(5): 555-560.

Kerbel D, Glazier R, Holzapfel S, Yeung M, Lofsky S. Adverse effects of screening for gestational diabetes: a prospective cohort study in Toronto, Canada. *J Med Screen* 1997; 4(3): 128-132.

Khouzami VA, Ginsburg DS, Daikoku NH, Johnson JW. The glucose tolerance test as a means of identifying intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139(4): 423-426.

Lam KS, Li DF, Lauder IJ, Lee CP, Kung AW, Ma JT. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12(3): 181-186.

Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989; 73(1): 103-106.

Lopez-da la Pena XA, Cajero Avelar JJ, De Leon Romo LF. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican Institute of Social Security in Aguascalientes, Mexico. *Arch Med Res* 1997; 28(N2): 281-284.

Mello G, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Carignani L, Martini E et al. The 75-gram glucose load in pregnancy: relation between glucose levels and anthropometric characteristics of infants born to women with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1206-1210.

Mestman JH, Anderson GV, Guadalupe V. Follow-up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1972; 39(3): 421-425.

Östlund I, Hanson U, Björklund A, Hjertberg R, Eva N, Nordlander E et al. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2107-2111.

Phillipou G. Relationship between normal oral glucose tolerance test in women at risk for gestational diabetes and large for gestational age infants. *Diabetes Care* 1991; 14(11): 1092-1094.

Phillipou G. The 1-h 50-g glucose challenge does not predict large-for-gestational-age infants. *Diabet Med* 1992; 9(1): 81-83.

Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1736-1742.

Zhu F, Tao G, Shi X. Prospective study on the correlation factors of fetal macrosomia [Chinesisch]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998; 23(1): 59-61.

Ausschlussgrund Z3: keine Studientypen wie unter 4.1.5 definiert

Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L, Damm P. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(1): 59-62.

Nasrat AA, Augensen K, Abushal M, Shalhoub JT. The outcome of pregnancy following untreated impaired glucose tolerance. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47(1): 1-6.

Weiss BD, Senf JH, Udall W. No relationship between pregnancy complications and variations in blood glucose levels among nondiabetic women. *J Fam Pract* 395; 29(4): 389-395.

Ausschlussgrund Z4: keine Zielgrößen wie unter 4.1.3. definiert

Rogers MS, Wang CC, Tam WH, Li CY, Chu KO, Chu CY. Oxidative stress in midpregnancy as a predictor of gestational hypertension and pre-eclampsia. *BJOG* 2006; 113(9): 1053-1059.

Sacks D, Chen W, Wolde-Tsadik G, Buchanan TA. The fasting plasma glucose in early pregnancy: a screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(1): S65.

Anhang C: Teilziel 2 „Therapie“ – Dokumentation der nicht-randomisierten Studien

Tabelle 99: Studienpool A – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Coustan 1978	nRCT offen monozentrisch	Diät / Insulin vs. Diät vs. Ernährungs- beratung	IG1: 27 IG2: 11 KG: 34	USA Marinekrankenhaus	Art der Geburt Kaiserschnitt postnataler Diabetes mellitus Präeklampsie	Geburtsgewicht SGA perinatale Mortalität Schulterdystokie Makrosomie Hypoglykämie Apgar-Wert
Li 1987	nRCT offen monozentrisch	Diät / BG- Selbstmessung vs. Routine	IG: 85 KG: 73	China Krankenhaus	Gestationsalter Kaiserschnitt Einleitung der Geburt Hypertonie	perinatale Mortalität LGA Asphyxie kongenitale Anomalien Apgar-Wert Geburtsgewicht Hypoglykämie Hyperbilirubinämie
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; nRCT: nicht-randomisierte kontrollierte Studie; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe; BG: Blutglukosekonzentration a: siehe Tabelle 20						

Tabelle 100: Studienpool A – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierten Studien

