

## **Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft**

*Sprecher:*

**Dr.med.Helmut Kleinwechter**

Diabetologikum Kiel  
Diabetes-Schwerpunktpraxis  
u. Schulungszentrum  
Alter Markt 11, 24103 Kiel  
Tel. 0431 / 9 58 07 Fax 0431 / 9 58 05  
e-mail: arzt@diabetologikum-kiel.de  
Internet: www.diabetologikum-kiel.de

*Sprecherin:*

**PD Dr. med.Ute M. Schäfer-Graf**

St. Joseph Krankenhaus  
Klinik für Gynäkologie und  
Geburtsmedizin  
Berliner Diabeteszentrum für Schwangere  
Bäumerplan 24  
12101 Berlin  
Tel.:030-7882-4214/2236  
e-mail: ute.schaefer-graf@sjk.de

An das  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
-Stellungnahme zu S07-01-  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

Berlin, den 16.2.2009

Die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft (AG D&S) der Deutschen Diabetes-Gesellschaft nimmt gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zum Vorbericht des IQWiG „Screening auf Gestationsdiabetes“ (Auftragsnummer S07-01) Stellung.

Insgesamt ist der Vorbericht als sehr wohlwollend einzuschätzen und deckt sich mit dem Tenor des NICE-Reports von 2008 aus England, der ebenfalls den positiven Nutzen eines Screening herausstellt.

1. Der IQWiG-Vorbericht weist auf einen Nutzen einer Gestationsdiabetes-spezifischen Therapie hin. Die AG D&S und die AGMFM teilen diese Auffassung, die sich aus den vom IQWiG analysierten Studien ergibt. Der IQWiG-Vorbericht bestätigt die klinischen Erfahrungen, dass negative Folgen von erhöhten Blutglukosewerten bei Schwangeren durch entsprechende diabetologische und geburtshilfliche Maßnahmen vermeidbar sind, wenn ein GDM rechtzeitig durch einen standardisierten oralen Glukosetoleranztest erkannt werden. Die Schlussfolgerung des IQWiG basiert entscheidend auf einer randomisierten Therapiestudie (ACHOIS), die eine signifikante Reduktion von perinatalen Komplikationen in der Therapiegruppe zeigte.

Der Tenor des Vorberichtes ist etwas verhalten; die Beweislage für den Nutzen der Therapie wird als „instabil“ beurteilt, da u.a. die Meta-Analyse der Studiendaten zwar eine numerische Reduktion der Rate an Schulterdystokien ergab, dieser Unterschied aber nicht „robust“ sei, da die Anzahl der Fälle zu gering sei. Das weist auf ein Problem in der Auswahl der vom IQWiG als „patientenrelevant“ definierten Parameter hin, die z.T. eine bekannt niedrige Prävalenz haben wie z.B. mütterlicher oder kindlicher Tod, Geburtsverletzungen wie Schulterdystokie oder Verletzungen des Plexus brachialis. Wären z.B. „Makrosomie“ und „fetaler Hyperinsulinismus“, die häufigsten Komplikation des Gestationsdiabetes (GDM), die beide eindeutig sowohl mit schweren akuten als auch langfristigen Folgen, wie kindlicher Adipositas, assoziiert sind oder auch der manifesten Diabetes der Mutter nach GDM, stärker berücksichtigt worden, wären die Ergebnisse vermutlich noch eindeutiger gewesen. Es wurde jedoch erfreulicherweise der kombinierte Parameter „ungünstiges Outcome“ aus ACHOIS, der das Auftreten von diversen diabetesassoziierten Komplikationen zusammenfasst, vom IQWiG anerkannt.

Die Wertigkeit des Ergebnisparameters „Makrosomie“, der nur als Surrogatparameter definiert wurde, wird als von geringer Relevanz bezeichnet, da die Voraussetzung, nämlich nachgewiesene Reduktion eines primären Ergebnisparameter wie „Sectio“ oder „Schulterdystokie“, nicht erfüllt sei. Das widerspricht der klinischen Erfahrung und Studien, die von IQWiG leider nicht berücksichtigt wurden.

