

Nach der HAPO-Studie zum Gestationsdiabetes

Oraler Glukosetoleranztest für jede Schwangere?

VON U. SCHÄFER-GRAF

Bisher gibt es keine international einheitlichen Richtlinien, ob und wie Schwangere auf einen Gestationsdiabetes getestet werden sollen. Deshalb wurden die Ergebnisse der HAPO-Studie mit Spannung erwartet: Bei 25 000 Schwangeren wurde weltweit untersucht, wie sich ein unbehandelter Schwangerschaftsdiabetes auf Mutter und Kind auswirkt.



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)
Cosimastr. 2
D-81927 München

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.

– Die HAPO-Studie (= hyperglycemia adverse pregnancy outcome) ist eine weltweite Studie, für die 25 000 Schwangere eingeschlossen wurden. Sie wurde im Juni 2008 veröffentlicht [NEJM, Vol. 358, 1991–2002]. Da man sich entscheidende Erkenntnisse über die Auswirkungen von erhöhten Blutzuckerwerten bei der Mutter auf das ungeborene Kind erhoffte, wurden die Ergebnisse von der Fachwelt heiß ersehnt. Es ist zu erwarten, dass auf der Basis dieser Studie die diagnostischen Kriterien für Schwangerschaftsdiabetes modifiziert werden.

Schwangerschaftsdiabetes (GDM = Gestationsdiabetes) ist eine Form des Diabetes, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird bzw. auftritt. Sie entsteht durch die stoffwechselaktiven Schwangerschaftshormone, die zu einer verminderten Insulinempfind-

lichkeit in der Schwangerschaft führen. Kann die mütterliche Bauchspeicheldrüse nicht kompensatorisch mehr Insulin herstellen, kommt es zur Hyperglykämie bei der Mutter und sekundär auch beim Feten. Dieser wiederum steigert konsekutiv seine Insulinproduktion, und es entsteht der „fetale Hyperinsulinismus“, der für alle nachfolgenden Probleme verantwortlich ist.

Dazu gehören das übermäßige Wachstum (Abb. 1) mit erschwelter Entbindung und Verletzung des Kindes (Schulterdystokie, Plexusparese, Klavikulafaktur), Unreife von Lunge und Leber mit schweren Anpassungsstörungen nach der Geburt, Sauerstoffmangel – im Extremfall Absterben des Kindes im Mutterleib – und ein lebenslang erhöhtes Risiko für Übergewicht und Diabetes.

Die Therapie des Schwangerschaftsdiabetes besteht in der Kontrolle und Absenkung der mütterlichen Blutzuckerwerte durch Blutzuckerselbstmessungen, Diät, körperlicher Aktivität und gegebenenfalls Insulin.

Warum hat die HAPO-Studie eine so große Bedeutung?

GDM wird über einen Zuckerbelastungstest (oGTT) diagnostiziert (i. d. R. in der 24.–28. Schwangerschaftswoche). Belastet wird mit 75 g Glukose. Gemessen wird der Blutzucker nüchtern, nach einer und nach zwei Stunden.

Das „einzeitige“ Screening sieht einen oGTT bei allen Frauen vor, das

**Priv.-Doz. Dr. med.
Ute Schäfer-Graf**
Gynäkologin und
Diabetologin DDG,
Berliner Diabetes-
zentrum für Schwangere



„zweizeitige“ Vorgehen schaltet einen 50-g-Suchtest vor, der unabhängig von der vorausgegangenen Nahrungsaufnahme durchgeführt wird und nur aus einer Messung nach einer Stunde besteht. Wird ein Wert von 140 mg/dl überschritten, muss zur endgültigen Diagnostik ein oGTT angeschlossen werden. Für den oGTT gelten die Grenzwerte 90/180/155 mg/dl, wie sie auch von der ADA und der AWMF-Leitlinie empfohlen werden.

In Deutschland ist der oGTT bei jeder Schwangeren (= Screening) kein Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Das führt dazu, dass ein beträchtlicher Teil der Schwangeren nicht getestet wird. Vorgesehen ist nur eine Untersuchung der Glukose im Urin, die aber eine sehr geringe Sensitivität (< 10%) hat. Die Prävalenz für GDM betrug laut der deutschen Perinatalerhebung 2007 2,7%. Es ist ein beträchtlicher Anstieg in den letzten Jahren zu verzeichnen, der größtenteils darauf zurückzuführen ist, dass viele Frauenärzte ihren Schwangeren den oGTT als IGeL anbieten, d. h. leider auf Kosten der Patientin.