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Ethnie	Erstgebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD) ^a	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG (mg/dl)
Coustan 1978			k. A.					
IG1:	27	k. A.		k. A.	k. A.	68 (18) ^(b,c)	k. A.	97,6
IG2:	11	k. A.		k. A.	k. A.	72 (25) ^(b,c)	k. A.	93,7
KG:	34	k. A.		k. A.	k. A.	67 (21) ^(b,c)	k. A.	95,4
Li 1987			Asiatinnen					
IG:	85 ^d	28 (5)		k. A.	32 (6)	k. A.	k. A.	k. A.
KG:	73 ^d	29 (4)		k. A.	31 (6)	k. A.	k. A.	k. A.
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; IQR: Interquartilenrange; k. A.: keine Angabe; BMI: Body-Mass-Index a: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung (SD), sofern nicht anders angegeben, gerundet b: umgerechnet aus Pounds, gerundet c: Gewicht vor der Schwangerschaft d: Es wurden 209 Frauen randomisiert, es gab jedoch keine Angaben zur Anzahl der random. Frauen pro Gruppe; lediglich die Zahl der in den Gruppen ausgewerteten Frauen wurde dargestellt.								

Tabelle 101: Studienpool A – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien der nicht-randomisierten Studien

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	Wesentliche Ausschlusskriterien
Coustan 1978	<p>IG1: standardisierte Diät plus Insulin (20 U NPH- und 10 U Normalinsulin 30 min vor Frühstück)</p> <p>IG2: standardisierte Diät</p> <p>KG: Ernährungsberatung</p> <p>alle Gruppen: 14-tägige Visiten, ab der 34. SSW wöchentliche Visiten mit NüBG und 2-h-BG-Messungen. Geburtseinleitung bei starkem Absinken des Östrogens im Harn und pos. Oxytozin-Challenge-Test. 4x / Tag Harnzucker- und Azetonselbstmessung.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erhebung von RF 2. RF-pos. Frauen: 100-g-oGTT 	<p>positiver RF plus 3-h-100-g-oGTT mit ≥ 2 erhöhten Werten:</p> <p>NüBG ≥ 95 mg/dl, 1 h ≥ 180 mg/dl, 2 h ≥ 160 mg/dl, 3 h ≥ 135 mg/dl.</p>	k. A.
Li 1987	<p>IG: Diät (30–35 kcal/kg je nach Körpergewicht) plus BG-Selbstmessung, regelmäßige Visiten</p> <p>KG: Routinebehandlung</p> <p>beide Gruppen: monatl. Ultraschalluntersuchungen, ab 32. SSW wöchentl. „oestriol assays“, ab 36. SSW wöchentl. Kardiotokografie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erhebung von RF 2. RF-pos. Frauen: 100-g-oGTT nach NDDG 1979 3. wenn 100-g-oGTT positiv, dann 75-g-oGTT 	<p>RF-positiv plus 3-h-100-g-oGTT mit ≥ 2 erhöhten Werten (nach NDDG, 1979):</p> <p>NüBG ≥ 104 mg/dl, 1 h ≥ 191 mg/dl, 2 h ≥ 166 mg/dl, 3 h ≥ 146 mg/dl)</p> <p>plus 3-h-75-g-oGTT (nach WHO)</p>	<p>75-g-oGTT</p> <p>NüBG ≤ 144 mg/dl und / oder 2 h ≥ 198 mg/dl</p>
<p>IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; MDI: multiple daily injections; RF: Risikofaktor; Nü: nüchtern; BG: Blutglukosekonzentration; k. A.: keine Angabe; GCT: Glukose-Challenge-Test; oGTT: oraler Glukosetoleranztest</p>				