Insgesamt ist es bei einigen Studien nur schwer nachzuvollziehen, warum sie den Einschlusskriterien des IQWiG nicht genügen. Aufgrund der kurzen Frist zur Abgabe von Stellungnahmen lässt sich dies nicht bei jeder Studie überprüfen. Aber es fällt auf, dass beispielsweise randomisierte Interventionsstudien, die neuere differenzierte Entwicklungen in der Therapie untersuchen (Kjos 2001, Schaefer-Graf 2004, Bonomo 2005), ausgeschlossen wurden. Unseres Wissens zeigt Bonomo beispielsweise, dass eine Reduktion der LGA-Rate mit einer niedrigeren Sectionrate einhergeht.

Die „instabile“ Evidenz für einen Nutzen der Therapie wird „stabilisiert“ durch eine weitere Interventionsstudie der Evidenzklasse Ib, die Ende Januar 2009 bei der Tagung der Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) in San Diego von Mark Landon vorgestellt wurde. Auf die noch nicht erfolgte Publikation der Studie wurde im Vorbericht hingewiesen. Die Studie liegt z.Zt. nur in Abstractform vor (American Journal Obstetrics and Gynecology, Suppl. 2008, S2, doi:10.1016/j.ajog.2008.09.028), sollte aber wegen der Relevanz ausnahmsweise im Abschlussbericht vor Vollpublikation berücksichtigt werden. Bei Schwangeren mit „mildem GDM“, definiert als abnormaler oGTT nach Carpenter und Coustan Kriterien, aber mit einer Nüchternblutglukose < 95 mg/dl konnte durch Therapie die Rate an Geburtsgewichten > 4000 g,

Makrosomie, Sectio, Schulterdystokie sowie die mittleren Geburtsgewichte und der Gewichtsanteil fetaler Fettmasse signifikant reduziert werden.

2. Im IQWiG-Vorbericht wird das Problem dargestellt, dass sich der Therapienutzen von ACHOIS nach Auffassung des IQWiG nur eingeschränkt auf die HAPO-Daten übertragen lassen, da die Kollektive zu unterschiedlich seien (Punkt 3: Übertragbarkeit). Dies lässt sich in dieser Ausschließlichkeit nicht nachvollziehen und sollte im Abschlussbericht zumindest relativiert werden. Auch wenn ACHOIS Schwangere bis zu einer Nüchternblutglukose bis 140 mg/dl einschloss im Gegensatz zu HAPO mit 105 mg/dl, so weist der in der Publikation angegebene Mittelwert +/- Standardabweichung (Interventionsgruppe  $86.4 \pm 12.0$ , Routinegruppe  $86.4 \pm 10.8$  mg/dl) darauf hin, dass höchstens eine kleine Minderheit der Schwangeren erhöhte Nüchtern-Blutglukosewerte aufwies. Laut persönlicher, per e-mail übermittelter Mitteilung der Studienleiterin von ACHOIS, Caroline Crowther (Kopie anbei), ereigneten sich die 5 Todesfälle bei Frauen mit Nüchtern-Glukosewerten unter 100 mg/dl (5.5 mmol/l). Die Landon-Studie trägt auch zur Lösung des Übertragungsproblems der epidemiologischen Daten auf die Interventionsdaten bei, da soweit aus den Einschlusskriterien (Studienplanung veröffentlicht) ersichtlich, dieses Kollektiv dem HAPO-Kollektiv ähnlich ist.

3. Das Fazit des Vorberichts beschreibt weiterhin, dass trotz fehlender direkter Belege für einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening auf Gestationsdiabetes der indirekte Hinweis abgeleitet werden kann, dass ein Screening auf Gestationsdiabetes zu einer Reduktion von perinatalen Komplikationen führt. Diese Form der Ergebnisanalyse (indirekte Nutzenbeurteilung) des IQWiG deckt sich mit der Auffassung AG D&S und AGMFM.

