

Diabetologie 2022 · 18:561–567
<https://doi.org/10.1007/s11428-022-00900-w>
 Angenommen: 14. April 2022
 Online publiziert: 20. Mai 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Diabetes und Schwangerschaft – Update 2022

Helmut Kleinwechter

Diabetes-Schwerpunktpraxis und Schulungszentrum, c/o diabetologikum kiel, Kiel, Deutschland

Zusammenfassung

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist mit einem Anteil von 80 % die häufigste Form der Hyperglykämie in der Schwangerschaft. Stillen reduziert das Risiko für Typ-2-Diabetes, je länger die Stilldauer, umso größer ist der Effekt. Bei Frauen, die eine Früh- oder eine Totgeburt durchgemacht haben, besteht ein erhöhtes Risiko, selbst frühzeitig zu versterben. Das Potenzial einer Präeklampsieprävention durch niedrig dosierte Azetylsalizylsäuregabe bei Frauen mit Diabetes mellitus wird bei weitem nicht ausgeschöpft. Schwangere reduzieren durch eine COVID-19-Impfung (COVID-19: „coronavirus disease 2019“) ihr Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Die nach wie vor hohe Rate an perinataler Mortalität bei Schwangerschaften mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes kann in erster Linie durch eine Verbesserung von Basisfaktoren bei der perikonzeptionellen Betreuung reduziert werden. Zweizeitiges Screening auf GDM reduziert im Vergleich zum einzeitigen Screening die GDM-Prävalenz und die Medikalisierung ohne Nachteile für die Mütter und ihre Neugeborenen. Die Zulassung von Metformin für Schwangere seit Februar 2022 bedeutet nicht, dass dieses Arzneimittel als primäre Pharmakotherapie für schwangere Frauen empfohlen wird.

Schlüsselwörter

Fortpflanzung · Azetylsalizylsäure · Screening · COVID-19 · Metformin

In diesem Beitrag

- Prävalenzen, Prävention, Risiken
- Niedrig dosierte Azetylsalizylsäure (ASS) zur Präeklampsieprävention
- SARS-CoV-2-Pandemie (SARS-CoV-2: „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“)
- Typ-1- und Typ-2-Diabetes
- Gestationsdiabetes mellitus (GDM)
Randomisierte Screeningstudien • HAPO („hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes“) in der Praxis
- Während der Schwangerschaft gegenüber Metformin exponierte Kinder

Prävalenzen, Prävention, Risiken

Die globale Prävalenz einer Hyperglykämie in der Schwangerschaft wurde von der „International Diabetes Federation“ (IDF) für das Jahr 2021 auf der Basis von 58 Studien aus 47 Ländern mit 16,7% angegeben, davon entfallen 80,3% auf den Gestationsdiabetes mellitus (GDM) und 10,6% auf einen präexistenten Diabetes [11]. Eine weitere Differenzierung für den GDM über einen 10-Jahres-Zeitraum ergab, dass Europa mit einer Prävalenz von 7,8% als Niedrigrisikogebiet einzustufen ist, während sich in Südostasien mit 20,8% und im mittleren Osten/Nordafrika mit 27,8% die höchsten Prävalenzen finden [22]. Eine weitere Analyse aus 17 Ländern für die Prävalenzen von Typ-1- und Typ-2-Diabetes zeigte ebenfalls mit 0,5% in Europa die niedrigste und mit 2,4% im mittleren Osten/Nordafrika die höchste Rate [3]. Für Deutschland berichtete das Robert Koch-

Institut bezüglich des GDM im Geburtsjahrgang 2019 eine Prävalenz von 6,8% ($n = 51.315$) mit starker Altersabhängigkeit, nämlich 2,5% bei Frauen <20 Jahre und 15,9% bei Müttern ab einem Alter von 45 Jahren [20].

Stillen reduziert bei allen Frauen das Risiko für Typ-2-Diabetes – so das Ergebnis einer Metaanalyse von 17 Kohorten- und 5 Querschnittsstudien mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 25 Jahren [17]. Beim Vergleich von jemals vs. niemals gestillt fand sich ein um 27% reduziertes Diabetesrisiko bei stillenden Frauen (RR [relatives Risiko]: 0,73; 95%-KI [95%-Konfidenzintervall]: 0,65; 0,83), mit einem noch ausgeprägteren Effekt bei vorangehendem GDM: RR 0,66; 95%-KI: 0,52; 0,85. Jeder zusätzliche Monat des Stillens führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion um 1% für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes (■ Abb. 1). Daher ist eine professionelle Stillbegleitung erforderlich,



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

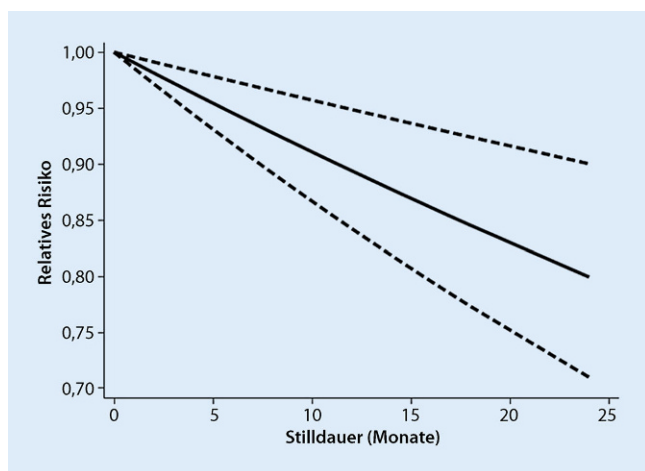


Abb. 1 ◀ Stillen und Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 in Abhängigkeit von der Stilldauer in Monaten: relative Risikoreduktion (durchgezogene Linie) und 95%-Konfidenzintervall (gestrichelte Linien). (Aus [17])