Tabelle 102: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Buchanan 1994	nRCT offen monozentrisch	Diät / Insulin / „high-risk obstetrical service“ vs. Diät / „routine obstetrical service“	IG: 36 KG: 37	USA Krankenhaus	Gestationsalter Kaiserschnitt	Geburtsgewicht LGA Hypoglykämie
Coustan 1978	nRCT ^c offen monozentrisch	Diät / Insulin vs. Diät vs. Ernährungsberatung	IG1: 27 IG2: 11 KG: 34	USA Marine-krankenhaus	Art der Geburt Kaiserschnitt postnataler Diabetes mellitus Präeklampsie	Geburtsgewicht SGA perinatale Mortalität Schulterdystokie Makrosomie Hypoglykämie Apgar-Wert

(Fortsetzung)

Tabelle 102: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen	
					Mutter	Kind
Langer 1994	nRCT offen multizentrisch	BG-Selbstmessung mit Reflektometer vs. BG-Selbstmessung mit Teststreifen	IG : 1145 KG: 1316	USA Krankenhaus	Gestationsalter Dauer des stationären Aufenthalts Kaiserschnitt Präeklampsie chronische Hypertonie Schulterdystokie Einleitung der Geburt	LGA SGA Makrosomie Hypoglykämie Hyperbilirubinämie Polyzythämie Aufnahme auf eine Intensivstation Dauer des stationären Aufenthalts respiratorische Komplikationen assistierte Atmung Geburtstraumata perinatale Mortalität
Maresh 1985	nRCT offen monozentrisch	Diät / Insulin vs. Diät	IG: 12 KG: 12	UK Krankenhaus	Gestationsalter Hypoglykämie	Geburtsgewicht Frühgeburtlichkeit Hypoglykämie
O'Sullivan 1974	nRCT offen monozentrisch	Diät /Insulin vs. Routine	IG: 123 KG: 118	USA Krankenhaus		perinatale Mortalität
Yogev 2004	nRCT offen multizentrisch	Diät / Insulin vs. Diät / Glyburid	IG1: 30 IG2: 25 KG: 27	USA / Israel Krankenhaus	Hypoglykämie	

(Fortsetzung)

Tabelle 102: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; ZP: Zeitpunkt; LGA: Large-for-Gestational-Age; SGA: Small-for-Gestational-Age; AGA: Appropriate for gestational age; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; nRCT: nicht-randomisierte kontrollierte Studie; SSW: Schwangerschaftswoche; BG: Blutglukosekonzentration;

a: siehe Tabelle 35

b: k. A., wie viele Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurden

c: Die ersten 20 Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden den Gruppen IG1 (Insulin und Diät) oder KG (keine Behandlung) auf Basis der SSW, in der die Diagnose des GDM erfolgte, zugewiesen: n = 10 Diagnose < 36. SSW IG1; n = 10 Diagnose > 35. SSW KG. Danach erfolgte die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert und es wurde eine dritte Gruppe IG2 (Diät) hinzugefügt.

d: Von insgesamt 347 randomisierten Frauen wurden 5 von der Analyse ausgeschlossen, wobei auch deren ursprüngliche Zuordnung zu den Behandlungsstrategien unklar bleibt. Bezogen auf das Ergebnis des Frühstückstests (1-h-BG nach einem standardisierten Frühstück) verteilen sich die Studienteilnehmerinnen wie folgt: in der IG 172 (davon 112 in Gruppe < 140 mg/dl und 60 in Gruppe ≥ 140 mg/dl) und KG 170 (davon 115 in Gruppe < 140 mg/dl und 55 in Gruppe ≥ 140 mg/dl)

e: Es wurden 154 Frauen randomisiert, jedoch gibt es keine Angaben zur Anzahl der random. Teilnehmerinnen pro Gruppe; lediglich die Anzahl der in den Gruppen ausgewerteten Frauen (141) wurde dargestellt.

