

Screening auf Gestationsdiabetes

Berichtsplan

Auftrag S07-01
Version 1.0
Stand: 27.11.2007

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

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: eingeschränkte Glukosetoleranz, Schwangerschaftsdiabetes, Gestationsdiabetes, Screening, Diagnose, gestational diabetes, IGT, GIGT

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening auf Gestationsdiabetes. Berichtsplan S07-01 (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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 Screening und 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
4 Methoden	17
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	17
4.1.1 Population.....	17
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	17
4.1.3 Zielgrößen.....	18
4.1.4 Surrogatparameter.....	19
4.1.5 Studientypen.....	20
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien.....	21
4.2 Informationsbeschaffung	23
4.3 Informationsbewertung	23
4.4 Informationssynthese und -analyse	23
4.4.1 Meta-Analyse.....	24
4.4.2 Sensitivitätsanalyse.....	24

4.4.3	Subgruppenanalyse.....	24
5	Literaturverzeichnis.....	25

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 von Gestationsdiabetes und eingeschränkter Glukosetoleranz in der Schwangerschaft.....	8
Tabelle 4: Kriterien des UK National Screening Committee zur Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningprogramms ([48], eigene Übersetzung).....	11
Tabelle 5: Einschlusskriterien Teilziel 1 (S = Screening).....	21
Tabelle 6: Einschlusskriterien Teilziel 2 (T = Therapie)	21
Tabelle 7: Einschlusskriterien Teilziel 3 (Z = Zusammenhang)	22
Tabelle 8: Ausschlusskriterien (alle Teilziele betreffend)	22
Tabelle 9: Quellen der Information.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AGMFM	Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin
BIOSIS	BIOSIS Previews
BQS	BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GgmbH
CCMed	Current Contents Medizin
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
GIGT	Gestational Impaired Glucose Tolerance
HTA	Health Technology Assessment
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
IGT	Impaired Glucose Tolerance, eingeschränkte Glukosetoleranz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NDDG	National Diabetes Data Group
oGCT	oraler Glukose-Challenge-Test
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
SciSearch	Science Search
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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 englisch: gestational diabetes mellitus) wird im Allgemeinen jede erstmalig im Rahmen einer Schwangerschaft auftretende oder diagnostizierte Einschränkung der Glukosetoleranz (IGT, für englisch: 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

Die erste Begründung liegt in der Hoffnung, durch 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]. Die Frage, ob überhaupt und, wenn ja, welche Risiken für Mutter und Kind kausal auf eine in der Schwangerschaft diagnostizierte eingeschränkte Glukosetoleranz unterhalb der Schwelle eines manifesten Diabetes mellitus zurückzuführen sind, befindet sich in der Diskussion [6,7]. Es gibt zwar Hinweise auf Risiken, die mit der Schwere einer Glukosetoleranzstörung zunehmen [8], allerdings sind die Stärke dieses Zusammenhangs und die klinische Bedeutung nicht abschließend geklärt [9]. Aufschluss gibt möglicherweise die Hyperglycemia-and-Adverse-Pregnancy-Outcome (HAPO)-Studie [9], deren Publikation bevorsteht.

Die Liste potenzieller mütterlicher Risiken und Komplikationen einer ausgeprägten Einschränkung der Glukosetoleranz umfasst zum Beispiel eine erhöhte Kaiserschnitttrate, Präeklampsie und Geburtsverletzungen [6,7]. Die Liste kindlicher Risiken umfasst zum Beispiel perinatale Mortalität, Geburtstraumata, akutes Atemnotsyndrom und interventionsbedürftige metabolische Störungen [6,7]. Diese Endpunkte lassen sich relativ problemlos in Studien erfassen.

Als weiteres herausragendes Risiko eines Gestationsdiabetes wird oft eine Makrosomie des Kindes angeführt [4,6]. 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 [7].

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 [6,10,11]. Bevölkerungsbezogen ist zum Beispiel mütterliche Adipositas vor der Schwangerschaft ein wesentlich bedeutsamerer Faktor für Makrosomie als die Diagnose „Gestationsdiabetes“ [6,10,12].

