



S2e-Leitlinie

Diabetes in der Schwangerschaft

3. Auflage

AWMF-Registernummer: 057-023

Impressum

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Präsidentin DDG: Prof. Dr. med. Monika Kellerer (2019–2021)

Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe:

- Prof. Dr. Michael Hummel (Koordinator), Rosenheim
- PD Dr. Martin Füchtenbusch (Koordinator), München
- PD Dr. Wilgard Battefeld, Kempten
- Prof. Dr. Thomas Haak, Bad Mergentheim
- PD Dr. Andreas Lechner, München
- Dr. Christine Nagel-Reuper, Northeim
- Dr. Thorsten Siegmund, München

Vertreter weiterer Organisationen, die bei der Erstellung der Leitlinie mitgewirkt und die Empfehlungen abgestimmt haben sowie die Leitlinie inhaltlich kommentierten:

- Prof. Dr. Christoph Bührer (GNPI), Berlin
- Prof. Dr. Tanja Groten (DGGG und DDG), Jena
- Prof. Dr. Franz Kainer (DGPM), Nürnberg
- Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer (ÖGD), Wien, Österreich
- Prof. Dr. Thomas Meissner (DGKJ), Düsseldorf
- Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf (Koordination für die DGGG), Berlin

Methodische Bearbeitung (Literaturrecherche/Evidenzaufarbeitung/Methodenreport/Konsensuskonferenz/Moderation), Redaktion und Organisation:

- Dr. Susanne Blödt (AWMF), Berlin
- Dr. med. Vladimir Patchev, ExSciMed, Eichenau
- Redaktionelle Bearbeitung: Andrea Haring, Berlin

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie:

Alle Dokumente zur Leitlinie sind auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 057/023 verfügbar: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-023.html

Copyright © Deutsche Diabetes Gesellschaft, vertreten durch die jeweiligen Präsidenten

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Hintergrund und Methoden.....	5
Adressaten der Leitlinie	5
Ziele der Leitlinie	5
Grundlagen der Methodik	5
Quellen, systematische Recherchen	5
Empfehlungsgraduierung	6
Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenkonflikte.....	7
Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung	7
1 Epidemiologie.....	8
1.1 Prävalenz	8
1.2 Perinatale Morbidität und Mortalität	8
2 Präkonzeptionelle Betreuung.....	9
2.1.1 Hyperglykämie	9
2.1.2 Begleiterkrankungen	10
2.1.3 Autoimmunerkrankungen	11
3 Stoffwechselziele	15
3.1 Blutglukoseziele präkonzeptionell.....	15
3.2 Blutglukoseziele während der Schwangerschaft.....	15
4 Beratung bei Kinderwunsch.....	17
4.1 Abort und Fehlbildungsrisiko	17
4.2 Langzeitfolgen für die Nachkommen bei maternalem Diabetes während der Schwangerschaft.....	18
4.2.1 Risiko der Nachkommen, an Typ-1-Diabetes zu erkranken.....	18
4.2.2 Risiko der Nachkommen für metabolische Auffälligkeiten, Typ-2-Diabetes, Übergewicht oder Mortalität.....	19
4.2.3 Risiko der Nachkommen für kognitive Probleme, Verhaltensstörungen oder andere neurologische Auffälligkeiten.....	20
4.3 Folsäure- und Jodidsubstitution, Aspirin	20
5 Insulintherapie.....	23
5.1 Stoffwechselziele bei geplanter und während einer Schwangerschaft	23
5.2 Strategien der Insulintherapie	24
5.2.1 Insulinarten - Wirkeigenschaften	25
5.3 Wahl des Insulinpräparates	26
5.4 Überprüfung der Therapie im Schwangerschaftsverlauf	28
5.5 Peripartale Insulintherapie	29
5.6 Kontinuierliches Glukosemonitoring (rtCGM).....	30
5.7 Diabetologische Notfälle	30
5.7.1 Hypoglykämien	30
5.7.2 Ketoazidose	31

6	Komplikationen in der Schwangerschaft durch Diabetes-assoziierte Begleiterkrankungen.....	33
6.1	Arterielle Hypertonie, Gestationshypertonie, Präeklampsie/Eklampsie	33
6.1.1	Medikamentöse Blutdrucktherapie	33
6.2	Diabetische Retinopathie.....	36
6.2.1	Risikofaktoren für die Entwicklung/Progression einer diabetische Retinopathie.....	37
6.2.2	Diabetische Makulopathie	38
6.2.3	Entbindung und Verlauf postpartum	38
6.3	Diabetische Nephropathie	40
6.3.1	Pathophysiologie und Prävalenz	40
6.3.2	Einfluss der Nephropathie auf den Schwangerschaftsverlauf.....	41
6.3.3	Einfluss der Schwangerschaft auf den Verlauf der Nierenfunktion	42
6.4	Diabetische Neuropathie	43
6.5	Makroangiopathie	43
7	Untersuchungen zur fetalen Zustandsdiagnostik	45
7.1	Ultraschalluntersuchungen	45
7.2	Dopplersonographie	47
7.3	Kardiotokographie (CTG)	48
7.4	Wehenbelastungstest, Biophysikalisches Profil, Hormonbestimmungen, Fruchtwasserinsulin, Kindsbewegungen.....	49
8	Therapie bei präexistentem Typ-2-Diabetes bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft.....	50
8.1	Präkonzeptionelle Betreuung.....	50
8.2	Orale Antidiabetika	51
8.3	Lifestyle	53
9	Geburtshilfliches Management	55
9.1	Frühgeburtsbestrebungen	55
9.1.1	Risiko und Prophylaxe	55
9.1.2	Vorgehen bei vorzeitiger Wehentätigkeit	56
9.1.3	Lungenreifeinduktion.....	56
9.2	Präeklampsie Risiko und medikamentöse Prophylaxe.....	57
9.3	Management der Geburt	57
9.3.1	Wahl der Entbindungsklinik.....	57
9.3.2	Geburtseinleitung	58
9.3.3	Geburtsmodus	60
9.3.4	Stoffwechseleinstellung unter der Geburt.....	61
10	Management des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt	64
	Abkürzungsverzeichnis	66
	Tabellenverzeichnis	69
	Literatur	70

Hintergrund und Methoden

Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich an Ärzte mit dem Schwerpunkt Diabetes, Gynäkologen und Geburtshelfer, Kinder- und Jugendmediziner, Perinatalmediziner, Neonatologen und pädiatrische Intensivmediziner und dient zur Information für Diabetesberaterinnen und Patientinnen.

Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie hat zum Ziel, alle relevanten Bereiche der Schwangerschaftsbetreuung zu bearbeiten.

Grundlagen der Methodik

Quellen, systematische Recherchen

Es fand eine systematische Literaturrecherche statt. Die Bewertung der publizierten Literatur erfolgte gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen.

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen (nach [Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) 2009])

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Die methodische Güte einer Studie wird nicht nur von dem zugrundeliegenden Studiendesign bestimmt. Die aktuelle Evidenzklassifikation des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) erlaubt darüber hinaus eine weitergehende Beurteilung von Studien der Evidenzklasse 1 und 2 im Hinblick auf ihr Risiko, eine systematische Verzerrung zu beinhalten (Bias). Diese Klassifikation wurde deshalb parallel zu der oben genannten verwendet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Evidenzbewertung nach SIGN [Harbour 2001]

Grading system for recommendations in evidence based guidelines – Levels of evidence (LoE)	
1++	High quality metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Metaanalyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of casecontrol or cohort studies or High quality casecontrol or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted casecontrol or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Casecontrol or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

Im laufenden Text wurden Zitate mit dem Evidenzbewertungssystem gemäß Evidenzklassen und/oder SIGN bewertet. In den Empfehlungsboxen werden jeweils die LoE benannt.

Empfehlungsgraduierung

Die Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen VersorgungsLeitlinien [Bundesärztekammer (BÄK) 2017] angewandt.

Tabelle 2: Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
Soll	Starke Empfehlung	A
Sollte	Empfehlung	B
Kann	Offen	0

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Empfehlungsgrade der Empfehlungen werden durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen des formalen Konsensverfahrens festgelegt (siehe hierzu den Methodenreport zu dieser Leitlinie). Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der beobachtete Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und dass die beobachteten positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen.

Der Empfehlungsgrad einer Empfehlung wird unter Berücksichtigung des Evidenzgrads der für die Empfehlung berücksichtigten Studien festgelegt. Eine hohe Evidenzklasse (1a, 1b bzw. 1++, 1+ oder all-or-none) wird in der Regel zu einer starken Empfehlung führen. In die Vergabe der Empfehlungsgrade gehen neben der zugrundeliegenden Evidenz aber auch weitere Aspekte ein, wie die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Effektstärken und Konsistenz der Studienergebnisse; Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen. Auch Patientenpräferenzen werden berücksichtigt. Die Gründe für die Stärke einer Empfehlung im Verhältnis zum Evidenzgrad werden in den Hintergrundtexten erläutert.

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens konsentiert und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenkonflikte

Die Finanzierung der Leitlinienaktualisierung erfolgte durch Mittel der DDG. Die beteiligten Experten arbeiteten ehrenamtlich. Die Reisekosten für die Auftaktkonferenz der DDG-Konsensgruppe wurden von der DDG erstattet. Alle Autoren, die methodischen Experten und die Experten der weiteren beteiligten Organisationen haben etwaige Interessenkonflikte anhand eines Fragebogens schriftlich offengelegt (siehe Anlage im Leitlinienreport). Alle Autoren haben finanzielle Interessenkonflikte (z. B. durch Vortrags- oder Beratungstätigkeiten für die Industrie) erklärt (siehe Leitlinienreport). Die Ergebnisse der Interessenkonfliktdarlegung und mögliche Konsequenzen wurden zu Beginn der Konsensuskonferenz 2020 von den Mitgliedern der DDG-Konsensgruppe diskutiert. Eine Beschränkung des Stimmrechtes einzelner Autoren bei der Konsentierung der Empfehlungen wurde von den Autoren auf der Grundlage der dargelegten Interessenkonflikte bei einigen wenigen Aussagen als notwendig erachtet (Details hierzu im Leitlinienreport).

Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Die Leitlinie ist von 11/2021 bis 11/2026 gültig. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie in Frage stellen, widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie, sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

Prof. Dr. Michael Hummel (Leitlinienkoordinator)

Internist, Endokrinologe, Diabetologe

DSP Rosenheim

Max-Josefs-Platz 21, 83022 Rosenheim

michael.hummel@lrz.uni-muenchen.de

und

PD Dr. Martin Füchtenbusch (Leitlinienkoordinator)

Internist, Endokrinologe, Diabetologe

DSP München-Marienplatz

Rindermarkt 3, 80331 München

Martin.Fuechtenbusch@gmx.de

1 Epidemiologie

1.1 Prävalenz

Im Jahr 2019 wurden in Deutschland rund 750.996 Geburten vom Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) erfasst. Bei den Müttern lag in 7.580 Fällen ein präexistenter Diabetes mellitus (Typ-1-, Typ-2-Diabetes) vor. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 1,01% ohne relevante Änderung (relative Häufigkeit 0,89 bis 1,0 %) in den letzten 10 Jahren [IQTIG 2017].

Der Anteil Schwangerer mit Typ-2-Diabetes unter allen Schwangeren mit präexistentem Diabetes wird in Deutschland auf mindestens 10-30% geschätzt. Eine exakte Differenzierung der Schwangeren in Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes ist anhand zur Verfügung stehender Daten aus Deutschland nicht möglich. Ein Anstieg des Anteils an Schwangeren mit Typ-2-Diabetes muss bei steigender Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Betracht gezogen werden.

Entsprechend prognostischer Schätzungen wird in den nächsten Jahrzehnten in Abhängigkeit der ethnischen Herkunft ein Anstieg der Prävalenz sowohl des Typ-1-Diabetes als auch des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen und somit eine Zunahme von Schwangerschaften mit einem präexistenten Diabetes mellitus zu erwarten sein. Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) von 2019 zufolge ist mit einem Anstieg weltweit von derzeit 463 Millionen (EU 59 Mio) auf 578 Millionen (EU 66 Mio) Menschen mit Diabetes im Jahr 2030 zu rechnen, davon sind aktuell ca. 60 Millionen Frauen mit Diabetes im gebärfähigen Alter (18-44 Jahre). [International Diabetes Federation (IDF) 2015; Olmos 2018; Peng 2017, LoE 2++; Saeedi 2019].

In einer Kohorte in Nordkalifornien mit 655.428 Schwangerschaften in den Jahren 1996-2014 wurden 5.256 (0,8%) Schwangerschaften mit einem präexistentem Typ-1-Diabetes bzw. Typ-2-Diabetes identifiziert. Von diesen wurden 1.250 (23,8%) als Typ-1-Diabetes und 3.972 (75,6%) als Typ-2-Diabetes eingestuft (34 (0,6%) nicht klassifiziert). Es zeigte sich ein Prävalenzanstieg bei Schwangerschaften mit Typ-1-Diabetes von 0,14 auf 0,23%, wobei der größte Prävalenzanstieg bei nicht-hispanischen weißen Frauen und der geringste bei Afroamerikanerinnen zu verzeichnen war. Bei Typ-2-Diabetes ist ein Prävalenzanstieg von 0,42 auf 0,78% mit dem höchsten Anstieg bei hispanischen Frauen und der geringste Anstieg bei nicht-hispanischen weißen Frauen zu verzeichnen. Diese Daten verweisen zum einen auf einen Anstieg von Schwangerschaften mit einem präexistentem Diabetes mellitus, zum anderen muss mit einem überproportional hohen Anstieg an Typ-2-Diabetes entsprechend der ethnischen Differenzierungen gerechnet werden. [Peng 2017, LoE 2++]

Für Europa wird dies durch publizierte Daten aus Großbritannien belegt, die einen Prävalenz-Anstieg von Schwangerschaften mit einem präexistentem Typ-2-Diabetes von 27 auf 41% innerhalb von 10 Jahren aufzeigen [Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH) 2007, LoE 2+; Holman 2011, LoE 2+].

1.2 Perinatale Morbidität und Mortalität

Kinder diabetischer Mütter haben ein im Mittel 1,5-3fach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit, Hypertrophie, Atemstörungen, Plexusparese und Asphyxie [Battarbee 2020, EK III; Beyerlein 2018, EK III; Hildén 2019, EK III], wobei das Ausmaß der Risikoerhöhung jeweils größer bei prägravidem Diabetes als bei reinem Gestationsdiabetes ist. Das Risiko für Totgeburt und Tod in den ersten sieben Lebenstagen ist bei prägravidem Diabetes erhöht, während die perinatale Mortalität bei reinem Gestationsdiabetes sogar niedriger ist als bei Kindern von Müttern ohne Diabetes [Battarbee 2020, EK III; Beyerlein 2018, EK III; Lee 2020, EK III]. In den letzten zwanzig Jahren ist in Deutschland ein leichter Rückgang der kindlichen Komplikationsraten für den (im gleichen Zeitraum wesentlich häufiger diagnostizierten) Gestationsdiabetes zu verzeichnen, während sich die Komplikationsraten bei prägravidem Diabetes im gleichen Zeitraum nicht verändert haben [Beyerlein 2018, EK III]. Die mit Abstand häufigste Komplikation bei Neugeborenen diabetischer Mütter ist die postnatale Hypoglykämie, die unter diesen ca. 200-400fach häufiger auftritt als bei Kindern nicht-diabetischer Mütter [Lee 2020, EK III] (siehe auch Kapitel 4 Beratung bei Kinderwunsch).

2 Präkonzeptionelle Betreuung

Die Planung einer Schwangerschaft wird für Frauen mit Typ-1-Diabetes/Typ-2-Diabetes als äußerst wichtig angesehen. Ein unzureichend behandelter Diabetes mellitus bei Konzeption – dies betrifft sowohl die Stoffwechseleinstellung als auch die Therapie von Begleiterkrankungen – birgt ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen, intrauterinen Fruchttod, Schwangerschaftskomplikationen aber auch die Gefahr des Erkrankungsprogress von diabetesassoziierten Folgeerkrankung wie Retinopathie oder Nephropathie und kardio-vaskulären Vorerkrankungen. [Arnaout 2019, LoE 2; Bhowmik 2016, LoE 4]

In einer 2017 publizierten UK-Kohortenstudie von 747 Frauen mit Typ-1-Diabetes waren 39% der Schwangerschaft ungeplant. Frauen mit ungeplanter vs. geplanter Schwangerschaft waren signifikant jünger (28 vs. 31 J. $p < 0,001$), häufiger Raucherinnen (27 vs. 15%, $p < 0,001$), wiesen einen niedrigeren Sozialstatus und Bildungsstand auf ($p < 0,001$) und befanden sich seltener in präkonzeptioneller Beratung (24 vs. 64%; $p < 0,001$). Bei ungeplanter vs. geplanter Schwangerschaft zeigten sich signifikant höhere HbA1c-Werte sowohl präkonzeptionell als auch im Verlauf der Schwangerschaft (präkonzeptionell: 8,9 (1,9) vs. 7,7 (1,5) %, $p < 0,001$ / 8-22 SSW 7,5 (1,1) vs. 7,0 (0,8) %, $p < 0,001$ / 34. SSW 6,7 (0,8) vs. 6,5 (0,6) %, $p = 0,005$).

