

## Geburtshilfe

## Typ-1-Diabetes und Gravidität: HbA1c „fast optimal“ reicht nicht aus

Eine nahezu optimale Kontrolle des mütterlichen Blutglukose-Stoffwechsels ist in der Schwangerschaft nicht genug: Auch bei HbA1c-Werten von 7% und knapp darunter sind Komplikationen wie Präeklampsie (12,7%), Frühgeburtlichkeit (32,2%), Kaiserschnitt (44,3%), Malformationen (8,8%) und Makrosomie (45,1%) deutlich erhöht.

Das ist das Ergebnis einer prospektiven Kohorten-Studie von I. M. Evers et al. in den Niederlanden, an der alle 118 Kliniken des Landes teilgenommen haben (**BMJ 2004; 328: 915–918**). Es steht im Gegensatz zu der „gängigen“ Auffassung, wonach Schwangerschaften bei Frauen mit Typ-1-Diabetes inzwischen ebenso gut verlaufen wie Graviditäten bei Nicht-Diabetikerinnen. Die Autoren führen diesen Unterschied auf die Tatsache zurück, dass die niederländischen Daten nicht retrospektiv, sondern prospektiv erhoben wurden.

Von den insgesamt 323 Schwangerschaften bei Typ-1-Diabetikerinnen, die von April 1999 bis April 2000 erfasst wurden, war mit 84% ein hoher Anteil geplant. Bei drei Viertel der Graviden war die Stoffwechselkontrolle im ersten Trimenon gut (HbA1c 7% oder niedriger), 70% erhielten eine Folsäure-Substitution. 314 Schwangerschaften liefen über die 24. Woche hinaus fort, dabei kamen 324 Kinder zur Welt.

Die mütterlichen und kindlichen Komplikationen waren jedoch erheblich höher als in der Normalbevölkerung, betonen die Autoren: Die neonatale Morbidität – Fälle mit mindestens einer Komplikation – lag mit 80,2% extrem hoch, die Rate kongenitaler Major-Fehlbildungen in geplanten Schwangerschaften deutlich

niedriger als in ungeplanten (4,2 versus 12,2%).

Bei den Müttern war das Risiko für eine Präeklampsie zwölfmal höher als in der Kontrollgruppe, ebenfalls vierfach erhöht war das Risiko für Frühgeburtlichkeit und Schnittentbindung. Zwei Schwangere verstarben (0,6%) – eine während der Entbindung aufgrund einer Fruchtwasser-Embolie, die zweite in der 17. SSW durch eine schwere Hypoglykämie.

Bei den Kindern traten kongenitale Fehlbildungen dreimal häufiger auf als bei den Kontrollen; dabei lag die Rate insgesamt in denjenigen Schwangerschaften höher, bei denen im ersten Trimenon ein nicht-optimaler HbA1c (>7%) dokumentiert worden war (12,9 versus 6,3% bei HbA1c = 7%). Über die Hälfte der geborenen Kinder (170 von 324, 52,5%) wiesen eine Makrosomie auf, 28,4% eine ausgeprägte Form. Die HbA1c-Werte der entsprechenden Mütter hatten im ersten, zweiten und dritten Trimenon sowie über den gesamten Schwangerschaftsverlauf etwas – aber eben signifikant – höher gelegen. Bei diesen Kindern waren Schulterdystokien und neonatale Hypoglykämien signifikant häufiger 27,4 versus 4,7 bzw. 75,4 versus 54,5%).

## Fazit

Die Ergebnisse zeigen nach Auffassung der Autoren, dass die Empfehlung der American Diabetes Association nicht streng genug formuliert ist. Mit einer Abweichung des HbA1c um 1% nach oben – also maximal 7% – ist die Fehlbildungs- und Makrosomierate nicht in den Normbereich abzusenken. „Eine fast optimale Kontrolle des Bluzuckers ist eben nicht genug“, schließen die Autoren.

Renate Leinmüller, Wiesbaden

## Kommentar zur Studie

Der Artikel von Evers et al. zeigt eindrucklich, dass selbst in vorbildlichen Gesundheitssystemen, wie in den Niederlanden, mit Zugang für alle Bevölkerungsschichten, die Schwangerschaft einer Frau mit Typ-1-Diabetes noch immer mit hohen Risiken für Mutter und Kind verbunden ist. Beeindruckend ist die hohe Rate von geplanten Schwangerschaften von über 80%, das können wir uns in Deutschland nur wünschen. Schätzungsweise tritt bei uns nur jede 4. Schwangerschaft geplant nach präkonzeptioneller Betreuung ein. Nachdenklich macht, dass die Rate an kongenitalen Fehlbildungen trotzdem in der niederländischen Population weit über der der Durchschnittsbevölkerung lag: 8,8 vs 2,6%, obwohl 75% der Frauen ein HbA1c < 7% im 1. Trimenon hatten. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass im Gegensatz zum Statement der American Diabetesassociation, eine Stoffwechseleinstellung mit einem HbA1c < 7,0% (= 1% über dem Normalwert) nicht ausreichend ist, um sowohl Fehlbildungsrate als auch andere diabetesassoziierte Morbiditäten der Normalbevölkerung anzupassen.