Tabelle 103: Studienpool B – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierten Studien

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erstgebärende (%) ^a	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG (mg/dl)	Ethnie
Buchanan 1994								100 / 100 %
IG:	36	32 (1)	k. A.	31 (0,3)	k. A.	29 (1) ^b	k. A.	Lateinamerikanerinnen
KG:	37	30 (1)	k. A.	31 (0,2)	k. A.	29 (1) ^b	k. A.	
Coustan 1978								k. A.
IG1:	27	k. A.	k. A.	k. A.	68 (18) ^{b,c}	k. A.	k. A.	
IG2:	11	k. A.	k. A.	k. A.	72 (25) ^{b,c}	k. A.	k. A.	
KG:	34	k. A.	k. A.	k. A.	67 (21) ^{b,c}	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 103: Studienpool B – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erstgebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m ² (SD) ^a	Nüchtern-BG (mg/dl)	Ethnie
Langer 1994								79 / 81 %
IG:	1145	30 (4)	33	27 (6) ^d	k. A.	k. A.	102	Lateinamerikanerinnen
KG:	1316	30 (6)	34	28 (5) ^d	k. A.	k. A.	104	16 / 15 % Kaukasierinnen 4 / 3 % Afroamerikanerinnen 1 / 1 % andere
Maresh 1985								k. A.
IG:	12	31 (5)	k. A.	32 (1)	73 (20) ^e	k. A.	k. A.	
KG:	12	32 (4)	k. A.	30 (3)	77 (16) ^e	k. A.	k. A.	
O'Sullivan 1974								k. A.
IG:	123	30 (k. A.)	k. A.	getrennt	k. A.	k. A. ^g	92	
KG:	118	30 (k. A.)	k. A.	nach versch. SSW ^f	k. A.	k. A. ^g	87	
Yogev 2004								k. A.
IG1:	30	28 (4)	27	k. A. ^h	k. A.	28 (3) ^b	99	
IG2:	25	28 (3)	28	k. A. ^h	k. A.	28 (2) ^b	98	
KG:	27	26 (3)	33	k. A. ^h	k. A.	26 (2) ^b	96	

(Fortsetzung)

Tabelle 103: Studienpool B – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; IQR: Interquartilenrange; k. A.: keine Angabe; BG: Blutglukosekonzentration; BMI: Body-Mass-Index
a: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung (SD), sofern nicht anders angegeben, jeweils gerundet.
b: Zeitpunkt: vor der Schwangerschaft
c: Originaldaten in Pounds, umgerechnet in Kilogramm, gerundet
d: zum Zeitpunkt „entry in the program“
e: zum Zeitpunkt: Studieneintritt bzw GDM-Diagnose
f: IG: ≤ 16 . SSW: 12%, 17-27. SSW: 35%, 28-31. SSW: 22%, ≥ 32 SSW: 31%; KG: ≤ 16 . SSW: 9%, 17-27. SSW: 34%, 28-31. SSW: 31%, ≥ 32 SSW: 26%
g: mittleres relatives Gewicht: IG 126 %; KG 122 % (Bezugsquelle k. A.)
h: Screening in der 24. bis 28. SSW

Tabelle 104: Studienpool B – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen der nicht-randomisierten Studien

