

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag S07-01 Version 1.0

Stand: 13.01.2009

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

13.01.2009

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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

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

Inhaltsverzeichnis

Seite
X
xiv
XV
1
1
1
3
and Organisationen 5
Tests und Grenzwerte 7
betes für Schwangere 9
11
14
14
15
16
17
ntersuchung17
17
17
18
19
20
21
22
22
ten Studien24
24
1 Studien 24

α .	0.0		1. 1
Screening	2111 (tec	stations	diahetes
Derceining	aur GC	<i>stations</i>	diadetes

13.01.2009

	4.2.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	25
	4.3	Informationsbewertung	25
	4.4	Informationssynthese und –analyse	26
	4.4.1	Charakterisierung der Studien	26
	4.4.2	Meta-Analyse	27
	4.4.3	Sensitivitätsanalyse	27
	4.4.4	Subgruppenanalyse	27
	4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	28
5	Ergebni	sse	29
	5.1	Teilziel 1 "Screening"	29
	5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	29
	5.1.2	Resultierender Studienpool	31
	5.1.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	32
	5.1.3.	Vergleiche "Screening gegen kein Screening"	32
	5.1.3.2	2 Vergleiche verschiedener Screeningstrategien	32
	5.1.3.3	Studiendesign und Studienpopulationen	32
	5.1.4	Verzerrungspotenzial der Studien zu Teilziel 1 "Screening"	38
	5.1.5	Ergebnisse zu patientenrelevanten Therapiezielen	41
	5.1.5.	Unerwünschte Ereignisse	42
	5.1.6	Teilziel 1 "Screening": Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	42
	5.2	Teilziel 2 "Therapie"	
	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.	•	46
	5.2.2.2		
		randomisierten Studien	
	5.2.2.3		54
	5.2.2.4	Studienpool A: Ergebnisse der randomisierten Studien zu patientenrelevanten Therapiezielen	57
	5.2.2.5		
	J.4.2	Komplikationen"	
	5.2.2.6		
	5.2.2.7	-	
	5.2.3	Studienpool B: Vergleich unterschiedlich intensiver Therapien	

C	:	C	0	4-4:-		: -1	4	L
Scree	ening	auī	Ges	tano	nsa	lat	bei	tes

13.01.2009

	5.2.3.1	Resultierender Studienpool	80
	5.2.3.2	Studienpool B: Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen	
		randomisierten Studien	82
	5.2.3.3	Studienpool B: Verzerrungspotenzial der randomisierten Studien	100
	5.2.4	Studienpool B: Ergebnisse der RCTs zu den patientenrelevanten Endpunkte	en
			105
	5.2.4.1	Mortalität	105
	5.2.4.2	Studienpool B: nicht-randomisierte Studien	129
	5.2.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studienpool B	133
	5.2.5	Zusammenfassung zu Teilziel 2 "Therapie"	135
5.	3	Teilziel 3 "Zusammenhang"	137
	5.3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	137
	5.3.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	137
	5.3.2	Resultierender Studienpool	139
	5.3.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	139
	5.3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	139
	5.3.3.2	Verzerrungspotenzial der Studien zu Teilziel 3 "Zusammenhang"	146
	5.3.4	Teilziel 3 "Zusammenhang": Ergebnisse der Studien	148
	5.3.4.1	Athukorala 2007	148
	5.3.4.2	Athukorala 2007: Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation	148
	5.3.5	HAPO 2008	149
	5.3.5.1	Mortalität	151
	5.3.5.2	Art der Geburt	151
	5.3.5.3	Andere Geburtsinterventionen	153
	5.3.5.4	Geburtsverletzungen	153
	5.3.5.5	Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale	
		Blutungen)	153
	5.3.5.6	Präeklampsie / Eklampsie	154
	5.3.5.7	Dauer des stationären Aufenthalts	155
	5.3.5.8	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests, Behandlungen)	155
	5.3.5.9		
	5.3.5.1		
	5.3.5.1		
		Knochenbrüche)	156

5.3.5.12	hinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von	113
	Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmu aufgrund akuten eines Atemnotsyndroms)	_
5.3.5.13		
5.3.5.14		
5.3.5.14		
5.3.5.16	-	
5.3.5.10		
5.3.5.17		
5.3.5.19		
5.3.5.20		
5.3.5.21	-	
	Spätere Entwicklung von Übergewicht	
	Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation:	
	Foronto 1998	
5.3.7.1	Mortalität	
5.3.7.2	Art der Geburt	
5.3.7.3	Andere Geburtsinterventionen	
5.3.7.4	Geburtsverletzungen	
5.3.7.5	Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale	
	Blutungen)	168
5.3.7.6	Präeklampsie / Eklampsie	169
5.3.7.7	Dauer des stationären Aufenthalts	170
5.3.7.8	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Untersuchungen, Tests,	
	Behandlungen)	
5.3.7.9	Psychologische Ergebnisse (zum Beispiel postnatale Depression, Angst) 171
5.3.7.10	Perinatale und neonatale Mortalität	171
5.3.7.11	Geburtstraumata (zum Beispiel Verletzungen des Brachialplexus,	
5 2 5 12	Knochenbrüche)	
5.3.7.12	Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Mahinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von	113
	Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmu	ıng
	aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms) inkl. Aufnahme auf eine	. 0
	Intensivstation und Dauer des stationären Aufenthalts	172
5.3.7.13	Dauer des stationären Aufenthalts	174
5.3.7.14	Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation	175

	5.3.7	.15 Unerwünschte Ereignisse der Tests (zum Beispiel Erbrechen)	175
	5.3.7	.16 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	175
	5.3.7	.17 Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA	175
	5.3.7	.18 Apgar-Wert	177
	5.3.7	.19 Schwangerschaftsbedingte Hypertonie	177
	5.3.7	.20 Spätere Diagnose eines Diabetes mellitus	177
	5.3.7	.21 Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und Frühgeburtlichkeit	177
	5.3.7	.22 Spätere Entwicklung von Übergewicht	177
	5.3.8	Toronto 1998: Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation	178
	5.3.9	Teilziel 3 "Zusammenhang": Zusammenfassung der Ergebnisse	182
	5.4	Teilziel 4 "Übertragbarkeit"	183
	5.5	Bewertung des Screenings auf der Basis der Ergebnisse der Teilziele	1 bis
		4	190
6	Diskuss	sion	202
7	Fazit		208
8	Liste de	er eingeschlossenen Studien	209
	8.1	Teilziel 1 "Screening"	209
	8.2	Teilziel 2 "Therapie"	209
	8.2.1	Studienpool A: Vergleich "Therapie gegen keine Therapie"	209
	8.2.2	Studienpool B: "Vergleich unterschiedlich intensiver Therapien"	210
	8.3	Teilziel 3 "Zusammenhang"	213
9	Literat	ur	215
A	nhang A: S	Suchstrategien	225
1	Teilziel	1 "Screening"	225
	1.1	The Cochrane Library (Wiley)	225
	1.2	BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@OVID, MEDLINE (OVID).	
	1.3	CCMed (DIMDI)	229
	1.4	AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken vo	n
		Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)	230
2	Teilziel	2 "Therapien"	233
	2.1	The Cochrane Library (Wiley)	
	2.2	BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@OVID, MEDLINE (OVID).	
	2.3	CCMed (DIMDI)	

, , , , , , ,	on
	241
BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@OVID, MEDLINE (OVID)	
CCMed (DIMDI)	251
AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken v Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)	on
B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit sschlussgründen	258
1 "Screening"	258
2 "Therapie"	259
3 "Zusammenhang"	265
C: Teilziel 2 "Therapie" – Dokumentation der nicht-randomisierten Studi	ien 268
D: Dokumentation der Autorenanfragen	280
֡֝֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜	CCMed (DIMDI) AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken v Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI) B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit schlussgründen , Screening" , Therapie" 3 "Zusammenhang" C: Teilziel 2 "Therapie" – Dokumentation der nicht-randomisierten Stud

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 die Diagnose des Gestationsdiabetes und der eingeschränkten Glukosetolerar in der Schwangerschaft	1Z
Tabelle 4: Kriterien des UK National Screening Committee zur Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningprogramms ([49], eigene Übersetzung)	11
Tabelle 5: Einschlusskriterien Teilziel 1 (S = Screening)	
Tabelle 6: Einschlusskriterien Teilziel 2 (T = Therapie)	
Tabelle 7: Einschlusskriterien Teilziel 3 (Z = Zusammenhang)	
Tabelle 8: Ausschlusskriterien (alle Teilziele betreffend)	
Tabelle 9: Quellen der Information	
Tabelle 10: Weitere Quellen der Information	23
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 eingeschlossener Studien	
Tabelle 21: Studienpool A – Kaiserschnittraten	58
Tabelle 22: Crowther 2005 – Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nach Aufnahme die Studie (nur Einlingsschwangerschaften)	
Tabelle 23: Studienpool A – perinatale und neonatale Mortalität	
racene 20. consistipo of 11 permante and neonamie moralitat	02

Tabelle 24: Studienpool A – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, inklusive assoziierter Laborparameter	65
Tabelle 25: Studienpool A – Geburtsgewicht und verwandte Endpunkte	68
Tabelle 26: Studienpool A – Apgar-Werte	69
Tabelle 27: Studienpool A – Ergebnisse zu Laborparametern	70
Tabelle 28: Studienpool A – Gestationsalter bei Geburt und Frühgeburtenrate	71
Tabelle 29: Crowther 2005 – Ergebnisse des kombinierten Endpunkts "ernste perinatale Komplikationen"	72
Tabelle 30: Crowther 2005 – Sensitivitätsanalyse eines kombinierten Endpunkts ohne Schulterdystokie	75
Tabelle 31: Studienpool B – Ergebnisse der Literaturbeschaffung	80
Tabelle 32: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen randomisierten Studien .	85
Tabelle 33: Studienpool B – Basischarakteristika der Studienpopulationen	89
Tabelle 34: Studienpool B – Beschreibung der Interventionen und der Ein- / Ausschlusskriterien	92
Tabelle 35: Studienpool B – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossene Studien	
Tabelle 36: Studienpool B – Kaiserschnitte, spontan vaginale Geburt, assistierte Geburt (Vakuum oder Forceps)	. 107
Tabelle 37: Studienpool B – Schulterdystokie	. 109
Tabelle 38: Studienpool B – Präeklampsie	. 111
Tabelle 39: Studienpool B – kindliche Mortalität	. 114
Tabelle 40: Studienpool B – Geburtstraumata	. 116
Tabelle 41: Studienpool B – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen	. 118
Tabelle 42: Studienpool B – Angaben zum Geburtsgewicht und zu verwandten Endpunkte	
Tabelle 43: Studienpool B – Apgar-Wert	
Tabelle 44: Studienpool B – Angaben zu Laborwerten und zum Atemnotsyndrom	
Tabelle 45: Studienpool B - Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit	. 128
Tabelle 46: Studienpool B – Vergleich der Effekte Schulterdystokie / LGA	. 135
Tabelle 47: Teilziel 3 – Ergebnisse der Literaturbeschaffung	139

S	creening	auf	Gesta	tions	lial	het	es
v	CICCIIIIIg	auı	Ocsia	เบบเบรเ	arai	υcι	-

13.01.2009

Tabelle 48: Teilziel 3 – Übersicht über die eingeschlossenen Studien	142
Tabelle 49: Teilziel 3 – Basischarakteristika der Studienpopulationen	143
Tabelle 50: Teilziel 3 – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Intervention	
	144
Tabelle 51: Teilziel 3 – Einstufung des Verzerrungspotenzials	147
Tabelle 52: HAPO 2008 – Anzahl der Frauen in den BG-Kategorien	150
Tabelle 53: HAPO 2008 – BG kategoriell / Erstkaiserschnitt	152
Tabelle 54: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Erstkaiserschnitt	153
Tabelle 55: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Schulterdystokie und / oder kindliches Geburtstrauma	153
Tabelle 56: HAPO 2008 – Vierfeldertafel zum Zusammenhang zwischen Schulterdysto und kindlichen Geburtstraumata	
Tabelle 57: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Präeklampsie	155
Tabelle 58: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / perinatale Todesfälle	155
Tabelle 59: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / klinische Hyperbilirubinämie	156
Tabelle 60: HAPO 2008 – BG kategoriell / neonatale Hypoglykämie	157
Tabelle 61: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / neonatale Hypoglykämie	158
Tabelle 62: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Aufnahme auf eine neonatale Intensivsta	
Tabelle 63: HAPO 2008 – BG kategoriell / Large-for-Gestational-Age (LGA)	
Tabelle 64: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / LGA	161
Tabelle 65: HAPO 2008 – BG kontinuierlich / Frühgeburten	161
Tabelle 66: HAPO 2008 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen BG und den Endpunkten in den kontinuierlichen Analysen (Modell 2)	
Tabelle 67: HAPO 2008 – Streubreite zwischen den Zentren für ausgewählte Endpunkt	e 165
Tabelle 68: Toronto 1998 – BG kontinuierlich / Kaiserschnittrisiko	167
Tabelle 69: Toronto 1998 – BG kategoriell / Kaiserschnittrisiko	168
Tabelle 70: Toronto 1998 – BG kategoriell / Präeklampsie	169
Tabelle 71: Toronto 1998 – BG kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Mutter)) 170
Tabelle 72: Toronto 1998 – BG kategoriell / Geburtstraumata	172
Tabelle 73: Toronto 1998 – BG kategoriell / Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubina	ämie

Tabelle 74: Toronto 1998 – BG: kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Kind)	. 174
Tabelle 75: Toronto 1998 – BG kontinuierlich, multivariat / Makrosomie (> 4000 g)	. 176
Tabelle 76: Toronto 1998 – BG kategoriell / Makrosomie (> 4000 g)	. 176
Tabelle 77: Toronto 1998 – Kategorien metabolischer Störung / Makrosomie, Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt, Präeklampsie, Kaiserschnitt	. 178
Tabelle 78: Toronto 1998 – Testergebnis als Variable / Kaiserschnitte (multivariate Analy	
Tabelle 79: Toronto 1998 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten	
Tabelle 80: Vergleich ausgewählter Kriterien aus HAPO 2008, Toronto 1998 und Crowthe 2005.	
Tabelle 81: Vergleich der Endpunkt-Definitionen zwischen HAPO 2008 und Crowther 20	
Tabelle 82: Vergleich der Folgen von GDM laut deutscher Leitlinie [2] mit den Ergebnisse aus HAPO 2008	
Tabelle 83: Studienpool A – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien	. 268
Tabelle 84: Studienpool A – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierte Studien	
Tabelle 85: Studienpool A – Beschreibung der Interventionen und der Ein- und Ausschlusskriterien der nicht-randomisierten Studien	. 270
Tabelle 86: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien	. 271
Tabelle 87: Studienpool B – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierte Studien	
Tabelle 88: Studienpool B – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen der nicht-randomisierten Studien	. 276

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 der Kaiserschnittraten	57
Abbildung 4: Studienpool A – Forest-Plot perinatale und neonatale Mortalität	62
Abbildung 5: Studienpool A – Meta-Analyse Aufnahme auf eine Intensivstation	65
Abbildung 6: Studienpool A – Meta-Analyse Makrosomie	67
Abbildung 7: Studienpool A – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age	67
Abbildung 8: Studienpool A – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age	68
Abbildung 9: Studienpool B – Meta-Analyse Kaiserschnitte	106
Abbildung 10: Studienpool B – Meta-Analyse Schulterdystokie	109
Abbildung 11: Studienpool B – Meta-Analyse Präeklampsie	110
Abbildung 12: Studienpool B – Meta-Analyse perinatale und neonatale Mortalität	113
Abbildung 13: Studienpool B – Meta-Analyse Geburtstraumata	115
Abbildung 14: Studienpool B – Meta-Analyse klinische Hyperbilirubinämie	117
Abbildung 15: Studienpool B – Meta-Analyse Aufnahme auf Intensivstation	118
Abbildung 16: Studienpool B – Meta-Analyse Makrosomie	120
Abbildung 17: Studienpool B – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age	121
Abbildung 18: Studienpool B – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age	121
Abbildung 19: Studienpool B – Forest-Plot LGA	134
Abbildung 20: Teilziel 3 "Zusammenhang" – Ergebnisse der Literaturrecherche	138

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 GgmbH
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
НАРО	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
LGA	Large-for-Gestational-Age
MDI	Multiple daily injections
NDDG	National Diabetes Data Group
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
nRCT	nicht-randomisierte kontrollierte Studie
ns	nicht signifikant
oGTT	oraler Glukosetoleranztest

13.01.2009

TREND WHO	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomised Designs World Health Organization
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
STARD	Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy
SSW	Schwangerschaftswoche
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SGA	Small-for-Gestational-Age
RF	Risikofaktor
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

13.01.2009

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 Kaiserschnittrate, 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.

13.01.2009

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 wird als wichtiger Risikofaktor Schulterdystokie Makrosomie für eine 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].

13.01.2009

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

13.01.2009

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 Arbeitsausschusses Familienplanung zum Thema 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.

13.01.2009

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-Glukosescreeningtests 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-Glukosescreeningtest 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

13.01.2009

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 einzeitigem Vorgehen und als Bestätigungstest bei einem 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-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

13.01.2009

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	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	≥ 90	≥ 180	≥ 155	
			≥ 2 Werte überschritten: GDM ^a				
DDG 2001 [2]	75 g	ven. Plasma	1 Wert überschritten: IGT ^a	≥ 95	≥ 180	≥ 155	
			≥ 2 Werte überschritten: GDM ^a				
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		$\geq 140 < 200$	
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	≥ 95°	≥ 190°	≥ 160 ^c	
			≥ 2 Werte überschritten: GDM ^b				

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

13.01.2009

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)

13.01.2009

- "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, 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 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].