In einer 2016 publizierten prospektiven Kohortenstudie wird aufgezeigt, dass seit 1998 die Prävalenz einer ungeplanten Schwangerschaft unverändert hoch zwischen 32-44% liegt. Auch hier bestätigte sich das Erreichen niedrigerer HbA1c-Spiegel bei präkonzeptioneller diabetologischer Betreuung [Cyganek 2016, LoE 2].

Neugeborene bei ungeplanter Schwangerschaft zeigten signifikant häufiger ein Geburtsgewicht < 5 . Perzentile (9 vs. 3%, $p = 0,004$) und bedurften häufiger einer Behandlung auf einer neonatologischen Intensivstation (64 vs. 50%, $p = 0,001$) sowie häufiger einer stationären Behandlung über 10 Tage (23 vs. 15%, $p = 0,01$) [Wotherspoon 2017, LoE 2+]. 2018 publizierte Daten von Aijen et al. zeigten bei Frauen mit präkonzeptioneller Behandlung signifikant seltener einen intrauterinen Fruchttod (0,9 vs. 11,3%, $p < 0,0001$) und Frühgeburt (21,0 vs. 29,4%, $p = 0,004$) [Allen 2018, LoE 2].

2.1.1 Hyperglykämie

Eine präkonzeptionell bzw. konzeptionell bestehende Hyperglykämie aber auch ein teratogenes bzw. embryotoxisches Potential der Begleitmedikation haben Einfluss auf Schwangerschaftsverlauf und das fetale outcome.

In einer 2014 publizierten Metaanalyse der International Diabetes Federation (IDF) wird erstmalig eine globale Schätzung der Prävalenz einer Hyperglykämie in der Schwangerschaft aufgezeigt. Die mittlere Häufigkeit einer Hyperglykämie in der Schwangerschaft bei Frauen im Alter von 20-49 Jahren mit Diabetes mellitus (präexistent bzw. während der Schwangerschaft diagnostiziert) oder Gestationsdiabetes (GDM) betrug im Mittel 16,9%. Dabei zeigten sich erhebliche regionale Unterschiede mit der höchsten Prävalenz in Südostasien/Mittlerem Osten (23,1%) und Ost- und Nordafrika (22,3%). In Europa wurden 1,7 Millionen Schwangerschaften mit Hyperglykämie dokumentiert. Das entspricht einer absoluten Prävalenz von 15,2%. Auch in Europa lassen sich erhebliche regionale Unterschiede erkennen: niedrigste Prävalenz einer Hyperglykämie in Belgien von 6,3% und höchste Prävalenz in Spanien mit 36,7%. Insgesamt wird aufgezeigt, dass ca. 90% der Fälle mit Hyperglykämie in der Schwangerschaft in Ländern mit mittlerem und unterem Einkommen vorliegen. [Guariguata 2014, LoE 1-]

Daten belegen eine signifikante Assoziation zwischen erhöhtem mütterlichem HbA1c/Hyperglykämie präkonzeptionell und während der Embryogenese und einer erhöhten Fehlbildungsrate. So zeigen sich kongenitale Fehlbildungen bei präkonzeptionell suffizienter Therapie 2-3-fach seltener [Bell 2012, LoE 2+; Bhowmik 2016, LoE 4; Jensen 2009, LoE 2+].

Obwohl eine präkonzeptionelle Hyperglykämie und unzureichend behandelte diabetesassoziierte Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und eine erhöhte fetale Morbidität und Mortalität bergen, deuten Daten darauf hin, dass Frauen mit Diabetes nicht umfassend bzgl. Familienplanung und präkonzeptioneller Therapieerfordernisse informiert sind.

Präventiv entscheidend ist eine umfassende diabetesspezifische Beratung hinsichtlich Kontrazeption, Planung einer Schwangerschaft und präkonzeptionelle Therapieziele, die bei fertilen Frauen regelmäßig fokussiert werden sollte. Eine Kontrazeption sollte bis zum Erreichen des HbA1c-Therapiezieles beibehalten werden [Britton 2019, LoE 3; Gunton 2002, LoE 4; Klingensmith 2016, LoE 1].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
2-1 Bei Frauen im fertilen Alter soll bzgl. des Risikopotentials einer ungeplanten Schwangerschaft beraten werden, da diese die Gefahr einer perikonzeptionellen Hyperglykämie und die Gefahr einer erhöhten fetalen Morbidität und Mortalität sowie einer erhöhten Fehlbildungsrate birgt. <i>LoE 2+</i>	A
2-2 Im Rahmen der Diabetesbehandlung sollte bereits bei Jugendlichen die Beratung hinsichtlich wirksamer Kontrazeptions-Methoden und hinsichtlich einer Familienplanung erfolgen. <i>LoE 2+</i>	B

2.1.2 Begleiterkrankungen

Diabetesassoziierte Begleiterkrankungen sind unabhängige Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen und für ein ungünstiges fetales outcome.

Adipositas:

Eine maternale Adipositas stellt einen unabhängigen mütterlichen und fetalen Risikofaktor dar. Daten zeigen, dass Frauen mit einem BMI ab 30 kg/m² nicht nur eine geringere Schwangerschaftsrate sondern auch ab einem BMI > 25 kg/m² ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und perinatale Mortalität aufweisen [American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2005; Barbour 2014, LoE 4; Metwally 2008, LoE 1; van der Steeg 2008, LoE 1].

In einer weiteren Metaanalyse wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem BMI der Schwangeren und dem Risiko einer Präeklampsie aufgezeigt.

Bei Adipositas sollte eine präkonzeptionelle Lebensstilintervention angestrebt werden. Vorliegende Daten zeigen, dass ein Lebensstil mit vermehrter Bewegung und adäquater Ernährung präkonzeptionell positive Auswirkungen sowohl auf die Schwangerschaft als auch auf die Entbindung/Geburt hat. [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019]

Entsprechend vorliegender Metaanalysen haben Frauen mit Adipositas ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte beim Kind [Rasmussen 2008, LoE 1+; Stothard 2009, LoE 1+].

Frauen mit Adipositas sollten bereits bei Planung einer Schwangerschaft eine Folsäure-Supplementation mit mindestens 400 µg/Tag einnehmen. Dabei sollte die Supplementation mindestens 4 Wochen vor Konzeption beginnen und bis zum Ende des ersten Trimenons fortgeführt werden.

Entsprechend des Experten-Konsens der DGGG 2019 sollte auch bei noch fehlender Evidenz nach bariatrischer Operation 800 µg Folsäure pro Tag substituiert werden.

Retinopathie/Nephropathie/Hypertonie:

Bei einer manifesten Nephropathie liegt häufig auch eine diabetische Retinopathie vor. Eine präkonzeptionell bestehende diabetische Retinopathie birgt insbesondere bei unzureichender glykämischer Kontrolle, langer Diabetesdauer und arterieller Hypertonie die Gefahr einer rapiden Progression. Das Progressionsrisiko besteht ab dem zweiten Trimenon und persistiert bis zu 12 Monaten post partum, so dass regelmäßige ophthalmologische Kontrollen nicht nur präkonzeptionell, sondern auch im Verlauf der Schwangerschaft bis 12 Monate post partum zu empfehlen sind. [Bain 2019, LoE 4]

Eine diabetische Nephropathie insbesondere ab Serum-Kreatinin > 2 mg/dl und Proteinurie > 3g/24h oder in Kombination mit einem Bluthochdruck weist zum einen ein höheres Risiko für das Fortschreiten der Nierenerkrankung und zum anderen auch ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt und intrauteriner Wachstumsrestriktion auf.

Daten aus Italien schätzen das Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung während einer Schwangerschaft entsprechend des Stadiums 1-4 der Niereninsuffizienz auf 7,6%, 12,6%, 16,2% bzw. 20%. Dabei ist eine diabetische Nephropathie mit Serum-Kreatinin > 2 mg/dl und Proteinurie > 3g/24h mit hohen Komplikationsraten assoziiert. Wir verweisen hier auf die im Jahr 2021 erscheinende Leitlinie „Niere und Schwangerschaft (AWMF Register-Nr. 015/090).

Diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie und arterielle Hypertonie sollten neben der glykämischen Kontrolle bereits präkonzeptionell optimal therapiert werden. Dabei müssen für die Schwangerschaft bestehende Kontraindikationen einer medikamentösen Therapie Beachtung finden. [Blom 2017, LoE 2; Piccoli 2015, LoE 2/EK IIIb]

Im Detail wird hier auf Kapitel 6 Komplikationen in der Schwangerschaft durch Diabetes-assoziierte Begleiterkrankungen verwiesen.

2.1.3 Autoimmunerkrankungen

Populationsuntersuchungen zeigen, dass bei 27-40%, d. h. bei ca. jedem dritten Menschen mit Typ-1-Diabetes eine weitere Autoimmunerkrankung vorliegt, wobei die Autoimmunthyreopathie die häufigste Zweiterkrankung ist. Bei Schwangeren mit einem Typ-1-Diabetes besteht eine hohe Prävalenz einer Autoimmunthyreoiditis. Daten zeigen, dass bis zu 50% der Frauen positive Schilddrüsen-Autoantikörper aufweisen. [Araujo 2008, LoE 2+; Dittmar 2003, LoE 2+; Hunger-Battefeld 2009, LoE 2+; Rabe 2015, LoE 2++].

Mütterlich-fetaler Antikörpertransfer

Mütterliche Antikörper zeigen einen plazentaren Antikörpertransfer. So ist für den TSH-Rezeptorantikörper (TRAK) belegt, dass durch den plazentaren Transfer eine fetale Basedow-Hyperthyreose induziert werden kann. Die Titerhöhe der TRAK korreliert dabei mit dem kindlichen Hyperthyreoserisiko. Ein plazentarer Transfer mütterlicher TPO-Antikörper ist nicht mit einer fetalen Schilddrüsenfunktionsstörung verbunden [Rabe 2015, LoE 2++; Seror 2014, LoE 2++].

Latente Hypothyreose

Fertilität: Klinische Daten zeigen, dass bereits die latente Hypothyreose zu einer Fertilitätsstörung führen kann. Kohortenstudien zeigen, dass Frauen mit Infertilität unklarer Genese doppelt so häufig einen TSH-Wert über 2,5 µU/ml aufwiesen. Jedoch lässt sich daraus keine Kausalität zur Behandlungsnotwendigkeit schlussfolgern [Orouji Jokar 2018, LoE 2-; Quintino-Moro 2014, LoE 2-]. Metaanalysen liefern Hinweise darauf, dass eine Levothyroxin-Therapie bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose oder Autoimmunthyreoiditis den Erfolg einer assistierter Reproduktionstherapie verbessern kann [Orouji Jokar 2018, LoE 2-; Quintino-Moro 2014; Yoshioka 2015, LoE 2+], so dass eine Levothyroxin-Supplementierung empfohlen werden sollte.

Frühgeburtslichkeit: Nazarpour et al. untersuchten in einem RCT den Effekt einer Levothyroxintherapie bei 366 Schwangeren mit negativen TPO-Antikörpern und latenter Hypothyreose definiert ab TSH > 2,5 µU/ml im Vergleich zu 1.092 euthyreoten schwangeren Frauen. Bei einer Levothyroxintherapie mit TSH

„cut point“ 2,5 µU/ml findet sich kein Unterschied der Frühgeburtenrate zwischen der behandelten und der nicht-behandelten Gruppe. Legt man den TSH „cut point“ für eine Levothyroxintherapie bei > 4 µU/ml, betrug die „number needed to treat“ lediglich 3,8, um eine Frühgeburt zu verhindern. Somit sollte eine latente Hypothyreose (TSH > 4 µU/ml) auch bei TPO-Antikörper-negativem Befund behandelt werden. [Allan 2000, LoE 2+; Nazarpour 2018, LoE 2++; Orouji Jokar 2018, LoE 2-; Quintino-Moro 2014].

Eine ausreichende Versorgung mit Schilddrüsenhormon ist essenziell für die embryonale/fetale Entwicklung. Die fetale Schilddrüse produziert erst ab der 14.-18. Schwangerschaftswoche Hormone, so dass während der Embryonalphase und im 2. Trimenon der Fet von der Versorgung durch die Mutter abhängig ist. Der bisher postulierte negative Einfluss bereits bei subklinischer mütterlicher Hypothyreose auf IQ, Gedächtnis und motorische Funktion der Kinder wurde in aktuellen Studien allerdings nicht bestätigt. [Casey 2017, LoE 2+; Hales 2018, LoE 2++]

TPO-positive Frauen: Daten zeigen, dass bis zu 19% euthyreoter Schwangerer positive TPO-Antikörper aufweisen [Negro 2006, LoE 2++; Rajput 2017, LoE 2+]. Bei Frauen mit klinisch noch nicht relevanter Autoimmunthyreoiditis liegt häufig bereits eine verminderte Funktionsreserve der Schilddrüse vor, so dass der in der Schwangerschaft erhöhte Bedarf an Schilddrüsenhormon nicht immer gedeckt werden kann. So erklärt sich, dass trotz initial normalem TSH in ca. 20 % ein TSH-Anstieg > 4 µU/ml (latente Hypothyreose) zu verzeichnen war. Die beeinträchtigte Schilddrüsenfunktion war mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten und Frühgeburten assoziiert [Glinioer 1994, LoE 2++; Negro 2006, LoE 2++].

Jedoch ist die Datenlage für die Empfehlung einer prinzipiellen L-Thyroxintherapie bei euthyreoten TPO-Antikörper-positiven Frauen zur Prävention einer Frühgeburt zu schwach. Auf Grund des hohen Risikos der Entwicklung einer Hypothyreose ist bei euthyreoten Frauen mit positivem TPO-AntikörperAb (oder Tg-Antikörper) eine TSH-Analyse zum Zeitpunkt der Bestätigung der Schwangerschaft und weiter alle 4 Wochen bis zum Ende des 2. Trimenon indiziert.

Entsprechend der ATA-Leitlinie 2017 [Alexander 2017, LoE 1+ bis 3] sollte bei Anti-TPO-Nachweis in Kenntnis des steigenden Schilddrüsenhormonbedarfs bereits bei TSH > 2,5 µU/ml die Levothyroxin-Therapie in Erwägung gezogen werden – und ist ab TSH im oberem Referenzbereich indiziert, d. h. konsequent zu beginnen. [Alexander 2017, LoE 1+ bis 3; Andersen 2018, LoE 2-; Nazarpour 2018, LoE 1]

Manifeste Hypothyreose

Manifeste Funktionsstörungen der Schilddrüse können gravierenden Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft und des fetale outcome nehmen. Daten zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen manifester mütterlicher Hypothyreose und dem erhöhtem Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (insbesondere Frühgeburt), Abort, fetalem Verlust sowie nachteiligen Auswirkungen auf die neurokognitive und psychomotorische Entwicklung [Abalovich 2002, LoE 2+; Allan 2000, LoE 2++; Korevaar 2016, LoE 2+; Taylor 2014, LoE 2+]. Auf Grund ethischer Grundsätze wurden bei schwangeren Frauen mit manifester Hypothyreose keine prospektiven, randomisierten Untersuchungen der Levothyroxin-Intervention zur Verbesserung der geburtshilflichen Ergebnisse oder der kindlichen Entwicklung durchgeführt. Dennoch bestätigen die verfügbaren Daten die Vorteile der Behandlung einer manifesten Hypothyreose während der Schwangerschaft.

Die Behandlung sowohl einer latenten als auch einer manifesten Hypothyreose wird während der Schwangerschaft – wenn auch auf Basis einer mäßigen Evidenz - klar empfohlen [Alexander 2017, LoE 1+ bis 3].