Die Makrosomie wird als ein wichtiger Risikofaktor für eine Schulterdystokie beschrieben [13,14]. 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 [15]. Eine Schulterdystokie zwingt die Geburtshelfer zu schnellem Handeln und eventuell zum Einsatz von 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 [15]. Aber auch ohne physischen Schaden kann eine Schulterdystokie die Mutter psychisch traumatisieren [15].

In Studien liegt die Häufigkeit einer Schulterdystokie zwischen 2 von 1000 und 30 von 1000 Geburten [16]. Auch wenn Makrosomie ein Risikofaktor ist, treten 40 bis 60 % der Fälle von Schulterdystokie bei Kindern ohne erhöhtes Geburtsgewicht auf [16]. In der BQS-Bundesauswertung „Geburtshilfe“ [17], in der 99,3 % der deutschen Geburten erfasst sind, wurde im Jahr 2006 bei etwa 3 von 1000 Geburten eine Schulterdystokie registriert (Tabelle 2). Bei Frauen mit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ gibt es nur wenige Untersuchungen; diese beschreiben ein erhöhtes Schulterdystokierisiko [16]. 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 Abgrenzung von einer „erschweren Schulterentwicklung“ dem subjektiven Urteil der Geburtshelfer überlassen [16]. Es gibt keine verlässliche Methode, eine Schulterdystokie vorherzusagen [16].

Mit „Gestationsdiabetes“ assoziierte langfristige Risiken

Die zweite Begründung 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 [18,19]. Die Diagnose „Gestationsdiabetes“ könnte deshalb für Frauen ein geeigneter Anlass sein, präventive Maßnahmen zur Vorbeugung von Typ-2-Diabetes zu ergreifen [20]. 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 [7].

Ebenfalls auf der Grundlage epidemiologischer Studien basieren Hypothesen, dass die Diagnose eines Gestationsdiabetes der Mutter auch für das Kind langfristige gesundheitliche Bedeutung haben könnte. Manche Wissenschaftler vermuten einen kausalen Zusammenhang zum Beispiel mit späterem Übergewicht des Kindes oder kindlichen Störungen der Glukosetoleranz [2,4,7,21,22].

1.3 Häufigkeit der Diagnose „Gestationsdiabetes“

Die Häufigkeit der Diagnose „Gestationsdiabetes“ variiert je nach Risikokonstellation und ethnischer Zusammensetzung der untersuchten Population, nach den eingesetzten Tests und den festgelegten Grenzwerten sowie 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 % [2,6]. Schätzungen aus den USA gehen von einer Prävalenz von 2 bis 5 % aus [7]. Nach den Daten der Bundesauswertung „Geburtshilfe“ der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) [17] 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 [23]. Deutsche Fachgesellschaften empfehlen zwar ein darüber hinaus gehendes Screening bei jeder Schwangeren (siehe unten), Befragungen deuten aber an, dass diese Empfehlung in Deutschland nicht breit umgesetzt wird [24].

Weitere deutsche Quellen berichten von einer Prävalenz eines Gestationsdiabetes von > 8 %. In der Studie von Bühling et al. [25] fand das Screening relativ spät erst ab der 35. SSW statt, als Vortest wurde ein oraler 50 g-Glukose-Challenge-Test (50 g-oGCT) eingesetzt, bei auffälligem Wert erfolgte dann ein 75 g-oGTT, der allerdings nach Kriterien (O’Sullivan [26]) für einen 100 g-oGTT ausgewertet wurde. Wegen dieser Besonderheiten kann die

internationale Vergleichbarkeit infrage gestellt werden.

Kleinwechter berichtet auf der Basis des Pilotprojekts Schleswig-Holstein [27] 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 von gestörter Glukosetoleranz in der Schwangerschaft in Deutschland höher liegt als in anderen Ländern.