13.01.2009

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.

13.01.2009

- 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.

13.01.2009

- 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

13.01.2009

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

Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

 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.

- 15 -

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.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung 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 waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führten (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Teilziel 1 "Screening":

unselektierte Schwangere

<u>Teilziel 2 "Therapie":</u>

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

<u>Teilziel 3 "Zusammenhang":</u>

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.

13.01.2009

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
- Rate 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

13.01.2009

- 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 ist 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 2.0 [44] 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 werden auch Angaben zur Makrosomie extrahiert. Vor dem Hintergrund der kontroversen Diskussion wird dann primär ausgehend von den 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
- 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 nichtrandomisierte 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

13.01.2009

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
Т3	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)

Z 1	Schwangere ohne Diabetes mellitus
Z2	Screening auf Gestationsdiabetes wie unter 2.1 definiert
Z3	Studientypen wie unter 4.1.5 definiert
Z 4	Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert

13.01.2009

Tabelle 8: Ausschlusskriterien (alle Teilziele betreffend)

A2 W : X/ II 11'I /: C: 1 8	A 1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2 Keine Volipublikation vertugbar	A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a

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 [51] oder im Falle nicht-randomisierter Studien vergleichbaren Standards (z. B. TREND [52], STARD [53], STROBE [54,55]) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

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	Suche in folgenden Datenbanken:
Datenbanken	 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	 Sofern notwendig, mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften
	 Sofern notwendig, mit Autoren, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

13.01.2009

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	Suche in folgenden Datenbanken:
Datenbanken	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.

13.01.2009

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

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

13.01.2009

- Patientenfluss
- Methodik zur Verblindung der Patienten sowie der Behandler

Falle 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 Informations synthese 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 Basischarakterisika Alter, Anteil der Erstgebärenden, SSW, Gewicht/BMI, Ethnie und

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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 DerSimonean 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 Zellhäufigkeit ein Korrekturwert von 0,5 addiert.

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 I²-Maß berechnet, sowie die Lage der Effektschätzer in den Forest-Plots beurteilt. Falls der Heterogenitätstest ein Ergebnis von p < 0,2 lieferte, wurde kein gepoolter Effektschätzer berechnet. Bei geringen Ereignisraten (< 1 %) wurden zudem Meta-Analysen auf der Basis des Peto Odds Ratios durchgeführt.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3)
- Es fanden keine Sensitivitätsanalysen statt.

4.4.4 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan für folgende Merkmale vorgesehen:

- Alter der Schwangeren
- Body-Mass-Index

13.01.2009

- Schwere der Glukosetoleranzstörung
- ethnische Zugehörigkeit
- Es fanden keine Subgruppenanalysen 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:

- Die Auswahl der Datenbanken für die Literaturrecherche wurde erweitert. Die Änderungen sind in Abschnitt 0 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.

13.01.2009

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

Vorbericht S07-01

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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.

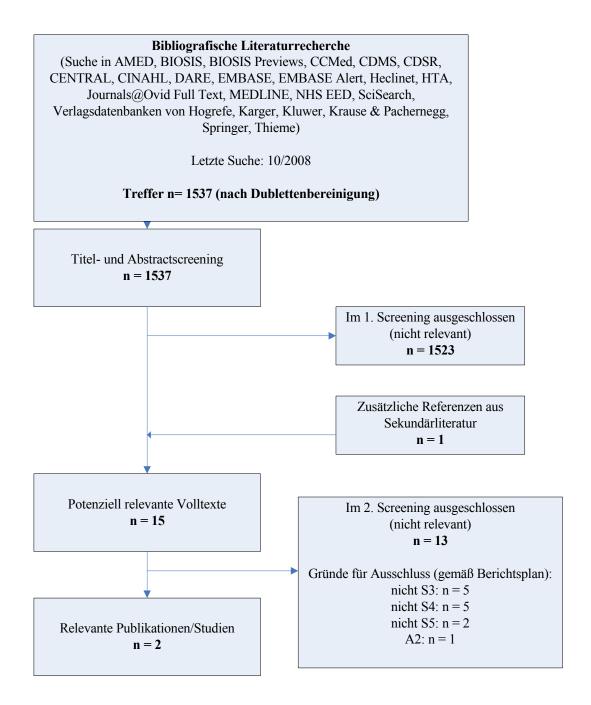


Abbildung 1: Teilziel 1 "Screening" – Ergebnisse der Literaturrecherche.

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. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1987; 156(6): 1403-1408 [56]	nRCT	ja
Griffin 2000	Griffin ME et al. Diabet Med. 2000; 17(1): 26-32 [57]	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.

13.01.2009

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 nichtrandomisiert 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

13.01.2009

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 Spontangeburten- und Notfallkaiserschnittrate, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, Makrosomie, LGA, neonatale Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie.

13.01.2009

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

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Anzahl	Land /	Relevante Zielgrößen		
			untersuchter Schwangerer / Kinder	Versorgungskontext	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 ≥ 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	Spontangeburten rate Notfallkaiser- schnitt Präeklampsie	Makrosomie (> 4500 g) LGA (Ponderal-Index ≥ 1,2) Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation Frühgeburtlichkeit Hyperbilirubinämie (> 300 μmol/l) Hypoglykämie	

RF-S: Risikofaktor-basiertes Screening; U-S: universelles Screening; LGA: Large-for-Gestational-Age

a: siehe Tabelle 15.

b: Es gibt keine Information, welche Endpunkte prospektiv, und welche als primäre oder sekundäre Endpunkte festgelegt wurden.

c: nicht näher definiert.

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.

13.01.2009

Tabelle 13: Teilziel 1 "Screening" – Basischarakteristika der Studienpopulationen

Studie / Gruppen		N	Alter Jahre (SD) ^a	Ethnie (%)	Erstgebärende (%)	SSW ^a	Gewicht (kg)	BMI kg/m² (SD) a
Dietrich 1987	7							
	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)

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.

13.01.2009

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

Studie	Screening-Strategie	abgefragte Risikofaktoren	Diagnosekriterien / Grenzwerte	Therapie	Ein-/ Ausschluss- kriterien
Dietrich 1987	RF-S: Erhebung des RF-Profils- wenn RF pos.: direkt 50-g-GCT wenn GCT pos.: - 100-g-oGTT wenn oGTT pos.: "GDM" U-S: alle Schwangeren 50-g-GCT in der 24. bis 28. SSW. wenn GCT pos.: 100-g-oGTT wenn oGTT pos.: "GDM"	-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	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"	beide Gruppen: Ernährungs- beratung ^a (k. A. zu weiteren Interventionen)	k. A.
Griffin 2000	RF-S: Erhebung des RF-Profils wenn RF pos.: 100-g-oGTT in der 32. SSW wenn oGTT pos.: "GDM" 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; wenn oGTT pos.: "GDM"	-Diabetes bei Verwandten 1. Grades, -GDM in der Vorgeschichte -Körpergewicht > 100 kg in aktueller Sfrüheres Kind > 4500 g -ungeklärte Totgeburt, intrauteriner Fruchttod oder kindliche Missbildungen in der Vorgeschichte -aktuelle Glukosurie -Makrosomie des Fetus in aktueller SPolyhydramnion in aktueller S.	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"	beide Gruppen: Diät ^a , bei Bedarf Insulin ^b ; gynäkologische und endokrinologische Kontrollen alle 2 Wochen bis zur 36. SSW, dann wöchentlich	k. A.

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

a: keine nähere Beschreibung

b: Indikation zur Insulintherapie: NüBG. ≥ 106 mg/dl und / oder BG 1,5 h postprandial ≥ 142 mg/dl

13.01.2009

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.

13.01.2009

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.

13.01.2009

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

	studienbezogene Bewertung						endpunktb	Studie / Endpunkte		
Studie	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	Gruppen vergleichbar in Hinblick auf: Alter, Körpergewicht, BMI, Parität, Prävalenz von RF, SSW bei Geburt (keine weiteren Angaben e) 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 Spontangeburten 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.

13.01.2009

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.

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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 67 Publikationen ausgeschlossen. Die Zitate der im Volltext gesichteten, aber nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des Ausschlussgrunds in Anhang B.

Letztlich verblieben 39 Publikationen, die in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Diese Arbeiten ließen sich 25 Studien zuordnen.

- 44 -

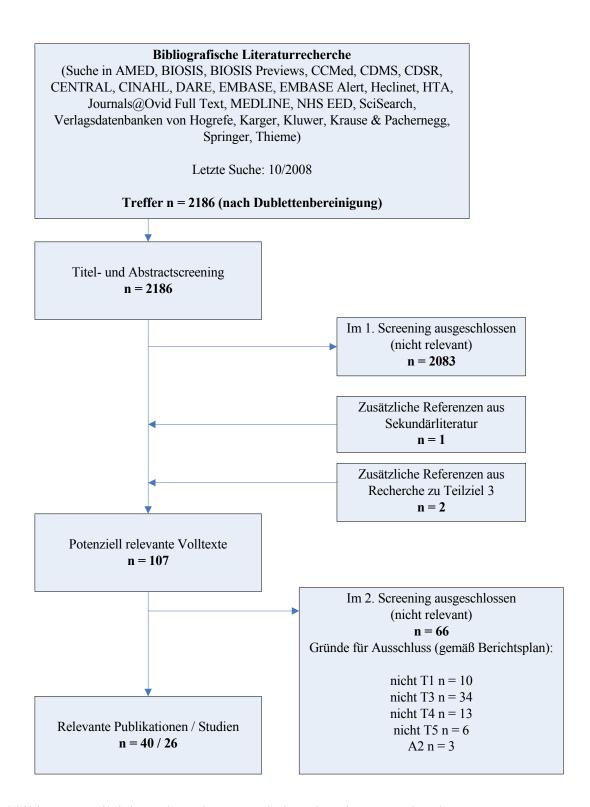


Abbildung 2: Teilziel 2 "Therapie" – Ergebnisse der Literaturrecherche

13.01.2009

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 Rationalen, 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.

13.01.2009

Tabelle 16: Studienpool A – Ergebnisse der Literaturbeschaffung

Bonomo 2005 Bonomo et al. Diabet M 1536-1541 [58] Coustan 1978 Coustan et al. Obstet Gy 51(3): 306-310 [59] Crowther 2005 Crowther et al. N Engl J 352(24): 2477-2486 [60] Athukorala et al. Aust N Gynaecol 2007; 47(1): 3 Moss et al. BMC Pregna 2007; 7: 27 [61] Langer 1989 Langer et al. Am J Obstet 161(3): 646-653 [42] Li et al. Br J Obstet Gyn 851-854 [62] Corcoy et al. Br J Obstet 95(4): 425-426 [63] Fraser Br J Obstet Gyna 636-637 [64] O'Sullivan O'Sullivan et al. Obstetr		RCT	ja
51(3): 306-310 [59] Crowther 2005 Crowther et al. N Engl J 352(24): 2477-2486 [60] Athukorala et al. Aust N Gynaecol 2007; 47(1): 3 Moss et al. BMC Pregna 2007; 7: 27 [61] Langer 1989 Langer et al. Am J Obstet 161(3): 646-653 [42] Li 1987 Li et al. Br J Obstet Gyn 851-854 [62] Corcoy et al. Br J Obstet Gyn 95(4): 425-426 [63] Fraser Br J Obstet Gyna 636-637 [64] O'Sullivan O'Sullivan et al. Obstetr	necol 1978;	DOT	
352(24): 2477-2486 [60] Athukorala et al. Aust N Gynaecol 2007; 47(1): 3 Moss et al. BMC Pregna 2007; 7: 27 [61] Langer 1989 Langer et al. Am J Obstet 161(3): 646-653 [42] Li et al. Br J Obstet Gyn 851-854 [62] Corcoy et al. Br J Obstet 95(4): 425-426 [63] Fraser Br J Obstet Gyna 636-637 [64] O'Sullivan O'Sullivan et al. Obstetr		nRCT	ja
Li 1987 Li et al. Br J Obstet Gyn 851-854 [62] Corcoy et al. Br J Obstet 95(4): 425-426 [63] Fraser Br J Obstet Gyna 636-637 [64] O'Sullivan O'Sullivan et al. Obstetr	Z J Obstet 7-41 [14]	RCT	ja
851-854 [62] Corcoy et al. Br J Obster 95(4): 425-426 [63] Fraser Br J Obstet Gyna 636-637 [64] O'Sullivan O'Sullivan et al. Obstetr	et Gynecol 1989;	RCT	ja
	Gynaecol 1988;	nRCT	ja
1966 1966; 27: 683-689 [65] O'Sullivan; Buchbeitra; Livingstone; 1975. S. 19 O'Sullivan et al. Diabete 3(3): 482-485 [67] RCT: randomisiert-kontrollierte Studie; nRCT: nich	-	RCT	ja

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.

13.01.2009

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. 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

13.01.2009

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 die Kaiserschnittrate 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 über körpermaßassozierte Zielgrößen, entweder durchschnittliches Studien als Geburtsgewicht oder als Anteil der Kinder mit Makrosomie oder LGA.

Vorbericht S07-01

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der	Land /	Relevante Zielgrößen		
			Schwangeren	Versorgungs- kontext	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	

Blutglukosekonzentration

a: siehe Tabelle 20

b: 46 Frauen wurden in 3 Kliniken in Großbritannien rekrutiert

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

Tabelle 18: Studienpool A – Basischarakteristika der Studienpopulationen

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD)	Erstgebä- rende (%)	SSW a	Gewicht kg (SD) ^a	BMI kg/m² (SD) a	Nüchtern-BG (mg/dl)	Ethnie
Bonomo 2005								100 % Kaukasierinnen
	150 150	31 (5) 31 (5)	45 42	k. A.	k. A.	23 (4) ^b 23 (5) ^b	85,9 84,3	
	490 510	31 (5) 30 (6)	43 49	29 (median) (IQR:28–30) 29 (median) (IQR:28–30)		27 (median) (IQR:23–31) ^c 26 (median) (IQR:23–31) ^c		73 % / 78 % Kaukasierinnen19 % / 14 % Asiatinnen 9 % / 8 % andere
Langer 1989 IG: KG:		31 (5) 28 (6)	29 32	31 (3) 31 (3)	k. A.	k. A. ^d	93 90	36 % / 33 % Kaukasierinnen 33 % / 33 % Lateinamerikanerinnen 30 % / 33 % Afroamerikanerinnen
O'Sullivan 196 6 IG: KG:	307 308	30 (k. A.) 31 (k. A.)	14 ° 11 °	k. A.	k. A. ^f	k. A.	k. A.	k. A.

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/m²; KG: 41 % hatten BMI \geq 27kg/m²

e: errechnet

f: laut Publikation kein Unterschied zwischen den Gruppen

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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 bzwanpassung 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)

13.01.2009

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 				
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								
a: \geq 2 Grenzwerte überschritten; venöses Vollblut: NüBG \geq 110 mg/dl, 1 h \geq 170 mg/dl, 2 h \geq 120 mg/dl, 3 h \geq 110 mg/dl								

13.01.2009

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 die Bewertung des Verzerrungspotenzials 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 den übrigen 2 (Coustan 1978, 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: Nur in Crowther 2005 wurden zumindest 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. 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 nichtrandomisierten 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.

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

	studier	ıbezoger	ie Bewert	ung		endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte	
Studie	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	Analysen enthalten Vergleiche mit dritter, nicht randomisierter Gruppe Patientenfluss transparent	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Coustan 1978	nein ^a nRCT	nein	nein	nein	ja	Patientenfluss nicht transparent Gruppen wegen unterschiedlicher SSW bei Einschluss nicht vergleichbar keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Crowther 2005	ja	ja		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	Analysen enthalten Vergleiche mit dritter, nicht randomisierter Gruppe 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	 Patientenfluss nicht transparent Vergleichbarkeit der Gruppen unklar keine Störgrößen berücksichtigt 	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch

(Fortsetzung)

13.01.2009

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

	studienbezogene Bewertung		endpunktbezogene Bewertung	Studie / Endpunkte
Studie	Randomisierung adäquat Verdeckung adäquat Verblindung Frauen	Verblindung Behandler ergebnisunabhängige Berichterstattung sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Verzerrungspotenzial
O'Sullivan 1966	unklar unklar nein	nein ja Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle ja für alle nein Endpunkte Endpunkte	hoch / hoch

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angabe; ITT: Intention-to-Treat; VZ: Verzerrungspotenzial; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität 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.

- 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.
- 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.
- d: hoch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

13.01.2009

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.

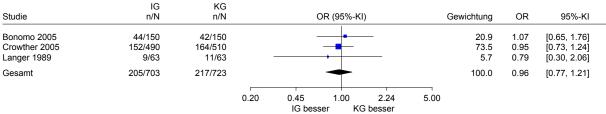
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

5.2.2.4.2 Art der Geburt

Angaben zur Kaiserschnittrate 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).

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



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

Abbildung 3: Studienpool A – Meta-Analyse der Kaiserschnittraten

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) °	k. A.		
O'Sullivan 1966	k. A.	k. A.	k. A.		

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angaben

5.2.2.4.3 Andere Geburtsinterventionen

Zu anderen Geburtsinterventionen gab es in keiner der 4 Studien Angaben.

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).