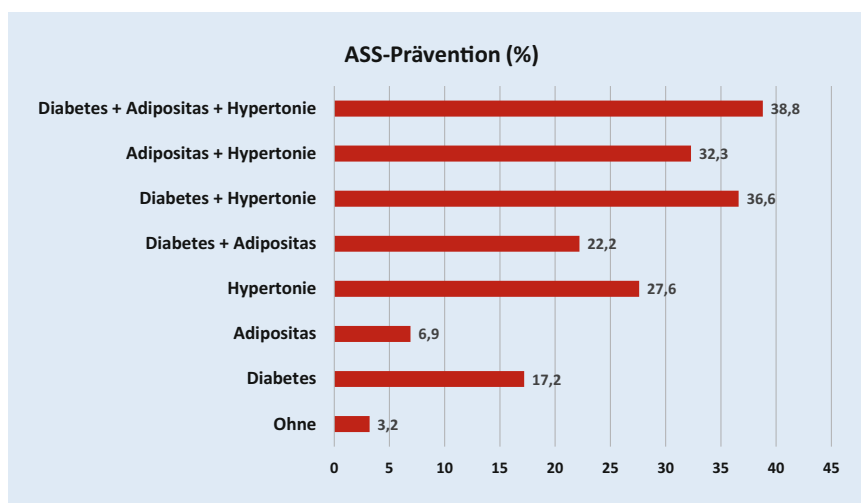


Abb. 2 ▲ Relative Häufigkeit der Präeklampsieprävention mit niedrig dosierter Azetylsalizylsäure (ASS) bei Vorliegen eines hohen (Diabetes, Hypertonie) oder mittleren Risikos (Adipositas) oder den jeweiligen Kombinationen derselben. (Aus [19])

die mit einer ausführlichen Beratung, idealerweise schon während der Schwangerschaft, beginnt. Besondere Unterstützung benötigen Frauen mit Adipositas.

Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Schwangerschaftskomplikationen und kardiovaskulären Risiken liegt eine schwedische Registerstudie vor [21]. Ausgewertet wurden Daten von Einzelkindern der Jahrgänge 1993–2014. Von mehr als 2,1 Mio. Frauen mit einem mittleren Alter von 27 Jahren und einer mittleren Parität von 1,96 hatten 407.597 (19,1%) mindestens eine Schwangerschaftskomplikation, wie z.B. GDM, Präeklampsie, Frühgeburt oder Totgeburt. Die adjustierten „hazard ratios“ (HR) für die erste Krankenhausaufnahme nach GDM betragen für die koronare Herzkrankheit 1,99 (95%-KI: 2,33; 3,84) und die periphere arterielle

Verschlusskrankheit 1,97 (95%-KI: 1,07; 3,63). Für die Aufnahme wegen eines ischämischen Schlaganfalls oder einer transitorisch ischämischen Attacke waren die Risiken nicht erhöht. Die HR für kardiovaskuläre Mortalität lag bei 3,03 (95%-KI: 1,49; 6,16). Allgemein verdoppelte sich die Mortalitätsrate nach einer Frühgeburt < 37 + 0 SSW, und sie verdreifachte sich nach einer Totgeburt. Bei Frauen nach GDM sollten daher kardiovaskuläre Risiken regelmäßig evaluiert werden (z.B. Körpergewicht, Blutdruck, Blutlipidwerte alle 2–3 Jahre). Die Frage nach einer Früh- oder Totgeburt ergänzt die Anamnese auch durch Hausärzte, Internisten und Diabetologen.

Niedrig dosierte Azetylsalizylsäure (ASS) zur Präeklampsieprävention

Aus dem Forschungszentrum von Kaiser-Permanente, einer Krankenversicherung (HMO [„Health Maintenance Organization“]) in den USA, wurde zur Frage der Präeklampsieprävention ein Evidenzbericht (systematischer Review und Metaanalyse) auf der Basis von 23 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit rund 27.000 Schwangerschaften vorgelegt [7]. Die Präeklampsieinzidenz lag zwischen 4 und 30%. Azetylsalizylsäuredosierungen von 50–150 mg/Tag reduzierten sie um 15% und assoziierte Komplikationen, wie Frühgeburt, intrauterine Wachstumsrestriktion und perinatale Mortalität, um 18–21%, ohne ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für postpartale Blutungen der Mutter. Eine weitere Arbeitsgruppe wertete den gesamten Geburtsjahrgang 2019 der USA mit fast 3,7 Mio. Geburten aus und konnte auf Basis der dort geltenden ASS-Indikationen für Schwangere mit einem hohen oder mindestens 2 mittleren Risiken eine „numbers needed to treat“ (NNT) von 63–76 berechnen [23]. Würden sogar alle Schwangeren ASS erhalten, läge die NNT bei 82. Bei einer Auswertung der Geburtsjahrgänge 2018–2020 aus Ontario/Kanada wurde bei mehr als 370.000 Geburten gezeigt, dass selbst bei Vorliegen der 2 Hochrisiken Diabetes und Hochdruck und zusätzlicher Adipositas nur 38,8% der Frauen ASS erhielten (Abb. 2; [19]). In Deutschland sollte daher allen Schwangeren mit Typ-1- und -2-Diabetes ASS angeboten werden, und zwar in einer Dosierung von 150 mg/Tag ab 11–14 SSW (Schwangerschaftswochen) bis zur 36 + 0 SSW, Schwangeren mit GDM nach individueller Risikoanalyse.