Die BQS-Bundesauswertung 2006 „Geburtshilfe“ [17] 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 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	8949	1,96
Schulterdystokie	1801	0,28
a: 2,93 pro 100 000; b: Diagnosekriterien nicht definiert / unklar		

1.4 Screeningempfehlungen von Fachgesellschaften und Organisationen

Die Frage, ob ein Screening auf Gestationsdiabetes sinnvoll ist, wird international sehr kontrovers diskutiert [28,29]. Mehrere systematische Untersuchungen und Health Technology Assessments (HTA-Berichte) zum Screening auf GDM haben keine zuverlässigen Belege für einen Nutzen identifizieren können [7,30-32]. Die Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) bewertet sowohl den Einsatz als auch den Verzicht auf ein Screening als „akzeptabel“ [33,34]. 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 [6]. In diesem Bericht wurde festgestellt, dass zum Thema Gestationsdiabetes zwar eine umfangreiche wissenschaftliche Literatur existiere, die Anzahl an Unterlagen hoher Evidenzstufen jedoch gering sei und sich zu wichtigen Fragen, die für die Bewertung eines Screeningverfahrens im Rahmen der Schwangerenvorsorge essenziell sind, 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 vorangegangener 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) [35] 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 einzeitigem Vorgehen und als Bestätigungstest bei zweizeitigem Vorgehen werden der 75-g-oGTT und der 100-g-oGTT als gleichwertig empfohlen. Im Falle einer zweizeitigen Testung wird zuerst ein 50-g-Glukose-Screeningtest 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 Screening und 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, sie sind aber als diagnostische Tests zu bewerten, da sie in der ärztlichen Praxis als „Goldstandard“ für die Diagnose eines Gestationsdiabetes eingesetzt werden [6], obwohl die Reproduzierbarkeit eines einmaligen oGTT infrage gestellt wird [7].

International gibt es unterschiedliche Festlegungen der Schwellenwerte und Kriterien zur Definition eines Gestationsdiabetes (siehe Tabelle 3) [28-30].

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

Organisation	Glukose-belastung	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 [35]	100 g / 75 g	ven. Plasma	≥ 2 Werte überschritten: GDM	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
WHO 1999 [36]	75 g	Kapillarblut	2 Werte überschritten: GDM	≥ 110		≥ 140	
WHO 1999 [36]	75 g	ven. Plasma	2 Werte überschritten: GDM	≥ 126		≥ 140	
NDDG 1979 [37]	100 g	Kapillarblut	≥ 2 Werte überschritten: GDM	≥ 90	≥ 170	≥ 145	≥ 125
NDDG 1979 [37]	100 g	ven. Plasma	≥ 2 Werte überschritten: GDM	≥ 105	≥ 190	≥ 165	≥ 145
CDA 2003 [38]	75 g	ven. Plasma	1 Wert überschritten: IGT ^b ≥ 2 Werte überschritten: GDM ^b	≥ 95	≥ 190	≥ 160	

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 Therapie empfohlen; b: Bei IGT Therapie als Option, bei GDM Therapie empfohlen

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 [7] 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 [39].

Diese Unterschiede 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 englisch: gestational impaired glucose tolerance) zu sprechen [36].

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 erhöhte Rate eingeleiteter Geburten, an Kaiserschnitten [6,7,40], vermehrten peri- und postnatalen Tests und Untersuchungen und einer erhöhten 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 sein [41].
- psychologische Konsequenzen: Die Diagnose „Gestationsdiabetes“ ist für manche Schwangere eine Belastung, die die Wahrnehmung ihrer Schwangerschaft zumindest phasenweise negativ verändert [42] und wegen einer möglichen Medikalisierung der Schwangerschaft zu Beunruhigung und emotionalem Stress der Mutter führen könnte [7].

2 Ziele der Untersuchung

Hauptziel 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 [43]. Weitere Teilziele sind die Bewertung (2) der Effektivität von Therapien, (3) des Zusammenhangs zwischen 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 [44-47]. Ergebnis sind zum Beispiel die Kriterien, die das UK National Screening Committee in Großbritannien einsetzt [48] (siehe Tabelle 4). Diese Kriterien sollen bei der rationalen Abwägung einer Entscheidung helfen, es ist aber nicht zu erwarten, dass alle Kriterien und Fragen für jedes vorgeschlagene Programm erfüllt werden können.