Bei präkonzeptionell behandelter Hypothyreose kann bereits bei Planung und sollte ab Schwangerschaftseintritt die Levothyroxin-Dosis so angepasst werden, dass der TSH-Wert zwischen untere Referenzgrenze und 2,5 µU/ml liegt [Alexander 2017, LoE 1+ bis 3]. Eine zu hohe LT4-Dosis, d. h. eine Überbehandlung (erhöhte fT4-Konzentrationen) ist dabei zu vermeiden [Korevaar 2017, LoE 2++].

Hyperthyreose

Latente Hyperthyreose im ersten Trimenon

Liegt im ersten Trimester ein erniedrigter TSH-Spiegel vor, so sollten Anamnese, klinische Untersuchung und die Bestimmung der FT4- oder TT4-Konzentrationen erfolgen. Die Analytik von TRAK und TT3 kann hilfreich sein, eine Basedow-Hyperthyreose von einer Gestations-Thyreotoxikose zu differenzieren. Eine Schilddrüsensonografie zur Erkrankungsdifferenzierung erbrachte während der Schwangerschaft keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen.

Bei einer Gestations-Thyreotoxikose und Hyperemesis wird keine thyreostatische Medikation empfohlen. Eine symptomatische Therapie mit β -Blocker kann insbesondere bei Hyperemesis in Betracht gezogen werden. Im Vordergrund der Therapie steht die Rehydratation [Tan 2002, LoE 2-].

Manifeste Hyperthyreose bei Morbus Basedow

Einerseits stehen Dauer und Schweregrad der Hyperthyreose im Zusammenhang mit Schwangerschaftsverlust, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Frühgeburt, niedrigem Geburtsgewicht, intrauteriner Wachstumsretardierung, Totgeburt aber auch mit dem Risiko der mütterlichen thyreotoxischen Krise mit Herzinsuffizienz. Darüber hinaus deuten einige Studien darauf hin, dass die fetale Exposition gegenüber erhöhtem mütterlichem Schilddrüsenhormon Einfluss auf die fetale Programmierung hinsichtlich Anfallsleiden und neurologische Verhaltensstörungen im weiteren Leben nehmen kann. [Andersen 2015, LoE 2+; Davis 1989, LoE 2++; Laurberg 2009, LoE 2+]

Andererseits kann für Thyreostatika per se eine Teratogenität NICHT ausgeschlossen werden. [Andersen 2013, LoE 2+; Clementi 2010, LoE 2-; Laurberg 2014, LoE 2++; Yoshihara 2012, LoE 2+] Die medikamentöse Therapie mit Carbimazol/Thiamazol oder PTU bedarf während der Schwangerschaft der kritischen Risiko-Nutzenbewertung.

Entsprechend der Information der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2019] dürfen alle Carbimazol- oder Thiamazol-haltigen Arzneimittel während einer Schwangerschaft nur nach strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen angewendet werden. Nach aktueller Datenlage und Empfehlung ist Propylthiouracil (PTU) unter Risiko-Nutzen-Abwägung bereits bei Planung einer Schwangerschaft zu bevorzugen.

Liegt unter niedrigdosiert Propylthiouracil (PTU) (100-200 mg/Tag) oder Carbimazol/Thiamazol (5-10 mg/Tag) eine Euthyreose vor, sollte bei Eintritt einer Schwangerschaft angesichts möglicher teratogener Wirkung ein Therapieauslassversuch in Erwägung gezogen werden.

Nach Beendigung der thyreostatischen Therapie sind Kontrollen der Schilddrüsenhormone 1-2-wöchigem Intervall indiziert. Bleibt die schwangere Frau klinisch und biochemisch euthyreot, können Testintervalle im 2. und 3. Trimester auf 2-4 Wochen verlängert werden.

Unter thyreostatischer Therapie sind ab Eintritt einer Schwangerschaft engmaschige Kontrollen der Schilddrüsenhormone unter Verwendung der niedrigsten therapeutisch effektiven Dosierung anzustreben. Ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem wird empfohlen. [Alexander 2017, LoE 1+ bis 3] .

Ebenfalls ist die (Mit)-Behandlung einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft durch einen Endokrinologen/in angeraten.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
2-3 Wegen der hohen Prävalenz einer Autoimmunthyreoiditis sollte präkonzeptionell bzw. bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes ein Screening auf TPO-Antikörper erfolgen. <i>LoE 1++</i>	B
2-4 Bei unbehandelten euthyreoten Schwangeren, die TPO-AK-positiv sind, sollte die Serum-TSH-Konzentration alle 4 bis 8 Wochen gemessen werden. <i>LoE 2- bis 4</i>	B
2-5 Bei Frauen mit TPO-Antikörper-Nachweis sollte bereits bei TSH > 2,5 µU/ml auf Grund der möglichen eingeschränkten Schilddrüsenhormonreserve die Therapie mit Levothyroxin begonnen werden. <i>LoE 1+ bis 3</i>	B
2-6 Bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose soll umgehend eine Therapie mit Levothyroxin eingeleitet werden. <i>LoE 1+</i>	A

3 Stoffwechselziele

3.1 Blutglukoseziele präkonzeptionell

Zahlreiche observierende Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen HbA1c-Wert und dem Risiko für embryonale Fehlbildungen und anderen ungünstigen fetalen und maternalen Ereignissen [Bell 2012, EK IIb; Cyganek 2017, EK III; Holmes 2011, EK IIb; Ludvigsson 2019, EK IIb; Tennant 2014, EK IIb]. Das Risiko liegt bei HbA1c-Werten im normnahen Bereich nur geringfügig über dem der Allgemeinbevölkerung, steigt mit höheren HbA1c-Werten aber linear an. Entsprechend sollte präkonzeptionell ein HbA1c-Wert < 7,0% angestrebt werden. Bei Hypoglykämieeigung oder instabiler Stoffwechsellage sollte der niedrigste, für die Mutter sichere Wert angestrebt werden. Dabei sollte auch der Einsatz eines CGM-Systems erwogen werden, obwohl eine randomisierte Studie keinen Vorteil der Gewebeglukosemessung, über alle Schwangeren mit Typ-1-Diabetes hinweg, in der präkonzeptionellen Vorbereitung zeigen konnte [Feig 2017, LoE 1+]. In ausgewählten Situationen mit instabiler Stoffwechsellage kann hier dennoch ein relevanter Vorteil bestehen.

3.2 Blutglukoseziele während der Schwangerschaft

Auch für die Blutglukoseeinstellung während der Schwangerschaft wurde in observierenden Studien ein klarer Zusammenhang höherer Werte mit ungünstigen fetalen und maternalen Ereignissen gezeigt [Cyganek 2017, EK III; Glinianaia 2012, EK IIb; Mackin 2019, EK IIb]. Darüber hinaus konnte in einer randomisierten Studie eine Überlegenheit einer CGM-Versorgung während der Schwangerschaft gegenüber der konventionellen Blutglukosemessung gezeigt werden [Feig 2017, LoE 1+]. Mit der Gewebeglukosemessung einher gingen etwas niedrigere Blutglukosedurchschnittswerte, was vermutlich für die beobachteten, besseren Ergebnisse in dieser Gruppe verantwortlich war. Entsprechend unterstützt diese Studie das Ziel einer möglichst normnahen Blutglukoseeinstellung während der Schwangerschaft. Die bereits bisher angewendeten Blutglukosezielwerte bleiben deshalb weiterhin gültig. Aufgrund eines höheren Erythrozytenumsatzes während der Schwangerschaft, fallen die HbA1c-Werte in diesem Zeitraum generell etwas niedriger aus. Im Verlauf der Schwangerschaft sollte deshalb ein HbA1c-Wert im oberen Normbereich - unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos - angestrebt werden.

Schwere mütterliche Hypoglykämien sind selbstverständlich auch während der Schwangerschaft gefährlich und müssen vermieden werden. Ein negativer Einfluss leichter mütterlicher Hypoglykämien auf die fetale Entwicklung ist beim Menschen dagegen nicht belegt, allerdings bei relativ geringer Datenbasis [Björklund 1996, EK III; Naik 2017, EK III; Reece 1995, EK III; ter Braak 2002, EK III].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3-1 Präkonzeptionell soll eine normnahe Stoffwechseleinstellung (HbA1c < 7%) angestrebt werden. <i>LoE 2++</i>	A
3-2 Wenn eine normnahe Einstellung ohne Hypoglykämie-Risiko möglich ist, dann sollte präkonzeptionell ein HbA1c < 6,5% angestrebt werden. <i>LoE 2++</i>	B

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-3</p> <p>Folgende Blutglukose-Zielwerte sollten während der Schwangerschaft (kapilläre Selbstmessungen) angestrebt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern und präprandial: 65-95 mg/dl (3,8-5,2 mmol/l) • 1 Stunde nach Beginn der Mahlzeit: ≤ 140 mg/dl (≤ 7,7 mmol/l) • 2 Stunden nach Beginn der Mahlzeit: ≤ 120 mg/dl (≤ 6,6 mmol/l) • Der HbA1c-Wert sollte im Verlauf der Schwangerschaft im oberen Normbereich unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos angestrebt werden. <p><i>LoE 2+</i></p>	B
<p>3-4</p> <p>Bei Nutzung eines CGMS sollte bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes eine TIR (time-in-range: 63-140 mg/dl (3,5-7,7 mmol/l)) der Sensorglukose von mindestens > 70% angestrebt werden.</p> <p><i>LoE 1+</i></p>	B
<p>3-5</p> <p>Bei Nutzung eines CGMS kann eine TIR (time-in-range: 63-140 mg/dl (3,5-7,7 mmol/l)) der Sensorglukose bei schwangeren Frauen mit Typ-2-Diabetes von > 90% angestrebt werden.</p> <p><i>LoE 4</i></p>	0

4 Beratung bei Kinderwunsch

Bei Schwangeren mit Diabetes mellitus sind spezifische Risikofaktoren erhöht. Neben Störungen in der Frühschwangerschaft, wie Spontanaborte oder Fehlbildungen, kommt es in der Spätschwangerschaft zu einer Zunahme der Präeklampsie, der fetalen Makrosomie sowie des intrauterinen Fruchttodes. Insgesamt sind die perinatale Morbidität und Mortalität erhöht. Zusätzlich besteht für das Kind im späteren Leben ein höheres Risiko eine Herz-Kreislauferkrankung oder einem Typ-2-Diabetes zu erwerben. Die Risikofaktoren sind ganz wesentlich vom Ausmaß der Hyperglykämie während der Konzeption und im weiteren Schwangerschaftsverlauf abhängig. Es ist daher bei bestehendem Kinderwunsch ganz entscheidend, dass bereits vor der Schwangerschaft eine Optimierung der Stoffwechseleinstellung erfolgt. Bei bereits vorhandenen Risikofaktoren (Adipositas, Retinopathie, Nierenerkrankungen) soll durch den jeweiligen Spezialisten eine optimale Therapie der Grunderkrankung erfolgen.

Bis zur Erreichung der optimalen Zielparameter soll eine zuverlässige Antikonception erfolgen.

4.1 Abort und Fehlbildungsrisiko

Frauen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für frühe Spontanaborte [Lorenzen 1999, EK IIb], das mit der Qualität der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung korreliert [Mills 1982, EK IIb; Rosenn 1994, EK IIb; Sutherland 1987, EK IIb]. In ähnlicher Weise kommen bei Feten von diabetischen Schwangeren in Korrelation mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Konzeption häufiger Fehlbildungen vor. Das Risiko liegt 1,7-11-fach (im Mittel rund 4-fach) über demjenigen stoffwechselgesunder Frauen [Becerra 1990, EK IIb; Chou 2016, LoE 2++; Dunne 2003, EK IIb; Evers 2004, EK IIb; Jensen 2004, EK IIb; Nielsen 2005, EK IIb; Sharpe 2005, EK IIb; Sheffield 2002, EK IIb; Soler 1976, EK IIb; Wender-Ozegowska 2005, EK IIb; Wren 2003, EK IIb].

Eine Metaanalyse kommt zu einem 2,4-fach erhöhten relativen Risiko für relevante angeborene Malformationen bei mütterlichem präkonzeptionellem Diabetes [Zhao 2015, LoE 1+]. In absoluten Zahlen beträgt das Risiko in Studien zumeist zwischen 5,0 und 9,8% (im Mittel 8,8%). Eine erhöhte Fehlbildungsrate findet sich für den Typ-1-Diabetes aber nicht mehr in allen Studien, was als Ausdruck einer besseren Stoffwechseleinstellung perikonzeptionell und während der Schwangerschaft gesehen wird [Vinceti 2014, LoE 2+]. Das Risiko kindlicher Fehlbildungen für Schwangere mit bekanntem Typ-2-Diabetes liegt nicht niedriger als das von Frauen mit Typ-1-Diabetes [Becerra 1990, EK IIb; Callec 2014, LoE 2+; Macintosh 2006, EK IIb; Vinceti 2014, LoE 2+]. Insbesondere auch bei Müttern mit Typ-2-Diabetes kann das hohe Risiko entscheidend durch unzureichende präkonzeptionelle Betreuung mitbedingt sein [Callec 2014, LoE 2+]. Da für die Fehlbildungsrate die perikonzeptionelle Stoffwechseleinstellung entscheidend ist, ist in geplanten Schwangerschaften die Fehlbildungsrate niedriger als in ungeplanten [Evers 2004, EK IIb].

Das Spektrum der mit mütterlichem Diabetes (Typ-1-Diabetes/Typ-2-Diabetes) assoziierten Fehlbildungen umfasst insbesondere angeborene Herzfehler (2,3-4%, ca. 4-fach erhöht gegenüber Frauen ohne Diabetes), Neuralrohrdefekte (1,2-2,5%, 2-3-fach erhöht), Skelettanomalien, Omphalocelen, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Gallengangsatresien mit Milzanomalien [Hoang 2017, LoE 2++; Liu 2013, LoE 2++; Schaefer-Graf 2000, EK IIb; Simeone 2015, LoE 1+]. Das Risiko für einen angeborenen Herzfehler liegt in einer neuerlichen Zusammenfassung von Studien für die Nachkommen von Patientinnen mit Typ-2-Diabetes zwischen 2,6 und 6,5% [Slot 2019, LoE 2++].

Häufig liegen multiple Fehlbildungen vor [Schaefer-Graf 2000, EK IIb; Slot 2019, LoE 2++], ohne dass sich ein eindeutiger Phänotyp einer diabetischen Embryopathie definieren ließe [Khouri 1989, EK III]). Das als typische Komplikation des präkonzeptionellen Diabetes angesehene kaudale Regressionssyndrom, das knapp vierhundertmal häufiger in diabetischen als in nicht-diabetischen Schwangerschaften beobachtet wird [Mills 1982, EK IIb], macht aufgrund seines insgesamt seltenen Vorkommens (Prävalenz bei Frauen mit Diabetes 1,3/1.000) nur einen sehr kleinen Teil der schwerwiegenden Fehlbildungen bei diabetischer Schwangerschaft aus. Bisher ging man davon aus, dass das Risiko numerischer Chromosomenaberrationen durch präexistenten mütterlichen Diabetes mellitus nicht erhöht wird, nach neuen Befunden einer großen Populations-basierten Studie aus der USA aus dem Jahr 2020 besteht

jedoch ein um circa 40% erhöhtes Risiko für Down-Syndrom und chromosomale Erkrankungen [Martínez-Frías 2002, EK IIb; Wu 2020, EK IIb]. Dieser neue und zu den bisherigen Daten konträre Befund muss zunächst durch weitere Studien bestätigt werden.

Es ist verschiedentlich versucht worden, Grenzwerte der Stoffwechseleinstellung zu definieren, unterhalb derer nicht mit einer erhöhten Fehlbildungsrate zu rechnen ist [Greene 1989, EK III; Rosenn 1994, EK III]. Allerdings weisen bereits Frauen ohne bekannten Diabetes mellitus, aber mit Adipositas, ein höheres kindliches Fehlbildungsrisiko für Neuralrohrdefekte auf [Anderson 2005, EK IIb; Hendricks 2001, EK IIb; Shaw 1996, EK IIb; Watkins 2003, EK IIb]. Diabetische Frauen mit Mikroangiopathie haben ein viermal höheres Risiko für schwere kindliche Fehlbildungen als solche ohne Mikroangiopathie [Reece 1998, EK IIb]. Das Risiko für kindliche Fehlbildungen bei Frauen mit Diabetes mellitus sinkt mit perikonzeptionell guter Stoffwechseleinstellung [Bell 2012, EK IIb; Reece 1998, EK IIb; Temple 2002, EK IIb]. In einer dänischen Studie mit 1.000 Schwangeren wurde ein signifikanter Anstieg des Fehlbildungsrisikos bei einem HbA1c > 10,4% angegeben [Jensen 2009, EK IIb]. Das zusätzliche Auftreten von relevanten Herzfehlern im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Typ-1-Diabetes variiert in Schweden stark in Abhängigkeit vom maternalen HbA1c zwischen 17 (HbA1c < 6,5%) und 77 Fällen/1.000 Geburten (HbA1c > 9,1%) [Ludvigsson 2018, LoE 2++]. Das absolute Risiko liegt dann in Abhängigkeit vom perikonzeptionellen HbA1c-Wert der Mutter mit Typ-1-Diabetes bei 33-100 Fällen pro 1.000 Geburten gegenüber einem Risiko von 15 Fällen/1.000 Geburten bei Müttern ohne Diabetes. Auch ein sehr guter HbA1c-Wert (< 6,5%) geht somit noch mit einem zweifachen Risiko für einen Herzfehler einher, bei schlechter perikonzeptioneller Kontrolle (HbA1c-Wert > 9,1%) steigt das Risiko auf das sechsfache.