SARS-CoV-2-Pandemie (SARS-CoV-2: „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“)

Mehr als 2 Jahre SARS-CoV-2-Pandemie haben unsere Kenntnisse zum Verlauf und Ausgang der Infektion bei Schwangeren kontinuierlich erweitert. Eine Schwangerschaft per se ist ein Risiko für einen schweren Verlauf, verglichen mit nichtschwangeren Frauen im reproduktiven Alter. So werden Schwangere 3-mal häufiger auf einer

Tab. 1 Anzahl zusätzlicher Fälle mit Krankenhausaufnahme oder schwerem COVID-19-Verlauf^a und Prävention durch Impfung^b. (Mod. nach [3])

	Krankenhausaufnahme		Schwerer COVID-19-Verlauf	
	Zusätzliche Fälle ohne Boosterimpfung (pro 100.000)	NNB ^b zur Prävention von 1 Fall	Zusätzliche Fälle ohne Boosterimpfung (pro 100.000)	NNB ^b zur Prävention von 1 Fall
<i>Nach Lebensalter (Jahre)</i>				
16–39	4,9	20.408	2,5	40.000
40–49	96,7	1034	54,4	1838
<i>Nach Komorbidität</i>				
Ohne Komorbidität	11,9	8403	3,1	32.258
Mit 1–2 Komorbiditäten	101,9	981	78,8	1269

COVID-19 „coronavirus disease 2019“; NNB „number needed to boost“
^aNach Lebensalter oder Vorliegen von Komorbiditäten
^bNNB mit COVID-19-Impfstoff 5 Monate nach der Zweitimpfung

Intensivstation (ITS) aufgenommen und invasiv beatmet, sie erhalten 2,4-mal häufiger eine extrakorporale Membranoxygenierung und haben ein 1,7fach erhöhtes Sterberisiko [12]. Der schwere Verlauf ist mit Komorbiditäten wie z. B. kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas und Diabetes mellitus assoziiert, auch Frauen mit GDM müssen 3-mal häufiger als solche ohne Schwangerschaftsdiabetes auf der Intensivstation aufgenommen werden. Die vertikale Transmission, z. B. die Übertragung des Virus von der Mutter auf das ungeborene Kind, ist dagegen sehr selten.

» Eine Schwangerschaft ist ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf

Seit Zulassung des ersten mRNA-Impfstoffs (mRNA: Messenger-Ribonukleinsäure) für Schwangere im Dezember 2020 stellte sich die Frage nach dessen Effektivität. Ein erster Meilenstein war die israelische Studie mit 10.861 geimpften Schwangeren, denen eine gleiche Anzahl ungeimpfter Schwangerer als entsprechend angepasste („matched“) Kontrollen gegenübergestellt wurde [4]. Von Tag 7 bis Tag 56 nach der zweiten mRNA-Impfstoffdosis blieben 96% der Frauen frei von jeder Infektion, 97% frei von einer symptomatischen Infektion, und 89% der Frauen mussten nicht hospitalisiert werden. Etwa 11 Wochen nach der 2. Impfung konnte die Rate symptomatischer Infektionen um 53% (67 vs. 144) reduziert werden. Inzwischen liegen

zusätzlich israelische Daten zur Effektivität einer Boosterimpfung 5 Monate nach der Zweitimpfung vor [1]. In diese Studie wurden auch 12.000 schwangere Frauen eingeschlossen. Verglichen wurde der Effekt einer Zweifachimpfung mit dem einer Zweifachimpfung und zusätzlicher Boosterimpfung. Die Boosterimpfung reduzierte die Anzahl der Krankenhausaufnahmen (29 vs. 231), eines schweren Verlaufs (17 vs. 157) und des COVID-19-assoziierten Todes (7 vs. 44). Aus diesen Ergebnissen berechnete eine türkisch-englische Arbeitsgruppe die Quote der Impfdurchbrüche ohne Booster und gab eine „number needed to boost (NNB)“ an, je nach Lebensalter und dem Vorliegen von Komorbiditäten ([13]; ■ Tab. 1). Diese Daten zeigen, dass Krankenhausaufnahmen und schwere Infektionen nur dann substanzial reduziert werden können, wenn sehr viele Schwangere (und große Teile der Bevölkerung) geimpft sind. Nur für Frauen mit Komorbiditäten, wie z. B. mit Diabetes mellitus oder Adipositas, ist der zusätzliche Boostereffekt klinisch eindeutig relevant.