Tabelle 4: Kriterien des UK National Screening Committee zur Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningprogramms ([48], 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 latenter zu ausgewiesener 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 geben 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 gefunden 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 bei 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 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 wirtschaftlich im Verhältnis zu den Gesamtausgaben für medizinische Versorgung 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, weiterer Diagnose, Behandlung und Management 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 nicht im Rahmen der vorhandenen Ressourcen andere, kosteneffektivere Interventionen eingeführt oder vorhandene 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 rechtfertigbar sein.

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

Zur Bewertung der medizinischen Notwendigkeit kommen Aspekte hinzu. Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit beruht auf Art und Ausmaß des Nutzens oder des Zusatznutzens und darauf, ob der Nutzen alleine durch die zu bewertende Intervention und nicht auf einem anderen Weg erreichbar ist.

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 der 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 Blutzucker-assoziierte Risiken zielende Screeningstrategien (zum Beispiel: Vergleiche 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 zur Einschätzung nötig, ob Ergebnisse aus den identifizierten Therapie- / Interventionsstudien auf andere Gruppen von Schwangeren übertragen werden können.

3 Projektablauf

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.

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 sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Der vorliegende Berichtsplan Version 1.0 beinhaltet die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die sich jetzt anschließende vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Für diesen Vorbericht wird die Publikation der Hyperglycemia-and-Adverse-Pregnancy-Outcome (HAPO)-Studie [9] abgewartet. Die Publikation steht bevor, der genaue Publikationstermin dieser Studie ist nicht bekannt. Dieser Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderem auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Anhörung zum Vorbericht wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

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 sind (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führen (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Teilziele 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 ergeben sich die folgenden Vergleiche:

Teilziel 1 „Screening“:

Verglichen wird 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“:

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

Teilziel 3 „Zusammenhang“:

Durchführung eines oGTT (zum Beispiel: 75 g, nüchtern, 1 h und 2 h) bei Schwangeren

4.1.3 Zielgrößen

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

mütterliche Ergebnisse:

- Mortalität
- Einleitung der Geburt
- 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
- Rate der Fehlgeburten
- Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus, Knochenbrüche)
- diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen (zum Beispiel Glukoseinfusionen aufgrund Hypoglykämie, Phototherapie aufgrund Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund 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. Diesen Zielen folgend ist Makrosomie / 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 [7,49].

Surrogatparameter können entsprechend der IQWiG-Methoden 2.0 [43] 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. Für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie wird Makrosomie von einigen Autoren als wichtiger Surrogatparameter betrachtet [13], andere Autoren stellen die Validität aber infrage [16]. Im Rahmen dieses Projektes werden auch Angaben zu Makrosomie extrahiert. Vor dem Hintergrund der kontroversen Diskussion wird dann primär ausgehend von in den Bericht eingeschlossenen Interventionsstudien beurteilt, ob Makrosomie die oben genannten Kriterien für Validität erfüllt.

Außerdem werden 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

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 werden 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 müssen ausreichend statistische Daten zu Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und um den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können. Als prospektiv geplant gilt eine Studie dann, wenn vor Zuteilung der Intervention eine eindeutige Methode für die Zuteilung der Intervention vorgegeben und in einer Methodik (oder Studienprotokoll) klar beschrieben war.

Teilziel 2 „Therapie“:

Wie für Teilziel 1 „Screening“ werden 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 müssen ausreichend statistische Daten zu

Baselinecharakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und um den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können.