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

13.01.2009

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 Rate 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)

Angaben zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen fanden sich in Crowther 2005. Für diese Analyse wurden nur Einlingsschwangerschaften ausgewertet (siehe Tabelle 22). Die Zahl der vorgeburtlichen Klinikweinweisungen 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. In der Interventionsgruppe wurden 20,3 % der Frauen mit Insulin behandelt im Vergleich zu 3,2 %

13.01.2009

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 22: 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	
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	
Betreuung während der C	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					

Zusammenfassende Bewertung:

Vorgeburtliche Betreuung: 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.

13.01.2009

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 [68]. 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 schwangerschaftsassoziierten Depression, das mithilfe der Edinburgh Postnatale Depression Scale [69] 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 [70]. 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 23 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.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien wurde nicht vorgenommen, da der Heterogenitätstest einen Wert von p < 0.2 ergab (Abbildung 4).

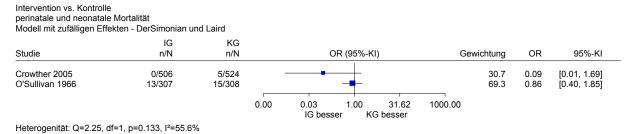


Abbildung 4: Studienpool A – Forest-Plot perinatale und neonatale Mortalität

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 23: 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.		

13.01.2009

Tabelle 23: Studienpool A – perinatale und neonatale Mortalität (Fortsetzung)

Studie	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)		
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

5.2.2.4.12 Rate 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 die Rate 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.

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.

13.01.2009

5.2.2.4.14 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maßhinausgehen (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 24 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.

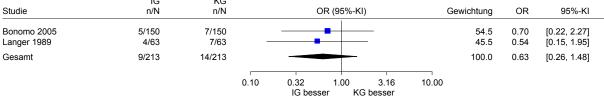
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

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).

13.01.2009





Heterogenität: Q=0.09, df=1, p=0.768, l²=0% Gesamteffekt: Z 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. 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. Die Rate 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 24: 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: KG:	k. A.	k. A.	k. A.	3,3 % vs. 4,7 %; ns	k. A.
Crowther 2005 IG: KG:	44 (9 %) vs. 48 (9 %) ^a ; p=0,72	35 (7 %) vs. 27 (5 %) ^b ; p=0,16	27 (5 %) vs. 19 (4 %) °; p=0,15	357 (71 %) vs. 321 (61 %) ^d ; p=0,01	k. A.

13.01.2009

Tabelle 24: Studienpool A – diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maß hinausgehen, inklusive assoziierter Laborparameter (Fortsetzung)

Studie	Photo- therapie	Glukose- infusionen	Beatmung aufgrund Atemnot- syndrom	Aufnahme Intensivstation	Dauer stationärer Aufenthalt
Langer 1989 IG: KG:	k. A.	k. A.	k. A. ^e	4 (6 %) vs. 7 (11 %); ns	k. A.
O'Sullivan 1966 IG: KG:	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

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: als neonatale Pflegestation bezeichnet
- 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 25.

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 25).

13.01.2009

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 [0,29; 0,52].

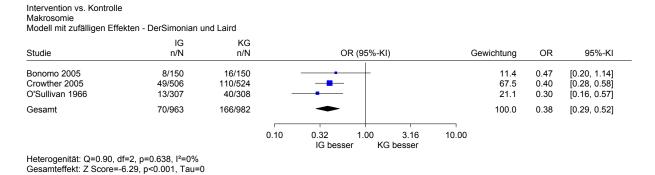


Abbildung 6: Studienpool A – Meta-Analyse Makrosomie

LGA: In Bonomo 2005, Crowther 2005 und Langer 1989 fand sich für den Endpunkt Largefor-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 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen (Abbildung 7). Das Odds Ratio betrug 0,46 [0,30; 0,70].

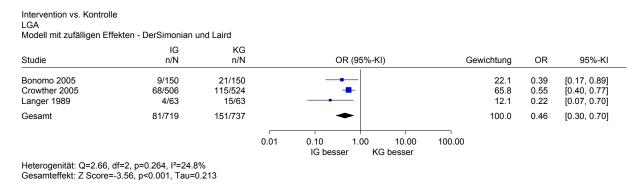


Abbildung 7: Studienpool A – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age

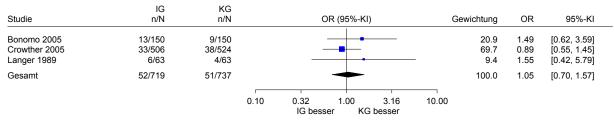
SGA: Bonomo 2005, Crowther 2005 und Langer 1989 machen Angaben zur Häufigkeit von Kindern Small-for-Gestational-Age (SGA). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied. O'Sullivan 1966 enthält keine Angaben zu SGA (Tabelle 25).

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

13.01.2009

Intervention vs. Kontrolle

SGA Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=1.37, df=2, p=0.504, I²=0% Gesamteffekt: Z Score=0.22, p=0.827, Tau=0

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

Tabelle 25: Studienpool A – Geburtsgewicht und verwandte Endpunkte

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

13.01.2009

5.2.2.4.17 Apgar-Wert

Angaben zum Apgar-Wert fanden sich in Bonomo 2005 und Crowther 2005 (Tabelle 26). in keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 26: 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 ≥140/90 mmHg. Die Rate 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.

13.01.2009

Ergänzende Ergebnisse

5.2.2.4.20 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 zuungunsten der Interventionsgruppe (adjustiertes RR: 1,36; 95 %-KI [1,15; 1,62]; p<0,001). Diese erhöhte Rate der Einleitung der Geburt wird als Element der Intervention bewertet und nicht als Schaden.

5.2.2.4.21 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 die Rate 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. Die Rate 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.	3,3 % vs.	
KG:	2,7 % ^a ; ns	3,3 % vs. 4 % ^b ; ns	
Langer 1989			
IG:	4 (6 %) vs.	1 (2 %) vs.	
KG:	9 (14 %) °; ns	8 (13 %) ^d ; p<0,02	
O'Sullivan 1966			
IG:	k. A.	k. A.	
KG:			

jeweils: Interventionsgruppe (IG) vs. Kontrollgruppe (KG). k. A.: keine Angabe; ns: nicht signifikant, keine p-Werte publiziert

- a: Bilirubin $\geq 250 \mu mol/l$ (entspricht einem Bilirubin von > 14,6 mg/dl)
- b: Blutglukose < 31 mg/dl
- c: Bilirubinämie > 12 mg/dl
- d: Blutglukose < 35 mg/dl

13.01.2009

5.2.2.4.22 Angaben zum Gestationsalter bei Geburt und Frühgeburtlichkeit

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	0			
Bonomo 2005					
	39,4 (1,2) vs. 39,6 (1,7); ns	k. A.			
Crowther 2005					
	39,0 vs. 39,3 ^b ; p=k. A.	k. A.			
Langer 1989					
IG:	39 (2) vs.	6 % (4) vs.			
KG:	39 (1); ns	6 % (4); ns			
O'Sullivan 1966					
IG:	k. A.	8,5 % (26) vs.			
KG:		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					

5.2.2.4.23 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

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

a: 15 Kinder mit Schulterdystokie; 1 Kind mit Schulterdystokie und Nervenlähmung; 1

13.01.2009

Fehleinschätzungen führen können [71-74]. Publizierte 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 [73,74] 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 Endpunktkompenenten 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 Endpunkt-komponenten 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 56 auf Seite 154).

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.

13.01.2009

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?

Beurteilung, ob die Punktschätzer und Vertrauensintervalle der relativen Risikoreduktionen ähnlich ausfallen, ist, bedingt durch die kleine Zahl insbesondere von Nervenlähmungen und Knochenbrüchen, spekulativ. Todesfällen, 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 die Rate der Schulterdystokien (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, also am Rande der statistischen Signifikanz.

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurde für diesen Bericht die Kombination aus den 3 Endpunktkomponenten Tod, Knochenfrakturen und Nervenlähmung betrachtet (IG: 0 Kinder

13.01.2009

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	Anzal	nl 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.

Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Reduktion der perinatalen Mortalität in der Interventionsgruppe in Crowther 2005 auf einer durch ein Labeling induzierten intensiveren geburtshilflichen Betreuung beruht.

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 Vorbericht 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

13.01.2009

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 vor, dass ein Nutzen vorhanden ist.

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 [50,75] an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes für Januar 2009 angekündigt ist (Landon 2008, 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 nichtrandomisierte 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 83 bis Tabelle 85).

5.2.2.6.1 Coustan 1978

In der dreiarmigen 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

13.01.2009

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, Rate 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

13.01.2009

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 der in beiden Gruppen sehr hohen Rate 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 einer geringeren Rate 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 betrugen 0,38 und 0,44. Das ist ein Nachweis, dass eine GDM-spezifische Therapie die Rate 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

13.01.2009

Befürchtung, dass 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 Veröffentlichung der Ergebnisse einer weiteren Therapiestudie [50,75] an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes für Januar 2009 angekündigt ist (Landon 2008, persönliche Kommunikation, siehe Anhang D). 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.

5.2.3 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 Rationalen, 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 12 randomisierten und 6 nichtrandomisierten Studien, die für diese Teilfragestellung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Yang 2003 wurde ausgeschlossen, weil die Daten nicht interpretierbar waren (siehe Seite 265). 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. [76] Lao T et al. BJOG 2001; 108(7): 769. [77]	RCT	ja
Bevier 1999	Bevier WC et al. Am J Perinatol 1999; 16(6): 269-275. [78]	RCT	ja
Buchanan 1994	Buchanan TA et al. Diabetes Care 1994; 17(4): 275-283 [79]	nRCT	ja

13.01.2009

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 [80]	RCT	ja
	Bung P et al. J Perinat Med 1993; 21(2): 125-137 [81]		
	Bung P et al. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1993; 53(3): 188-193 [82]		
Coustan 1978	Coustan DR et al. OBSTET GYNECOL 1978; 51(3): 306-310 [59]	nRCT	ja
Garner 1997	Garner P et al. Am J Obstet Gynecol 1997; 177(1): 190-195 [83]	RCT	ja
	Malcolm JC et al. Diabet Med 2006; 23(5): 565-570 [84]		
	Keely EJ et al. Pediatric Diabetes 2008; 9: 53-59 [85]		
Homko 2002	Homko CJ et al. Diabetes Educ 2002; 28(3): 435-443 [86]	RCT	ja
Homko 2007	Homko CJ et al. Diabetes Technol Ther 2007; 9(3): 297-306 [87]	RCT	ja
Kestilä 2007	Kestilä KK et al. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77(2): 174-179 [88]	RCT	ja
Langer 1994	Langer O et al. Am J Obstet Gynecol 1994; 170(4): 1036-1046 [89]	nRCT	ja
	Herbison P et al. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(5): 1642-1643 [90]		
Maresh 1985	Maresh M et al. Diabetes 1985; 34(SUPPL. 2): 88-93 [91]	nRCT	ja
Nachum 1999	Nachum Z et al. BMJ 1999; 319(7219): 1223-1227 [92]	RCT	ja
O'Sullivan 1974	O'Sullivan JB et al. OBSTET GYNECOL 1974; 43(6): 817-821 [93]	nRCT	ja
	O'Sullivan JB et al. In: Sutherland HW et al. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204 [66]		
Persson 1985	Persson B et al. Diabetes 1985; 34(Suppl 2): 101-105 [94]	RCT	ja

13.01.2009

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

Studie	Vollpublikation/en	Studiendesign ^a	Einschluss in Bericht				
Rae 2000	Rae A et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000; 40(4): 416-422 [95]	RCT	ja				
Rey 1997	Rey E. OBSTET GYNECOL 1997; 89(6): 981-988 [96]	RCT	ja				
Rossi 2000	Rossi G et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(8): 649-654 [97]	RCT	ja				
Yang 2003	Yang X et al. Diabetic Medicine 2003; 20(8): 687-689 [98]	RCT	nein				
	Yang X et al. Diabetes Care 2003; 26(1): 254-255 [99]						
Yogev 2004	Yogev Y et al. OBSTET GYNECOL 2004; 104(1): 88-93 [100]	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

5.2.3.2.1 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 12 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 Israel 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 2007. Die Zahl der in den Studien eingeschlossenen Frauen betrug zwischen 41 und 347.

13.01.2009

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 5 RCTs, die dazu Angaben machen, zwischen 17 % und 69 %. Acht der 12 RCTs berichteten über den Zeitpunkt der Schwangerschaft bei Studieneinschluss, er lag im Mittel zwischen der 26. und 32. SSW. In allen RCTs fanden sich Angaben zum Körpergewicht oder BMI. Angaben zur Ethnie fanden sich in 8 der 12 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 (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. 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.

13.01.2009

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 Rev 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, Rev 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 vorgegeben. Abdominalzirkumferenz In Abhängigkeit 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.

Zielgrößen: In der Auswahl der Zielgrößen sind die RCTs des Studienpools B sehr uneinheitlich. Bancroft 2000, 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).

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der	Land /	Relevante Zielgrößen		
	Schwangeren Versorgungs- kontext		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, Vakuum-, Zangengeburt Hypoglykämie	Geburtsgewicht, Makrosomie Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie Atemnotsyndrom Apgar-Wert	
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 Geburtstraumata, intrakranielle Hämorrhagien, Kephalhämatome Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie Prävalenz von Übergewicht im Alter 7 bis 11 Jahre	

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der	Land /	Relevante Zielgrößen		
			Schwangeren	Versorgungs- kontext	Mutter	Kind	
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 Geburtstraumata 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	
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	

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der	Land /	Relevante Zielgrößen		
			Schwangeren	Versorgungs- kontext	Mutter	Kind	
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 Maladaption 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	
Rossi 2000	RCT Messung der offen Abdominalzirkumferer monozentrisch in der 28. und 32. SSW Insulin vs. Messung der Abdominalzirkumferer in der 32. SSW		IG: 73 ° KG: 68 °	Italien Krankenhaus	Art der Geburt Kaiserschnitt	LGA Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie , Hypokalzämie, Polyzythämie Apgar-Wert	

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; ZP: Zeitpunkt; LGA: Large-for-Gestational-Age; SGA: Small-for-Gestational-Age; AGA: Appropriate-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 <140mg/dl und 60 in Gruppe ≥140 mg/dl) bzw. KG 170 (davon 115 in Gruppe <140mg/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.

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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
IG: KG:	32 36	30 (6) 32 (5)	k. A.	31 (24–38) ^b 32 (15–37) ^b		31 (7) ° 28 (6) °	83 85	31 / 31 % Asiatinnen
Bevier 1999 IG: KG:	35 ^d 48 ^d	27 (5) 26 (6)	k. A	k. A.	68 (11) ^{e,f} 73 (12) ^{e,f}	k. A.	k. A.	6 / 4 % Kaukasierinnen 94 / 94 % Lateinamerikanerinnen 0 / 2 % Afroamerikanerinnen
Bung 1991								Lateinamerikanerinnen
IG: KG:	20 21	32 (6) 31 (5)	k. A.	30 (2) 30 (2)	79 (10) ^d 76 (24) ^d	k. A.	115 115	
Garner 1997								k. A.
		31 (5) 31 (5)	k. A.	k. A. ^m	70 (17) ^g 71 (20) ^g	k. A.	k. A.	
Homko 2002	21	20 (5)	1_ A	20 (2)	1- A	27.(()	1_ A	52 / 52 % Kaukasierinnen 35 / 30 % Afroamerikanerinnen,
IG: KG:		30 (5) 29 (6)	k. A.	30 (2) 31 (2)	k. A.	27 (6) 27 (5)	k. A.	7 / 15 % Lateinamerikanerinnen 7 / 4 % andere
Homko 2007								25 / 24 % Kaukasierinnen
IG: KG:		30 (7) 29 (7)	k. A.	28 (4) ^h 28 (4) ^h	k. A.	33 (9) 33 (7)	94 88	44 / 48 % Afroamerikanerinnen, 22 / 16 % Lateinamerikanerinnen 9 / 12 % Asiatinnen und andere

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

Studie / Gruppen		N	Alter Jahre (SD) ^a	Erst- gebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m² (SD) a	Nüchtern- BG (mg/dl)	Ethnie
Kestilä 200)7								1 Asiatin,
	IG:	36	33 (5)	42	29 (3) ^h	k. A.	27 (4) ^h	99	72 Kaukasierinnen
	KG:	37	32 (6)	56	29 (2) h		$26(3)^{h}$	103	
Nachum 19	999								57 / 55 % jüdisch
	IG:	138	33 (5)	k. A.	27 (7) ^j	73 (15) ^g	28 (3)	k. A.	43 / 45 % nicht jüdisch
			33 (5)		28 (7) ^j	$72(15)^{g}$	28 (3)		
Persson 19	85								k. A.
	IG:	97	31 (16-42) ^b	27	k. A.	65 (39–120) ^g	k. A.	k. A.	
			29 (18-46) ^b			60 (44–130) ^g			
Rae 2000									k. A.
	IG	66 s	30 (k. A.)	27	28 (6) h	k. A.	38 (0,7) ^{m,n}	k. A.	
			31 (k. A.)	29	28 (5) h		$38(0,7)^{m,n}$		
Rey 1997									80–84 % Kaukasierinnen
IG (BG:	o <140)	112	31 (6)	48	27 (2) ^c	k. A.	24 (5) ^g	k. A.	10-12 % Afroamerikanerinnen
KG (BG:				37	27 (2) °		$24(5)^{g}$		6–9 % Asiatinnen
IG (BG>	140)	60	32 (5)	45	26 (1) ^c		25 (6) ^g		
KG (BG>	140) o	55	31 (5)	44	27 (2) ^c		25 (6) ^g		

13.01.2009

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

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erst- gebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m² (SD) a	Nüchtern- BG (mg/dl)	Ethnie
Rossi 2000								k. A.
	IG 73 ^p	28 (3)	59 %	k. A.	61 (5) ^g	21 (4) ^g	85	
	KG 68 ^p	28 (3)	69 %		$62(5)^{g}$	21 (5) ^g	84	

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: 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: Zeitpunkt: vor der Schwangerschaft
- h: Einschluss in der 24.–32. SSW
- i: n=213; SSW zum Zeitpunkt des ersten "nutrition visit"
- j: zum Zeitpunkt "entry to diabetic program"
- k: zum Zeitpunkt des Therapiebeginns
- 1: 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 %
- m: mittleres relatives Gewicht: IG: 126 %; KG: 122 % (Bezugsquelle k. A.)
- n: n=205
- o: evtl SE statt SD, obwohl lt. Tabelle alle Angaben SD
- p: 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 <140mg/dl und 60 in Gruppe ≥ 140mg/dl) bzw. KG − 170 (davon 115 in Gruppe <140mg/dl und 55 in Gruppe ≥ 140mg/dl).
- q: 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.
- r: Screening in der 24. bis 28. SSW
- s: inklusive 7 Zwillingsschwangerschaften IG: 63 Frauen, 66 Kinder, KG: 54 Frauen, 58 Kinder

13.01.2009

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 → Insulintherapie, wenn 3 Messwerte über NüBG > 90 mg/dl oder 1-h-BG > 120 mg/dl KG: Routinebehandlung + Gelegenheits-BG-Messungen bei Visiten → Insulintherapie, wenn BG > 120 mg/dl		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

Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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	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 KG: allgemeine Ernährungsempfehlungen (Canada Food Guide) 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) + "routine obstetric care": Weiterbetreuung im Primary Care Setting, Routineversorgung, fetales Monitoring nur wenn indiziert		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	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 beinträchtigen wie Steroide oder β-mimetische Tokolytika
Homko 2002 RCT	IG: BG-Selbstmessung 4x / Woche (4x / Tag; NüBG, 1 h postprandial) KG: periodische BG-Messung bei Visiten (NüBG, 1 h postprandial, bei Bedarf öfter) beide Gruppen: Diät + Insulin wenn mind. 90 % der Messungen nicht den Zielwerten entsprachen: NüBG < 95 mg/dl, 1 h postprandial < 120mg/dl		Frauen mit GDM oGTT: NüBG ≤ 95 mg/dl ≤ 33. SSW	k. A.