Typ-1- und Typ-2-Diabetes

In einem großen nationalen Audit von 172 Kliniken in England, Wales und der „Isle of Man“ wurde nachgewiesen, dass die Verbesserung des Ausgangs der Schwangerschaft in prä- und perikonzeptionellen Beratungen und Interventionen zu suchen ist und nicht ausschließlich durch elaborierte Techniken, wie Insulinpumpen, „continuous glucose monitoring“ (CGM),

„automated insulin delivery“ (AID) und „loops“, erreicht werden kann [15]. Die Untersuchung lief über 5 Jahre und umfasste 15.290 Schwangere, je zur Hälfte mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes. Dabei erreichten Frauen mit Typ-1-Diabetes den HbA_{1c}-Zielwert (HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin) < 6,5% im 1. Trimester nur in 15,9%, Frauen mit Typ-2-Diabetes nur in 36,5% der Fälle. Im 3. Trimester lagen die Ergebnisse ebenfalls nur bei 41,7 und 73,7%. Außerdem lag bei Frauen mit Typ-1-Diabetes in rund 23% der Fälle eine Adipositas vor, was in einer weiteren englischen Querschnittsstudie bestätigt wurde [6]. Darüber hinaus nahmen die Patientinnen nicht selten Bluthochdruckmittel und Lipidsenker ein, die für die Schwangerschaft getauscht bzw. abgesetzt werden müssten. Als besonders nachteilig ist die geringe Einnahme von Folsäure zur Prävention von Neuralrohrdefekten einzustufen (Typ-1 Diabetes: 44,1%, Typ-2 Diabetes: 22,2%). Zusammengefasst führten diese Defizite zur einer erhöhten perinatalen Mortalität von 1,7 und 2,4%, was 3- bis 5fach höher als in der Hintergrundpopulation ist. Die Konsequenzen sind eindeutig: Frauen mit bekanntem Diabetes sollten bereits bei Kinderwunsch durch spezialisierte Zentren betreut werden. *Die Ziele bei ihrer Betreuung sind:*

- Perikonzeptioneller HbA_{1c} < 6,5%
- Schulung für adäquate Ernährungsweise
- Folsäuresupplementierung 800 µg/Tag, mindestens 4 Wochen vor der Konzeption
- Niedrig dosiertes ASS zur Präeklampsieprävention, Beginn mit 11–14 SSW
- Gewichtsreduktion präkonzeptionell und Vermeidung exzessiver Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
- Enge interdisziplinäre Betreuung durch Diabetologie, Geburtsmedizin und Neonatologie

Gestationsdiabetes mellitus (GDM)

Im Jahr 2010 publizierten die „International Association of Pregnancy Study Groups“ (IADPSG) die Grenzwerte für die GDM-Diagnostik auf Basis der HAPO-Daten (HAPO: „hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes“). Zur Diagnostik kam ein 75-g-oGTT (oraler Glukosetoleranz-

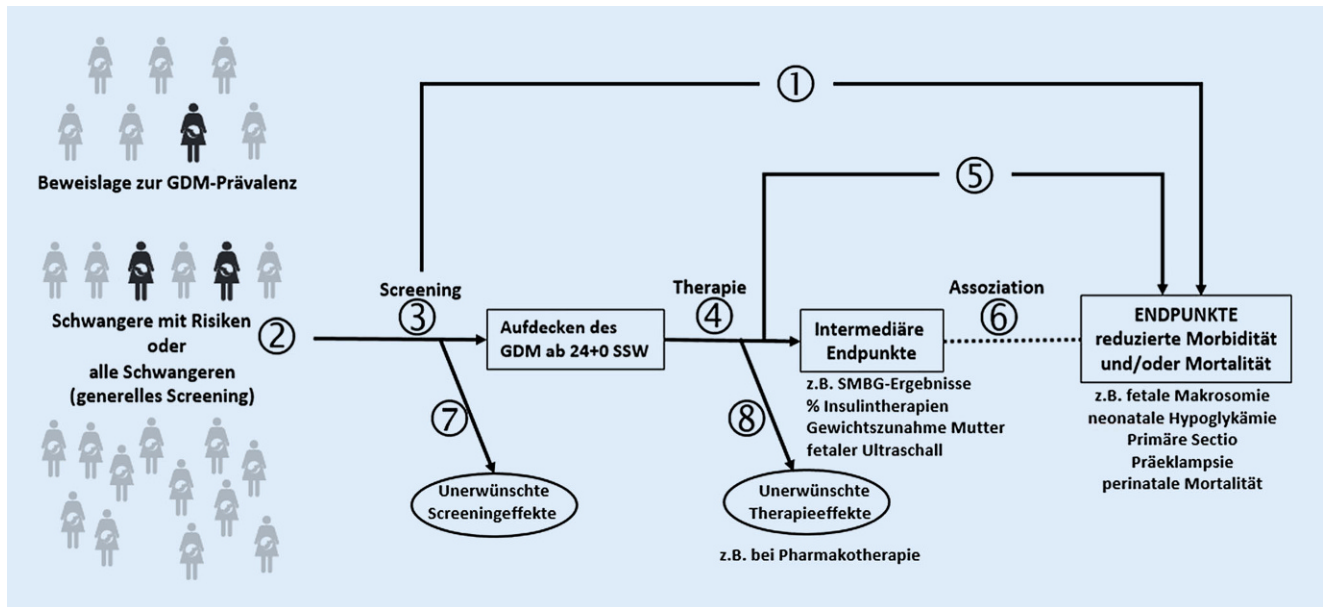


Abb. 3 ▲ Forschungsrahmen beim GDM (Gestationsdiabetes mellitus) und Forschungsfragen 1–8, die im Einzelnen bearbeitet werden können. Frage 1 bezieht sich auf Screeningeffekte, die in den RCT (randomisierte kontrollierte Studie) ScreenR2GDM und GDM2 untersucht wurden, SMBG „small for gestational age“, SSW Schwangerschaftswoche.