Die kindliche Fehlbildungsrate bei Frauen mit Diabetes scheint zudem durch perikonzeptionelle Gabe von wasserlöslichen Vitaminen, insbesondere Folsäure, vermindert werden zu können [Correa 2003, EK III]. Der präkonzeptionelle HbA1c beeinflusst zudem signifikant das Risiko für intrauterinen oder neonatalen kindlichen Tod [Tennant 2014, EK IIb].

4.2 Langzeitfolgen für die Nachkommen bei maternalem Diabetes während der Schwangerschaft

4.2.1 Risiko der Nachkommen, an Typ-1-Diabetes zu erkranken

Nachkommen von Frauen mit Typ-1-Diabetes haben ein Risiko von ca. 2-5% (bis 10%) in ihrem Leben, ebenfalls an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken. Die absoluten Zahlen sind von genetischen und Umwelt-/Lebensstil-Faktoren bestimmt (USA 1984: 20-Jahre-Diabetes-Rate von Kindern von Frauen mit Typ-1-Diabetes 1,3% [Warram 1984, EK IIb]; Deutschland 2004: 5-Jahres-Rate 0,8% [Bonifacio 2004, EK IIb]; Finnland 2006: 20-Jahres-Rate 5,3% [Harjutsalo 2006, EK IIb]). Das Risiko variiert erheblich in Abhängigkeit vom vererbten HLA-Genotyp des Kindes. Auch Nicht-HLA-Gene tragen zum Risiko bei. Andererseits schützen vererbte protektive HLA-Genotypen und das Risiko an Typ-1-Diabetes zu erkranken sinkt dann auf < 1% [Bonifacio 2004, EK IIb; Morran 2015, LoE 1-]. Das Risiko, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken, liegt signifikant höher bei einer väterlichen Erkrankung an Typ-1-Diabetes und steigt noch höher, wenn beide Eltern an Typ-1-Diabetes erkrankt sind (5-Jahres-Rate (Deutschland 2004) 10,9%) oder ein Elternteil und ein Geschwister betroffen sind (5-Jahres-Rate 11,8% [Bonifacio 2004, EK IIb; Turtinen 2019, LoE 2++]). Neben dem genetischen Risiko spielen unklare äußere Faktoren/Umweltfaktoren für die Entwicklung hin zur Typ-1-Diabetes-Erkrankung eine wichtige Rolle.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-1</p> <p>Patientinnen mit bekanntem Diabetes mellitus (Typ-1, Typ-2) sollen über das mit hohen HbA1c bei Konzeption assoziierte erhöhte Risiko für fetale Fehlbildungen unterschiedlichster Art aufgeklärt werden.</p> <p><i>LoE 1+</i></p> <p>Es soll darauf hingewiesen werden, dass das Risiko im Wesentlichen mit der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung korreliert und daher eine möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung angestrebt werden soll.</p> <p><i>LoE 1+</i></p>	A
<p>4-2</p> <p>Frauen mit Diabetes und Kinderwunsch soll die orale Einnahme von Folsäure (mindestens 0,4mg/Tag) und außerdem nach eingetretener Schwangerschaft eine qualifizierte Ultraschalldiagnostik angeraten werden.</p> <p><i>LoE 2++</i></p>	A

4.2.2 Risiko der Nachkommen für metabolische Auffälligkeiten, Typ-2-Diabetes, Übergewicht oder Mortalität

Eine Metaanalyse untersuchte das Risiko von Nachkommen von Müttern mit Diabetes während der Schwangerschaft im Hinblick auf Übergewicht und abnorme Glukosetoleranz. Sie kommt zu dem Fazit, dass die Evidenz für die Beantwortung dieser Fragen zumeist gering bis sehr gering ist, so dass hier keine speziellen Empfehlungen für diese Assoziationen abgeleitet werden [Kawasaki 2018, LoE 1-].

Nachkommen einer Mutter mit präkonzeptionellen Typ-1-Diabetes haben im Kindesalter/jungen Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für Übergewicht (1,4 bis 2,4-fach), höhere BMI-SDS Werte (+0,1 bis +0,4), eine pathologische Glukosetoleranz oder ein metabolisches Syndrom (2-fach erhöht) [Boerschmann 2010, LoE 2++; Clausen 2009, LoE 2++; Lindsay 2010, LoE 2+; Pitchika 2018, LoE 2++; Sobngwi 2003, LoE 2+; Vlachová 2015, LoE 2++]. Möglicherweise ist damit verbunden auch das Risiko, an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken, erhöht. Aber nur erste, begrenzte Daten weisen darauf hin [Buinauskiene 2004, LoE 2+; Clausen 2008, LoE 2++; Kawasaki 2018, LoE 1-]. Die Assoziation zum Übergewicht scheint mit dem Alter zuzunehmen und ist weitestgehend durch das häufiger erhöhte Geburtsgewicht erklärt [Pitchika 2018, LoE 2++]. In einer dänischen Kohorte fand sich für Nachkommen von Müttern mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Kontrollen eine erhöhte Mortalität, die sich im ersten Lebensjahr ergab (HR 2,1; [Knorr 2015, LoE 2++]).

4.2.3 Risiko der Nachkommen für kognitive Probleme, Verhaltensstörungen oder andere neurologische Auffälligkeiten

Es wird spekuliert, dass die transiente intrauterine Hyperglykämie möglicherweise unter anderem über oxidativen Stress oder epigenetische Veränderungen die neurologische Entwicklung der Nachkommen einer Mutter mit präkonzeptionellem Diabetes ungünstig beeinflusst. Diesbezüglich ist die Datenlage aber sehr gering, teils kontrovers und lässt derzeit keine Empfehlungen zu. Es scheint insbesondere nicht gerechtfertigt, auf der Datenbasis konkrete Maßnahmen zu empfehlen oder speziell über verschiedene Assoziationen aufzuklären.

Beispielsweise fanden sich bei Nachkommen von Müttern mit Diabetes in einer dänischen Studie signifikante, leicht erniedrigte Werte im Intelligenztest und gehäufte Lernschwierigkeiten, die unabhängig vom perikonzeptionellen HbA1c waren. Es ergaben sich allerdings keine Unterschiede beim Abschneiden in der Grundschule [Bytoft 2016, LoE 2++; Knorr 2015, LoE 2++].

Eine Metaanalyse zeigte in Kohortenstudien ein erhöhtes relatives Risiko von 1,48 für eine Autismusspektrumstörung des Nachkommen bei einem präkonzeptionellen Diabetes der Mutter. Bei Fall-Kontroll-Studien ergab sich hierfür ebenfalls ein erhöhtes Risiko (OR von 1,72; [Xu 2014, LoE 1-]). Ein präkonzeptioneller Diabetes der Mutter führte in einer amerikanischen Kohorte zu einem leicht erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Autismus (HR 2,3 für Typ-1-Diabetes, HR 1,4 für Typ-2-Diabetes) [Xiang 2018, LoE 2+; Xiang 2015, LoE 2++]. Das Risiko wird weiter gesteigert durch mütterliches Übergewicht [Li 2016, LoE 2++].

Für das Auftreten einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Nachkommen fand sich in einer Metaanalyse bei paternalem Typ-1-Diabetes (OR: 1,20) und präkonzeptionellem maternalen Typ-1-Diabetes ein leicht erhöhtes Risiko (OR: 1,39) [Zeng 2019, LoE 2++]. Dies zeigte sich auch in einer aktuellen dänischen Studie [Ji 2018, LoE 2++]. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei mütterlichem Typ-2-Diabetes (HR 1,6 für Typ-1-Diabetes, HR 1,4 für Typ-2-Diabetes) [Xiang 2018, LoE 2++]. Eine finnische Register-Studie fand einen Zusammenhang zwischen schwer übergewichtigen Müttern (BMI > 35) mit Diabetes und psychopathologischen Auffälligkeiten der Nachkommen, nicht aber bei Nachkommen von normalgewichtigen Müttern mit Diabetes. Das Übergewicht alleine war auch ein Risikofaktor, wird aber deutlich durch einen präkonzeptionellen Diabetes erhöht [Kong 2020, LoE 2++; Kong 2018, LoE 2++].

4.3 Folsäure- und Jodidsubstitution, Aspirin

Folsäuresubstitution

Bei Schwangeren mit Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrfehlbildungen. Eine Folsäure-Einnahme (mindestens 0,4 mg/Tag, bei anamnestisch vorbekanntem Neuralrohrdefekt 4,0mg/Tag) soll 3 Monate vor Absetzung der Kontrazeption bis zum Abschluss des ersten Trimenons erfolgen. Bereits bei einer perikonzeptionellen Prophylaxe mit Folsäure bis zum Abschluss des 3. Schwangerschaftsmonats kann auch bei stoffwechselgesunden Frauen das Risiko für Neuralrohrfehlbildungen um bis zu 60-70% reduziert werden [Correa 2003, LoE 2++; Czeizel 2000, LoE 2++; Griffith 2004, EK IIb]. Zusätzlich kann das Risiko für Lippen-Kiefer-Spaltbildungen durch Folsäuresubstitution in Kombination mit folatreicher Kost und Einnahme von Multivitaminen möglicherweise um ein Drittel gesenkt werden [Wilcox 2007, EK III]. Eine Substitution sollte daher zumindest in der niedrigen Dosierung erfolgen [Blumer 2013; Wilson 2007]. Die optimale Dosierung von Folat ist noch ungeklärt. Die Standarddosierung bei stoffwechselgesunden Schwangeren beträgt 0,4mg/Tag. In internationalen Leitlinien wird eine Dosierung von 0,4mg bis 5mg/Tag angegeben.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
4-3 Frauen mit Diabetes mellitus sollen bereits in der Phase des Kinderwunsches und in der Frühschwangerschaft eine Folsäuresupplementierung (mindestens 0,4mg/Tag) erhalten. <i>LoE 2++</i>	A

Jodsubstitution

Die Empfehlungen zur Substitution von Jod bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch in der präkonzeptionellen Phase und in der Schwangerschaft unterscheiden sich nicht von denen für stoffwechselgesunde Frauen. Besondere Bedeutung erlangt diese Prophylaxe im Hinblick auf die erhöhte Inzidenz der Autoimmunthyreoiditis bei Frauen mit Diabetes. Es wird daher präkonzeptionell eine TSH-Bestimmung und Thyroidperoxidase-Antikörperbestimmung empfohlen. In der Schwangerschaft und der Stillzeit steigt der tägliche Jodbedarf um etwa 30 Prozent auf 230 bis 260 µg pro Tag an. Neben der medikamentösen Jodprophylaxe mit 100-200 µg/Tag und einer Diätberatung mit Berücksichtigung jodreicher Nahrungsmittel wird die Verwendung jodierten Speisesalzes empfohlen. [Ge 2020, LoE 1++]

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
4-4 Es sollte bei Frauen mit Typ-1-Diabetes präkonzeptionell bzw. bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes eine TPO-Antikörper-Bestimmung empfohlen werden. (Vgl. auch Empfehlung 2-3) <i>LoE 1++</i>	B
4-5 Die Substitution von Jod bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch in der präkonzeptionellen Phase und in der Schwangerschaft soll wie bei stoffwechselgesunden Frauen erfolgen (100-200µg/Tag). <i>LoE 1++</i>	A

Gabe von Aspirin

Da bei Diabetes mellitus ein erhöhtes Präeklampsierisiko besteht, soll jede Patientin individuell über eine ASS-Gabe beraten werden. Die Gabe von ASS erfolgt hierbei im Konsens mit der Schwangeren. Die Indikationsstellung zur Gabe von Aspirin zur Prophylaxe der Präeklampsie kann auch bei Frauen mit Diabetes risikoadaptiert über ein Prä-Eklampiescreening erfolgen oder eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Wenn bei Frauen mit Diabetes eine Gabe von Aspirin zur Prophylaxe einer Präeklampsie erfolgt, soll diese vor der 16+0 SSW begonnen werden, mit 150mg/Tag bis zur 35+0 SSW erfolgen und dann abgesetzt werden. Eine Risikobeurteilung für das Entstehen einer Präeklampsie kann anhand von biophysikalischen Faktoren (Pulsatilitätsindex der Art uterinae, Mittlerer arterieller Blutdruck) sowie von anamnestischen und biochemischen Risikomarkern (pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PIGF)) erfolgen. Eine Aspirintherapie erfolgt dann nur bei erhöhtem Präeklampsierisiko. [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019; Rolnik 2017, EK 1b]. Weitere Daten und Diskussionsbeiträge zu Präeklampsie und ASS-Gabe siehe unter Punkt 9.2.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-6</p> <p>Es soll jede Patientin über die ASS-Gabe beraten werden, die Gabe erfolgt im Konsens mit der Patientin.</p> <p>Die Indikationsstellung zur Gabe von Aspirin zur Prophylaxe der Präeklampsie kann auch bei Frauen mit Diabetes risikoadaptiert über ein Prä-Eklampiescreening erfolgen oder eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden.</p> <p><i>Bei Diabetes und Nephropathie sollte jedoch ASS allen Schwangeren empfohlen werden.</i></p> <p>LoE 1+</p>	<p>A</p>
<p>4-7</p> <p>Wenn bei Frauen mit Diabetes ein unauffälliges Prä-Eklampsie-Screening vorliegt, kann auf eine routinemäßige Aspirin-Therapie verzichtet werden.</p> <p>LoE 4</p>	<p>B</p>
<p>4-8</p> <p>Wenn bei Frauen mit Diabetes eine Gabe von Aspirin zur Prophylaxe einer Präeklampsie erfolgt, soll diese vor der 16+0 SSW begonnen werden, mit 150mg/Tag bis zur 35+0 SSW erfolgen und dann abgesetzt werden.</p> <p>LoE 1+</p>	<p>A</p>

5 Insulintherapie

Sofern diätetische Maßnahmen nicht mehr ausreichen, um die Blutglukose suffizient zu kontrollieren, ist eine Behandlung mit Insulin eine effektive und nebenwirkungsarme Möglichkeit und Therapie der Wahl. Die Verwendung der derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika stellt einen Off-Label-Use dar und ist damit in nahezu allen Fällen obsolet.

Für Frauen mit Diabetes melitus sind das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer möglichst normoglykämischen Stoffwechsellage vor und während der Gravidität bis zur Geburt entscheidend. Dazu muss die Insulintherapie laufend an die wechselnden Erfordernisse aufgrund einschneidender Veränderungen im Glukosestoffwechsel im Schwangerschaftsverlauf angepasst werden.

In Studien konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Graviden im Allgemeinen eine Stunde postprandial die mittleren Blutglukosespitzen unter 120-140 mg/dl (6,7-7,8 mmol/l) liegen [ACOG 1995, EK IV; Parretti 2001, EK IIb]. Dieser Grenzwert ist die Grundlage für die Zielvorgaben der Insulintherapie von schwangeren Frauen mit Diabetes. Ein Zusammenhang zwischen mittleren Glukosespiegeln, HbA1c-Werten und einer Embryopathie sowie perinataler Mortalität ist bewiesen [Boulot 2003, EK III; Garner 1995, EK III; Rosenn 1994, EK III; Suhonen 2000, EK III].

Bereits bei der Planung einer Schwangerschaft sollte daher eine stabile und normnahe Diabeteseseinstellung angestrebt werden [Ray 2001, EK Ia]. Dies gelingt in der Regel durch eine intensivierte Insulintherapie (ICT) oder bei Versagen dieser Therapieform mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) mit Hilfe von Insulinpumpen. In Bezug auf das Therapieergebnis sind beide Therapieformen als gleichwertig anzusehen [Colquitt 2004, EK II]. Nur in seltenen Fällen kommt eine konventionelle Insulintherapie (CT) zum Tragen.