13.01.2009

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	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 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 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	unklar	Frauen mit GDM: 3-h-oGTT, nach Carpenter und Coustan) Einzelschwangersch aft 18–45 Jahre ≤ 33. SSW	vorbestehende Glukoseintoleranz (außer vorangegangenem GDM)

13.01.2009

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	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 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 beide Gruppen: Diät (niedriger glykämischer Index, geringer Gehalt an gesättigten Fetten, eukalorisch)	1. Erhebung von RF 2. RF-pos. Frauen: 2-h-75-g-oGTT	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 Einzelschwangersch aft 2234. SSW	

13.01.2009

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	IG: 4x / Tag Insulin (3 Dosen Regular-Insulin jeweils ½ h vor jeder Mahlzeit, Intermediate-Insulin vor dem Schlafengehen); bei Bedarf Steigerung bis BGZielwerte 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) 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. beide Gruppen: Diätempfehlungen (0,13–0,15 MJ/kg ideales Körpergewicht)	unklar	Schwangere mit insulintherapiertem GDM; Diagnose aufgrund von 3-h-100-g-oGTT, NDDG-Kriterien (≥ 2 erhöhte Werte) Beginn der Insulintherapie: vor der 35. SSW Einzelschwanger-schaft	k. A.
Persson 1985 RCT	IG: Diät + Insulin (Beginn mit 8–12 U / Tag), Anpassung, wenn NüBG ≥ 90 mg/dl, postprandial ≥ 117 mg/dl KG: Diät + bei Bedarf Insulin, wenn 3 BG-Werte innerhalb einer Woche über NüBG > 126 mg/dl oder 1 h postprandial > 162 mg/dl beide Gruppen: geburtshilfliches Standardmanagement, 14-tägige Visiten, BG- Selbstmessung (4x / Tag, insgesamt 3 Tage / Woche)	1. Erhebung von RF 2. RF-pos. Frauen: 3- h-50g-oGTT	positive RF und positiver 3-h-50g- oGTT: Fläche unter der BG-Kurve nach 3 h mehr als + 2 SD über dem Normal- bereich	k. A.

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	IG: moderat energiereduzierte Diabetesdiät (1590–1776 kcal/Tag) + bei Bedarf Insulin (wenn ≥ 2x innerhalb von 72 h NüBG > 99 mg/dl, BG 2 h postprandial > 126 mg/dl) KG: nicht-energiereduzierte Diabetesdiät (2010–2220 kcal/Tag)) + Insulin (wie oben) beide Gruppen: Diabetesschulung, Abwarten der termingerechten Geburt	unklar	oGTT mit NüBG > 97 mg/dl und / oder 2 h postprandial > 142 mg/dl; keine Angabe zur Glukosemenge ≤ 35. SSW und 6 Tage > 110 % des idealen Körpergewichtes	k. A.

13.01.2009

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	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. 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. 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) beide Gruppen: Diät (35 kcal/Tag für Übergewichtige)	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	über ≥ 200 mg/dl oder	Fetus mit angeborener Missbildung Diät- oder Insulinbehandlung < 22. SSW oder > 36. SSW

13.01.2009

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	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. 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 beide Gruppen: BG-Messung: 6x / Tag BG-Selbstmessung, wöchentliche Labormessung, geburtshilfliches Standardmanagement.	1. 3-h-100-g-oGTT	GDM-Diagnose vor der 28. SSW mit 100-g-oGTT, Carpenter-Coustan- Kriterien f unkomplizierte Einzelschwangersch aft BG-Selbstmessung NüBG < 90 mg/dl und / oder 2 h postprandial < 120 mg/dl	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; RF: Risikofaktor.

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

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".

c: In der Publikation sind weder die Zeitpunkte der BG Messungen noch die Glukosemenge beschrieben.

d: Wenn Zielwerte nicht erreicht wurden, erfolgte die Umstellung auf zusätzlich Insulin oder Glyburid "by physician's reference".

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.

f: Kriterien: \geq 2 erhöhte BG; NüBG \geq 95 mg/dl, 1 h \geq 180 mg/dl, 2 h \geq 155 mg/dl, 3 h \geq 140 mg/dl

5.2.3.3 Studienpool B: Verzerrungspotenzial der randomisierten Studien

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden die 18 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 8 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 9 haben das Prinzip nicht beachtet.

Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde bei Nachum 1999, Rae 2000 und Rey 1997 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 12 randomisierten Studien im Folgenden ausführlich und getrennt von denen der 6 nichtrandomisierten Studien berichtet. Die Charakteristika und Ergebnisse der nichtrandomisierten Studien werden im Kapitel 5.2.4.2 nur ergänzend und kurz berichtet, mit dem Fokus auf der Frage, ob sie den Ergebnissen der randomisierten Studien widersprechen.

.

13.01.2009

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

	studie	nbezoge	ene Be	wertung	ţ		endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
Studie	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung	Verblindung Behandler	ergebnisgesteuerte Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungs- potenzial
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	 Patientenfluss nicht transparent Gruppen vergleichbar 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	nein	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent Gruppen wegen unterschiedlicher SSW bei Einschluss nicht vergleichbar keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
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 ^e	nein	hoch / hoch

13.01.2009

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

	studie	nbezogo	ene Bew	ertung			endpunktbezogene Bewertung			Studie / Endpunkte
Studie	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisgesteuerte Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungs- potenzial
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	 Patientenfluss nicht transparent Gruppen vergleichbar Störgrößen: Berücksichtigung unklar 	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Maresh 1985	nein nRCT	nein	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent Gruppen vergleichbar keine Störgrößen berücksichtigt	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Nachum 1999	ja	ja	nein	nein	unklar	Patientenfluss transparent	nein für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	niedrig / niedrig

13.01.2009

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

	studienbezogene Bewertung						endpunktbezogene Bewertung			
Studie	Randomisierung adäquat	Verdeckung adäquat	Verblindung Frauen	Verblindung Behandler	ergebnisgesteuerte Berichterstattung	sonstige Aspekte	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	sonstige Aspekte	Verzerrungs- potenzial
O'Sullivan 1974	nein nRCT	nein	nein	nein	ja	 Patientenfluss nicht transparent Gruppen vergleichbar: Störgrößen berücksichtigt 	unklar für alle Endpunkte	nein für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch
Persson 1985	unklar	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss transparent 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 ^f
Rey 1997	ja	unklar	nein	nein	unklar	Patientenfluss nicht transparent	unklar für alle Endpunkte	ja / nein für Hyperbilirubinämie und Hypoglykämie ^g	nein	niedrig / niedrig
Rossi 2000	unklar	unklar	nein	ja	unklar	Patientenfluss nicht transparent	ja ^h	nein für alle Endpunkte	inadäquate Subgruppen analysen	hoch / hoch
Yogev 2004	nRCT	/	nein	nein	nein	 Patientenfluss transparent Gruppen unterschiedlich keine Störgrößen berücksichtigt 	unklar für alle Endpunkte	ja für alle Endpunkte	nein	hoch / hoch

Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

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: Die Follow-up-Daten (in einer eigenen Publikation) zu Glukosetoleranzstörungen und zum Übergewicht der Kinder nach 7 bis 11 Jahren wurden per Protokoll ausgewertet.
- f: hoch für Hyperglykämien
- g: Zu den Endpunkten Hyperbilirubinämie und Hypoglykämie waren nicht von allen Neugeborenen-Daten vorhanden.
- h: Verblindung für Ultraschall und Neonatalogie

13.01.2009

5.2.4 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

5.2.4.1 Mortalität

Angaben zur mütterlichen Mortalität werden zwar in keinem der 12 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 8 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.

5.2.4.1.1.1 Art der Geburt

Kaiserschnitte: In 11 der 12 RCTs wurden Kaiserschnittraten berichtet, lediglich für Persson 1985 fehlten die Angaben (siehe Tabelle 36). Keiner der 11 RCTs berichtete über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen. 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 keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 8).

13.01.2009



	IG	KG				
Studie	n/N	n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Bancroft 2000	10/32	11/36		5.1	1.03	[0.37, 2.89]
Bevier 1999	5/35	12/48		4.1	0.50	[0.16, 1.58]
Bung 1991	3/20	2/21		1.5	1.68	[0.25, 11.27]
Garner 1997	30/150	28/150	-	16.5	1.09	[0.61, 1.93]
Homko 2002	11/31	5/27		3.7	2.42	[0.72, 8.18]
Homko 2007	22/34	10/29		5.0	3.48	[1.23, 9.85]
Kestilä 2007	8/36	8/37		4.4	1.04	[0.34, 3.14]
Nachum 1999	39/138	38/136	- ≢-	19.6	1.02	[0.60, 1.72]
Rae 2000	26/63	19/54		9.6	1.29	[0.61, 2.74]
Rey 1997 >140	14/60	14/55		7.5	0.89	[0.38, 2.09]
Rey 1997 <140	24/112	26/115	—	13.8	0.93	[0.50, 1.75]
Rossi 2000	17/73	17/68		9.1	0.91	[0.42, 1.97]
Gesamt	209/784	190/776	+	100.0	1.10	[0.87, 1.39]
			0.01 0.10 1.00 10.00 IG besser KG besser			

Heterogenität: Q=9.34, df=11, p=0.590, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=0.78, p=0.434, Tau=0

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 zur Rate 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.

13.01.2009

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

Studie	Kaiserschnitt	spontan vaginal	Vakuum oder Forceps
	(IG vs. KG)	(IG vs. KG)	(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.
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) °; 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

IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angabe

- b: Summe aus primärem (3 IG, 3 KG) und wiederholtem Kaiserschnitt (2 IG, 9 KG)
- c: Die Angaben beziehen sich nur auf 17 von 20 Patientinnen in der Interventionsgruppe und auf 17 von 21 Patientinnen in der Kontrollgruppe.
- d: vaginale Geburt (ohne Angaben, ob spontan oder assistiert): IG: 118; KG: 121; p=0,862
- e: assistierte Geburt, keine näheren Angaben
- f: eigene Berechnung
- g: Summe aus elektivem (14 IG, 7 KG; p=k. A.) und nicht elektivem Kaiserschnitt (12 IG, 12 KG; p=0,624)
- 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.
- j: Summe aus elektivem (6 IG, 7 KG) und primärem (unerwartetem) Kaiserschnitt (18 IG, 19 KG)

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.

5.2.4.1.2 Andere Geburtsinterventionen

Zu anderen Geburtsinterventionen gab es in keiner der Studien Angaben.

5.2.4.1.3 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.

5.2.4.1.4 Geburtskomplikationen (zum Beispiel Schulterdystokie, postpartale Blutungen)

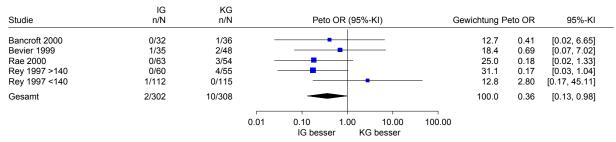
Analysen zum Auftreten einer Schulterdystokie fanden sich in 4 RCTs (Tabelle 37). In Bancroft 2000, Bevier 1999 und Rae 2000 waren die Ereignisraten in den Interventionsgruppen zwar numerisch niedriger, die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant. In Rey 1997 wurden 2 Subgruppen getrennt ausgewertet. In der Subgruppe der Frauen mit $BG \ge 140$ 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. Wegen der geringen Ereignisraten wurde eine Meta-Analyse auf der Basis von Peto Odds Ratios berechnet. Diese Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppen (Abbildung 10). Das Odds Ratio betrug 0,36 [0,13; 0,98].

Das Ergebnis ist allerdings nicht robust, da insgesamt nur einen Differenz von 8 Ereignissen bestand. Schon eine einzige weitere Studie könnte das Ergebnis stark verändern. Aus diesem Grund wurde das Ergebnis der Meta-Analyse nur als ein Hinweis auf einen Nutzen interpretiert.

13.01.2009

Intervention vs. Kontrolle Schulterdystokie Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



Heterogenität: Q=3.49, df=4, p=0.479, I^2 =0% Gesamteffekt: Z Score=-2.01, p=0.045

Abbildung 10: Studienpool B – Meta-Analyse Schulterdystokie

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 % ^a)
Bevier 1999 ^b	1 (2,9 %) vs 2 (4,2 %); ns
Bung 1991	k. A.
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 ≥ 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: Kontrollgra: eigene Berechnung b: Von 103 randomisierten Frauen wurde	

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.

Zusammenfassende Bewertung:

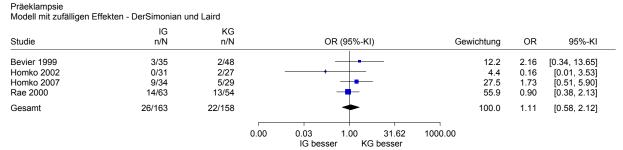
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Nutzen liegt vor.

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

5.2.4.1.5 Präeklampsie / Eklampsie

Über das Auftreten von Präeklampsie wurde in den 6 RCTs Bevier 1999, Homko 2002, Homko 2007, Kestilä 2007, Persson 1985 und Rae 2000 berichtet (Tabelle 38). In keiner dieser Studien gab es 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.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 11).



Heterogenität: Q=2.73, df=3, p=0.435, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=0.32, p=0.747, Tau=0

Intervention vs. Kontrolle

Abbildung 11: Studienpool B – Meta-Analyse Präeklampsie

Tabelle 38: Studienpool B – Präeklampsie

Präeklampsie (IG vs. KG)
k. A.
2 (6 %) vs. 1 (2 %); ns
k. A.
k. A.
0 vs. 2 (7 %); ns
9 (28%) vs. 5 (20%); ns
k.A; ns ^c
k. A.
k.A; ns ^c
14 (22 %) vs. 13 (22 %); p=0,838
k. A.
k. A.
k. A.

IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angabe; ns: nichtsignifikant

Zusammenfassende Bewertung:

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

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

5.2.4.1.6 Dauer des stationären Aufenthalts

Zu diesen Zielgrößen gab es in keiner der Studien Angaben.

5.2.4.1.7 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

a: Von 103 randomisierten Frauen wurden nur 83 Frauen ausgewertet.

b: Angaben beziehen sich auf Präeklampsie / Schwangerschaftshypertonie

c: Laut Autoren bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ohne weitere Angaben.

d: keine Angaben zur Definition

13.01.2009

Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen gefunden werden (Bancroft 2000: IG vs. KG (Median und Range): 17 (2–28) vs. 14 (6–33); p=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=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.

5.2.4.1.8 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 [101]. Zur Messung der Selbstwirksamkeit gibt es verschiedene Messinstrumente.