Abb. 1 Übermäßiges Wachstum bei „fetalem Hyperinsulinismus“ (unten).

Abbildung 2

Häufigkeit von Makrosomie und fetalem Hyperinsulinismus in der HAPO-Studie

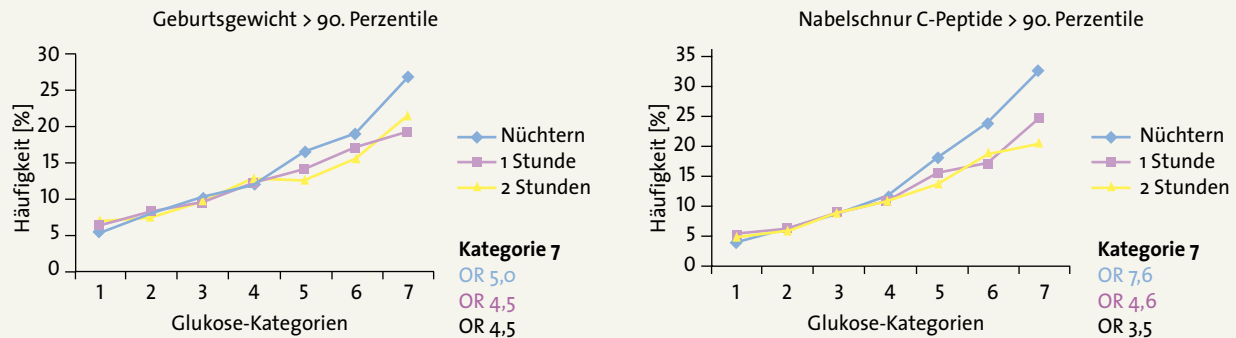


Abb. 2 Häufigkeit von Makrosomie und fetalem Hyperinsulinismus in Abhängigkeit von der Höhe der beim oralen Glukosetoleranztest gemessenen Glukosewerte der Mutter, unterteilt in sieben Kategorien mit steigenden Blutzuckerwerten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) entschied 2003, dass eine evidenzbasierte Einführung des Screenings auf GDM in die Mutterschaftsrichtlinien z. Zt. nicht möglich sei und die Beratungen bis zum Vorliegen der Ergebnisse der HAPO-Studie aufgeschoben werden müssten. Kritikpunkte waren, dass keine international einheitlichen diagnostischen Kriterien für den oGTT in der Schwangerschaft existieren. Zudem gäbe es nur wenige Daten mit hohem Evidenzniveau, die belegen, dass Schwangerschaftsdiabetes unbehandelt maßgebliche Auswirkungen auf Mutter und Kind hat. Diese Daten erhofft man sich nun durch die HAPO-Studie.

„Grenzwertkonfusion“

Die „Grenzwertkonfusion“ stellt ein Problem für die betreuenden ÄrztInnen dar. Glukosetoleranzstörungen in der Schwangerschaft nehmen zwar weltweit zu, aber über die diagnostische Vorgehensweise und die Höhe und Anzahl pathologischer Grenzwerte für einen GDM besteht keine Einigkeit. So wird in Nordamerika mit 100 g Glukose über drei Stunden, in Europa mit 75 g Glukose über zwei Stunden getestet. Gilt ein GDM jenseits des Atlantiks erst ab zwei erhöhten Werten, so reicht in Deutschland und vielen anderen Ländern bereits ein Wert aus.

Design und Ergebnisse der HAPO-Studie

Die HAPO-Studie sah vor, dass Schwangere mit 24–30 Schwangerschaftswochen einen oGTT bekamen. Sie wurden aber nur behandelt, wenn ihre Werte nüchtern > 105 mg/dl und/oder nach zwei Stunden > 200 mg/dl lagen oder im dritten Trimester ein Zufalls-Blutzucker (BZ) > 160 mg/dl lag.

Nach der Entbindung wurde Nabelschnurblut zur Messung von C-Peptid gewonnen. Die neonatale Blutglukose wurde bestimmt und anthropometrische Messungen wurden beim Kind vorgenommen. Die Einschlusskriterien lagen weit über den jetzigen Kriterien für GDM (nüchtern bei ≥ 90 , nach 1 Stunde ≥ 180 mg/dl und nach 2 Std. ≥ 155 mg/dl). Sowohl der behandelnde Arzt als auch die Schwangere erfuhren nichts vom Testergebnis (doppelt blind).