5.1 Stoffwechselziele bei geplanter und während einer Schwangerschaft

Die Stoffwechselziele sind bei Typ-1- oder Typ-2-Diabetes durch ein HbA1c von unter 7%, idealerweise unter 6,5% definiert. Diese Werte sollen unbedingt bereits bei Kinderwunsch erreicht werden, während der Schwangerschaft soll der HbA1c-Wert nach Möglichkeit im Referenzbereich für Gesunde der jeweils lokal verwendeten Labormethode liegen. Hierfür ergeben sich die unter Kapitel 3 Stoffwechselziele aufgeführten kapillären Blutglukose-Zielwerte. Blutglukose-Selbstmessungen sind zumindest als 6-Punkte-Tagesprofile (direkt vor und 1 Stunde nach den Hauptmahlzeiten), vor dem Schlafen gehen (ca. 22- 23 Uhr) sowie gelegentlich nächtlich zwischen 2 und 4 Uhr und zusätzlich bei Unsicherheiten, wie z. B. bei hypoglykämischen Symptomen indiziert.

Die mittlerweile weit verbreiteten Glukosesensoren (intermittent scan GCM, iscCGM) bzw. die kontinuierliche Glukosemessung (real time CGM, rtCGM) erlauben eine noch bessere Überwachung der Glukoseverläufe.

Es sind jedoch regelmäßig individuelle Zielvereinbarungen notwendig, da eine Anamnese mit schweren Hypoglykämien und eine eingeschränkte oder fehlende Hypoglykämiewahrnehmung, aber auch besondere Lebensumstände oder Begleiterkrankungen sowie das berufliche, soziale und kulturelle Umfeld berücksichtigt werden müssen.

Eine exakte Stoffwechselkontrolle im schmalen Zielbereich mit einer mittleren Blutglukose bis höchstens 105-110 mg/dl (5,8-6,1 mmol/l) bei einem 6-Punkteprofil (3 prä- und 3 postprandiale Blutglukose-Messungen) ist mit optimalem Wachstum und Geburtsgewicht des Kindes verbunden [Langer 1996, EK III]. Eine zu strenge Stoffwechselkontrolle durch Überinsulinisierung kann eine Wachstumsretardierung bedingen. Höhere Werte können zu einem Anstieg der Rate an makrosomen Kindern führen. Ein Cochrane Review [Walkinshaw 2000, EK Ia] kam zu dem Ergebnis, daß eine noch strengere Stoffwechselkontrolle mit einem höheren Hypoglykämie-Risiko (OR 26; 95%-KI: 4,9-137), jedoch nicht mit besseren perinatalen Resultaten assoziiert war.

5.2 Strategien der Insulintherapie

Grundsätzlich richtet sich der individuelle Insulinbedarf nach dem Glukoseverlauf und sollte der physiologischen Insulinsekretion nachempfunden werden. Diese erfolgt sowohl ohne Nahrungszufuhr (= basaler Insulinbedarf) als auch nach Nahrungszufuhr (= prandialer Insulinbedarf) diskontinuierlich, d. h. pulsatil. Bei der Insulindosierung ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der individuellen Insulinempfindlichkeit der jeweiligen Schwangeren abhängt. Der therapeutische Insulinbedarf kann daher nur mit Vorbehalt von der Insulinsekretion des Gesunden abgeleitet werden.

Zur Insulintherapie sind einfache und aufwändigere („intensivierte“) Strategien verfügbar.

a) Konventionelle Therapie (CT)

Die konventionelle Therapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). Eine Blutglukoseselbstmessung wird 3-4-mal täglich empfohlen. In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die 2x täglich zum Frühstück und zum Abendessen verabreicht und soweit möglich an das Essverhalten der Patienten angepasst werden. Eine einfache konventionelle Insulintherapie ist nur bei einem festen Kostplan Erfolg versprechend.

Diese Form der Insulintherapie kommt bei Schwangeren im Gegensatz zu einer intensivierten Therapie als nachrangige Therapieoption nur in folgenden Konstellationen in Frage:

- Schwangere mit Typ-2-Diabetes, die über eine erhebliche Menge an eigener Insulinsekretion verfügen, den Anforderungen an eine intensivierte Therapie nicht gerecht werden können (z. B. aufgrund von kognitiven Einschränkungen) und bei denen die Therapieziele auch mit einer CT erreicht werden.

b) Intensivierte Therapie (ICT)

Die intensivierte Insulintherapie ist definiert als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag. Vor allem aber ist sie gekennzeichnet durch eine Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem Basalinsulin und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem Bolusinsulin zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Prinzip). Synonyme der intensivierten Insulintherapie sind „Funktionelle Insulintherapie“ sowie „Flexible Insulintherapie“. Diese Therapie kann mit Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen durchgeführt werden, wobei Insulinspritzen als ungebräuchlich gelten und nicht mehr empfohlen werden sollten.

c) Insulinpumpentherapie (CSII)

Eine Insulinpumpentherapie gilt heute als ein etabliertes Verfahren zur Insulinsubstitution und wird dann empfohlen, wenn die individuellen Therapieziele mit anderen Strategien der Insulinsubstitution nicht erreicht werden. Einige Studien konnten Unterschiede zwischen der ICT und der CSII zeigen [Hauffe 2019]. Hierzu zählt beispielsweise ein niedriger HbA1c-Wert unter CSII als unter ICT, ohne dass die Rate an Hypoglykämien oder Ketoazidosen erhöht wurde [Kallas-Koeman 2014, EK III]. Vorsicht scheint allerdings beim perinatalen Management geboten zu sein, da es bei Verwendung einer CSII möglicherweise ein höheres Risiko für neonatale Hypoglykämien besteht [Sargent 2015, EK III].

Die aktuelle Literaturrecherche aus dem Jahr 2019 zeigt jedoch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das perinatale outcome zwischen den beiden Insulinapplikationsverfahren [Kekäläinen 2016, EK III]. Daher ist eine eindeutige Empfehlung zugunsten ICT oder CSII nicht möglich. [Farrar 2016, EK Ia; Ranasinghe 2015, EK Ia]. Möglicherweise wird diese Einschätzung zu revidieren sein, wenn neue technische Lösungen in der Diabetestherapie wie beispielsweise (Hybrid-)Closed-Loop-Systeme weitere Verbreitung finden werden. [Yamamoto 2018, EK IV]

Die CSII als therapeutische Option findet Anwendung, wenn präkonzeptionell oder zu Beginn einer Schwangerschaft keine ausreichend gute Stoffwechselqualität unter ICT zu erreichen ist, keine zeitnah ausreichend gute Einstellung erzielbar scheint oder Hypoglykämien ein Problem darstellen. Aufgrund der nicht vorhandenen randomisiert kontrollierten klinischen Studien zur Insulinpumpentherapie für Schwangere oder des Dawn-Phänomens bei Erwachsenen sind in der Empfehlung die Therapieindikationen mit einem „kann“ (Expertenkonsens) formuliert, da für die einzelnen Indikationen jeweils entsprechend positive klinische Erfahrungen vorliegen.

5.2.1 Insulinarten - Wirkeigenschaften

Tabelle 3: Charakteristika der Insulinarten, ihre Wirkungseigenschaften bei subkutaner Gabe, modifiziert nach [Lipska 2017, EK IV]

	Wirkung			
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel
Humaninsuline				
NPH-Insulin	2-4 h	4-10 h	12-18 h	Einmal vor dem Schlafengehen oder zweimal täglich
Normalinsulin	30-60 min	2-3 h	8-10 h	0-30 min vor den Mahlzeiten
Mischinsulin (NPH (70)/Normal (30))	30-60 min	2-6 h	12-18 h	Vor Frühstück und Abendessen
Insulinanaloga				
Degludec	1 h	kein Maximum	➤ 42h	Einmal täglich
Detemir	3-4 h	3-9 h	6-24 h	Ein- oder zweimal täglich
Glargin	2-6 h	kein Maximum	6-24 h	Ein- oder zweimal täglich
Aspart	5-15 min	30-90 min	4-6 h	0-15 min vor den Mahlzeiten
Glulisin	5-15 min	30-90 min	4-6 h	0-15 min vor den Mahlzeiten
Lispro	5-15 min	30-90 min	4-6 h	0-15 min vor den Mahlzeiten
Mischinsulin (Kurzwirksame Analoga plus NPH)	5-15 min	2-4 h	14-24 h	0-15 min vor Frühstück und Abendessen

5.3 Wahl des Insulinpräparates

Analoginsuline sind mittlerweile die Insuline der Wahl. Aufgrund ihrer Produkteigenschaften führen Kurzzeitanaloga zu einer schnelleren Resorption und Langzeitanaloga zu einer längeren Wirksamkeit und einer gleichmäßigeren Resorption als Humaninsuline.

In einer Metaanalyse randomisierter Studien mit kurzwirksamen Insulinanaloga fanden sich bezüglich der HbA1c-Werte keine Unterschiede bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Humaninsulin [Plank 2005, EK Ia]. In keiner der analysierten Studien wurde allerdings während der gesamten Schwangerschaft mit kurzwirksamen Analoga behandelt. Unterschiede zwischen Insulin aspart und lispro bestanden nicht.

In einer retrospektiven, offenen, multinationalen Studie [Wyatt 2005, EK IIb] bei 533 Schwangerschaften von Frauen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zur Frage von großen Fehlbildungen zeigte sich, dass die Fehlbildungsrate nicht höher war als in der Literatur für Schwangere mit Humaninsulin beschrieben und statistisch signifikant vom HbA1c-Wert bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft abhing (Typ-1-Diabetes: 5,4%, Typ-2-Diabetes: 6,7%). In dieser Studie musste gewährleistet sein, dass die Schwangeren mindestens vier Wochen vor der Konzeption bis zum Abschluß der Embryogenese mit Insulin lispro behandelt wurden.

Für die kurzwirksamen Insulinanaloga Aspart und Lispro gibt es neue Formulierungen, die sich durch eine schnellere Absorption und rascheren Wirkeintritt sowie durch ein kürzeres Wirkprofil auszeichnen. Fiasp® ist eine Insulin-aspart-Formulierung für die Bolusgabe, die zusätzliches Nicotinamid (Vitamin B3) enthält, wodurch im Vergleich mit NovoRapid® eine schnellere anfängliche Resorption von Insulin erreicht wird. Lyumjev ist eine Lispro-Formulierung die als Hilfsstoffe Citrat und Treprostinil enthält. Sie erhöhen die Gefäßpermeabilität und Vasodilatation der lokalen Blutgefäße, wodurch das Insulin schneller absorbiert und rascher wirkt. Sowohl FIASP als auch Lyumjev ist für die Schwangerschaft zugelassen.

Für Insulin Glulisin liegen derzeit keine ausreichenden Daten für die Schwangerschaft vor, weswegen es nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden sollte. Die FDA hat für Glulisin die Pregnancy category C vergeben, was bedeutet, dass Glulisin in der Schwangerschaft nur gegeben werden sollte, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Eine europäisch-multizentrische, offen-randomisierte Studie mit 322 Schwangeren und Typ-1-Diabetes (Einschlusskriterium: HbA1c-Wert < 8%) bei Vergleich von Insulin aspart vs. Humaninsulin unter Beibehalten einer basalen Substitution mit NPH-Insulin [Mathiesen 2007, EK Ib] zeigte trotz signifikant niedrigerer Blutglukose 90 Minuten nach dem Frühstück keine signifikanten Unterschiede bei der Hypoglykämierate, dem HbA1c-Verlauf, den Fehlbildungsraten (Insulin Aspart: 4,3%, Humaninsulin 6,6%) und den perinatalen Ergebnisdaten.

Eine Metaanalyse [Lepercq 2004, EK Ib] zu Insulin glargin (n = 331 für Glargin, 371 für NPH), ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich Effektivität (HbA1c) und Sicherheit (maternale Hypoglykämie, Präeklampsie). Desgleichen wurde kein Unterschied im neonatalen Outcome berichtet (Hypoglykämie, Fehlbildungen, Verlegung).

Zu Insulin Degludec in der Schwangerschaft liegen zum jetzigen Zeitpunkt (3/2021) noch keine Daten vor, die EXPECT-Studie, die eine ICT mit entweder Degludec oder Determir plus jeweils Aspart vergleicht, läuft noch. Deshalb sollte Degludec zum jetzigen Zeitpunkt nicht in der Schwangerschaft angewendet werden.

Daher gilt mittlerweile die Empfehlung, dass Schwangere bevorzugt mit Humaninsulinen behandelt werden sollen, da es an Erfahrungen mit Analoginsulinen fehle, als überholt. Es gibt mittlerweile ausreichend Evidenz, dass auch im Falle einer Schwangerschaft sowohl lang- als auch kurzwirksame Analoginsuline eingesetzt werden können [Herrera 2015, EK Ib]. Aufgrund des kürzer zurückliegenden Markteintritts sind die Erfahrungen mit Degludec allerdings begrenzt (siehe oben) [Keller 2019, EK IV].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-1</p> <p>Eine möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung soll bereits vor der Konzeption bei Kinderwunsch und Schwangerschaftsplanung vorliegen. Als optimale Therapie gelten die ICT/funktionelle Insulintherapie oder die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII, „Pumpentherapie“). Beide Therapieformen sind bei entsprechender Schulung als gleichwertig bezüglich der Schwangerschaftsergebnisse einzustufen, wesentlich sind eine perfekte Handhabung und im Zielbereich liegende Blutglukosewerte.</p> <p><i>LoE 1+</i></p>	<p>A</p>
<p>5-2</p> <p>Zur Therapie von Schwangeren mit präexistentem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin, Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame, langwirksame) eingesetzt werden.</p> <p><i>LoE 2++</i></p>	<p>A</p>
<p>5-3</p> <p>Werden strenge Therapieziele angestrebt, sollte der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga erwogen werden, da im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich HbA1c-Absenkung und einem geringeren Risiko für Hypoglykämien zu rechnen ist.</p> <p><i>LoE 2++</i></p>	<p>B</p>
<p>5-4</p> <p>Schwangere, die auf die kurzwirksamen Insulinanaloga oder auf die langwirksamen Insulinanaloge Insulin eingestellt sind, sollten diese nach entsprechender Aufklärung über die Stoffwechselziele weiterverwenden, da gegenüber Humaninsulinen keine Nachteile bekannt geworden sind.</p> <p>Für Insulin Degludec liegen für die Schwangerschaft noch keine ausreichenden Daten vor, weshalb es in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden sollte.</p> <p><i>LoE 4</i></p>	<p>B</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-5</p> <p>Bei Frauen mit Typ-1-Diabetes und Kinderwunsch bzw. Schwangeren mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn die individuellen Therapieziele nicht erreicht wurden • insbesondere bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, z. B. Dämmerungsphänomen. • bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzentherapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität) • bei geringem Insulinbedarf <p>LoE 4</p>	0
<p>5-6</p> <p>Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch die Patientin; • die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen; • Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam. <p>LoE 4</p>	Statement

5.4 Überprüfung der Therapie im Schwangerschaftsverlauf

Überprüfungen der Blutglukoseprofile mit begleitender Therapieanpassung sind engmaschig ambulant schon bei Schwangerschaftswunsch erforderlich und müssen nach erfolgter Konzeption konsequent fortgeführt werden (z. B. alle 2 Wochen). Dies resultiert daher, dass im Vergleich zum ersten Trimenon der Insulinbedarf im zweiten Trimenon um ca. 50% und im 3. Trimenon auf bis zu 70-100% ansteigt [Jovanovic 2000, EK IIb; Langer 1988, EK III].

Bei adipösen Schwangeren mit Typ-2-Diabetes kann der Bedarf vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte auch mehr als 2 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht betragen und muss individuell anhand der Glukoseverläufe ermittelt werden. Derzeit gibt es keine Hinweise dafür, dass die passagere Gabe hoher Insulindosen, wie bei massiver Insulinresistenz infolge Adipositas bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes im 3. Trimenon oft nötig, eine ungünstige Auswirkung auf Mutter oder Kind haben (bzgl. potentieller zusätzlicher Metformingabe siehe bitte Kapitel 8 Therapie bei präexistentem Typ-2-Diabetes bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft).