4. Der Vorbericht stellt die in der AWMF-Leitlinie (AWMF No. 057/008) der deutschen Fachgesellschaften im Jahr 2001 postulierten akuten und langfristigen Folgen des Gestationsdiabetes den Ergebnissen der HAPO-Studie von 2008 gegenüber. Mit der ansteigenden mütterlichen Blutglukose in einem 75-g-oGTT mit 24-32 Schwangerschaftswochen (SSW) findet sich demnach in klinisch wesentlichen Ausgangsparametern für akute Folgen bei Mutter und Kind eine statistisch signifikante Assoziation mit mütterlicher und neonataler Morbidität. Damit ist der Punkt des Berichtsplanes, der die Untersuchung des natürlichen Zusammenhanges zwischen Blutzuckerwerten und Outcome fordert, positiv beantwortet.

5. Somit dürften die Ergebnisse der HAPO-Studie 2008 auch einen eindeutigen Hinweis dafür liefern, dass die in der HAPO-Studie vorgegebene standardisierte Test-Prozedur mit einem 75-g-oGTT zu den unter Punkt 4. dargestellten Ergebnissen kommt. Die AG D&S und AGMFM leiten daraus ab, dass ein standardisierter 75-g-oGTT für alle Schwangeren mit 24-32 Schwangerschaftswochen mit qualitätsgesicherter Bestimmung der venösen Plasmaglukose nüchtern, sowie nach einer und zwei Stunden ein geeignetes Reihenuntersuchungs-Instrument

ist, um einzeitig diejenigen Schwangeren zu identifizieren, bei denen ein erhöhtes Risiko für maternale oder kindliche Komplikationen besteht.

Ein zweizeitiges Vorgehen, z.B. mit vorgeschaltetem 50-g-Suchtest, einer Gelegenheitsglukose oder Bestimmung der Nüchternglukose hätte drei Nachteile: 1. Die Schwangeren müssten ggf. zu einem zweiten Termin erscheinen; 2. es gäbe einen deutlichen Verlust von Sensitivität und Spezifität und 3. aus HAPO können keine Beziehungen für einen vorgeschalteten (zweizeitigen) Suchtest in Bezug auf die Endpunkte abgeleitet werden. Weiterhin kann zukünftig das bisherige, weder standardisierte noch evidenzbasierte Uringlukose-Screening der Mutterschaftsvorsorge durch ein evidenzbasiertes Diagnostik-Verfahren abgelöst werden.

6. Bei Umsetzung der positiven Nutzenanalyse des IQWiG durch Verankerung des Blutglukose-Screenings in den Mutterschaftsrichtlinien sollten für die Festlegung der Grenzwerte zur Diagnostik die Ergebnisse der HAPO-Folgekonferenzen abgewartet werden. Die Diskussion um die Überführung der HAPO-Daten in Grenzwerte für den oGTT wird voraussichtlich im Sommer 2009 abgeschlossen sein. Wenn diese Werte in einer künftigen Regelung als Standard definiert würden, könnte regionalen Unsicherheiten in Deutschland durch lokale Testprozeduren mit unterschiedlichsten Grenzwerten und unzureichender Messqualität überwunden und ein Screening vereinheitlicht werden. Das wäre zum Vorteil der Schwangeren und eine Erleichterung für ihre geburtsmedizinischen und diabetologischen Betreuerinnen und Betreuer.

7. Die HAPO-Studie hat die Assoziationen zu den primären und sekundären Endpunkten sowohl für den Nüchtern-Blutglukosewert als auch für die Belastungswerte nach ein und zwei Stunden nachgewiesen. Da die Werte untereinander nur wenig korrelierten, sollte nach Auffassung der AG D&S und AGMFM auch bei nur einem erreichten oder überschrittenen Grenzwert von einem Gestationsdiabetes gesprochen und dieser therapiert werden.

8. Die Einführung einer HAPO-basierten Reihenuntersuchung aller Schwangeren auf Gestationsdiabetes sollte von einer wissenschaftlichen Evaluation begleitet werden.

Berlin und Kiel, den 16. Februar 2009

Priv.-Doz.Dr.med. Ute Schäfer-Graf  
AG D& S der DDG -Sprecherin  
und Sprecherin des Arbeitskreise  
mütterliche Erkrankungen der AGMFM

Dr.med.Helmut Kleinwechter  
AG D&S der DDG -Sprecher