Untersucht wurden die wichtigsten Endpunkte wie intrauteriner Fruchttod, erhöhtes Geburtsgewicht > 90. Perzentile (Makrosomie), schwere Schulterentwicklung mit Plexusparese, Kaiserschnitttrate, Unterzuckerung des Kindes postpartal (Hypoglykämie), erhöhte kindliche C-Peptidwerte im Nabelschnurblut und mütterliche Komplikationen.

An diesem bis zu relativ hohen Blutzuckerwerten unbehandelten Kollektiv wollte man sehen, ob eine Hyperglykämie in der Schwangerschaft – unterhalb der Kriterien eines manifesten

Diabetes mellitus – unabhängig von weiteren maternalen Risikofaktoren in Beziehung zur Ausprägung der metabolischen Störung mit ungünstigen mütterlichen, fetalen und neonatalen Ergebnissen vergesellschaftet ist. Glücklicherweise traten keine vermehrten intrauterinen Todesfälle oder schwerste geburtshilfliche Komplikationen auf, sodass die Studie nicht vorzeitig abgebrochen werden musste.

Die Glukosewerte des oGTT wurden in sieben Kategorien unterteilt und jeweils die Häufigkeit für ein günstiges Schwangerschaftsergebnis und der Anstieg des Risikos für eine Erhöhung des Blutzuckers um je eine Standardabweichung errechnet. Man sah eindeutig, dass mit steigenden mütterlichen Werten im oGTT insbesondere das Risiko für Makrosomie (Abb. 2), hohe C-Peptid-Werte im Nabelschnurblut als Ausdruck des fetalen Hyperinsulinismus, Schulterdystokie und Präeklampsie (schwere mütterliche Schwangerschaftskomplikation) stieg.

Bereits ein Anstieg des Nüchtern-BZ-Wertes um 7 mg/dl erhöht das Präeklampsierisiko um 25%. Der Zusammenhang bestand unabhängig vom BMI, Alter und von der Parität der Mutter. D. h., dass die bekannten Komplikationen bei GDM wie Makrosomie tatsächlich auf die erhöhten BZ-Werte zurückzuführen und nicht primär durch die Adipositas der Mutter bedingt sind. Das ist ein besonders wichtiger Punkt,

da dies ein Argument bei der letzten Entscheidung des G-BA gegen ein GDM-Screening war.

Lassen sich aus den HAPO-Daten Grenzwerte ableiten?

Aufgrund des – wie bei vielen biologischen Prozessen zu beobachtenden – linearen Zusammenhangs zwischen Glukosewerten und ungünstigem Outcome ließen sich nicht wie gehofft auf den ersten Blick aus den Kurven Grenzwerte für die BZ-Werte ablesen. Es sind zusätzliche Berechnungen und Diskussionen nötig, um zu klären:

- 1 Auf welche Endpunkte sollen sich die Grenzwerte stützen?
- 2 Welche maximale Makrosomierate wird als klinisch relevant angesehen, und welche Risikoerhöhung wird akzeptiert (diskutiert wird OR 1,75 vs. 2,0)?
- 3 Verbessert sich der Voraussagewert, wenn alle drei Werte des oGTTs berücksichtigt werden, oder reicht die Messung von zwei Werten?
- 4 Welche Prävalenz von GDM würde sich aus den neuen Grenzwerten ergeben, und wie viele Frauen mit GDM können wir überhaupt sinnvoll versorgen?

Mit diesem anspruchsvollen Prozess der Grenzwertfindung, der klinischen, epidemiologischen und auch ökonomischen Aspekten gerecht werden muss, wurde eine internationale 60-köpfige Expertengruppe aus Gynäkologen, Neonatologen und Diabetologen aller Kontinente beauftragt. Der erste Schritt war eine internationale Workshop-Konferenz im Juni 2008 in Pasadena/Los Angeles (USA). Der letzte Schritt, die Einigung auf einen Entwurf, wurde im März dieses Jahres bei einer Konferenz in Italien getan.

Was wird sich für die betreuenden KollegInnen ändern?