Eine Folge der notwendigen strikten glykämischen Kontrolle und möglicherweise auch einer vorübergehenden Zunahme der Insulinempfindlichkeit sind gehäuft Hypoglykämien in der 8.-15. SSW, weswegen in dieser Zeit oft eine vorsichtige Reduktion des Insulinbedarfs und besonders häufige Blutglukoseselbstmessungen erfolgen müssen. Die für die zweite Schwangerschaftshälfte charakteristische Insulinresistenz schützt hingegen meist vor schweren Hypoglykämien. Ab der 38-39 SSW ist ein Abfall des Insulinbedarfs physiologisch. Fällt der Insulinbedarf bereits aber der 34-36 SSW kann dies ein Hinweis auf eine Plazentainsuffizienz sein. Mit dem Eintreten der Geburtszeit sinkt der Insulinbedarf abrupt ab.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-7 Im ersten Trimenon ist mit einer höheren Rate an schweren Hypoglykämien zu rechnen. Daher soll bei Notwendigkeit das glykämische Einstellungsziel aus mütterlicher Indikation individuell angepasst werden. <i>LoE 2+</i>	A
5-8 Der Insulinbedarf steigt ab dem 2./3. Trimenon um 50-100%, bei adipösen Patientinnen mit Typ-2-Diabetes ist oft ein noch größerer Anstieg zu erwarten. Die Algorithmen für die Insulindosis sollen sich nach den Glukoseselbstmessungen bzw. den Sensordaten richten. <i>LoE 2+</i>	A

5.5 Peripartale Insulintherapie

Am Tag der Entbindung wird wegen des vermehrten Glukoseverbrauchs mit Einsetzen der Wehentätigkeit und aufgrund des raschen Abfalls des Insulinbedarfs die Insulinmenge deutlich reduziert. Beispielsweise kann die Basalinsulindosis halbiert werden. In jedem Fall muss der Glukoseverlauf engmaschig über einen Sensor oder durch 1-2- stündliches Messen überwacht werden. Im Einzelfall kann auf die intravenöse Insulingabe mittels Perfusor gewechselt werden, da intravenös verabreichtes Insulin aufgrund der kurzen Halbwertszeit im Blut besser steuerbar ist. Bei einem zu starken Abfall der Glukose wird mit Glukosegaben gegengesteuert.

Eine Insulinpumpentherapie kann bis zum Ende der Geburt, auch bei operativer Entbindung, fortgesetzt werden, sofern keine Zentralisation des Blutkreislaufs mit der Folge einer inkonstanten Insulinresorption aus dem Subkutangewebe vorliegt.

Postpartal sind die Algorithmen der funktionellen Insulintherapie individuell neu anzupassen, wobei das Schema meist dem vor der Konzeption entspricht. Das bedeutet eine Reduktion der während des 3. Trimenons der Gravidität erforderlichen Gesamtinsulinmenge aufgrund der verbesserten Insulinempfindlichkeit um circa 50%.

In der weiteren Auswertung der DCCT-Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine intensiviertere Insulintherapie auch bei Frauen mit Schwangerschaften weniger Spätkomplikationen auftraten als unter der konventionellen Insulintherapie und eine Schwangerschaft per se oder die Anzahl der Graviditäten selbst keinen Einfluss auf die Progression der mütterlichen Langzeit-Komplikationen hatte [DCCT Research Group The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK Ib].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-9 Mit der Geburt sinkt der Insulin-Bedarf drastisch, es sollen engmaschige Dosisanpassungen vorgenommen werden, die sich am präkonzeptionellen Bedarf orientieren. <i>LoE 2+</i>	A

5.6 Kontinuierliches Glukosemonitoring (rtCGM)

Real-time-CGM-Systeme (rtCGM-Systeme), mit unmittelbarer Anzeige der Messwerte, messen die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit. Ein typisches Charakteristikum von rtCGM-Systemen ist die Möglichkeit einer Alarm-Funktion bei Erreichen von hypo- und hyperglykämischen Schwellwerten. Die Studienlage zu diesen Systemen belegt Vorteile hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien, schweren Hypoglykämien, Time in Range, Glukoseschwankungen und HbA1c-Werten im Vergleich zum Glukosemonitoring durch SMBG. Die Nutzung von rtCGM-Systemen kann in Kombination mit einer konventionellen intensivierten Insulintherapie, einer Insulinpumpentherapie oder als Hybrid-Closed Loop/Automated Insulin Delivery (AID) erfolgen.

Schwangerschaft und rtCGM

Eine erste größere randomisiert kontrollierte Studie (n = 325) zu rtCGM in der Schwangerschaft [Feig 2017, EK Ib] erbrachte signifikante Vorteile hinsichtlich des neonatalen Outcomes für einen für rtCGM-Einsatz bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes (neonatale Hypoglykämie, Aufenthaltsdauer Intensivstation, Geburtsgewicht, Dauer Klinikaufenthalt). Die Untersuchung der Glykämie lieferte signifikante Vorteile hinsichtlich Time in Range (68% vs. 61%; p = 0,0034), Rate an Hyperglykämien (27% vs. 32%; p = 0,0279) und HbA1c (-0,19%; p = 0,0207), geringe, nicht signifikante Vorteile bei der Hypoglykämiefrequenz und schweren Hypoglykämien (18 CGM und 21 Kontrollen).

rtCGM

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-10 Ein Selbstmanagement mithilfe rtCGM in der Schwangerschaft sollte angeboten werden. <i>LoE 1+</i>	B

5.7 Diabetologische Notfälle

5.7.1 Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien der Schwangeren mit Notwendigkeit einer Glukose- oder Glukagongabe müssen primär aus mütterlicher Sicht vermieden werden. Durch eine präkonzeptionell (zu) strenge Blutglukose-Einstellung können hypoglykämische, adrenerge Warnzeichen zunehmend unterdrückt sein und schließlich durch unzureichende, hormonelle Gegenregulation ganz fehlen. Die niedrigen Blutglukose-Zielwerte während der Schwangerschaft können die Hypoglykämieraten bei gefährdeten Schwangeren weiter verstärken, was wiederum die Hypoglykämie-Wahrnehmung verschlechtert. Bei sehr niedrigem mittleren Blutglukose-Niveau ist das Frühabortrisiko im Vergleich zu einem mittleren Einstellungsniveau erhöht (OR 3,0; [Jovanovic 2005, EK III]). Nachteilige fetale Auswirkungen durch einzelne, schwere

Hypoglykämien sind nicht bekannt geworden, allerdings fehlen Nachbeobachtungen der Kinder bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung. Das Risiko der fetalen Wachstumsrestriktion bei anhaltender, sehr niedriger Blutglukoseeinstellung unter den Zielbereich ist zu berücksichtigen.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-11 Schwangere mit Typ-1-Diabetes sollen bezüglich Hypoglykämierisiken gut geschult sein und der Partner oder ein anderer Angehöriger soll über Hypoglykämie-Risiken und Hypoglykämie-Symptome informiert und in die Anwendung des Glukagon-Notfallsets (Spritze oder Nasenpulver) eingewiesen sein. <i>LoE 4</i>	A
5-12 Der wichtigste Risikofaktor für schwere Hypoglykämien im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist eine hierfür positive präkonzeptionelle Anamnese in den letzten vier Monaten. Diese Schwangeren sollen vor oder während der Schwangerschaft mit einem CGM-System ausgestattet werden. <i>LoE 4</i>	A

5.7.2 Ketoazidose

Die Ketoazidose bei diabetischer Schwangerschaft ist eine kritische Notfallsituation.

Die Plazentahormone, insbesondere das Plazentalaktogen (HPL), haben eine verstärkte lipolytische und ketogenetische Wirkung. Hierdurch besteht ein erhöhtes Ketoazidose-Risiko, das sich in der Schwangerschaft schneller und bei niedrigeren Blutglukosewerten entwickeln kann. Klinisch ist das Ketoazidose-Risiko erhöht bei Erbrechen, Infektionen, Non-Compliance und unzureichender Stoffwechseleinstellung, Unterbrechen der Insulinzufuhr bei Insulinpumpentherapie [Steel 1985, EK IV], Gabe von β -Mimetika und/oder Glukokortikoiden bei der Therapie vorzeitiger Wehen und zur fetalen Lungenreifinduktion sowie Manifestation eines Typ- 1-Diabetes in der Schwangerschaft.

Die Inzidenz beträgt bei Typ-1-Diabetes 2-22%, fetale Mortalitätsraten wurden mit 9-35% berichtet [Kamalakannan 2003, EK IV]. Es wurden auch Ketoazidosen bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes beschrieben [Clausen 2005, EK IIb].

Die Höhe der Blutglukose allein reflektiert nicht den Schweregrad der Ketoazidose. Der Begriff „diabetisches Koma“ wiederum ist nicht durch den Grad der Bewußtseins einschränkung, sondern durch die Höhe der Ketonämie, den arteriellen pH-Wert und den Verbrauch der Blut-Alkalireserve (base excess) definiert.

In der neueren Literatur wird das Krankheitsbild der euglykämischen Ketoazidose beschrieben, die auch in der Schwangerschaft auftreten kann. Die euglykämische Ketoazidose ist durch BZ-Werte < 200 mg/dl (11,1 mmol/l), schleichenden Verlauf und manchmal unvollständige Symptomatik gekennzeichnet. Als Ursachen werden Fasten, Alkohol, die Einnahme von SGLT2-Hemmern und Z. n. bariatrischer Chirurgie angegeben [Barski 2019, LoE 4]. Schwangere neigen mehr zur euglykämischen Ketoazidose infolge höherer Insulinresistenz, schnellerem Aushungern und erhöhtem Glukoseverbrauch (bei Entbindung). Die meisten Fälle von euglykämischer Ketoazidose betreffen den Typ-1-Diabetes [Modi 2017, LoE 4]. Die Euglykämie kann die Schwere einer DKA verbergen. Die DKA kann trotz hoher Glukose- und Insulindosierung persistieren [Jaber 2019, EK III].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-13</p> <p>Die Ketoazidose (DKA) bei diabetischer Schwangerschaft ist eine kritische Notfallsituation und ein wichtiger Risikofaktor für intrauterinen Fruchttod. Sie wird oft durch Emesis ausgelöst und betrifft überwiegend Frauen mit Typ-1-Diabetes, kann aber auch bei Typ-2-Diabetes vorkommen.</p> <p>Auch bei Glukosewerten unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und unvollständiger Symptomatik (z. B. nur Emesis oder Oberbauchschmerzen) sollte an das Vorliegen einer (euglykämischen) Ketoazidose gedacht werden.</p> <p><i>LoE 4</i></p>	<p>B</p>
<p>5-14</p> <p>Schwangeren mit Typ-1-Diabetes sollen Ketonteststreifen oder -messgeräte angeboten werden.</p> <p><i>LoE 4</i></p>	<p>A</p>
<p>5-15</p> <p>Schwangere mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes sollen bei Hyperglykämie oder plötzlichem Unwohlsein dringend ärztliche Hilfe suchen. Wenn Frauen mit Diabetes (ohne Rücksicht auf den Typ) über Hyperglykämie oder Unwohlsein berichten, soll dringend eine Ketosediagnostik durchgeführt werden.</p> <p><i>LoE 4</i></p>	<p>A</p>
<p>5-16</p> <p>Bei Verdacht auf diabetische Ketoazidose soll nach Anlage eines peripheren Venenweges und Infusion von physiologischer Kochsalzlösung die sofortige stationäre Einweisung mit notärztlicher Begleitung in eine geeignete Klinik erfolgen.</p> <p>Bei Oberbauchschmerzen unklarer Genese sollen neben einer Pseudoperitonitis diabetica auch das HELLP-Syndrom und vorzeitige Wehen in Betracht gezogen werden.</p> <p>Nach Diagnosesicherung einer DKA soll unmittelbar die intensivmedizinische Komatherapie nach validiertem Behandlungsschema begonnen werden und das weitere Vorgehen in enger Absprache zwischen Diabetologen, Geburtsmedizinerinnen und Neonatologen erfolgen.</p> <p><i>LoE 4</i></p>	<p>A</p>

6 Komplikationen in der Schwangerschaft durch Diabetes-assoziierte Begleiterkrankungen

6.1 Arterielle Hypertonie, Gestationshypertonie, Präeklampsie/Eklampsie

Zu unterscheiden sind eine chronische Hypertonie (bereits präkonzeptionell bestehend bzw. bis zur 20. SSW diagnostiziert) von schwangerschafts-spezifischen Hochdruckerkrankungen (Gestationshypertonie, Gestationsproteinurie, Präeklampsie), die erst im Verlauf der Schwangerschaft manifest werden. Für die Klassifikation, Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen existieren 2019 aktualisierte Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019] und ein Statement der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [Brown 2018, LoE 1+ bis 2++].

Für die Behandlung von Frauen mit einem Diabetes mellitus können diese Leitlinien und Empfehlungen uneingeschränkt angewendet werden. Auf einige Besonderheiten wird im Folgenden eingegangen.

Das Risiko einer Gestationshypertonie/Präeklampsie liegt bei Frauen mit einem Diabetes mellitus im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen deutlich höher (Inzidenz 2-7 % vs. Typ-1-Diabetes 15-20% vs. Typ-2-Diabetes 15-20%) wobei folgende Faktoren eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und/oder eine Präeklampsie zusätzlich begünstigen:

chronische Hypertonie;

vorbestehende Mikroalbuminurie/Proteinurie bzw. neu aufgetretene Proteinurie in der Frühschwangerschaft;

manifeste diabetische Nephropathie mit einem Serumkreatinin > 1,5 mg/dl (> 133 µmol/l);

diabetische Retinopathie;

unzureichende glykämische Stoffwechsellage in der Frühschwangerschaft: Ein HbA1c-Anstieg um 1% erhöht das Präeklampsie-Risiko um das 1,37-fache im 1. und 1,67-fache im 3. Trimenon;

erhöhter Arterien-Steifigkeitsindex (AASI) von 0,35.

[Castiglioni 2014, LoE 2+; Cavery-Redondo 2018, EK 1; Cundy 2002, EK III; Ekbom 2000, EK IIb; Hii-lesmaa 2000, EK IIa; Kelly 2018, LoE 2-; Lauszus 2016, LoE 2+; Sibai 2000, EK IIb; Tjessem 2018, LoE 2+; Umesawa 2017; Vestgaard 2018, LoE 2+; Wotherspoon 2016, LoE 2+]

Die Gefährdung bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer vorbestehenden (chronischen) Hypertonie besteht in einer Präeklampsie, die die Prognose für Mutter und Kind verschlechtern kann [Knight 2016, LoE 2+; Schutte 2008, LoE 2+].

6.1.1 Medikamentöse Blutdrucktherapie

Chronische Hypertonie

Eine *präkonzeptionelle*, antihypertensive Therapie bei Frauen mit Diabetes mellitus – insbesondere bei bereits vorliegender diabetischer Nephropathie - erfolgt mit dem Ziel der Vermeidung kardiovaskulärer/cerebrovaskulärer Komplikationen und einem Progress einer diabetischen Nephropathie, wobei ein Zielblutdruck von systolisch 120 bis ≤ 130 und diastolisch 70-79 mmHg angestrebt wird. Frauen mit Diabetes mellitus und chronischer Hypertonie sollten bereits bei Kinderwunsch mit Medikamenten behandelt werden, die mit einer Schwangerschaft vereinbar sind.

Während der Schwangerschaft richtet sich bei chronischer Hypertonie die Zielblutdruckeinstellung nach den aktuellen kardiologischen Leitlinien. Ziel der Behandlung ist die Blutdrucksenkung auf Werte systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg. Dabei ist nach Eintritt der Schwangerschaft der physiologische Blutdruckabfall in der ersten Schwangerschaftshälfte zu berücksichtigen (ggf. ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Medikation erforderlich).

[Bangalore 2011, LoE 1+; Cushman 2010, LoE 1-; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019; Emdin 2015, LoE 1+; Ettehad 2016, LoE 1-; Patel 2007, LoE 1+; Williams 2018]

Schwangerschafts-spezifische Hochdruckerkrankungen

Die primäre Therapieführung der *schwangerschaftsspezifischen Hochdruckerkrankungen* liegt beim Geburtsmediziner (in enger Absprache mit dem Diabetologen).

Obwohl Daten zeigen, dass die Behandlung von Bluthochdruck in der Schwangerschaft mütterliche Organkomplikationen verringert, besteht eine mäßige Evidenz über Behandlungsziele, den optimalen Behandlungsbeginn und mögliche Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck in der Schwangerschaft [Abalos 2014, LoE 1+; Dadelszen 2000, LoE 1+; Haruna 2019, LoE 2++; Magee 2016a, LoE 2+; Schlembach 2015, LoE 2+].