- ① Gibt es direkte Evidenz, dass GDM-Screening definitive Endpunkte der Schwangerschaft verbessert?
- ② Wie hoch ist die GDM-Prävalenz in der Zielgruppe der Schwangeren? Können Hochrisikogruppen zuverlässig identifiziert werden?
- ③ Sind genaue GDM-Screeningtests verfügbar?
- ④ Sind effektive Therapien des GDM verfügbar mit Vorteilen bei intermediären Endpunkten (Surrogaten), wenn der GDM bei asymptotischen Schwangeren durch Screening entdeckt wird?
- ⑤ Verbessert die GDM-Therapie die Endpunkte, insbesondere mit Einsatz von Pharmakotherapien?
- ⑥ Wie stark ist die Assoziation der intermediären Endpunkte mit den definitiven Endpunkten?
- ⑦ Welches sind unerwünschte Nebenwirkungen der GDM-Screening-Tests?
- ⑧ Welches sind unerwünschte Nebenwirkungen der GDM-Therapie? (Mod. nach [18]; adaptierte Teilabbildungen „mother and child vector symbol on the white background“; mit freundl. Genehmigung © raufaliyev/Getty Images/iStock 8 [2022], „all rights reserved“)

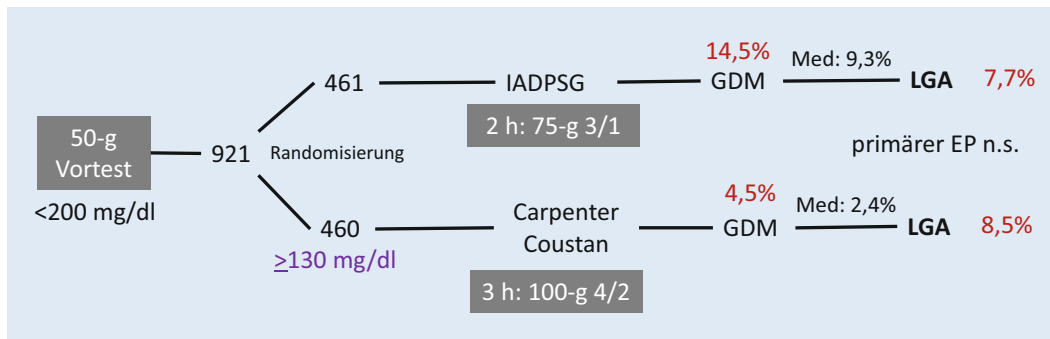


Abb. 4 ◀ Design, Ablauf und Ausgang der GDM2-Studie; EP Endpunkt, GDM Gestationsdiabetes mellitus, IADPSG „International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups“, LGA „large for gestational age“, Med antihyperglykämische Medikation, n. s. statistisch nicht signifikant. (Nach [5])

ranztest mit 75 g) über 2 h zum Einsatz. Hierbei wurde die 1,75fache „odds ratio“ (OR) für klinisch relevante Endpunkte auf Basis der Mittelwerte in der HAPO-Studie im Rahmen eines einzeitigen Vorgehens festgelegt. In Ländern, die diese Kriterien übernahmen, kam es zu einem z.T. erheblichen Anstieg der GDM-Prävalenz mit entsprechenden Herausforderungen bei den Betreuerressourcen und ohne

Klarheit darüber, welche Vorteile dieses Vorgehen für Mütter und Kinder bietet. In Deutschland nahm der G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) im Jahr 2012 das generelle Screening in die Mutterschaftsrichtlinien auf, allerdings mit einem vorgeschalteten 50-g-Vortest (nicht nüchtern). Die Entscheidung der werdenden Mütter für das Screening beruht dabei auf einer informierten Entscheidung. Nach

der oben bereits erwähnten Analyse des Robert Koch-Instituts nahmen im Jahr 2018 rund 90% der Schwangeren an einem Screening teil, die Mehrzahl der Frauen hatte mit 65% einen negativen Vortest, 18,2% absolvierten beide Tests [20].

Tab. 2 Therapieeffekt bei intensiver Betreuung des Gestationsdiabetes^a. (Aus [18])

Endpunkt	ARR (%)	NNT
Primäre Sectio	-5,3	19
Schulterdystokie	-1,3	77
Makrosomie	-8,9	11
LGA	-8,4	12
Geburtsverletzungen	-0,2	500
Transfer auf neonatale ITS	-2,0	50

ARR absolute Risikoreduktion, ITS Intensivstation, LGA „large for gestational age“, NNT „number needed to treat“ zur Verhinderung eines Endpunkts

^aBerechnet aus 8 RCT (randomisierte kontrollierte Studie) und einer nichtrandomisierten Studie