In Homko 2002 wurde eine Pilotversion der Diabetes Empowerment Scale (DES) von 1997 verwendet [102]. Von den 8 Subskalen wurden 5 abgefragt: Zielsetzung (6 Items): α=0,80, Problemlösefähigkeit (4 Items): α=0,76, soziale Unterstützung (5 Items): α=0,85, Motivationsfähigkeit (3 Items): α=0,82 und Entscheidungsfähigkeit (5 Items): α=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-α=0,94. Allerdings gab es nur bei 3 Subskalen (Zielsetzung, soziale Unterstützung und Motivationsfähigkeit) eine ausreichend gute interne Konsistenz (Cronbach's α≥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 [103]. Diese Version umfasst 28 Items auf nunmehr 3 Subskalen: Umgang mit den psychosozialen Aspekten des Diabetes (9 Items; α =0,93), perzipierte Unzufriedenheit und Veränderungsbereitschaft (9 Items; α =0,81) und diabetesbezogene Zielsetzung und -erreichung (10 Items; α =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 α >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±10,2 und in der Kontrollgruppe (KG)

13.01.2009

40,5±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±12,4, KG: 0,2±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±0,5; KG 4,0±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

5.2.4.1.9 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 12).

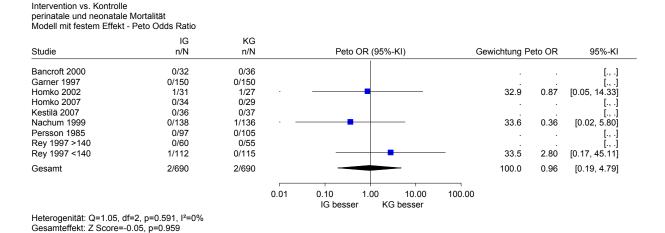


Abbildung 12: Studienpool B – Meta-Analyse perinatale und neonatale Mortalität

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.
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 ≥ 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	0 vs. 0
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	1 vs. 0
Rossi 2000	k. A.
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollg	ruppe; k. A.: keine Angabe

5.2.4.1.10 Rate der Fehlgeburten

Zu dieser Zielgröße gab es in keiner der 12 Studien Angaben.

5.2.4.1.11 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

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.

13.01.2009

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 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).

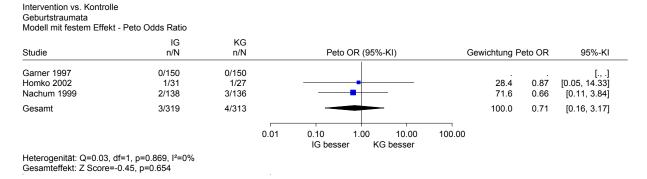


Abbildung 13: Studienpool B – Meta-Analyse Geburtstraumata

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.
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 ≥ 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.
Rossi 2000	k. A.
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollg	ruppe; k. A.: keine Angabe

5.2.4.1.12 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maßhinausgehen (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).

13.01.2009

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 14).

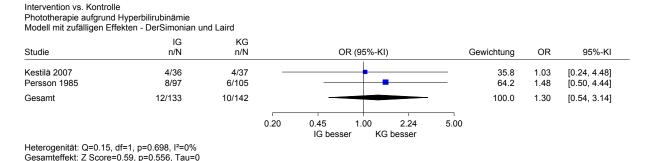


Abbildung 14: Studienpool B – Meta-Analyse klinische Hyperbilirubinämie

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 zur Rate der 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.

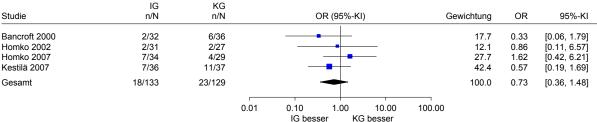
Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen Schaden liegt vor.

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 15).

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



Heterogenität: Q=2.42, df=3, p=0.491, l²=0% Gesamteffekt: Z Score=-0.88, p=0.379, Tau=0

Abbildung 15: 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		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.
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.
Kestilä 2007	11,1 % vs. 10,8 % ^j ; p=0,7	19,4 % vs. 30,8 %; p=0,11

13.01.2009

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)
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

Weitere mütterliche Zielgrößen

5.2.4.1.13 Unerwünschte Ereignisse der Tests (zum Beispiel Erbrechen)

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

5.2.4.1.14 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

5.2.4.1.16 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

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.

13.01.2009

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

5.2.4.1.17 Geburtsgewicht / Makrosomie / LGA / SGA

Mit Ausnahme von Rossi 2000 wurden für alle Studien Analysen zum Geburtsgewicht durchgeführt (Tabelle 42). 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 eine statistisch signifikant höhere Rate von makrosomen Neugeborenen beschrieb. Für die weiteren Studien waren die Unterschiede im Endpunkt Makrosomie entweder nicht statistisch signifikant oder es fehlten Angaben zur Makrosomie (Tabelle 42).

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

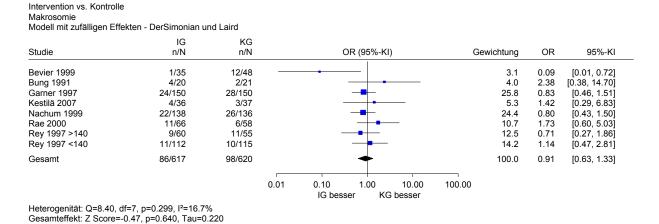
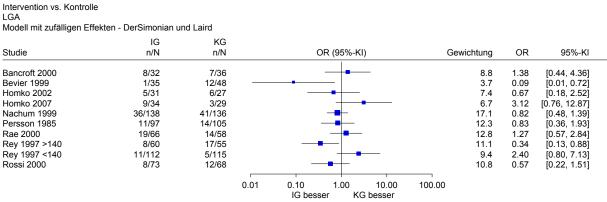


Abbildung 16: Studienpool B – Meta-Analyse Makrosomie

13.01.2009

LGA: In 2 Studien (Bevier 1999 und Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit $BG \ge 140 \text{mg/dl}$ nach Standardfrühstück) waren die Kinder in den Kontrollgruppen statistisch signifikant häufiger "Large-for-Gestational-Age" (LGA) (Tabelle 42). 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 meta-analytische Zusammenfassung der Studien mit dem Endpunkt LGA wurde nicht vorgenommen, da der Heterogenitätstest ein p < 0.2 ergab (Abbildung 17).



Heterogenität: Q=17.22, df=9, p=0.045, I2=47.7%

Abbildung 17: Studienpool B – Meta-Analyse Large-for-Gestational-Age

SGA: Zu SGA liegen aus 4 Studien (Bevier 1999, 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 42).

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab in einem Modell mit zufälligen Effekten keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 18).

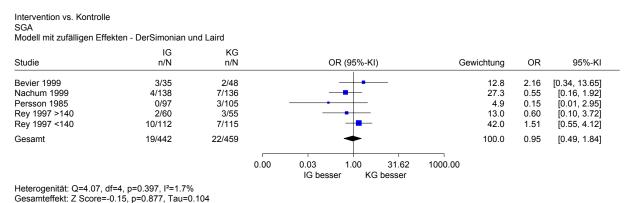


Abbildung 18: Studienpool B – Meta-Analyse Small-for-Gestational-Age

Tabelle 42: 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); $p \le 0.01^d$	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 5 (2); k. A.	k. A.	
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.	
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 Geburtsgwichts entsprechend dem Gestationsalter

g: Median (Range)

h: Standardfehler

5.2.4.1.18 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 43).

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 43). 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 43: 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≤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.
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 ≥ 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.

13.01.2009

Tabelle 43: Studienpool B – Apgar-Wert (Fortsetzung)

Studie	Apgar-Wert ^a (IG vs. KG)
Rey 1997 (BG < 140 mg/dl nach Standardfrühstück)	k. A.
Rossi 2000	5 Min < 7: 4,1 % (3) vs. 4,4 % (3); ns
statistisch signifikant a: Mittelwerte mit Angabe ein % und /oder Absolutzahl b: Von 103 randomisierten c: Angaben beziehen sich je Interventionsgruppe und au d: Angaben fanden sich nur	G: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angaben; ns: nicht der Standardabweichung in Klammern; bzw. Angabe en Patientinnen wurden nur 83 Frauen ausgewertet eweils nur auf 17 von 20 Patientinnen in der if 17 von 21 Patientinnen in der Kontrollgruppe für jenen Teil der Frauen, die auch eine perinatale waren in der IG 40 und in der Kontrollgruppe 30

5.2.4.1.19 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.

5.2.4.1.20 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.

13.01.2009

Ergänzende Ergebnisse

5.2.4.1.21 Einleitung der Geburt

Angaben zur Rate 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 Rate der Geburtseinleitung (IG: 46,0 % (29 von 64) vs. KG: 45,2 % (23 von 54); p=0,847).

5.2.4.1.22 Ergebnisse zu Laborwerten und Atemnotsyndrom

Hyperbilirubinämie: In 7 Studien des Pools B (Bung 1991, 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 (siehe Tabelle 44)

Tabelle 44. In Nachum 1999 wurde für die Gruppe der Frauen mit $BG \ge 140 mg/dl$ nach Standardfrühstück ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe gefunden. Auch in Rey 1997 gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe. In den übrigen Studien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Hypoglykämie: Angaben zur Rate der neonatalen Hypoglykämien fanden sich außer bei Bevier 1999 in 11 RCTs (siehe Tabelle 44). 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 ≥ 140mg/dl nach Standardfrühstück erreichte der Unterschied zwischen den Gruppen statistische Signifikanz zugunsten der Interventionsgruppen. In 6 weiteren Vergleichen (Bancroft 2000, Bung 1991, Homko 2002, Rae 2000, Rey 1997 für die Gruppe der Frauen mit BG < 140mg/dl nach Standardfrühstück, Rossi 2000) war die Rate an 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 4 Studien Bung 1991, 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 44)

Tabelle 44: 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 °	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.	
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) ¹ ; p=0,02	0,7 % (1) vs. 5,9 % (8) ^m ; p=0,02	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) ¹ ; 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	
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.	

(Fortsetzung)

- 126 -

13.01.2009

Tabelle 44: Studienpool B – Angaben zu Laborwerten und zum Atemnotsyndrom (Fortsetzung)

- 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
- 1: Bilirubinämie: ≥ 34. SSW: > 11,45 mg/dl; < 34. SSW: >8 mg/dl
- m: Blutglukose < 34 mg/dl bei reifen Neugeborenen; <2 5 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 Hjalmarson (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 ≥ 140mg/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 <140mg/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 < 140mg/dl Gruppe auf 219 Frauen insgesamt.
- x: Blutglukose < 35 mg/dl bei reifen Neugeborenen; < 25 mg/dl bei unreifen Neugeborenen

5.2.4.1.23 Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und zur Frühgeburtlichkeit

Berichte zur Frühgeburtlichkeit fanden sich nur bei Homko 2007 und Kestilä 2007. In beiden Studien war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Tabelle 45).

Angaben zur mittleren SSW bei der Geburt fanden sich, mit Ausnahme von Rossi 2000, für alle eingeschlossenen Vergleiche (Tabelle 45), wobei in keiner Untersuchung die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen als statistisch signifikant beschrieben wurden.

13.01.2009

Tabelle 45: Studienpool B - Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit

IG vs. KG		
SSW bei Geburt ^a	Frühgeburtlichkeit (< 37.SSW)	
39 (36–41) vs. 39 (34–41) ^b ; ns	k. A.	
39,4 (1,5) vs. 39,6 (1,3); ns	k. A.	
38,2 (2,0) vs. 38,9 (1,7); p=k. A.	k. A. ^c	
38,79 (1,77) vs. 39,14 (1,64); p=0,075	k. A.	
38,7 (2,4) vs. 38,4 (1,8); p=0,66	k. A.	
37,6 (1,5) vs. 37,5 (1,6); ns	22 % (7) vs. 24 % (6); p=k. A.	
39,3 (1,3) vs. 39,7 (1,3); p=0,22	2 vs. 2; p=k. A.	
38,9 (1,6) vs. 38,6 (1,9); ns	k. A.	
39,6 (33,4–41,9) vs. 39,3 (33,4–42,4) ^d ; ns	k. A.	
37,8 (0,3) vs. 37,6 (0,2) e; p=0,712	k. A.	
39,1 (1,4) vs. 38,9 (1,4); ns	k. A.	
38,9 (1,5 vs. 39,1 (1,5); ns	k. A.	
k. A. ^f	k. A.	
	39 (36–41) vs. 39 (34–41) b; ns 39,4 (1,5) vs. 39,6 (1,3); ns 38,2 (2,0) vs. 38,9 (1,7); p=k. A. 38,79 (1,77) vs. 39,14 (1,64); p=0,075 38,7 (2,4) vs. 38,4 (1,8); p=0,66 37,6 (1,5) vs. 37,5 (1,6); ns 39,3 (1,3) vs. 39,7 (1,3); p=0,22 38,9 (1,6) vs. 38,6 (1,9); ns 39,6 (33,4–41,9) vs. 39,3 (33,4–42,4) d; ns 37,8 (0,3) vs. 37,6 (0,2) e; p=0,712 39,1 (1,4) vs. 38,9 (1,5) vs. 39,1 (1,5); ns	

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

5.2.4.1.24 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.

5.2.4.2 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 nichtrandomisierte 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.

5.2.4.2.1 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. Alle Frauen wurden mittels einer spezifischen Diät behandelt, und Frauen in der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich eine Insulintherapie. 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.

5.2.4.2.2 Coustan 1978

In der dreiarmigen 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.

5.2.4.2.3 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 die Rate 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 die Rate der kindlichen Todesfälle bei 8,7 pro 1000 Kindern, also numerisch höher als in beiden GDM-Gruppen. Es trat kein mütterlicher Todesfall auf.

13.01.2009

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.

5.2.4.2.4 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.

5.2.4.2.5 O'Sullivan 1974

In O'Sullivan 1974 wurden 241 Frauen mit GDM (100-g-oGTT, NüBG: \geq 90 mg/dl, 1-h-Wert: \geq 165 mg/dl, 2-h-Wert: \geq 145 mg/dl oder 3-h-Wert: \geq 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.

5.2.4.2.6 Yogev 2004

Yogev 2004 beschreibt eine dreiarmige 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.

5.2.4.2.7 Elnour 2008

Bei Elnour 2008 [104] handelt es sich um eine randomisierte Therapiestudie mit 165 Teilnehmerinnen aus den Vereinigten Arabischen Emiraten, die in der letzten Nachrecherche identifiziert wurde. Erst unmittelbar vor der Fertigstellung dieses Vorberichts konnte nach einer Autorenanfrage entschieden werden, dass diese Studie in den Studienpool B einzuschließen ist. Da eine abschließende Bewertung der Daten erst nach weiteren Autorenanfragen möglich erscheint, wurde die Studie bislang nicht in den Ergebnisteil eingefügt. Die Publikation lässt zudem keine Änderung der Ergebnisse dieses Vorberichts erwarten.

13.01.2009

5.2.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studienpool B

Aus den 18 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 0,36 [0,13; 0,98]. Das Ergebnis ist allerdings nicht robust, da die Differenz insgesamt nur aus 8 Ereignissen bestand. Schon eine einzige weitere Studie könnte das Ergebnis stark verändern. Aus diesem Grund wurde das Ergebnis der Meta-Analyse nur als ein Hinweis auf einen Nutzen interpretiert.

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 42). Auch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 16).

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

13.01.2009

Zusammenhang bedeutet, dass eine positive oder negative Veränderung des Surrogates in Richtung und Ausmaß immer konsistent mit einer Veränderung des patientenrelevanten Endpunktes einhergeht.

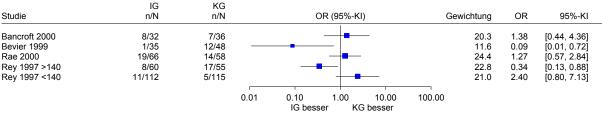
Anhand der in Studienpool B eingeschlossenen Studien lässt sich jedoch für keinen Endpunkt beurteilen, ob Makrosomie ein valides Surrogat ist. Ein Grund liegt darin, dass die Ereignisraten für patientenrelevante Endpunkte in den Studien zu niedrig waren, um die Stärke und Konsistenz einer Risikoreduktion beurteilen zu können. Ein anderer Grund liegt darin, dass im Studienpool B die Effekte der intensiveren Therapien auf die Rate 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 meta-analytische Zusammenfassung der LGA-Raten nur aus den Studien, die Ergebnisse zur Schulterdystokie berichtet haben, ergab jedoch einen Hinweis auf eine Heterogenität (p < 0,2) (Abbildung 19). Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse vorgenommen.





Heterogenität: Q=13.29, df=4, p=0.010, I^2 =69.9%

Abbildung 19: Studienpool B – Forest-Plot LGA

Zusätzlich wurde für die Studien, die Schulterdystokieraten berichtet haben, die Richtung der Änderung der LGA-Raten der Richtung der Änderung der Schulterdystokieraten gegenübergestellt (Tabelle 46). Bei 2 der 5 Studien 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 46: 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	
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. Bei insgesamt 68 Schwangeren (IG: 32; KG: 36) kam es 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 Rate der Schulterdystokien zu reduzieren, während nur für die auf die Blutglukose-Werte zielenden Interventionen eine Reduktion der Makrosomie / LGA plausibel ist. Eine Reduktion der Rate der Schulterdystokien ist deshalb auch ohne Verringerung der Rate der Makrosomien möglich.

5.2.5 Zusammenfassung zu Teilziel 2 "Therapie"

Aus den 6 Studien des Pools A und den 18 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.

Vorbericht S07-01 Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schulterdystokie liegt auf der Basis von sehr wenigen Ereignissen 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.

Allerdings wurden Schäden in den Studien auch nicht explizit untersucht. 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 hohen Rate von 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

Für Januar 2009 ist die Präsentation der Ergebnisse einer weiteren Therapiestudie [50,75] an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes angekündigt (Landon 2008, persönliche Kommunikation). Diese Studie ist auf einen primären kombinierten Endpunkt ausgerichtet, in dem (unter anderem) auch die Komponenten perinataler Tod und Geburtstraumata erfasst werden.