Auf Basis vorliegender Leitlinien wird bei bestehendem Diabetes und hypertensiver Schwangerschafts-erkrankung die Einleitung einer medikamentösen Behandlung bei systolischem Blutdruck >150 mmHg oder diastolischem Blutdruck > 95 mmHg empfohlen [Williams 2018]. Unter Therapie sollten Zielblutdruckwerte zwischen 130-150 mmHg systolisch und 80-100 mmHg diastolisch angestrebt werden. [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019]

Diabetische Nephropathie

Bei diabetischer Nephropathie sind individuelle Therapieziele vorrangig. Daten zeigen, dass das Risiko für eine Präeklampsie durch eine Blutdruckeinstellung präkonzeptionell bis zur 20. SSW < 140/90 mmHg reduziert wird. Weiterhin ist belegt, dass bei einer frühzeitigen normotensiven Blutdruckeinstellung < 135/85 mmHg das Risiko für Frühgeburt und SGA-Kinder (< 10. Percentile) niedriger ist [Abalos 2014, LoE 1+; Nielsen 2009, LoE 2+; Seely 2014, LoE 2++].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
6-1 Bei Diabetes und chronischer Hypertonie sollte auch während der Schwangerschaft ein Zielwert systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg angestrebt werden. LoE 1+, 2+	B
6-2 Bei diabetischer Nephropathie sollten individuelle Therapieziele festgelegt werden: Eine konsequente und bereits präkonzeptionell eingeleitete Blutdruckeinstellung < 135/85 mmHg kann das Risiko für hypertonie-assoziierte Komplikationen bei der Mutter reduzieren und die Frühgeburtlichkeit senken. LoE 1+, LoE 2+, LoE 2++	B

Der aktuelle Kenntnisstand deutet NICHT darauf hin, dass ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten im ersten Trimester im Vergleich zu Antihypertensiva wie Alpha-Methyldopa, Labetalol (Anwendung in Österreich, Schweiz), Nifedipin retard, Selektive β -1-Rezeptor-Blocker (Metoprolol Mittel der Wahl) oder Diuretika mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden sind. Daten zu ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten in der Schwangerschaft beruhen auf retrospektiven und prospektiven

Beobachtungsstudien, Metaanalysen und Fallserien. Nach der aktuellen Datenlage lässt sich keine Embryotoxizität nachweisen. Epidemiologische Untersuchungen [Cooper 2006], die eine Assoziation zwischen ACE-Hemmer-Einnahme im ersten Trimenon und einer erhöhten Fehlbildungsrate aufzeigen, waren nicht als Teratogenität-Studie und häufig nicht unter Ausschluss von Risikofaktoren angelegt. Ein in Studien berichtetes Fehlbildungsrisiko unter ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten zeigte nach Adjustierung bzgl. Diabetes mellitus und Adipositas und im Vergleich zu hypertensiven Frauen, die mit anderen Antihypertensiva behandelt wurden, keine signifikant unterschiedliche Fehlbildungsrate. Eine Placebo-kontrollierte Studie bei Typ-1-Diabetes mit Candesartan zeigte keine Unterschiede bzgl. kongenitaler Fehlbildungen versus Placebo [Porta 2011, LoE 1+]

Auch wenn für ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten keine Evidenz für Embryotoxizität vorliegt, sind ACE-Hemmer in der Schwangerschaft auf Grund einer erwiesenen Fetotoxizität (Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung, Lungenhypoplasie, neonatale Niereninsuffizienz, neonatale Hypotonie) kontraindiziert und sollen mit Schwangerschaftsfeststellung abgesetzt werden.

Der Effekt einer Therapie mit AT1-Rezeptorantagonisten während der Schwangerschaft ist unzureichend dokumentiert, jedoch sind ähnliche Auswirkungen wie bei ACE-Hemmer-Einnahme zu erwarten.

Fertile Frauen müssen, auch wenn kein aktueller Kinderwunsch besteht, bei Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Rezeptorantagonisten präkonzeptionell über die offene Datenlage bei Einnahme im ersten Trimenon – aber insbesondere über das erhöhte fetale Risiko aufgeklärt werden.

Bei Kinderwunsch sollte bereits präkonzeptionell auf für die Schwangerschaft unbedenkliche Medikamente umgestellt (s. u.) werden.

[Abalos 2014, LoE 1+; Cooper 2006, LoE 2+; Filgueira 2017, LoE 2-; Gillon 2014, LoE 1-; Magee 2003, LoE 1+; Magee 2011, LoE 1-; Magee 2015, LoE 1-; Magee 2000, LoE 1+; Moretti 2012, LoE 2-; Oppermann 2011, LoE 3; Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie 2018; Schlembach 2015, LoE 2+; Tabacova 2003, LoE 3]

Tabelle 4: Empfehlungen zur oralen Hypertoniebehandlung in der Schwangerschaft ([Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG) 2019])

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Geeignet	Alpha-Methyldopa	250-500 mg oral (2-4x/d) max. 2 g/d	Mittel der 1. Wahl
	Labetalol (Österreich)	Startdosis 3x200 mg/d max. 4x300 mg/d	
	Nifedipin retard	20-60 mg ret. oral max. 120 mg/d	
Eingeschränkt geeignet	Selektive β -1-Rezeptor-blocker (Metoprolol Mittel der Wahl)	Dosis 25-100 mg (2x tgl.)	Erhöhtes Risiko fetaler Wachstumsrestriktion allgemein bei β -Blockertherapie
Nicht geeignet	Diuretika		Potentielle Beeinträchtigung der uteroplazentalen Perfusion durch zusätzliche Plasmavolumenreduktion
	ACE-Hemmer		Keine teratogenen Effekte nachgewiesen. Kontraindiziert im II./III. Trimenon: Akutes Nierenversagen bei Neugeborenen, Oligohydramnion

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
	Angiotensin AT1-Antagonisten		Oligohydramnion, Schädelknochenhypoplasie, im Analogieschluß zu ACE-Hemmern potentiell teratogen und nephrotoxisch für das Neugeborene
	alle anderen Antihypertensiva		Ungenügende Informationen über Anwendung in der Schwangerschaft

Anmerkung: Dihydralazin ist wegen ausgeprägter maternaler Nebenwirkungen (Reflextachykardie, Kopfschmerzen, Tachyphylaxie) nicht zu empfehlen.

[Churchill 2007, LoE 1+; Committee on Obstetric Practice 2017; Firoz 2014, LoE 1+; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 1985; Gillon 2014, LoE 1-; Magee 2003, LoE 1+; Magee 2015, LoE 1+; Magee 2016c, LoE 1; Magee 2016b, LoE 1; Magee 2000, LoE 1+; Mancina 2013, LoE 1+ bis 3]

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
6-3 Es soll präkonzeptionell die Umstellung der antihypertensiven Medikamente auf schwangerschaftsverträgliche Substanzen erfolgen, vorzugsweise Alpha-Methyldopa. <i>LoE 1+, LoE 1-, LoE 2++</i>	A
6-4 Bei Frauen mit Nephropathie sollte die Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten bis zur sicheren Bestätigung der Schwangerschaft fortgeführt werden. <i>LoE 1+, LoE 1-</i>	B
6-5 Auf Grund der aufgezeigten Fetotoxizität soll eine Therapie mit ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten mit Schwangerschaftsfeststellung vor dem zweiten Trimenon beendet werden. <i>LoE 1+, LoE 1-</i>	A

6.2 Diabetische Retinopathie

Das Vorliegen einer diabetischen Mikroangiopathie in der frühen Schwangerschaft erhöht das Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft. Eine Metaanalyse von zehn Studien mit insgesamt 3239 Schwangerschaften bei Typ-1-Diabetes zeigt ein erhöhtes Präeklampsierisiko verglichen mit diabetischen Frauen ohne Mikroangiopathie (OR 3,0 bei Vorliegen einer diabetischen Retinopathie und 7,2 bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie). Das Vorliegen einer Nephropathie ist mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (PTD) (OR 4,1) und erniedrigtem Geburtsgewicht (SGA) (OR 6,2) assoziiert, das Vorliegen einer Retinopathie erhöht das PTD-Risiko (OR 1,6). [Xiang 2018, LoE 1++]

Die diabetische Retinopathie (DRP) ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei diabetischen Schwangeren. Sie kann in der Schwangerschaft erstmals manifest werden; vorhandene Läsionen können sich verschlechtern [Klein 1990, EK IIa]. Schwangerschaftshormone beeinflussen die Entwicklung bzw. den Progress einer Retinopathie [Chew 1995, EK IIb; Klein 1990, EK IIa; DCCT The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa].

6.2.1 Risikofaktoren für die Entwicklung/Progression einer diabetischen Retinopathie

Das Progressionsrisiko einer diabetischen Retinopathie in der Schwangerschaft ist abhängig vom perikonzeptionellen Ausgangsstatus [Chew 1995, EK IIb; Klein 1990, EK IIa; Loukovaara 2003, EK IIa; Temple 2001, EK IIb; DCCT The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa].

6.2.1.1 Initialer Normalbefund oder minimale Fundusveränderungen

Bei initialem Normalbefund oder minimalen Fundusveränderungen wird in 10-26 % das Auftreten bzw. die Zunahme von Fundusveränderungen im Schwangerschaftsverlauf beschrieben [Axe-Siegel 1996, EK IIb; Klein 1990, EK IIa; Temple 2001, EK IIb; DCCT The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa].

6.2.1.2 Nicht-proliferative Retinopathie (NPR)

Eine milde nicht-proliferative Retinopathie kann in 10-20 % zur Zunahme der Fundusveränderungen und in 2-6 % zu einer proliferativen Retinopathie führen. Bei mäßiger bis schwerer NPR besteht in 30-54 % ein Progress-Risiko, in 7-29 % entwickelt sich eine proliferative Retinopathie. [Chew 1995, EK IIb; Temple 2001, EK IIb; DCCT The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa]

6.2.1.3 Diabetesdauer

Ein signifikanter Risikofaktor für die Progression einer diabetischen Retinopathie ist die Diabetesdauer. Das Progressionsrisiko steigt signifikant mit einer Diabetes-Dauer > 10 Jahre [Axe-Siegel 1996, EK IIb; Chew 1995, EK IIb; Klein 1990, EK IIa; Temple 2001, EK IIb; Vèrier-Mine 2005, EK IIb].

Eine Metaanalyse von Bain, die 4 Publikationen zur Diabetischen Retinopathie mit früher Verschlechterung (Unizentren UK und USA) umfasst, zeigt, dass das Risiko einer Progression im 2. Trimenon am höchsten ist und bis 12 Monate post partum persistiert. Risikofaktoren für eine frühe Verschlechterung sind: Diabetes-Dauer, präkonzeptionell bekannte Retinopathie, unzureichende Glykämiekontrolle, Hypertonie, Anämie [Bain 2019, LoE 4].

Egan et al. sahen eine Verdopplung des Risikos für die Entwicklung einer DRP durch die Schwangerschaft im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes, und eine Retinopathieprogression in 26% der Fälle. Als Risikofaktoren für das Fortschreiten einer Retinopathie wurden dabei identifiziert: Hypertonie bei Erstuntersuchung, starker HbA1c-Abfall zwischen 1. und 2. Trimenon, präkonzeptioneller Fundusbefund [Egan 2015, LoE 2+].

6.2.1.4 Arterielle Hypertonie

Chronische arterielle Hypertonien oder Schwangerschaftshypertonien sind mit der Entstehung bzw. einer Progression der diabetischen Retinopathie assoziiert [Axe-Siegel 1996, EK IIb; Klein 1990, EK IIb; Rosenn 1992, EK IIb]. Ein erhöhter diastolischer Blutdruck gilt als erhöhtes Progress-Risiko für eine diabetische Retinopathie [Klein 1990, EK IIa].

In einer prospektiven Beobachtung über 16 Jahre post partum von 158 Frauen mit Typ-1-Diabetes wurde gezeigt, dass Frauen mit Typ-1-Diabetes und Schwangerschafts-induzierter Hypertonie oder Präeklampsie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Retinopathieprogression auch nach der Schwangerschaft haben (OR 3,5 bzw. 3,2) [Gordin 2013, LoE 2+].

6.2.1.5 Diabetische Nephropathie

Eine manifeste Nephropathie ist gehäuft mit dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie verbunden. Bei persistierender Proteinurie vor der 20. SSW besteht ein signifikant erhöhtes Progressionsrisiko für die Retinopathie [Hopp 1995, EK IIb; Reece 1994, EK III; Star 1998, EK IV; DCCT The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa].

6.2.1.6 Erhöhtes HbA1c perikonzeptionell

Ein erhöhter perikonzeptioneller HbA1c-Wert ist assoziiert mit der Entwicklung bzw. signifikant korreliert mit dem Progressionsrisiko einer diabetischen Retinopathie im Verlauf der Schwangerschaft [Axe-Siegel 1996, EK IIb; Chew 1995, EK IIb; Klein 1990, EK IIa; Lauszus 2000, EK II; Temple 2001, EK IIb; V  rier-Mine 2005, EK IIb].

6.2.1.7 Schnelle Normalisierung der Hyperglykämie

Ebenso kann bei suboptimaler Stoffwechseleinstellung eine rasche Blutglukose-Absenkung auf die in der Schwangerschaft angestrebten niedrig-normalen Blutglukose-Zielwerte zur akuten Verschlechterung einer bestehenden Retinopathie führen [Chew 1995, EK IIb; Elman 1990, EK IV; Laatikainen 1987, EK Ib; Rosenn 1992, EK IIb; Star 1998, EK IV].

Das Verschlechterungsrisiko ist keine Kontraindikation für eine zügige Glyk  mieeinstellung im 1. Trimenon, erfordert jedoch ophthalmologische Kontrollen [Bain 2019, LoE 4].

6.2.1.8 Rauchen

Nikotin ist mit dem Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen und der Entwicklung und Progression einer Retinopathie korreliert [Chaturvedi 1995, EK III; Mühlhauser 1996, EK IIa].

6.2.1.9 Anämie

Eine Progression der diabetischen Retinopathie durch eine Schwangerschafts-Anämie wird postuliert. Möglicherweise verursacht ein erniedrigter Hämoglobinspiegel eine lokale Ischämie, welche die Gefäßveränderungen beschleunigt [Axe-Siegel 1996, EK IIb].

6.2.1.10 Proliferative Retinopathie (PR)

Bei initial proliferativer Retinopathie kommt es in 58 % zur Zunahme der Proliferationen; selbst bei panretinaler Lasertherapie prae conceptionem besteht noch ein Progressionsrisiko bis 26 % [Chen 2004, EK III; Reece 1994, EK III; Temple 2001, EK IIb].

Wird vor Eintritt der Schwangerschaft jedoch eine komplette Regression der proliferativen Retinopathie erreicht, so ist das Progressionsrisiko vernachlässigbar [Axe-Siegel 1996, EK IIb; Klein 1990, EK IIa; Sunness 1988, EK IV].

Die meisten Proliferationen treten im 3. Trimenon auf [Hopp 1995, EK IIb]. Bei Fortschreiten einer schweren nichtproliferativen oder proliferativen Retinopathie kann sowohl eine panretinale Lasertherapie als auch eine Vitrektomie in der Schwangerschaft bzw. unmittelbar postpartum durchgeführt werden.

6.2.2 Diabetische Makulopathie

Ein Makulaödem kann mit jedem Stadium einer Retinopathie assoziiert sein. Die Datenlage ist jedoch begrenzt. In einem Review von 2016 wird bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes eine Prävalenz von 5% bis 27% und bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes eine Prävalenz von 4% beschrieben. Der Verlauf ist dabei sehr variabel. Therapeutische Maßnahmen sind bei visusbedrohendem fokalen Makulaödem (klinisch signifikant) indiziert. Die Spontanremissionsrate ohne Lasertherapie nach der Schwangerschaft wird mit ca. 90% angegeben. [Morrison 2016, EK IV].

6.2.3 Entbindung und Verlauf postpartum

Sowohl eine nicht-proliferative als auch eine proliferative Retinopathie stellen per se keine Indikation zur Sektio dar [Elman 1990, EK IV; Eter 1997, EK IV; Funk 1997, EK IV; Kuba 1997, EK IV; Landau 1995, EK IIb].