Randomisierte Screeningstudien

Im Jahr 2021 wurden 2 randomisierte Meilensteinstudien zur Frage der direkten Evidenz von Screeningverfahren auf klinisch relevante Endpunkte veröffentlicht. Den hierbei zugrunde gelegten Forschungsrahmen zeigt **Abb. 3**. In einer großen randomisierten Studie (ScreenR2GDM) durch die Forschungsabteilung von Kaiser Permanente wurden 23.792 schwangere Frauen entweder einzeitig mit den auch in Deutschland üblichen IADPSG-Kriterien (75 g Glukose, 2 h, 3 Werte, 1 erhöht für die GDM-Diagnose) gescreent oder sie absolvierten ein zweizeitiges Vorgehen: Dabei wurde zunächst (nicht nüchtern) ein 50-g-Vortest durchgeführt [8], fiel dieser aus, erfolgte ein oGTT mit 100 g Glukose über 3 h mit 4 Werten. Dies betraf ca. 20 % der Frauen. Die Diagnosekriterien im letzteren Fall entsprachen den Carpenter-Coustan-Kriterien (95/180/155/140 mg/dl, entsprechend 5,3/10,0/8,6/7,8 mmol/l), also 4 Werte über 3 h, und zur GDM-Diagnose mussten mindestens 2 Werte erhöht sein. Beim einzeitigen Vorgehen fand sich bei der GDM-Diagnose als primärer Endpunkt eine deutlich erhöhte Prävalenz mit 16,5 % vs. 8,5 % (RR: 1,93; 95 %-KI: 1,76, 2,12). Weitere primäre Endpunkte, wie die LGA-Prävalenz (LGA: „large for gestational age“), der kombinierte perinatale Endpunkt, Hochdruckkomplikationen und die primäre Sectio zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen wurde aber etwa gleich häufig,

nämlich in mehr als 40 % der Fälle, mit Insulin therapiert. Damit führt das einzeitige Vorgehen zu einer Überdiagnostik und pharmakologischen Übertherapie ohne Vorteile für Mütter und Kinder.

Die zweite randomisierte Studie GDM2 („comparison of two screening strategies for gestational diabetes“) wurde an der Universitätsfrauenklinik von Pittsburgh/PA (PA: Pennsylvania, USA) mit 961 Schwangeren durchgeführt [5]. Alle Frauen absolvierten den 50-g-Vortest und wurden dann in 2 Gruppen mit den oben beschriebenen Diagnosekriterien randomisiert. In der IADPSG-Gruppe wurde das Ergebnis des Vortests ignoriert, und in der Carpenter-Coustan-Gruppe absolvierten alle Frauen den 100-g-oGTT, wobei der GDM nur dann als bestätigt galt, wenn im Vortest mindestens 130 mg/dl (7,2 mmol/l) gemessen wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz von LGA (**Abb. 4**). Auch in dieser Studie lag die GDM-Prävalenz in der einzeitigen IADPSG-Gruppe mit 14,5 % vs. 4,5 % deutlich höher, genauso wie die Pharmakotherapie mit 9,3 % vs. 2,4 %, ohne dass die LGA-Prävalenz (7,7 % vs. 8,5 %) einen statistisch signifikanten Unterschied bot: RR: 0,90; 95 %-KI: 0,53–1,52.

» Das zweizeitige Vorgehen ist nach vorliegender Ia-Evidenz weiterhin gültiger Referenzstandard

Beide Studien gingen bereits in einen systematischen Review mit Metaanalyse ein [18]. Aus 5 RCT ($n=25.772$) konnte abgeleitet werden, dass einzeitiges Screenen nach den IADPSG-Kriterien vs. zweizeitiges Screenen nach den Carpenter-Coustan-Kriterien zu einem statistisch signifikanten, 2,3fachen Anstieg der GDM-Prävalenz führte (11,5 % vs. 4,9 %), ohne Verbesserung der Ergebnisdaten für Mütter oder Neugeborene. Damit ist das zweizeitige Vorgehen nach der vorliegenden Ia-Evidenz der weiterhin gültige Referenzstandard. Hiermit werden Frauen identifiziert, die von einer intensiven Betreuung profitieren, ohne Risiko für unnötige Überdiagnostik und Übertherapie, insbesondere durch Insulin. Darüber hinaus wurde in dieser Metaanalyse auf der Basis von 8 RCT ($n=3982$) der Therapieeffekt durch statistisch signifikante Reduktionen klinisch relevanter Endpunk-

te nachgewiesen (**Tab. 2**). Die Therapie ist besonders effektiv zur Verminderung der Häufigkeit makrosomer Neugeborener. Kein Effekt konnte für die Endpunkte Präeklampsie und Frühgeburt nachgewiesen werden.

HAPO („hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes“) in der Praxis

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus der Provinz Alberta/Kanada mit 97.032 Einzelkindschwangerschaften der Jahrgänge 2008–2018 wurde die Assoziation von ansteigenden Blutglukosewerten im 75-g-oGTT mit der LGA-Rate der Neugeborenen analysiert und mit den Glukosekategorien der HAPO-Studie verglichen [14]. In Kanada wird für die GDM-Diagnose nach einem positiven 50-g-Vortest die 2,0fache OR der HAPO-Mittelwerte verwendet: 95/190/162 mg/dl entsprechend 5,3/10,6/9,0 mmol/l. Frauen, die diese Grenzen erreichen, erhalten also eine Therapie. Das Ergebnis war überraschend: In den Glukosekategorien zeigten sich keine Unterschiede zwischen den HAPO-Ergebnissen und den kanadischen Befunden; so konnte zwar bei isolierter Betrachtung der Therapie bei erhöhten 1- und 2-h-Werten die LGA-Rate um 20 % abgesenkt werden (aOR: 0,81; 95 %-KI: 0,77; 0,86), jedoch verdoppelte sie sich bei isoliert erhöhter Nüchternblutglukosekonzentration ohne nachweisbare Verbesserung der Schwangerschaftsergebnisse (RR: 1,97; 95 %-KI: 1,72; 2,04). Vergleichbare Befunde ergaben sich, wenn neben der Nüchternkonzentration ein oder beide Werte 1 und 2 h nach Glukosebelastung erhöht waren. Ein erhöhter Nüchternwert im oGTT war also ein stärkerer Prädiktor für die LGA-Rate. Damit sollten auch die übliche Pharmakotherapie bei Nüchternhyperglykämie mit einem Basisinsulin für die Nacht auf den Prüfstand gestellt und andere Optionen evaluiert werden.