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	Wesentliche Ausschlusskriterien
Buchanan 1994 nRCT	IG: kalorienreduzierte Diät + Insulin (Beginn mit 1,2 U/kg 2x / Tag), Anpassung wenn NüBG nicht 59-79 mg/dl oder BG 2 h postprandial \geq 110 mg/dl; geburtshilfliches Management durch „high-risk obstetrical service“ ^a KG: kalorienreduzierte Diät; geburtshilfliches Management durch „routine obstetrical service“ ^b beide Gruppen: BG-Selbstmessung 4–7x / Tag	unklar	lateinamerikanische Schwangere mit diagnostiziertem GDM 29.–33. SSW; unkomplizierte Einzelschwangerschaft Absicht vaginale Entbindung NüBG: < 104 mg/dl nach Diäteinleitung \geq 75. Perzentile Bauchumfang	k. A.
Coustan 1978 nRCT	IG1: standardisierte Diät plus Insulin (20 U NPH- und 10 U Normalinsulin 30 min vor Frühstück) IG2: standardisierte Diät KG: Ernährungsberatung alle Gruppen: 14-tägige Visiten, ab der 34. SSW wöchentliche Visiten mit NüBG und 2-h-BG-Messungen. Geburtseinleitung bei starkem Absinken des Östrogen im Harn und pos. Oxytozin-Challenge-Test. 4x / Tag Harnzucker- und Azetonselbstmessung	1. Erhebung von RF 2. RF-pos. Frauen: 100-g-oGTT	positiver RF plus 3-h-100-g-oGTT mit \geq 2 erhöhten Werten: NüBG \geq 95 mg/dl, 1-h-Wert \geq 180 mg/dl, 2 h-Wert \geq 160 mg/dl, 3 h-Wert \geq 135 mg/dl.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Studienpool B – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen der nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	Wesentliche Ausschlusskriterien
Langer 1994 nRCT	IG: BG-Selbstmessung mit Reflektometer 7x / Tag: nüchtern, prä- und 2 h postprandial und vor dem Schlafengehen KG: BG-Selbstmessung mit Teststreifen (ohne Reflektometer „visually“) 4x / Tag: nüchtern und 2 h postprandial beide Gruppen: Diät (wenn im oGTT: NüBG \leq 95 mg/dl, 2-h-postprandiale BG $<$ 120 mg/dl und mittlere BG $<$ 100 mg/dl + bei Bedarf Insulin, wenn unter Diät mittlere BG \geq 100 mg/dl, NüBG \geq 90 mg/dl und 2 h postprandial BG \geq 120 mg/dl)	1. 1-h-50-g-GCT 2. wenn 50-g-GCT-1-h-Wert \geq 130 mg/dl, dann 3-h-100-g-oGTT	50-g-GCT \geq 130 mg/dl und 100-g-oGTT (\geq 1 erhöhter Wert, NDDG-Kriterien) 24.–28. SSW	k. A.
Maresh 1985 nRCT	IG: Diät (Frauen \leq 120 % des Idealgewichts: 2100 kcal; Frauen $>$ 120 % des Idealgewichts: 1800 kcal) + Insulin (1–2x / Tag biphasisches Insulin) KG: Diät (Frauen \leq 120 % des Idealgewichts: 1800 kcal; Frauen $>$ 120 % des Idealgewichts: 1500 kcal)	unklar	Frauen, bei denen bei einem Screening in der 28. SSW mit einem oGTT ^c ein GDM diagnostiziert wurde (area under the curve $>$ 42 mmol U)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Studienpool B – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen der nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	Wesentliche Ausschlusskriterien