Teilziel 3 „Zusammenhang“:

Für dieses Teilziel werden prospektive Kohortenstudien herangezogen, die den natürlichen Verlauf eines Gestationsdiabetes beschreiben können. Für die Bearbeitung sind Untersuchungen heranzuziehen, bei denen die Ergebnisse des oGTT im Verlauf der Schwangerschaft verblindet blieben (zumindest für ein Teilkollektiv, für das die Ergebnisse dann auch berichtet wurden) oder bei 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 [50] oder im Falle nicht-randomisierter Studien vergleichbaren Standards (z. B. TREND [51], STARD [52], STROBE [53,54]) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p>	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien findet 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 ▪ GLOBAL Health ▪ Heclinet ▪ Karlsruher virtueller Katalog ▪ MEDLINE ▪ SciSearch ▪ The National Research Register ▪ Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme
Unterlagen des G-BA	Alle Unterlagen aus den Stellungnahmen an den G-BA werden 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

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge. Eine abschließende

zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen gemäß den Methoden des Instituts (siehe Abschnitt 4.1.5, Teilziele 1 und 2).

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere für das Teilziel 2 „Therapie“ (siehe Abschnitt 4.1.5) bezüglich der Ergebnissicherheit der Studien geplant.

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

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

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über die Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [Online-Text]. Zugriff am: 17. Sept. 2007. Gelesen unter: <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-Text]. Zugriff am: 9. Aug. 2007. Gelesen unter: <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. Arbeitsausschuss „Familienplanung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Screening auf Gestationsdiabetes. Berlin: Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen; 2003.
7. Brody S, Harris RP, Whitener BL, Krasnov C, Lux LJ, Sutton SF et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Rockville: AHRQ; 2003.
8. 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.
9. Metzger BE. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78(1): 69-77.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
 15. Athukorala C, Middleton P, Crowther CA. Intrapartum interventions for preventing shoulder dystocia [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
 16. 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.
 17. BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (Ed). BQS-Bundesauswertung 2006: Geburtshilfe. Düsseldorf: BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung; 2007.
 18. 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.
 19. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2): 131-135.
 20. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Gestational diabetes [ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994)]. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 525-538.
 21. Dabelea D. The Predisposition to Obesity and Diabetes in Offspring of Diabetic Mothers. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S169-S174.
 22. 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; 2007 May 22; [Epub ahead of print].
 23. 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-Text]. Zugriff am: 8. Sept. 2007. Gelesen unter: http://www.g-ba.de/downloads/36-232-19/RL_Mutter.pdf.
 24. 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.
 25. Bühling KJ, Stein U, Dudenhausen JW. Evaluation des 50 g-Glukose-Screeningtests an 1416 Schwangeren. *Geburtsh u Frauenheilk* 1998; 58: 100-109.

26. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1963; 13: 278-285.
27. Kleinwechter HJ. Pilotprojekt Gestationsdiabetes Schleswig-Holstein - Zwischenbilanz und Durchführbarkeit nach 16 Monaten. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 2000;(2/2000): 21-24.
28. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: A review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(2): 125-136.
29. 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.
30. Haute Autorité de Santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Saint-Denis La Plaine Cedex: HAS; 2005.
31. 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.
32. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
33. 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): 894-912.
34. 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.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2007: Position statement. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 1): S4-S41.
36. 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. Genf: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
37. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28(12): 1039-1057.
38. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Gestational Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* 2003; 27(Suppl 2): S99-S105.
39. Hod M, Yogeve Y. Goals of Metabolic Management of Gestational Diabetes: Is it all about the sugar? *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S180-S187.

40. 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.
41. 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.
42. Evans MK, O'Brien B. Gestational diabetes: The meaning of an at-risk pregnancy. *Qual Health Res* 2005; 15(1): 66-81.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden 2.0. Köln: IQWiG; 2006.
44. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *Br Med Bull* 1971; 27(1): 3-8.
45. Holland WW, Steward S. Screening in healthcare: Benefit or bane? London: The Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1990.
46. Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. *LANCET* 1975; 2(7930): 357-359.
47. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease. Genf: WHO; 1968.
48. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. United Kingdom: NSC; 2003.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *Clin Chem* 2003; 49(1): 1-6.
53. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS.Med*

[Online-Ausgabe] 16-10-2007; 4(10): e297.

54. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. PLoS.Med [Online-Ausgabe] 16-10-2007; 4(10): e296.