Version 1.0

13.01.2009

5.3 Teilziel 3 "Zusammenhang"

5.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 20 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.

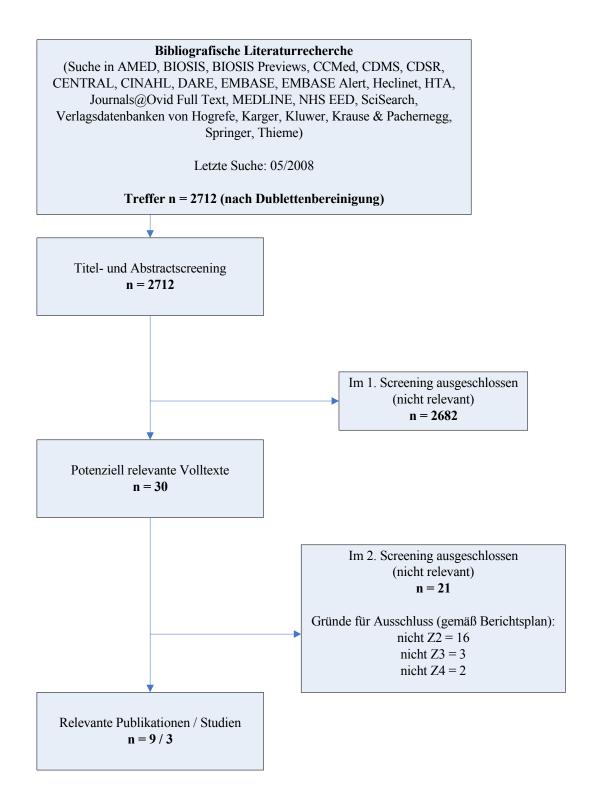


Abbildung 20: Teilziel 3 "Zusammenhang" – Ergebnisse der Literaturrecherche

- 138 -

5.3.2 Resultierender Studienpool

Tabelle 47 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 3 Kohortenstudien, die für diese Teilfragestellung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Tabelle 47: 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]	ja
	Crowther CA et al N Engl J Med 2005; 352(24): 2477-2486. [60] ^a	
HAPO 2008	Metzger BE. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78(1): 69-77. [105]	ja
	Nesbitt GS et al. Clinical Trials 2006; 3(4): 397-407. [106]	
	Metzger BE et al. N Engl J Med 2008; 358(19): 1991-2002. [10]	
Toronto 1998	Sermer M et al. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(1): 146-156. [107]	ja
	Naylor CD et al. JAMA 1996; 275(15): 1165- 1170. [41]	
	Naylor CD et al. Diabetes Care 1998; 21 Suppl 2: B33-B42. [108]	
	Naylor CD et al. The New England journal of medicine 1997; 337(22): 1591-1596. [109]	
	Sermer M et al. Am J Obstet Gynecol 1994; 171(3): 607-616. [110]	
a: Publikation wurde a	aus Athukorala 2007 identifiziert.	

5.3.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 48 bis Tabelle 54 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 48). In HAPO 2008 und Toronto 1998 waren nur Frauen mit Einlingsschwangerschaft eingeschlossen, in Athukorala 2007 auch Frauen mit Zwillingsschwangerschaft.

Basischarakteristika: Angaben zu den Basischarakteristika finden sich in Tabelle 49. Das mittlere Alter der Frauen lag in Athukorala 2007 und HAPO 2008 bei etwa 30 Jahren. In Toronto 1998 gab es 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 50.

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 50 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 Kaiserschnittrate 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 50.

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 48).

13.01.2009

Tabelle 48: Teilziel 3 – Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-	Zahl der	Land /	relevante Zielgrö	ßen
	design	Schwang- eren	Versorgungs- kontext	Mutter	Kind
Athukorala 2007	Kohorte aus RCT verblindet a multizen- trisch	510	Australien ^b Krankenhaus	Schulterdystokie	
HAPO 2008	Kohorten studie 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 Intensivstation Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie Frühgeburtlichkeit
Toronto 1998	Kohorten studie 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.

13.01.2009

Tabelle 49: Teilziel 3 – Basischarakteristika der Studienpopulationen

Studie	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erstgebä- rende (%)	SSW	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m² (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)	80,9 (6,9)	48 % Kaukasierinnen 12 % Afroamerikanerinnen 29 % Asiatinnen oder Orientalinnen 9 % Lateinamerika. 3 % andere
GCT- GCT+ / oGTT- GCT+ / oGTT+ ^d	2940 580 115	31 (4) 32 (4) 32 (4)	55 % 54 % 53 %	k. A.	60 (11) 60 (12) 64 (16)	23 (4) 23 (5) 25 (6)	k. A.	58–70 % Kaukasierinnen 6-15 % Asiatinnen 2-5 % Afroamerikanerinnen 20-25 % andere

R: Range; k. A.: keine Angabe

a: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben

b: Median und IQ-Range

c: Zeitpunkt: 1. Trimester

d: GDM-Diagnose nach den Carpenter-Coustan-Kriterien, aber nicht nach den NDDG-Kriterien

13.01.2009

Tabelle 50: 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 ≥ 140 mg/dl) pos. 75-g-oGTT in 24. bis 34. SSW nach WHO-Kriterien	NüBG ≥ 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 ≥ 18 Jahre < 31. SSW 75-g-oGTT in der 24. bis 32. SSW mit Nüchtern-BG ≤ 105 mg/dl und einem 2-h-BG-Wert ≤ 200 mg/dl	vorbestehender Diabetes mellitus Diagnose eines GDM während der aktuellen Schwangerschaft Therapie mit Kortison, Thiaziden, ß- Blocker, ACE-Hemmer, etc. HIV oder Hepatitis B oder C Infektion In vitro Fertilisation

(Fortsetzung)

13.01.2009

Tabelle 50: Teilziel 3 – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Vorgehen	relevante Grenzwerte für Einschluss	wesentliche Ausschlusskriterien
Toronto 1998	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.	Erstkontakt beim Arzt < 24. SSW	vorbestehender Diabetes mellitus GDM nach den NDDG-Kriterien
	Davon hatten 145 Frauen einen GDM nach NDDG-Kriterien. Diese und 54 Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften wurden von der Analyse ausgeschlossen.		
	In die Analyse der Assoziation der BG mit Schwangerschaftsergebnissen gingen 3635 Frauen ein, die nach den NDDG-Kriterien keinen GDM aufwiesen.		

GDM: Gestationsdiabetes; n. g.: nicht genannt. oGTT: oraler Glukosetoleranztest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSW: Schwangerschaftswoche

13.01.2009

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 51.

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.

13.01.2009

Tabelle 51: 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 Verzerrungs- potenzials
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 kg/m² fand sich zwar ein Relatives Risiko von 2,31 im Vergleich zu Frauen mit einem BMI ≤ 25 kg/m². 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 Berücksichtung 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.

13.01.2009

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 52 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.

13.01.2009

Tabelle 52: HAPO 2008 – Anzahl der Frauen in den BG-Kategorien

Kategorie (mg/dl)	Zahl der Frauen ^a	Prozent	kumulierte Prozent	
NüBG			aufsteigend	absteigend
< 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	23 216	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	23 216	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	23 216	100,0		

a: 23 216 Frauen laut HAPO 2008, Summe der Kategorien ergibt jeweils 23 217

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

Kaiserschnittrate: 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 53). Auffällig ist die große Spannweite der Rate der Erstkaiserschnitte 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 kategorieller Variablen fanden sich für alle Kategorien 2 bis 7 der NüBG und der 1-h-BG statistisch signifikante Assoziationen zur Rate der Erstkaiserschnitte (Tabelle 53). 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 53).

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 54).

13.01.2009

Tabelle 53: HAPO 2008 – BG kategoriell / Erstkaiserschnitt

	OR (95%-KI)	Erstkaiser	rschnitt
(mg/dl)		%	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 54: 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 55). Kategorielle Analysen wurden nicht berichtet.

Tabelle 55: 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)

13.01.2009

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 56). Ohne Schulterdystokie beträgt das Risiko 0,4 %. Daraus errechnet sich ein relatives Risiko von 43,8.

Tabelle 56: HAPO 2008 – Vierfeldertafel zum Zusammenhang zwischen Schulterdystokie und kindlichen Geburtstraumata

	Schulterdystokie		
kindliches Geburtstrauma	ja	nein	Summe
ja	40	99	139
nein	172	22 905	23 077
Summe	212	23 004	23 216
Risiko	18,87 %	0,43 %	
relatives Risiko (95 %-KI)	43,8 (31,1;61,7); 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 57).

In HAPO 2008 wurden 14 Fälle von Eklampsie berichtet. Analysen zur Assoziation mit der BG wurden nicht berichtet.

Tabelle 57: 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 58). Keine dieser Assoziationen war statistisch signifikant.

Tabelle 58: 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)	

13.01.2009

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 56). 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 Maßhinausgehen (zum Beispiel: Glukoseinfusionen aufgrund von Hypoglykämie, Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie, Beatmung aufgrund akuten eines 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 Spannbreite zwischen den Zentren lag zwischen 3 und 25,4 %. Die Rate der Fototherapien 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 57), nicht jedoch für die Nüchtern-BG (Tabelle 59).

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 Rate der 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 60). Die Spannweite zwischen den Zentren reichte von 0,3 bis 6,4 %.

In den Analysen mit der BG als kategorieller Variable fand sich nur für Kategorie 6 der 1-h-BG eine statistisch signifikante Assoziation zur Zahl der neonatalen Hypoglykämien (Tabelle 60).

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 61).

Tabelle 60: HAPO 2008 – BG kategoriell / neonatale Hypoglykämie

OR (95 %-KI)	neonatale Hy	poglykämie	
	%	n	
1,00	2,1	83	
0,91 (0,69–1,21)	1,9	144	
0,92 (0,68–1,23)	2,0	122	
1,00 (0,70–1,43)	2,2	59	
1,19 (0,81–1,75)	2,5	48	
1,01 (0,55–1,84)	2,1	14	
1,98 (0,97–4,05)	4,6	10	
1,00	1,7	72	
1,12 (0,84–1,49)	2,0	153	
1,24 (0,92–1,68)	2,2	131	
1,11 (0,77–1,62)	1,9	54	
1,48 (0,99–2,22)	2,4	45	
2,17 (1,28–3,69)	3,1	20	
1,29 (0,51–3,31)	2,1	5	
	1,00 0,91 (0,69–1,21) 0,92 (0,68–1,23) 1,00 (0,70–1,43) 1,19 (0,81–1,75) 1,01 (0,55–1,84) 1,98 (0,97–4,05) 1,00 1,12 (0,84–1,49) 1,24 (0,92–1,68) 1,11 (0,77–1,62) 1,48 (0,99–2,22) 2,17 (1,28–3,69)	% 1,00 2,1 0,91 (0,69-1,21) 1,9 0,92 (0,68-1,23) 2,0 1,00 (0,70-1,43) 2,2 1,19 (0,81-1,75) 2,5 1,01 (0,55-1,84) 2,1 1,98 (0,97-4,05) 4,6 1,00 1,7 1,12 (0,84-1,49) 2,0 1,24 (0,92-1,68) 2,2 1,11 (0,77-1,62) 1,9 1,48 (0,99-2,22) 2,4 2,17 (1,28-3,69) 3,1	% n 1,00 2,1 83 0,91 (0,69-1,21) 1,9 144 0,92 (0,68-1,23) 2,0 122 1,00 (0,70-1,43) 2,2 59 1,19 (0,81-1,75) 2,5 48 1,01 (0,55-1,84) 2,1 14 1,98 (0,97-4,05) 4,6 10 1,00 1,7 72 1,12 (0,84-1,49) 2,0 153 1,24 (0,92-1,68) 2,2 131 1,11 (0,77-1,62) 1,9 54 1,48 (0,99-2,22) 2,4 45 2,17 (1,28-3,69) 3,1 20

(Fortsetzung)

13.01.2009

Tabelle 60: HAPO 2008 – BG kategoriell / neonatale Hypoglykämie (Fortsetzung)

Kategorien OR (95 % CI)		neonatale Hypoglykämie		
(mg/dl)		%	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 61: 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-

13.01.2009

h-BG und die 2-h-BG (Tabelle 62).

Tabelle 62: 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 63). Das mittlere Geburtsgewicht lag in Kategorie 7 um 242 bis 305 g höher als in Kategorie 1.

In den Analysen mit der BG als kategorieller 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 63). 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 64).

Die Rate der Kinder SGA (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile) wurde nicht berichtet.

Tabelle 63: HAPO 2008 – BG kategoriell / Large-for-Gestational-Age (LGA)

Kategorien (mg/dl) OR (OD (05 0/ 1/1)	Large-for-Gestational-Age (LGA)	
	OR (95 %-KI)	%	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 64: 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 65).

Tabelle 65: 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 66 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 66: HAPO 2008 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten in den kontinuierlichen Analysen (Modell 2)

Endpunkt	NüBG	1-h-BG	2-h-BG	
	OR pro BG- Anstieg um 1 SD	OR pro BG- Anstieg um 1 SD	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)

13.01.2009

Tabelle 66: 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	
Nii: niichtern: BG: Blutglukosekonzentration: OR: Odds Patio: SD: Standardshweighnung: LGA: Large for				

Nü: nüchtern; BG: Blutglukosekonzentration; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichnung; 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 die Rate der Erstkaiserschnitte. 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.

Die Rate der Hyperbilirubinämien 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 [111]. 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 Rate einzelner Endpunkte erheblich war. Die Spannen für ausgewählte Endpunkte sind in Tabelle 67 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. Es gibt keinen Grund zur Annahme, dass die gefundenen Zusammenhänge zwischen der BG und den Endpunkten nicht 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

13.01.2009

entspricht. Derzeit ist unklar, wie die Basisrisiken deutscher Frauen mit denen der Frauen in HAPO 2008 zu vergleichen sind.

Tabelle 67: HAPO 2008 – Streubreite zwischen den Zentren für ausgewählte Endpunkte

Endpunkt / Charakteristik	Mittelwert (%)	Streubreite der Mittelwerte in den einzelnen Zentren (%)
Mutter		
primäre Kaiserschnittrate	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.

13.01.2009

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 Kaiserschnittrate 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 einer Rate 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 Rate 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 68).

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 69).

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 69).

Spontane vaginale Geburt: Die Rate 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 68: Toronto 1998 – BG kontinuierlich / Kaiserschnittrisiko

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 69: Toronto 1998 – BG kategoriell / Kaiserschnittrisiko

ns
ns
ns ,5 ,9 8,5 0,3 1,7
3,5 0,3 1,7 0,005
0,3 1,7 0,005
0,3
0,3
0,005
1,7
2 Q
),0
9,2
3,7
0,003
3,8
,3
,1
0,001

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 70).

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 70: Toronto 1998 – BG kategoriell / Präeklampsie

Quartile (mg/dl)) %	p-Wert	
NüBG			
< 74	5,1		
74–76	3,7	ns	
77–81	5,9	ns ns	
> 81	5,9		
1-h-BG			
< 115	3,5		
115–135	4,5	0,004	
136–157	6,7	0,004	
> 157	5,9		
2-h-BG			
< 101	3,3		
101–115	4,7	0,001	
116–131	6,5	0,001	
> 131	6,4		
3-h-BG			
< 77	4,9		
77–92	5,1	ns	
93–108	4,8	ns ns	
> 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 71).

Zu diesem Endpunkt wurden keine Resultate aus Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable berichtet.

Tabelle 71: Toronto 1998 – BG kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Mutter)

Quartile (mg/dl)	Tage (SD)	p-Wert	
NüBG			
< 74	4,7 (4,0)		
74–76	4,4 (2,7)		
77–81	4,9 (4,6)	ns	
> 81	4,6 (2,6)		
1-h-BG			
< 115	4,4 (3,8)		
115–135	4,5 (2,9)	0,006	
136–157	4,8 (3,6)	0,000	
> 157	5,0 (4,3)		
2-h-BG			
< 101	4,4 (2,6)		
101–115	4,4 (2,8)	< 0,001	
116–131	5,1 (5,0)	· < 0,001	
> 131	4,9 (3,8)		
3-h-BG			
< 77	4,6 (3,1)		
77–92	4,5 (3,1)	0.005	
93–108	4,6 (3,5)	0,003	
> 108	5,1 (4,9)	• 	
NüBG: Nüchtern-Bluns: nicht signifikant, j			

Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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 72). 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 72: Toronto 1998 – BG kategoriell / Geburtstraumata

Quartile (mg/dl)	%	p-Wert
NüBG		
< 74	3,9	
74–76	4,4	
77–81	3,7	ns
> 81	5,8	
1-h-BG		
< 115	3,5	
115–135	3,7	
136–157	4,7	ns
> 157	5,5	
2-h-BG		
< 101	3,4	
101–115	4,3	
116–131	4,8	ns
> 131	4,9	
3-h-BG		
< 77	3,9	
77–92	3,7	
93–108	4,2	ns
> 108	5,6	

5.3.7.12 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die über das übliche Maßhinausgehen (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 73).

Analysen mit der BG als kontinuierlicher Variable werden nicht berichtet.