O'Sullivan 1974 nRCT	<p>IG: kohlenhydratkontrollierte Diät + Insulin (Beginn mit 10 U NPH / Tag), Dosisanpassung bei postprandialer BG über 2 Standardabweichungen vom Mittelwert von Frauen mit normalem oGTT laut Studie</p> <p>KG: geburtshilfliche Standardbetreuung bis zum Auftreten eines manifesten Diabetes mellitus</p> <p>beide Gruppen: Betreuung im Studienzentrum, postprandiale BG-Messungen bei jeder Visite, Harnzuckermessungen zu Hause</p>	<p>1. 1-h-50-g-GCT</p> <p>2. wenn 50-g-GCT-1-h-Wert ≥ 130 mg/dl (Vollblut), dann 3-h-100-g-oGTT</p>	<p>50-g-GCT-1-h-Wert (Vollblut) ≥ 130 mg/dl) und ≥ 2 auffällige Werte im 3-h-100-g-oGTT (Vollblut):</p> <p>NüBG ≥ 90 mg/dl, 1 h ≥ 165 mg/dl, 2 h ≥ 145 mg/dl, 3 h ≥ 125 mg/dl</p>	<p>bekannter Diabetes mellitus</p> <p>neu diagnostizierter Diabetes mellitus mit klassischen Symptomen</p> <p>bestätigte BG > 300 mg/dl</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Studienpool B – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen der nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	Wesentliche Ausschlusskriterien
Yogev 2004 nRCT	<p>IG1: Diät (20–25 kcal/kg bei übergewichtigen, 35 kcal/kg bei normalgewichtigen Schwangeren) + Insulin (0,7 U/kg/Tag Startdosis: 2/3 morgens (davon 2/3 NPH, 1/3 Rapid-Acting-Insulin), 1/3 abends (davon 1/2 zum Abendessen in Form von Rapid-Acting-Insulin und 1/2 in Form von NPH-Insulin vor dem Schlafengehen)).</p> <p>IG2: Diät (20–25 kcal/kg bei übergewichtigen, 35 kcal/kg bei normalgewichtigen Schwangeren) + Glyburid (2,5 mg morgens Startdosis, wöchentliche Anpassung bis maximal 20 mg bis zum Erreichen der Zielwerte)</p> <p>KG: Diät (20–25 kcal/kg bei übergewichtigen, 35 kcal/kg bei normalgewichtigen Schwangeren)^d</p> <p>BG-Zielwerte: Mittelwerte ≤ 95 mg/dl, NüBG 60–90 mg/dl; 2 h postprandial ≤ 120 mg/dl</p>	<p>1. 1-h-50-g-GCT</p> <p>2. wenn 1-h-50-g-GCT-Wert ≥ 130 mg/dl, dann 3-h-100-g-oGTT</p>	<p>1-h-50-g-GCT-Wert ≥ 130 mg/dl und</p> <p>3-h-100-g-oGTT ≥ 2 erhöhte Werte nach Carpenter-Coustan-Kriterien</p> <p>NüBG ≥ 95 mg/dl, 1 h ≥ 180 mg/dl, 2 h ≥ 155 mg/dl, 3 h ≥ 140 mg/dl</p> <p>≥ 24. SSW</p> <p>Einzelchwangerschaft</p> <p>keine bekannten Fehlbildungen</p>	k. A.
<p>IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; RF: Risikofaktor.</p> <p>a: Einleitung der Geburt vor der 42. SSW wenn: erhöhter Blutdruck, „fetal distress“ (path. Nonstress-Test, Oligohydramnion), geschätztes Geburtsgewicht > 4200 g, path. fetale Lage, Blasensprung. Kaiserschnitt bei: kein Wehenbeginn nach 24 h ab Einleitung der Geburt mit Oxytozin, Geburtsstillstand, „malpresentation“, fetales Gewicht > 4500 g, fetaler „distress“ während des kontinuierlichen fetalen Monitorings.</p> <p>b: Es bleibt unklar, ob die Indikationen für die Einleitung der Geburt bzw die Durchführung eines Kaiserschnitts in der Betreuung durch den „routine obstetrical service“ die selben waren wie in der Betreuung durch den „high-risk obstetrical service“.</p> <p>c: In der Publikation sind weder die Zeitpunkte der BG-Messungen noch die Glukosemenge beschrieben.</p> <p>d. Wenn die Zielwerte nicht erreicht wurden, erfolgte die Umstellung auf zusätzlich Insulin oder Glyburid „by physician’s reference“.</p>				