Während der Schwangerschaft gegenüber Metformin exponierte Kinder

Am 28.02.2022 gab eine der Herstellerfirmen von Metformin in einer Pressemitteilung bekannt, dass die von ihr vertriebenen Metforminpräparate mit sofortiger

und verzögerter Freisetzung „für die unbedenkliche Anwendung von der Empfängnis bis zur Geburt“ für schwangere Frauen zugelassen wurden [10]. Grundlage für diese Entscheidung ist die registerbasierte, finnische CLUE-Studie [2]. Dabei wurden in der Zeit von 2004–2016 insgesamt 10.129 Einzelschwangerschaften eingeschlossen. Es sollten unerwünschte Kurz- und Langzeitfolgen bei den Kindern evaluiert werden. Die mütterlichen Diagnosen waren Typ-2-Diabetes, GDM und polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS). Ausgewertet wurden 3067 Fälle mit einer Therapie nur mit Metformin, mediane Nachbeobachtung 3,5 Jahre, 5273 Fälle mit Insulin allein, mediane Nachbeobachtung 2,4 Jahre, und 889 Fälle mit einer Kombinationsbehandlung mit Metformin und Insulin, mediane Nachbeobachtung 5,5 Jahre.

Primäre Endpunkte waren beim Kind Adipositas, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Diabetes, Hochdruck, PCOS und die motorisch-soziale Entwicklung. Unter Einsatz aufwendiger Statistik zeigte Metformin weder allein noch in Kombination mit Insulin ein erhöhtes Risiko bei den so benannten Langzeitergebnissen. Ebenso waren das Fehlbildungsrisiko und auch die perinatale Mortalität bei Metforminexposition nicht erhöht; auffällig war dagegen ein statistisch signifikant gesteigertes Risiko für eine SGA-Geburt (SGA: „small for gestational age“): OR: 1,65; 95 %-KI: 1,16; 2,34.

» Das Kapitel Metformin und Schwangerschaft ist bei weitem nicht so unbedenklich wie dargestellt

Die Erstautorin und 3 weitere Autoren der Studie sind Angestellte der Herstellerfirma, was einen ungewöhnlichen und noch nicht endgültig bewertbaren Vorgang darstellt. Der Hersteller vertritt nun offensiv die Auffassung, Metformin sei für Frauen mit GDM primär einsetzbar und auch für bei Typ-2-Diabetes bedenkenlos in der Schwangerschaft weiter verabreichbar. Hier wird sich die zuständige Leitliniengruppe der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) möglichst schnell positionieren müssen. Metformin ist plazentagängig, und der Fetus wird mitbehandelt, nicht zu vergessen die erforderliche Aufklärung

über unerwünschte Wirkungen: Laut Fachinformation (Stand Februar 2022) werden in mindestens 10 % der Fälle Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust angegeben [9]. Metformin geht auch in die Muttermilch über. Das Kapitel Metformin und Schwangerschaft ist damit längst nicht abgeschlossen und bei weitem nicht so unbedenklich wie dargestellt. Eine Arbeitsgruppe aus Singapur wies kürzlich mit Experimenten an humanen embryonalen Stammzellen nach, dass Metformin ungünstige Auswirkungen auf die Entwicklung pankreatischer Betazellen hat [16]. Es führte zu einer Herunterregulierung („down regulation“) von Pankreasgenen, zur Dysfunktion der mitochondrialen Atmung und zur Störung der Insulinsekretion. Die Autoren forderten dazu auf, die Nutzen-Risiko-Bewertung von Metformin für die perikonzeptionelle Periode und die Schwangerschaft zu aktualisieren, und warnten vor hohen Metformindosierungen in der Schwangerschaft. Sollte Metformin in Einzelfällen dennoch gut begründet zum Einsatz kommen, hätte die Zulassung den Vorteil, dass die Frauen das Medikament nicht mehr selbst bezahlen müssen.

Fazit für die Praxis

- Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist mit einem Anteil von 80 % die häufigste Form der Hyperglykämie in der Schwangerschaft.
- Europa ist als GDM-Niedrigrisikogebiet einzustufen, während sich in Südostasien und im mittleren Osten/Nordafrika die höchsten Prävalenzen finden.
- Da Stillen bei allen Frauen das Risiko für Typ-2-Diabetes reduziert, ist eine professionelle Stillbegleitung unverzichtbar.
- In Deutschland sollte allen Schwangeren mit Typ-1- und -2-Diabetes Azetylsalicylsäure zur Präeklampsieprävention angeboten werden.
- Eine Schwangerschaft ist ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (COVID-19: „coronavirus disease 2019“), daher wird eine Impfung empfohlen.
- Frauen mit bekanntem Diabetes sollten bereits bei Kinderwunsch durch spezialisierte Zentren betreut werden.
- Das zweizeitige Vorgehen ist weiterhin gültiger Referenzstandard des GDM-Screenings.
- Das Kapitel Metformin und Schwangerschaft ist bei weitem nicht so unbedenklich wie dargestellt.