Tabelle 73: Toronto 1998 – BG kategoriell / Fototherapie aufgrund von Hyperbilirubinämie

Quartile (mg/dl)	%	p-Wert
NüBG		
< 74	7,1	
74–76	6,3	- 0,037
77–81	7,4	- 0,037
> 81	9,8	
1-h-BG		
< 115	5,0	_
115–135	6,8	-<0,001
136–157	8,6	_ < 0,001
> 157	9,9	
2-h-BG		
< 101	5,1	_
101–115	6,6	-<0,001
116–131	9,6	- 0,001
> 131	9,3	
3-h-BG		
< 77	6,2	_
77–92	5,4	_ < 0.001
93–108	8,9	-<0,001
> 108	10,1	
NüBG: Nüchtern-Blutg	lukosek	onzentration

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. Die Rate 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 74). 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 74: Toronto 1998 – BG: kategoriell / Dauer des stationären Aufenthalts (Kind)

Quartile (mg/dl)	Tage (SD)	p-Wert
NüBG		
< 74	4,0 (3,2)	
74–76	4,0 (2,7)	_ 0,041
77–81	4,1 (2,5)	- 0,0 11
> 81	4,2 (2,6)	_
1-h-BG		
< 115	3,9 (2,1)	
115–135	4,1 (2,8)	_ 0,005
136–157	4,2 (3,2)	- 0,002
> 157	4,4 (3,1)	_
2-h-BG		
< 101	4,0 (3,1)	
101–115	4,0 (2,3)	_ 0,05
116–131	4,3 (3,1)	- 0,02
> 131	4,3 (2,6)	

(Fortsetzung)

13.01.2009

Tabelle 74: 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)		
77–92	4,0 (2,9)	_ 0,008	
93–108	4,1 (2,3)	- 0,000	
> 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 75). 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 76). 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 75: 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 76: Toronto 1998 – BG kategoriell / Makrosomie (> 4000 g)

Quartile (mg/dl)	%	p-Wert
NüBG		
< 74	9,7	
74–76	14,4	< 0,001
77–81	14,1	< 0,001
> 81	20,5	
1-h-BG		
< 115	12,1	
115–135	13,3	0,001
136–157	14,1	0,001
> 157	17,5	
2-h-BG		
< 101	10,3	
101–115	14,4	< 0,001
116–131	16,4	< 0,001
> 131	16,3	
3-h-BG		
< 77	13,6	
77–92	13,6	ng
93–108	14,5	ns
> 108	15,3	·
n. s: 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 Kaiserschnittrate 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 77). Eine Präeklampsie trat häufiger in der Gruppe GCT+/oGTT auf als in den Gruppen "GCT-" und "GCT+/oGTT-" (Tabelle 77). 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 77) statistische Signifikanz erreichte.

Tabelle 77: 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 Kaiserschnittrate gefunden, die aber nie statistische Signifikanz erreichte. In Tabelle 78 werden die entsprechenden Odds Ratios des Modells berichtet, in dem neben verschiedenen Risikofaktoren auch für das Geburtsgewicht adjustiert wurde.

Tabelle 78: 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

13.01.2009

BG-Kategorien auf (siehe Tabelle 79). 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 kontinuierlicher 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 einer Rate 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.

13.01.2009

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 adjustieren 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.

13.01.2009

Tabelle 79: Toronto 1998 – Zusammenfassung der signifikanten Assoziationen zwischen der BG und den Endpunkten

Endpunkte	kategoriell / Quartile			kontinuierlich / OR pro BG 18 mg/dl			kategoriell / 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	↑	1	1	ns	ns	ns	1	ns	ns
Geburtstraumata	ns	ns	ns	ns						
Präeklampsie / Eklampsie	ns	1	1	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 Patientenrelevan	Z									
Atemnotsyndrom	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		
Surrogatendpunkte										
Makrosomie	1	1	1	ns	1	ns	ns	ns	ns	

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 untersucht.

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

- 183 -

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 80).

Tabelle 80: 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 Glukose- toleranzstörung	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 %

 $IGT: gest\"{o}rte\ Glukosetoleranz;\ GDM:\ Gestations diabetes;\ GCT:\ Glukose-Challenge-Test;$

a: Einzelheiten siehe Tabelle 50

b: 2 Werte überschritten: Nü \geq 105 mg/dl, 1 h \geq 190 mg/dl, 2 h \geq 165 mg/dl, 3 h \geq 145 mg/dl

13.01.2009

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 [112]. 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 81). Die Ereignisraten dieser Endpunkte erlaubten deshalb keinen Vergleich.

Lediglich für den Surrogatparameter LGA stimmten die Definitionen überein.

Tabelle 81: Vergleich der Endpunkt-Definitionen zwischen HAPO 2008 und Crowther 2005

Endpunkt laut Berichtsplan	Definition in HAPO 2008	Definition in Crowther 2005
patientenrelavante 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. vTherapie erforderte. Der Hypoglykämiewert, ab dem dem Therapie erforderlich war, war lokal festgelegt.
Schulterdystokie / Geburtsverletzungen	keine Definition angegeben	Schulterdsytokie wurde durch den primären Be- treuer der Frau während der Geburt festgestellt. Trauma umfasste: Kno- chenbrüche, Nervenläh- mungen
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		
Frühgeburtlichkeit	Geburt vor der 37. SWS	Gestationsalter bei Geburt
Large-for- Gestational-Age	Geburtsgewicht über der 90. Perzentile	Large-for-Gestational-Age war definiert als Geburts- gewicht über der 90. Perzentile nach Standardtabellen (Med J Aust 1999;170:114-8)

13.01.2009

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 die Rate 22 %; in HAPO 2008 lag die mittlere Rate bei 9,5 %. Eine Rate 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. Die Rate der LGA-Kinder lag kumuliert über diese beiden Kategorien bei 20,4 % (181 LGA-Kinder auf 889 Geburten) (siehe Tabelle 52 auf Seite 150 und Tabelle 63 auf Seite 160). In Kategorie 7 lag die Rate 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 86,9 mg/dl mit einer Standardabweichung von 10,1 mg/dl. Unter der Annahme einer Lognormalverteilung [113] 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 die Rate der LGA-Kinder kumuliert über diese 3 Kategorien bei 13,7 Prozent (361 LGA-Kinder pro 2642 Geburten) (siehe Tabelle 52 auf Seite 150 und Tabelle 63 auf Seite 160). Diese Rate ist ebenfalls deutlich niedriger als die LGA-Rate 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

13.01.2009

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 [114]. 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.

- 188 -

Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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

13.01.2009

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,

13.01.2009

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 24 Studien in 2 Gruppen ausgewertet. Aus den 6 Studien des Pools A und den 18 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. Allerdings ist dieser Hinweis nicht robust, da er auf sehr wenigen Ereignissen beruht.

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 der in beiden Gruppen sehr hohen Rate von 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.

- 192 -

13.01.2009

Ausstehende Studien

Für Januar 2009 ist die Präsentation der Ergebnisse einer weiteren Therapiestudie [50,75] an etwa 1000 Frauen mit Gestationsdiabetes angekündigt (Landon 2008, persönliche Kommunikation). Diese Studie ist auf einen primären kombinierten Endpunkt ausgerichtet, in dem die Komponenten perinataler Tod und Geburtstraumata erfasst werden.

Eine Übertragbarkeit ist nicht gegeben

Da zumindest ein Hinweis auf einen Nutzen 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 und Einund 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,

13.01.2009

- 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.

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. 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 erhöhte Rate 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%).

13.01.2009

Das spricht dafür, dass das Wissen um die Diagnose in der Interventionsgruppe diesen Unterschied mitbedingt hat. Auch die Rate der Aufnahmen von Neugeborenen auf eine neonatale Pflegestation 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 Kaiserschnittraten der beiden Gruppen abzulesen. HAPO 2008 zeigte, dass eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Höhe der BG und der Rate der Erstkaiserschnitte 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 Rate der Kaiserschnitte reduzieren können. Das wäre ein Nutzen.

Der vorliegende Bericht zeigt aber, dass dieser Nutzen nicht nachweisbar ist. In Crowther 2005 war die Gesamtkaiserschnittrate mit 31 bis 32 % in den beiden Gruppen praktisch gleich, obwohl die Rate der 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 Kaiserschnittrate unverändert. Dieses Phänomen haben auch Naylor et al. 1996 beobachtet [41].

Die wahrscheinliche Erklärung ist, dass der mögliche Nutzen einer Reduktion der Kaiserschnittrate 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 die Rate der Kinder mit Makrosomie / LGA durch GDM-spezifische Therapien statistisch signifikant und deutlich gesenkt werden kann. Die Odds Ratios betrugen 0,38 und 0,44.

Diese starke Verminderung der LGA-Rate führte jedoch nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der SGA-Rate. Die Meta-Analyse für SGA ergab lediglich ein numerisch leicht erhöhtes Odds Ratio von 1,05 zuungunsten der Interventionsgruppen. Dieses Ergebnis spricht gegen die Befürchtung, dass eine GDM-spezifische Therapie das Risiko zu kleiner Kinder erhöht.

13.01.2009

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].

Diabetologische Betreuung: Die 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 Leitlinie bei Schwangeren kontrainduziert. 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 Neonatalogie 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.

13.01.2009

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 unsicher, weil die Endpunkte selten sind und nur in wenigen Studien berichtet wurden.

Die Ergebnisse 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. [73] 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 der Rate der Schulterdystokien in Crowther 2005 wurde durch eine Meta-Analyse der Studien in Pool B bestätigt. Allerdings ist auch das Ergebnis dieser Meta-Analyse nicht robust, da insgesamt nur eine Differenz von 8 Ereignissen bestand.

Insgesamt ist die Evidenz für den Nutzen einer Therapie instabil, sodass weitere Therapiestudien die Schlussfolgerungen zu einzelnen Endpunkten maßgeblich verändern können. Screening – Schäden und unerwünschte Wirkungen: Auch wenn ein Hinweis auf 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 [115] 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 (1/1.000 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 Rate reicht von 0,5 % [116] bis 2,5 % [117]. Für den 100-g-oGTT werden Raten von 1,4 % [118] und 4 % [119] 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.

13.01.2009

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 [120]. 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 (BMI > 25 kg/m²) 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 (BMI > 26,1 kg/m²), 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.

13.01.2009

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.

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 bleibt nur der Hinweis auf einen Nutzen einer GDM-spezifischen Therapie als zentrales Ergebnis 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. Der Hinweis kann nicht ohne weiteres übertragen werden auf andere Populationen, die durch ein anderes Risikoprofil charakterisiert sind.

Version 1.0 Vorbericht S07-01

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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 vorläufigen 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, deren Präsentation für Januar 2009 angekündigt ist [50,75].

Ergebnisse anderer systematischer Übersichten

In den letzten Jahren wurden mehrere systematische Übersichten und HTAs publiziert [32,120-122] [8,31-33]. 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. [120]). Sie aktualisiert eine systematische Übersicht von Brody et a. 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 Vorbericht 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 [123], Jovanovic 1999 [124], Langer 2000 [125] und Langer 2005 [126] wurden in den vorliegenden Bericht nicht eingeschlossen, weil in diesen Studien keine Intensitätsunterschiede zwischen den Therapien beabsichtigt waren. Bartha 2000 [127] 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.

13.01.2009

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 [121] und eine Aktualisierung der Leitlinie zur generellen Versorgung von Schwangeren publiziert [128]. 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" [128] 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.

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") .

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: \geq 90 mg/dl; 1 h \geq 180 mg/dl: 2 h \geq 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 [114], 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 [129]. In dieser Population mit etwa 45 % kaukasischen Frauen und 55 % Afroamerikanerinnen lag die Rate 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 die Rate der Frauen mit Gestationsdiabetes hat.

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 82 stellt diese Liste den in HAPO 2008 beobachteten Assoziationen gegenüber.

Tabelle 82: 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 82: 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, so dass eine verlässliche Bewertung von Nutzen und Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes nicht möglich ist.

Die offenen Fragen wären nur durch langfristige Studien zu beantworten, die mehrere Jahre dauern würden. Kurzfristig und mittelfristig ist deshalb nicht damit zu rechnen, dass sich die Unsicherheiten in Bezug auf die Bilanz eines Screenings auf Gestationsdiabetes verringern lassen.

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.

Vorbericht S07-01 Version 1.0

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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.

13.01.2009

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. Obstetrics & Gynecology 1966; 27: 683-689.

O'Sullivan JB. Prospective study of gestational diabetes and its treatment. In: Sutherland HW, Stowers J (Ed). Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204. Band 24.06.2008).

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 und Frauenheilkunde 1993; 53(3): 188-193.

Coustan 1978

Coustan DR, Lewis SB. Insulin therapy for gestational diabetes. OBSTET GYNECOL 1978; 51(3): 306-310.

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.

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

Kestilä KK, Ekblad UU, Ronnemaa 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, et a. The effect of diet and insulin on metabolic profiles of women with gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 34(Suppl. 2): 88-93.

<u>Nachum 1999</u>

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.

13.01.2009

O'Sullivan JB. Prospective study of gestational diabetes and its treatment. In: Sutherland HW, Stowers J (Ed). Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204. Band 24.06.2008).

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. Clinical 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. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. The New England journal of medicine 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 Bundesauschuss. Beschluss über die Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [Online]. 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]. In: Web Page. 2001 [Zugriff am 09.08.2007]. URL: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/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 [Online]. In: Book, Whole. 2003 [Zugriff am 08.01.2009]. URL: http://s152785174.online.de/~s07-01/Bundesausschuss-Ae&K 2003 Screening-auf-Gestationsdiabetes HTA.pdf;http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003741874.
- 8. Brody S, Harris RP, Whitener BL, Krasnov C, Lux LJ, Sutton SF et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Rockville: AHRQ; 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 Review]. Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- 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. Düsseldorf: BQS-Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung; 2007. 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. 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.
- 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]. In: Web Page. 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. Geburtsh u Frauenheilk 1998; 58: 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; (2/2000): 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. Saint-Denis La Plaine Cedex: HAS; 2005. 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 Review]. Cochrane Database Syst Rev 2003; Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- 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: Position statement. 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. Genf: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999. URL: http://s152785174.online.de/~s07-
- 01/Who 1999 Definition GDM report.pdf;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 2.0. Köln: IQWiG; 2006. 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: The 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. Genf: WHO; 1968. (Public Health Papers; Band 34). URL: http://whqlibdoc.who.int/.
- 49. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. United Kingdom: NSC; 2003.
- 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. 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.
- 52. 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.
- 53. 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.
- 54. Vandenbroucke 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.; 2007.

- 55. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies.; 2007.
- 56. Dietrich ML, Dolnicek TF, Rayburn WF. Gestational diabetes screening in a private, midwestern American population. Am J Obstet Gynecol 1987; 156(6): 1403-1408.
- 57. 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.
- 58. 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.
- 59. Coustan DR, Lewis SB. Insulin therapy for gestational diabetes. OBSTET GYNECOL 1978; 51(3): 306-310.
- 60. 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.
- 61. 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.
- 62. 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.
- 63. 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.
- 64. 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.
- 65. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. Obstetrics & Gynecology 1966; 27: 683-689.
- 66. O'Sullivan JB. Prospective study of gestational diabetes and its treatment. In: Sutherland HW, Stowers J (Ed). Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. S. 195-204. Band 24.06.2008).
- 67. O'Sullivan JB, Mahan CM. Insulin treatment and high risk groups. Diabetes Care 1980; 3(3): 482-485.
- 68. 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.

- 69. 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.
- 70. Ware JE, Jr., 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.
- 71. 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.
- 72. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Busse JW, Bryant DM, Montori VM, onso-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.
- 73. 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? [Editorial]. ACP J Club 2005; 143(3): A8-A9.
- 74. 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.
- 75. 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.
- 76. 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.
- 77. Lao T, Ho LF. A randomised controlled pilot study of the management of gestational impaired glucose tolerance. BJOG 2001; 108(7): 769.
- 78. 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.
- 79. 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.
- 80. Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? Diabetes 1991; 40 (Suppl 2): 182-185.
- 81. 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.

- 82. Bung P, Artal R, Khodiguian N. [Regular exercise therapy in disorders of carbohydrate metabolism in pregnancy--results of a prospective, randomized longitudinal study] Regelmässige Bewegungstherapie bei Kohlehydratstoffwechselstörungen in der Schwangerschaft--Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Longitudinalstudie. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1993; 53(3): 188-193.
- 83. 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.
- 84. 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.
- 85. 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. Pediatric Diabetes 2008; 9: 53-59.
- 86. 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.
- 87. 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.
- 88. Kestila KK, Ekblad UU, Ronnemaa T. Continuous glucose monitoring versus selfmonitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77(2): 174-179.
- 89. 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.
- 90. Herbison P, Wilson D. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(5): 1642-1643.
- 91. Maresh M, Gillmer MDG, Beard RW, et a. The effect of diet and insulin on metabolic profiles of women with gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 34(SUPPL. 2): 88-93.
- 92. 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.
- 93. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Medical treatment of the gestational diabetic. OBSTET GYNECOL 1974; 43(6): 817-821.

- 94. 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.
- 95. 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.
- 96. Rey E. Usefulness of a breakfast test in the management of women with gestational diabetes. OBSTET GYNECOL 1997; 89(6): 981-988.
- 97. 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.
- 98. Yang X, Hsu-Hage BHH, Dong L, Zhang H, Zhang C, Zhang Y. Postpartum glucose intolerance in Chinese women with gestational diabetes (2). Diabetic Medicine 2003; 20(8): 687-689.
- 99. Yang X, Hsu HB, 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.
- 100. 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.
- 101. Schwarzer R. Psychologie des Gesundheitsverhaltens. Göttingen: Hogrefe; 2004.
- 102. Anderson R, Fitzgerald JM, Feste C. Diabetes Empowerment Scale (DES): a measure of psychosocial self-efficacy [abstract]. Diabetes 2008; 46(suppl. 1): 269A.
- 103. 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.
- 104. Elnour AA, El M, I, Jaber T, Revel T, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with gestational diabetes mellitus. J Eval Clin Pract 2008; 14(1): 131-140.
- 105. 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. Clinical Trials 2006; 3(4): 397-407.
- 106. Metzger BE. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78(1): 69-77.
- 107. 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.