Anhang D: Dokumentation der Autorenanfragen

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort
Bebbington et al., Am J Obstet Gynecol 1999; 180: S36.	R.D. Wilson: 13.11.2008 R.D. Wilson, M.W. Bebbington, R. Milner: 25.11.2008	Nachfrage nach Vollpublikation	keine
HAPO 2008	B. Metzger: 18.09.2008	Abgleich der Endpunkt- definitionen HAPO 2008 / Crowther 2005	B. Metzger, 18.09.2008 Anliegen wird geprüft, bislang keine weitere Antwort
Crowther 2005	C. Crowther: 18.9.2008 C. Crowther: 16.12.2008	Abgleich der Endpunkt- definitionen HAPO 2008 / Crowther 2005 perinatale Todesfälle	C. Crowther, 16.10.2008 eigene Publikation zum Abgleich der Populationen in Vorbereitung Zitat: „In relation to the deaths – nothing that we can link together about these five cases. Not able to relate to diabetes directly.”
Landon et al., J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11(4): 226-231	M. Landon: 24.6.2008 und weitere Termine	Veröffentlichung der Studienergebnisse	M. Landon, 24.07.2008 u. a. Ankündigung der Präsentation der Ergebnisse bei der Society for Maternal-Fetal Medicine, Januar 2009
Elnour 2008	J. McElnay: 16.12.2008	Diagnosekriterien	All women who were entered into the study were diagnosed with GDM in the Al Ain Hospital, UAE, during the period from December 2001 to June 2002. The diagnosis of GDM was made (100-g-oGTT) according to the criteria outlined by Coustan and Carpenter (1982). The Al Ain hospital adopted the regular selective screening criteria (for pregnant mothers at risk of developing GDM) as opposed to the universal screening (all pregnant mothers).

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort
Elnour 2008	J. McElnay: 16.12.2008	Erstschwangerschaften	UAE women give birth to more than 5 at average (range 11 to 4). The median value of gravida in this study was 4±0.8. The number of pregnancies (gravida) was not in the inclusion criteria, however; it remains relevant for the association of maternal and neonatal outcomes.
Elnour 2008	J. McElnay: 16.12.2008	Endpunktdefinitionen (mütterlich)	siehe Tabelle 105
Elnour 2008	J. McElnay: 16.12.2008	Endpunktdefinitionen (kindlich)	siehe Tabelle 106

Tabelle 105: Definition der mütterlichen Endpunkte in Elnour 2008

Endpunkt	Definition
Hydramnios	Amniotic fluid exceeds 2000 mL measured by Amniotic fluid index (AFI) > 20-24.
Severe hyperglycaemia	Severe hyperglycaemia was defined as fasting plasma glucose > 6.7 mmol/L (> 120 mg/dL) and/or one hour postprandial plasma glucose > 7.8 mmol/L (> 140 mg/dL).
Pre-eclampsia toxicity	High blood pressure (two separate readings taken at least 4 hours apart of 140/90 or more) and 300 mg of protein in a 24-hour urine sample (proteinuria).
Premature labour	< 36 gestational weeks.
Eclampsia toxicity	Appearance of tonic-colonic seizures in women with pre-eclampsia.
Obstructed labour	Any complications in delivery that obstruct the delivery.
Deficiency in lactation	Lack of maternal milk production following delivery.
Need for caesarean section	Absence of normal vaginal delivery that necessitate the c-section.
Frequent urinary tract infection	More than three times per month.

Tabelle 106: Definition der kindlichen Endpunkte in Elnour 2008

Endpunkt	Definition
Neonatal hypoglycaemia	< 2.6 mmol/l (46.8 mg/dL).
Respiratory distress	PaO ₂ < 60 mmHg in the absence or presence of hypercapnia (PaCO ₂ > 45 mmHg).
Hyperbilirubinaemia	A neonatal jaundice, elevation of unconjugated bilirubin concentration during the first week of neonate life (> 5 mg/dL).
Macrosomia	Foetal weight > 4 kg in respect of gestational age.
Large for gestational age	Foetus whose birth weight lies above the 90th percentile for that gestational age (> 90th percentile).
Premature neonate	< 36 gestational weeks.
Shoulder dystocia	Anterior shoulder of infant cannot pass below pubic symphysis, or requires significant manipulation.
Small for gestational age	Foetus whose birth weight lies below the 10th percentile for that gestational age (< 10th percentile).

Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006). Das aktuelle Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige, Berichterstellung

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Siebenhofer, Andrea	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Horvath, Karl	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Jeitler, Klaus	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Matyas, Eva	nein							
Pignitter, Nicole	nein							
Häusler, Martin	nein							

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Trampisch, Hans-Joachim	nein							

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma² abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut³ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁴ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁵

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

² Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

³ Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

⁴ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁵ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?