Betrachtet man jedoch die Fehlbildungsrate differenzierter nach HbA1c im 1. Trimenon, sieht man auch bei den niederländischen Daten, dass das Fehlbildungsrisiko ab 7,0% deutlich ansteigt: 6,3% bei HbA1c von 4–6,0%, 6,4% bei 6,0–7,0% und 12,9% bei > 7,0%. Leider wird nicht in mi-

nor und major Fehlbildungen unterschieden. Die Angabe von 2,7% major Fehlbildungen bei HbA1c < 7,0% liegt meines Wissens nur wenig über der Durchschnittsbevölkerung. Eine Metaanalyse von Ryan ergab einen HbA1c-Wert von 6,5% als Grenzwert für ein erhöhtes Risiko (1). Auf der sicheren Seite ist man sicherlich mit der Empfehlung eines HbA1c im oberen Normbereich in der ersten (5,4–6,0) und im unteren Normbereich in der zweiten Schwangerschaftshälfte (4,8–6,0) (1). Bei allem Bemühen um eine gute Einstellung, darf jedoch das mütterlich Hypoglykämierisiko nicht außer acht gelassen werden (41% schwere Hypoglykämien bei Evers et al). Die häufigste Ursache von mütterlichen Todesfällen bei schwangeren Diabetikerinnen ist die schwere, nicht rechtzeitig behandelte Hypoglykämie.

Aber nicht nur die Fehlbildungen auch die Rate an Präeklampsie (12%), Frühgeburten (32%), Kaiserschnitten (44,3%) und Makrosomie (45%) wurden als Argument für eine strenge Stoffwechseleinstellung angeführt. Das reduziert fälschlich die Probleme von schwangeren Diabetikerinnen auf den Blutzucker. Ich halte es für unrealistisch bei einem Kollektiv, wie Diabetikerinnen mit z.T. ausgeprägter Komorbidität wie kardiovaskulären diabetischen Spätfolgen, Nephropathie oder Retinopathie, ein identisches Outcome erreichen zu wollen wie bei gesunden Schwangeren. Die Kaiserschnitttrate und die Zahl der Einleitungen in frühen Schwangerschaftswochen wird, wie bei



**Neben einem optimal eingestellten HbA1c sind individuelle Therapie- und Überwachungsmaßnahmen der Mütter erforderlich** (Bild: Archiv).

allen anderen Hochrisikoschwangeren, schon allein durch unser Bemühen einer Notsituation zuvorzukommen, bestimmt sein. Eine Verbesserung des Outcomes lässt sich sicherlich durch eine Betreuung der Schwangeren in multidisziplinär ausgerichteten Zentren mit konsequenter Behandlung von Hypertonus oder Infektionen erreichen, eine Bedingung, die bei 118 eingeschlossenen Kliniken in der niederländischen Studie wohl kaum erfüllt war.

Wie wir aus Studien mit Gestationsdiabetikerinnen wissen, lässt sich die Makrosomierate eher positiv beeinflussen, indem intensiviertere Therapie konzentriert wird auf Feten mit Tendenz zum makrosomen Wachstum, statt bei allen Schwangeren eine sehr strenge Einstellung zu fordern. Zu niedrige maternale Blutzuckerwerte können im Einzelfall auch zu wachstumsretardierten Kindern führen (3,4).

Die hohe neonatale Morbidität, vornehmlich durch Hypoglykämie, wird als weiteres Argument für eine strengere

Stoffwechseleinstellung angeführt. Wie die Autoren richtig bemerken, ist nicht abschließend geklärt, bei welchem Blutzuckerwert mit einer zerebralen Schädigung zu rechnen ist. Jedoch verwundert es nicht, dass 64% der Kinder als hypoglykämisch eingestuft wurden, wenn ein Grenzwert von (46,8 mg/dl (2,6 mmol/l statt wie üblich 35–40 mg/dl zu Grunde gelegt wurde. Aber auch hier gilt, dass eine konsequente Frühfütterung und Betreuung durch geschultes Personal bei gefährdeten Kindern häufig eine Hypoglykämie verhindern kann.

Summa summarum, die Optimierung der Betreuung von Schwangeren mit Diabetes bedarf sicherlich weltweit mehr Aufmerksamkeit, dazu stellt der Artikel einen wichtigen Beitrag dar. Der Schluss „eine fast optimale Kontrolle des Blutzuckers ist eben nicht genug“ mit der implizierten Erwartung „mit einer strengeren Einstellung wird alles gut“ ist meines Erachtens jedoch zu einseitig und unterbewertet wichtige Aspekte wie Zentralisierung und Qualität der Versorgung und gezielter Einsatz von intensivierter Therapie.

#### Literatur

1. Ryan E, Mereu L. Diabetes management during pregnancy. In: Gerstein H, Haynes R, eds. Evidence-based Diabetes Care. London: BC Decker, 2001 (vol 1).
2. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Mäder U. Der große Schwangerschafts-Ratgeber für Diabetikerinnen. Stuttgart: Thieme Verlag, 2004.
3. Jovanovic L. Never say never in medicine. Diabetes Care 2004; 27: 610–612.
4. Schaefer-Graf U, Kjos S, Fauzan O, et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. Diabetes Care 2004;27:297–302.

PD Dr. Ute Schäfer-Graf, Berlin