Die Ergebnisse der HAPO-Studie werden bezüglich des diagnostischen Vorgehens für einen Gestationsdiabetes klare, nachvollziehbare und hoffentlich weltweit akzeptierte Kriterien liefern. Die Daten, die sich aus dem Diskussionsprozess der Expertengruppe ergeben, werden z. Zt. noch vertraulich behandelt. Als Mitglied dieser Gruppe

kann ich aber zumindest schon einmal eine Richtung andeuten:

- Die Grenzwerte werden sich an dem Risiko für Makrosomie, Hyperinsulinismus und neonataler Fettmasse orientieren. Diese Parameter korrelieren am stärksten mit der Glukose und den Langzeitfolgen wie Disposition zu Adipositas und Diabetes.
- Es wird einen 75-g-Test geben mit Bestimmung im venösen Plasma, einem Nüchtern-, 1-Stunden- und optional einem 2-Stunden-Wert. Diagnosestellung bei einem pathologischen Wert.
- Die Werte werden in etwa im Bereich der jetzt gültigen Grenzwerte der DGGG (Dtsch. Ges. für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.) und DDG liegen. Allerdings wurden die HAPO-Glukosewerte im venösen Plasma gemessen. In Deutschland wird bisher im kapillären Vollblut gemessen; Glukosekonzentrationen sind etwas geringer.

Wie geht es in Deutschland weiter?

Der G-BA hat beim IWQIG ein aktuelles Gutachten zur Beurteilung aller bisher publizierten Daten (unter besonderer Berücksichtigung von HAPO) zu den Auswirkungen des GDM in

Auftrag gegeben. Auf dessen Basis wird überprüft, ob ein einheitlicher Test auf Gestationsdiabetes in die gesetzliche Mutterschaftsvorsorge für alle Schwangeren in Deutschland aufgenommen wird. Der Vorbericht erschien im Januar und bestätigt den Nutzen einer GDM-Therapie. Es ist jedoch zu erwarten, dass der G-BA keine Entscheidung trifft, bevor nicht international einheitliche Grenzwerte festgelegt wurden.

Damit kommt der HAPO-Studie eine entscheidende Rolle in der Frage zu, ob wir in Zukunft in Deutschland ein Screening auf GDM haben werden. Für uns Kliniker steht die überzeugende Wertigkeit der HAPO-Studie außer Frage, deren Ergebnisse das bisherige Vorgehen auf eine stabile Evidenzbasis stellen.

Anschrift der Verfasserin:

Priv.-Doz. Dr. med. Ute Schäfer-Graf, Gynäkologin und Diabetologin DDG, Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Perinatalzentrum, Bäumlerplan 24, D-12101 Berlin, E-Mail: ute.schaefer-graf@sjk.de www.schwangerschaftsdiabetes.de

Infokasten

- Gemeinsame Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des GDM (AWMF Leitlinie 057/008) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der DDG: www.dggg.de (Leitlinien)
- Informationen für Schwangere und Fachpersonal unter www.schwangerschaftsdiabetes.de
- Informationen für Schwangere und Fachpersonal: Kleinwechter/Schäfer-Graf/Mäder: Der große Schwangerschaftsratgeber, TRIAS Verlag
- Vorbericht-IQWiG: www.iqwig.de
- Praxisrelevante Anfragen zur Betreuung von Schwangeren mit Diabetes möglich bei den Sprechern der AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG: Dr. Helmut Kleinwechter, arzt@diabetologikum-kiel.de; Priv.-Doz. Dr. Ute Schäfer-Graf, ute.schaefer-graf@sjk.de

Fazit für die Praxis

Die HAPO-Studie wird in Kürze an den maßgeblichen intrauterinen kindlichen Komplikationen orientierte Grenzwerte für den oGTT in der Schwangerschaft liefern, die auf einem sehr hohen Evidenzniveau erhoben wurden. Das wird die Diagnostik des GDM vereinheitlichen und den betreuenden Arzt größere fachliche und rechtliche Sicherheit bieten. Nicht abzusehen ist bisher, ob die HAPO-Studie auch zu einer Implementierung des oGTT als Routineuntersuchung in der Schwangerschaft führen wird. Das wäre ein weiterer, entscheidender Schritt hin zu einer umfassenden, an Prävention ausgerichteten Schwangerschaftsvorsorge und würde zudem dem rechtlichen Dilemma Abhilfe schaffen, dass es z. Zt. dem „Goodwill“ oder der „Best Clinical Practice“ des einzelnen Kollegen überlassen ist, ob er einen oGTT durchführt oder nicht.

Keywords

Gestational diabetes – What Do We Learn from the HAPO-Study?

Gestational diabetes – HAPO-Study – Limit value for oral glucose-tolerance testing