- 108. 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.
- 109. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. The New England journal of medicine 1997; 337(22): 1591-1596.
- 110. 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.
- 111. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Hyperbilirubinämie Diagnostik und Therapie bei reifen gesunden Neugeborenen. Düsseldorf: 2003.
- 112. 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.
- 113. 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.
- 114. van Leeuwen M., Zweers EJ, Opmeer BC, van BE, 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.
- 115. Roche Pharma AG. Fachinformation Accu-Chek Dextro O.G-T.; 2006.
- 116. 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.
- 117. 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.
- 118. Perucchini D, Fischer U, Spinas 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.
- 119. Fachnie JD, Whitehouse FW, McGrath Z. Vomiting during OGTT in third trimester of pregnancy. Diabetes Care 1988; 11(10): 818.
- 120. 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.
- 121. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. BMJ 2008; 336(7646): 714-717.

- 122. Haute Autorité de Santé. Synthesis report concerning screening and diagnosis of gestational mellitus diabetes. Gynecol Obstet Fertil 2006; 34(2): 167-173.
- 123. 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.
- 124. 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.
- 125. 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.
- 126. 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.
- 127. 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.
- 128. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal Care. London: RCOG Press; 2008.
- 129. 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.

Anhang A: Suchstrategien

1 Teilziel 1 "Screening"

1.1 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)

1.2 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: 1980–2008MEDLINE: 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.

Vorbericht S07-01

Screening auf Gestationsdiabetes

- 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.
- ((glucose test\$ OR carbohydrate intolerance\$ OR glucose metabolism 17 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 glycosvlated 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.
- (screen\$ OR test\$ OR identify\$ OR detect\$ OR diagnos\$).ti. 21
- 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	10	ANI	77
/h	ΙX	Δ \times 1	1 / 7

Vorbericht S07-01

- 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"/
- RECEIVER **OPERATING** CHARACTERISTIC/ OR 30 exp 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

1.3 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; glukosetoleranztest; glukosetoleranz-test 2 glukosestoffwechselstoerungen; glukosetoleranzstörung; glukosetoleranzstörungen; glukosetoleranzstoerung; glukosetest; glukosetoleranztest; glukosetoleranzstoerungen; glukosestoffwechselstoerung; glukosestoffwechselstörungen; glukosemonitoring; glukosetoleranz; glukosemetabolismus; glukosestoffwechselstörung; glukoseintoleranz glykosyliert? AND (hemoglobin?; haemoglobin?) 4 glykosurie 5 polyurie; polyuriesyndrom; polyuria 6 hyperglykaemien; hyperglykaemische; hyperglykaemisch; hyperglykämisch; hyperglykämisch; hyperglykämie; hyperglykämien; hyperglykaemie 7 gtt; ogtt; ogct; igt; gigt 8 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 gestation?; schwangerschaft?; maternal? 10 8 AND 9 11 gestationsdiabetes; schwangerschaftsdiabetes; gdm 12 10 OR 11 12 AND PY=2007 to 2008 13

13.01.2009

1.4 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: 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.

Vorbericht S07-01

13.01.2009

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)

20 19 OR 18

19 17 AND 13

- 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

- 231 -

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 32 AND base=(HG05; KR03; KL97; KP05; SP97; SPPP; TV01; TVPP; CB85; HN69; EA08; IS00)

2 Teilziel 2 "Therapien"

2.1 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

13.01.2009

#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 antihypertensive* 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		,
#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 antihypertensive* 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	#15	
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 antihypertensive* 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	#16	(#13 AND #15)
hypoglycemic* OR glibenclamide OR acarbos* OR antihypertensive* OR antihypertensive* 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	#17	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
#20 (#13 AND #19) #21 (#14 OR #16 OR #20) #22 (#21) with New in Record Status #23 (#21), in 2008	#18	hypoglycemic* OR glibenclamide OR acarbos* OR antihypertensive* OR antihypertensive* 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
#21 (#14 OR #16 OR #20) #22 (#21) with New in Record Status #23 (#21), in 2008	#19	(#17 OR #18)
#22 (#21) with New in Record Status #23 (#21), in 2008	#20	(#13 AND #19)
#23 (#21), in 2008	#21	(#14 OR #16 OR #20)
	#22	(#21) with New in Record Status
#24 (#22 OR #23)	#23	(#21), in 2008
	#24	(#22 OR #23)

2.2 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: 1980–2008MEDLINE: 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

- 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.
- (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/
- (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 geburtskomplikation\$ OR ((komplikation\$ 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,mg,oh.

- 38 (obstetric\$ management OR intrapart\$ intervention\$ OR perineotom\$ OR uterine tear\$ OR cervical tear\$ OR perineal tear\$ OR perineal rupture\$ OR metrorrhexis 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 (eclampsi\$ OR pre-eclampsi\$).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

2.3 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

13.01.2009

2.4 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

HYPERTENSION

13.01.2009

7	CT D HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED/QF=TH
8	CT D HYPERTENSION, PREGNANCY-INDUCED OR CT D
	MATERNAL HYPERTENSION OR CT D PREGNANCY-INDUCED

- 9 (pregnan? AND hypertensi?.) OR (pregnan? AND high blood pressure.) OR (pregnan? AND hypertensi.) 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
- 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?
- 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 geburtskomplikation? OR ((komplikation? 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?

Vorbericht S07-01

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

- 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
- 50 AND (intervention? OR treating OR treatment OR therapy OR therapies)
- 52 15 OR 16 OR 28 OR 51

Vorbericht S07-01

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)

3 Teilziel 3 "Zusammenhang"

3.1 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 ogtt 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

- 246 -

3.2 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

13.01.2009

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 geburtskomplikation\$ OR ((komplikation\$ 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 metrorrhexis 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 hyporbilirubinemia\$ 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

Vorbericht S07-01

CONTROLLED	TRIALS AS TOPIC/
COLUMN	

- 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/
- 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.
- (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.
- (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.
- (single blind\$ OR single mask\$ OR double blind\$ OR triple blind\$ OR 48

13.01.2009

	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

3.3 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

13.01.2009

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

3.4 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: 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 ogtt OR ogtt 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?.)

13.01.2009

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
- ((komplikation? OR risik?) AND (schwangerschaft?. OR geburt?. OR mutterliche?. OR mutterliche?.)) OR kaiserschnitt? OR geburtsverletzung? OR geburtstrauma? OR postspartale blutung? OR geburtshilf? OR geburtsintervention? OR dammschnitt?
- 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
- 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 metrorrhexis/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 hypoglycemia?/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

Vorbericht S07-01

DT=CONTROLLED	CLINICAL	TRIAI
DITCONTROLLED	CLINICAL	INIAL

- 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

13.01.2009

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 Osthessen. Münster (Westfalen): Univ; 2006.

Klare W-R. Evaluation eines Screeningprogramms für Gestationsdiabetes auf Gemeindeebene: eine Pilotstudie in einer gynäkologischen Doppelpraxis. Düsseldorf: Univ; 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. Berlin: Humboldt-Univ; 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]. Gynecol Obstet Fertil 2008; 36(5): 567-569.

Ausschlussgrund S5: keine Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert

13.01.2009

Forsbach-Sanchez G, Gonzalez-Obele E, Villanueva-Cuellar MA, Tamez HE, Rocha-Marquez J. Effect of the new criteria for diagnosis of gestational diabetes in its prevalence. Revista de Investigacion Clinica 2003; 55(5): 507-510.

Olarinoye JK, Ohwovoriole AE, Ajayi GO. Diagnosis of gestational diabetes mellitus in Nigerian pregnant women - comparison between 75 g and 100 g 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. American Journal of Obstetrics and Gynecology 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. The American journal of managed 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. American Journal of Obstetrics and Gynecology 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. American Journal of Obstetrics and Gynecology 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. South African medical journal = Suid Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 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.

13.01.2009

Roversi GD, Aicardi C. Pre-hypoglycemic insulin therapy in obstetrics. New therapeutic prospectives of diabetic pregnancy. 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. Journal of the Mississippi State Medical Association 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 Bebber 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 Medical Journal 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 Obstetricia 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, Schaefer-Graf UM. Randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women: Comment on Schaefer-Graf et al. 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 Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2002; 81(3): 258-259.

Reader D, Splett P, Gunderson EP, Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. 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. Journal of Maternal-Fetal Investigation 1995; 5(1): 8-12.

Schäfer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Bühling KJ, Siebert G, Bührer 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 Resultados preliminares do uso de anti-hiperglicemiantes orais no diabete melito gestacional. 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.

- 262 -

13.01.2009

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. Obstetrical & Gynecological Survey 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. Obstetrical & Gynecological Survey 1996; 51(4): 207-208.

Dornhorst A. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. Diabetic Medicine 2001; 18(S3): 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 GM, Field DRM, Kirby RSP*. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. American Journal of Obstetrics & Gynecology 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. Obstetrical & Gynecological Survey 2001; 56(3): 126-127.

Li P, Yang H, Dong Y. [Treating women with gestational impaired glucose tolerance reduces adverse outcome of pregnancy]. Zhonghua fu chan ke za zhi 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. Obstetrical & Gynecological Survey 2000; 55(6): 337-339.

Seely EW. Does treatment of gestational diabetes mellitus affect pregnancy outcome? Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism 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. American Journal of Obstetrics and Gynecology 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 adipoinsular 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, Schaefer U, Sutherland C, Byrne J, Peters R, Xiang A et al. Management of class A(2) 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. American Journal of Obstetrics & Gynecology 1999; 180(1 PART 2): S6.

13.01.2009

Moore LF, Clokey D, Robinson A. A randomized trial of metformin compared to glyburide in the treatment of gestational diabetes. American Journal of Obstetrics & Gynecology 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. Diabetic Medicine 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 dela Pena XA, Velar JJC, Romo LFDL. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican-institute-of-social-security in Aguascalientes, Mexico. Archives of Medical Research 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 JHM, Anderson GVM, Guadalupe VR. Follow-Up Study of 360 Subjects with Abnormal Carbohydrate Metabolism During Pregnancy. Obstetrics & Gynecology 1972; 39(3): 421-425.

Ostlund I, Hanson U, Bjorklund 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. Hunan I Ko Ta Hsueh Pao 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 wir 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. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2001; 184(1): S65.

13.01.2009

Anhang C: Teilziel 2 "Therapie" – Dokumentation der nicht-randomisierten Studien

Tabelle 83: Studienpool A – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der Schwangeren	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielgrößen		
				5 5	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

13.01.2009

Tabelle 84: 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/m² (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.

13.01.2009

Tabelle 85: 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	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 Östrogens 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 \geq 180 mg/dl, 2 h \geq 160 mg/dl, 3 h \geq 135 mg/dl.	k. A.
Li 1987	IG: Diät (30–35 kcal/kg je nach Körpergewicht) plus BG-Selbstmessung, regelmäßige Visiten KG: Routinebehandlung beide Gruppen: monatl. Ultraschallun- tersuchungen, ab 32. SSW wöchentl. "oestriol assays", ab 36. SSW wöchentl. Kardiotokografie	1. Erhebung von RF 2. RF-pos. Frauen: 100-g-oGTT nach NDDG 1979 3. wenn 100-g-oGTT positiv, dann 75-g-oGTT	RF-positiv plus 3-h-100-g-oGTT mit \geq 2 erhöhten Werten (nach NDDG, 1979): NüBG \geq 104 mg/dl, 1 h \geq 191 mg/dl, 2 h \geq 166 mg/dl, 3 h \geq 146 mg/dl) plus 3-h-75-g-oGTT (nach WHO)	75-g-oGTT NüBG ≤ 144 mg/dl und / oder 2 h ≥ 198 mg/dl

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

13.01.2009

Tabelle 86: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der	Land /	Relevante Zielgrößen		
			Schwangeren	Versorgungs kontext	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. Ernährungs- beratung	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	

Vorbericht S07-01

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

Tabelle 86: Studienpool B – Übersicht über die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign ^a	Vergleich	Zahl der	Land /	Relevante Zielgrößen		
			Schwangeren	Versorgungs kontext	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		

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

Tabelle 86: 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

Tabelle 87: Studienpool B – Basischarakteristika der Populationen der nicht-randomisierten Studien

Studie / Gruppen	N	Alter Jahre (SD) ^a	Erstgebärende (%)	SSW ^a	Gewicht kg (SD)	BMI kg/m² (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.	

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 ≥ 140mg/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.

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

Tabelle 87: 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 IG: KG:	1145 1316	30 (4) 30 (6)	33 34	27 (6) ^d 28 (5) ^d	k. A. k. A.	k. A. k. A.	102 104	79 / 81 % Lateinamerikanerinnen 16 / 15 % Kaukasierinnen 4 / 3 % Afroamerikanerinnen 1 / 1 % andere
Maresh 1985 IG: KG:	12 12	31 (5) 32 (4)	k. A. k. A.	32 (1) 30 (3)	73 (20) ^e 77 (16) ^e	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A.
O'Sullivan 1974 IG: KG:	123 118	30 (k. A.) 30 (k. A.)	k. A. k. A.	getrennt nach versch. SSW ^f	k. A. k. A.	k. A. ^g k. A. ^g	92 87	k. A.
Yogev 2004 IG1: IG2: KG:	30 25 27	28 (4) 28 (3) 26 (3)	27 28 33	k. A. ^h k. A. ^h k. A.	k. A. k. A. k. A.	28 (3) ^b 28 (2) ^b 26 (2) ^b	99 98 96	k. A.

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

Tabelle 87: 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

13.01.2009

Tabelle 88: Studienpool B – Beschreibung der Ein- / Ausschlusskriterien und der Interventionen der nicht-randomisierten Studien

Studie	Behandlung	Strategie zur Diagnose von GDM	Grenzwerte für Einschluss	Wesentliche Ausschluss- kriterien
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 ≥ 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 ≥ 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.

13.01.2009

Tabelle 88: 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 Ausschluss- kriterien
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 ≥ 130 mg/dl, dann 3-h- 100-g-oGTT	50-g-GCT ≥ 130 mg/dl und 100-g-oGTT (≥ 1 erhöhter Wert, NDDG-Kriterien) 24.–28. SSW	k. A.
Maresh 1985 nRCT	IG: Diät (Frauen ≤ 120 % des Idealgewichts: 2100 kcal; Frauen > 120 % des Idealgewichts: 1800 kcal) + Insulin (1–2x / Tag biphasisches Insulin) KG: Diät (Frauen ≤ 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.

13.01.2009

Tabelle 88: 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 Ausschluss- kriterien
O'Sullivan 1974 nRCT	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 KG: geburtshilfliche Standardbetreuung bis zum Auftreten eines manifesten Diabetes mellitus beide Gruppen: Betreuung im Studienzentrum, postprandiale BG-Messungen bei jeder Visite, Harnzuckermessungen zu Hause	1. 1-h-50-g-GCT 2. wenn 50-g-GCT- 1-h-Wert ≥ 130 mg/dl (Vollblut), dann 3-h-100-g- oGTT	50 -g-GCT-1-h-Wert (Vollblut) ≥ 130 mg/dl) und ≥ 2 auffällige Werte im 3-h-100-g-oGTT (Vollblut): NüBG ≥ 90 mg/dl, 1 h ≥ 165 mg/dl, 2 h ≥ 145 mg/dl, 3 h ≥ 125 mg/dl	bekannter Diabetes mellitus neu diagno- stizierter Diabetes mellitus mit klassischen Symptomen bestätigte BG > 300 mg/dl

13.01.2009

Tabelle 88: 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 Ausschluss- kriterien
Yogev 2004 nRCT	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)). 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) KG: Diät (20–25 kcal/kg bei übergewichtigen, 35 kcal/kg bei normalgewichtigen Schwangeren) BG-Zielwerte: Mittelwerte ≤ 95 mg/dl, NüBG 60–90 mg/dl; 2 h postprandial ≤ 120 mg/dl	1. 1-h-50-g-GCT 2. wenn 1-h-50-g-GCT-Wert ≥ 130 mg/dl, dann 3-h-100-g-oGTT	1-h-50-g-GCT-Wert ≥ 130 mg/dl und 3-h-100-g-oGTT ≥ 2 erhöhte Werte nach Carpenter- Coustan-Kriterien NüBG ≥ 95 mg/dl, 1 h ≥ 180 mg/dl, 2 h ≥ 155 mg/dl, 3 h ≥ 140 mg/dl ≥ 24. SSW Einzelschwangerschaft keine bekannten Fehlbildungen	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; RF: Risikofaktor.

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.

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".

c: In der Publikation sind weder die Zeitpunkte der BG-Messungen noch die Glukosemenge beschrieben.

d. Wenn die Zielwerte nicht erreicht wurden, erfolgte die Umstellung auf zusätzlich Insulin oder Glyburid "by physician's reference".

Screening auf Gestationsdiabetes

13.01.2009

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	Abgleich der Endpunkt- definitionen HAPO 2008 / Crowther 2005	C. Crowther, 16.10.2008 eigene Publikation zum Abgleich der Populationen in Vorbereitung
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