Korrespondenzadresse



Dr.med. Helmut Kleinwechter

Diabetes-Schwerpunktpraxis und Schulungszentrum, c/o diabetologikum kiel
Alter Markt 11, 24103 Kiel, Deutschland
hkleinwechter@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Kleinwechter gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Barada N, Dagan N, Cohen C et al (2021) Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 398:2093–2099
2. Brand K, Saareleinen L, Sonajalg J et al (2022) Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diab Res Care*. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002363>
3. Chivese T, Hoegfeldt C, Werfalli M et al (2021) IDF Diabetes Atlas: the prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy—a systematic review and meta-analysis of studies published during 2010–2020. *Diabetes Res Clin Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109049>
4. Dagan N, Barada N, Biron-Shental T et al (2021) Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>
5. Davis E, Abebe K, Simhan H et al (2021) Perinatal outcomes of two screening strategies for gestational diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 138:6–15
6. Gaudio M, Dozio N, Feher M et al (2021) Trends in factors affecting pregnancy outcomes among women with type 1 or type 2 diabetes of childbearing age (2004–2017). *Front Endocrinol*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596633>
7. Henderson J, Vesco K, Senger C et al (2021) Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality. Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 326:1192–1206

8. Hillier T, Pedula K, Ogasawara K et al (2021) A pragmatic randomized clinical trial of gestational diabetes screening. *N Engl J Med* 384:895–904
9. <https://www.google.com/search?channel=nrow5&client=firefox-b-d&q=Fachinformation+Glucophage>. Zugegriffen: 24. März 2022
10. <https://www.merckgroup.com/de/news/glucophage-oral-diabetes-treatment-28-02-2022.html>. Zugegriffen: 14. März 2022
11. International Diabetes Federation IDF atlas 2021, 10th edition. www.diabetesatlas.org. Zugegriffen: 10.03.2022
12. Jamieson D, Rasmussen S (2021) An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>
13. Kalafat E, Magee L, von Dadelszen P (2022) COVID-19 booster doses in pregnancy and global vaccine equity. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)001166-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)001166-0)
14. Kaul P, Savu S, Yeung R et al (2022) Association between maternal glucose and large for gestational age outcomes: real-world evidence to support hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) study findings. *Diabet Med*. <https://doi.org/10.1111/DME.14786>
15. Murphy H, Howgate C, O’Keefe J et al (2021) Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30406-X)
16. Nguyen L, Lim L, Ding S et al (2021) Metformin perturbs pancreatic differentiation from human embryonic stem cells. *Diabetes* 70:1689–1702
17. Pinho-Gomes A, Morelli G, Jones A et al (2021) Association of lactation with maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab*. <https://doi.org/10.1111/dom.14417>
18. Pillay J, Donovan L, Guitard S et al (2021) Screening for gestational diabetes. Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 326:539–562
19. Ray J, Abdulaziz K, Berger H et al (2022) Aspirin use for preeclampsia prevention among women with prepregnancy diabetes, obesity, and hypertension. *JAMA* 327:388–390
20. Reitzle L, Schmidt C, Heidemann C et al (2021) Gestationsdiabetes in Deutschland: Zeitliche Entwicklung von Screeningquote und Prävalenz. *J Health Monit*. <https://doi.org/10.25646/8324>
21. Täufer Cederlöf E, Lundgren M, Lindahl B et al (2022) Pregnancy complications and risk of cardiovascular disease later in life: a nationwide cohort study. *J Am Heart Assoc*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023079>
22. IDF Diabetes Atlas Committee Hyperglycemia in Pregnancy Special Interest Group, Wang H, Ninghua L, Chivese T et al (2021) IDF diabetes atlas: global and regional estimate of gestational diabetes mellitus prevalence for 2019–2021 by international association of diabetes in pregnancy study group’s criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
23. Wheeler S, Mayers S, Swamy G et al (2022) Estimated prevalence of risk factors for preeclampsia among individuals giving birth in the US in 2019. *JAMA Netw Open*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.42343>

Diabetes and pregnancy—2022 update

With a share of 80%, gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common form of hyperglycemia in pregnancy. Breastfeeding reduces the risk of type 2 diabetes; the longer the duration of breastfeeding, the greater the effect. Women who have had a premature birth or a stillbirth are at increased risk of dying prematurely themselves. The potential of pre-eclampsia prevention with low-dose acetylsalicylic acid in women with diabetes mellitus is far from being adequately used. Pregnant women reduce their risk of a severe course of the disease by being vaccinated against coronavirus disease 2019 (COVID-19). The still high rate of perinatal mortality in pregnancies with type 1 and type 2 diabetes may primarily be reduced by improving basic factors in preconceptional care. Two-stage screening for GDM reduces GDM prevalence and medicalization compared to one-stage screening without harm to mothers and their newborns. The approval of metformin for pregnant women since February 2022 does not mean that metformin is recommended as the primary pharmacotherapy for pregnant women.

Keywords

Reproduction · Acetylsalicylic acid · Screening · COVID-19 · Metformin