Geringere Veränderungen bilden sich meistens im ersten Jahr postpartum auf den Status vor der Schwangerschaft zurück. Bei nichtproliferativer Retinopathie kommt es auch ohne Lasertherapie in über

50% zur Regression [Ayer-Siegel 1996, EK IIb; Kaaja 1996, EK IIb; Sunness 1988, EK IV; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa; V  rier-Mine 2005, EK IIb]. Proliferative Veränderungen persistieren noch im ersten Jahr postpartum [Chan 2004, EK IV; Conway 1991, EK IV; Lauszus 2000, EK IIb; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa]. Ein schwangerschaftsbedingter Langzeiteffekt auf die Progression der diabetischen Retinopathie ließ sich jedoch nicht nachweisen [Kaaja 1996, EK IIb; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa]

Die nationalen und internationalen Guidelines empfehlen Schwangeren mit vorbestehendem Diabetes eine Retinauntersuchung nach der Erstvorstellung im ersten Trimenon und eine Kontrolle in der 28 SSW, wenn der Erstbefund normal war. Liegt eine Retinopathie gleich welchen Grades vor, wird eine zusätzliche Kontrolle in SSW 16-20 empfohlen [Morrison 2016, EK IV; Wong 2018, EK IV].

Die ADA empfiehlt eine Untersuchung mit erweiterter Pupille vor oder im ersten Trimester, gefolgt von Nachuntersuchungen in jedem Trimester und 12 Monate post partum. Eine medikamentöse Mydriasis mit dem Parasympatholytikum Tropicamid ist auch in der Schwangerschaft möglich und erforderlich [Funk 1997, EK IV]. Zusätzliche Untersuchungen werden in Abhängigkeit vom Fundusbefund und dem Vorliegen anderer Risikofaktoren empfohlen, bei Vorliegen einer moderaten oder schweren Retinopathie z. B. monatlich in Absprache mit dem Augenarzt [ADA 2019, EK IV].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
6-7 Besteht vor der Konzeption eine schwere nicht-proliferative oder eine proliferative Retinopathie, soll zunächst eine vollständige panretinale Lasertherapie angestrebt werden. <i>LoE 2++</i>	A
6-8 Augenärztliche Kontrollen sollen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • vor der geplanten Schwangerschaft; • nach Diagnose der Schwangerschaft und in der 28 SSW; • bei Erst-Manifestation und/oder Progression der diabetischen Retinopathie in der Schwangerschaft, Kontrollen in Absprache mit dem Augenarzt; • im ersten Jahr postpartum. <i>LoE 2+</i>	A
6-9 Sowohl eine nicht-proliferative als auch eine proliferative Retinopathie sollen per se keine Indikation zur Sektio darstellen. <i>LoE 2++</i>	A

6.3 Diabetische Nephropathie

6.3.1 Pathophysiologie und Prävalenz

Das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie erhöht das Risiko von Schwangerschafts-komplikationen, insbesondere von Präeklampsie und Frühgeburtslichkeit [Xiang 2018, LoE 1++]. In der größten bisher publizierten retrospektive Beobachtungsstudie wird die Prävalenz einer diabetischen Nephropathie bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes mit bis zu 15% in den Jahren 1988-1999 und mit 6,5 % in den Jahren 2000-2011 angegeben [Klemetti 2015, LoE 2-]. Ein Review von 2016 (Unikliniken Dänemark) zeigt einen Rückgang der Nephropathieprävalenz bei Schwangeren mit Diabetes von 5-15% in früheren Jahren auf 2-3% bei Frauen mit Typ-1 bzw. Typ-2-Diabetes und gibt die Prävalenz einer Mikroalbuminurie mit 3% bzw. 5% an [Ringholm 2016, EK IV].

In der Schwangerschaft kommt es zu ausgeprägten physiologischen Adaptierungen mit Absinken des Serum-Kreatinins sowie der Harnsäure und zu einem Anstieg der GFR, dies muß bei der Interpretation von Laborergebnissen berücksichtigt werden. Spezifische Referenzwerte in Leitlinien bezüglich Serum-Kreatinin und GFR für diabetische Schwangere konnten nicht gefunden werden.

Die Definition der diabetischen Nephropathie in den vorliegenden Studien ist nicht einheitlich und hat sich im Verlauf der Zeit geändert, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

In den jüngeren Studien wird die Diagnose einer diabetischen Nephropathie anhand der Albuminausscheidung im Urin gestellt. Nur wenige Studien inkludieren Serumkreatininwerte in die Diagnose [Piccoli 2013, LoE 1-].

Bei der Quantifizierung einer Albuminurie bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes [Justesen 2006, EK IIb] zeigte der Mittelwert aus zwei (zu beliebiger Tageszeit gewonnenen) spontanen Urinproben bezüglich Normoalbuminurie eine sehr gute Korrelation mit dem Mittelwert aus zweimaliger Bestimmung aus 24-Stunden-Sammelurin (Sensitivität 83%, Spezifität 100%, PPW 100%, NPW 97%). Hierbei wurde die Spontanmessung als Albumin-Kreatinin-Ratio angegeben.

Folgende Bestimmungen der Urinalbumin-Konzentration sind in der Schwangerschaft möglich:

Tabelle 5: Methoden der Albuminuriediagnostik

Methode	Normoalbuminurie	Mikroalbuminurie	Makroalbuminurie	Bewertung
24-h-Urin	<30 mg/24 h	30-300 mg/24 h	> 300 mg/24 h	Goldstandard; unzuverlässige Sammlung
Spontanurin: Albumin- Kreatinin-Ratio	< 30 mg/g Kreatinin	30-300 mg/g Kreatinin	> 300 mg/g Kreatinin	Alternative: Mittelwert aus 2 Messungen zu beliebiger Tageszeit
Spontanurin	< 20 mg/l	20-200 mg/l	> 200 mg/l	Validität ungeklärt

6.3.2 Einfluss der Nephropathie auf den Schwangerschaftsverlauf

6.3.2.1 Präeklampsierisiko (PE), Frühgeburtslichkeit (FG), SGA-Risiko

Ein Nephropathiestadium 1a/1b ist bei Frauen mit präexistentem Diabetes mit einem erhöhten Präeklampsierisiko assoziiert [Ekbom 2000, EK IIa]. Eine Mikroalbuminurie vs. Normoalbuminurie war präkonzeptionell der beste Prädiktor für eine Präeklampsie (58% vs. 7%). Zusätzliche Messungen des ambulanten Blutdrucks oder eine 24-h-Blutdruckanalyse steigerten die Vorhersagbarkeit nicht [Ekbom 2000, EK IIa]. Die Rate an Frühgeburten vor der 37 SSW bei Frauen mit Typ-1-Diabetes war bereits bei Diagnose einer Mikroalbuminurie erhöht: Normoalbuminurie 35%, Mikroalbuminurie 62%, manifeste Nephropathie 91% (bzw. Frühgeburten vor der 34 SSW: 6%, 23%, 45%) [Ekbom 2001, EK II a]. Ein Zusammenhang wurde auch für die Rate an SGA-Neugeborenen bestätigt: Normoalbuminurie: 2%, Mikroalbuminurie 4%, manifeste Nephropathie 45%; in dieser Studie waren die Präeklampsieraten wie folgt: bei Normoalbuminurie 6%, bei Mikroalbuminurie 42%, bei manifester Nephropathie 64%.

Die Risiken für ungünstige maternale und neonatale outcomes haben sich über die Zeit nicht vermindert. In einer Metaanalyse von 35 Studien (1 511 Frauen mit Typ-1-Diabetes und diabetischer Nephropathie) werden für die untersuchten Zeiträume (1980-1989, 1990-1999 und 2000-2012) ähnliche Prävalenzen für PE, FG und SGA angegeben. Berücksichtigt man nur Studien mit einheitlicher Definition der NP, wurden für Patientinnen mit Normalalbuminurie, Mikroalbuminurie und manifester Nephropathie (Albuminurie > 300 mg/d) folgende Häufigkeiten gefunden: PE 7,4% vs. 38,8% vs. 62,5%; SGA 1,68% vs. 3,7% vs. 38,5%; preterm < 37 weeks 26% vs. 37% vs. 73%; preterm < 34 weeks 3,64% vs. 12,9% vs. 30,7% [Piccoli 2013, EK 1-].

Die o.g. retrospektive Beobachtungsstudie von Klemetti bei Patientinnen mit T1D mit Nephropathie (108 Patientinnen, Vergleich von 2 Perioden 1988-1999 und 2000-2011) zeigte, dass das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie zu Beginn der Schwangerschaft in beiden Perioden mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie, Frühgeburtslichkeit (21% vor der 32. SSW und 70% vor der 37. SSW) und Sectio assoziiert war. Die perinatale Mortalität in beiden Perioden war mit 3% vergleichbar mit diabetischen Frauen ohne Nierenbeteiligung. In beiden Perioden war die Diabeteseinstellung, gemessen am HbA1c, im 1. Trimenon suboptimal. 39% der Frauen hatten im 1. Trimenon RR-Werte > 130/80 mmHg, von diesen entwickelten viele im Verlauf eine schwere Hypertonie [Klemetti 2015, EK 2-].

Ein Vergleich zweier Kohorten von Schwangeren mit Mikroalbuminurie nach Änderung der Behandlungsstrategie infolge hoher Frühgeburtsrate [Nielsen 2006, EK IIa] brachte einen signifikanten Rückgang der Frühgeburten vor 34 SSW von 23% auf 0%, begleitet von einem klinisch relevanten Rückgang der Präeklampsierate von 42% auf 20%. Die Änderung der Behandlungsstrategie bestand darin, dass schon vor 20 SSW auf Blutdruck-Zielwerte < 135/85 mmHg mit α -Methyl-Dopa eingestellt wurde.

6.3.2.2 Risiken der fortgeschrittenen Nephropathie

Fortgeschrittene Stadien einer Nephropathie (Serum-Kreatininwerte > 2 mg/dl und Proteinurie > 3 g/24 h) sind mit hohen fetalen und neonatalen Schwangerschaftsrisiken assoziiert [Azzoug 2016, EK IV].

Dies betrifft die Frühgeburtsrate (30%, [Kimmerle 1995, EK IIb]), Wachstumsretardierungen, intrauterinen Fruchttod [Lauenborg 2003, EK III] und die perinatale/neonatale Mortalität. In einer Nachbeobachtungs-Studie konnte im Mittel nach 4,5 Jahren (Bereich 0,4-10 Jahre) nachgewiesen werden, dass 22% der Lebendgeborenen von Müttern mit manifester Nephropathie psychomotorische Retardierungen aufwiesen, die in 11% als schwer eingestuft wurden [Kimmerle 1995, EK IIb].

Die SGA-Rate der Neugeborenen lag bei 24% (Dunne 1999, EK IIb), davon betrug die Häufigkeit an Frühgeborenen < 37 SSW 57%, alle Kinder mussten intensivmedizinisch versorgt werden, die Sektiorate lag bei 95% (Bevölkerung: 20%, RR 4,5, 95%-KI: 3,4-5,0), die perinatale/neonatale Mortalität bei 10%.

Die Progression einer diabetischen Nephropathie, gemessen an der Zunahme der Albuminausscheidung in der Schwangerschaft, ist mit einer erhöhten Frühgeburtsrate im Vergleich zu fehlender Progression assoziiert, OR 7,7 (95%-KI: 1,3-46,9, [Lepercq 2004, EK IIb].

6.3.3 Einfluss der Schwangerschaft auf den Verlauf der Nierenfunktion

Zum Einfluss der Schwangerschaft auf die Progression der Nierenerkrankung ist die Studienlage nicht konsistent. In einer Metaanalyse von 23 Studien von Patientinnen mit CKD unterschiedlicher Stadien (davon 8 Studien bei Frauen mit diabetischer Nephropathie) wurde kein signifikanter Unterschied bzgl. des Auftretens renaler Ereignisse zwischen schwangeren und nicht schwangeren Frauen mit präexistenten Nierenerkrankungen gefunden. Die Assoziation zwischen Vorhandensein einer CKD und dem Auftreten von Komplikationen war in den Subgruppen (diabetische vs. nichtdiabetische Nierenerkrankung) konsistent [Zhang 2015, EK 1+]. Schwangerschaften oder die Anzahl der Geburten haben per se keinen langfristig nachteiligen Einfluss auf die Entwicklung oder Progression einer diabetischen Nephropathie bei Typ-1-Diabetes ([The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 2000, EK IIa; V  rier-Mine 2005, EK IIa]). Der Abfall der Kreatinin-Clearance bei Nephropathie und Schwangerschaft betrug in der Zeit nach der Schwangerschaft 3,2 ml/min/Jahr und zeigte keine Unterschiede im Vgl. zu nicht-schwangeren Frauen (3,4 ml/min/Jahr) [Rossing 2002, EK IIa]. Bei Frauen mit Frühstadien der diabetischen Nephropathie und normaler oder nur gering eingeschränkter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min) ist das Risiko einer Verschlechterung der Nephropathie gering [Alexopoulos 2019, EK IV; Mathiesen 2015; Ringholm 2016, EK IV; Ringholm 2019, EK IV].

Bei fortgeschrittenen Stadien der Nephropathie mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko eines weiteren Nierenfunktionsverlusts erhöht. Nach den bisher vorliegenden Studien entwickelte jede zehnte Patientin mit einer fortgeschrittenen Nephropathie innerhalb der Schwangerschaft eine massive Proteinurie, nach vorzeitiger Entbindung wurden diese Frauen dialysepflichtig [Hopp 1995, EK IIa]. Mütter mit Nephropathie waren im Mittel nach 16 Jahren (Bereich: 3-28 Jahre) zu 35% verstorben und 19% erreichten eine terminale Niereninsuffizienz [Rossing 2002, EK IIb]. [Kimmerle 1995, EK IIb] beobachtete eine Rate an Todesfällen von 11%; 22% der Frauen wurden dialysepflichtig. In einer Metaanalyse aus Italien (504 Schwangere mit präexistenter Nierenerkrankung, davon allerdings nur 5,6% mit diabetischer Nephropathie) wurde das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion in den Nephropathiestadien 1-4 mit 7,6%, 12,6%, 16,2% und 20% angegeben. Die Fallzahlen in den höheren CKD-Stadien waren insgesamt gering (CKD-St. 1 73,4%, St. 2 17,3%, St.3 7,3% und St. 4-5 2% [Piccoli 2015, EK II].

  ber Schwangerschaften bei Frauen mit Typ-1-Diabetes nach Nierentransplantation [Rizzoni 1992, EK III; Tagatz 1975, EK IV; Vinicor 1984, EK IV] und kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation wurde berichtet [Baltzer 1989, EK III; Barrou 1998, EK III]. Nach Nierentransplantation lag die Frühgeburtenrate < 34 SSW bei 35%, die Häufigkeit der Fehlbildungen bei 5,4%. Nach kombinierter Transplantation (37 Frauen, 53 Schwangerschaften) betrug die mittlere Gestationsdauer 34 SSW und das mittlere Geburtsgewicht 2130 g, in 75% trat während der Schwangerschaft ein Hochdruck auf (Präeklampsie-Rate: 33%); die Anzahl der Lebendgeburten lag bei 80%, die Sectiorate bei 52% und innerhalb von zwei Jahren kam es in 17% der Fälle zum Transplantatverlust [McKay 2006, EK IV]. Eine neuere retrospektive Beobachtungsstudie von Schwangerschaften nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation (22 Frauen mit 26 Schwangerschaften; Unizentren Frankreich) berichtet folgende maternale und fetale Outcomes: Präeklampsie 46%, HELLP 8%, Infektionen 50%, Transplantatabstoßung 8%, Frühgeburt vor SSW 37: 80%, vor SSW 28: 8%, Fehlbildungen 7%, intrauterine Wachstumsretardierung 17%, SGA 71%, intrauteriner Kindstod 7%; keine Daten zu Fehlgeburten [Normand 2017, LoE 2+]. Es wird empfohlen, dass Frauen mindestens zwei Jahre nach Transplantation mit einer Schwangerschaft warten [V  rier-Mine 2005, EK IIb]. Schwangerschaften bei diabetischen Frauen während Hämodialyse oder CAPD sind sehr selten [Rizzoni 1992, EK III]. Die Raten an Wachstumsretardierungen und Frühgeburten waren höher als nach Transplantation.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
6-10 Nach Diagnose der Schwangerschaft sollte die Albuminausscheidung zur Erkennung/Kontrolle einer diabetischen Nephropathie bestimmt werden. <i>LoE 4</i>	B
6-11 Bei einer Nephropathie ab CKD-Stadium 3 bzw. bereits eingeschränkter Nierenfunktion nach KDOQI (GFR < 60 ml/min) soll wegen der hohen mütterlichen Risiken die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden. <i>LoE 4</i>	A
6-12 Frauen mit schwerer Verlaufsform einer Nephropathie und Kinderwunsch, die sich im Stadium der Vorbereitung auf eine Dialyse befinden, sollten über Optionen einer Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantation umfassend informiert werden, da bei einer Schwangerschaft nach Transplantation die Chancen auf eine erfolgreich verlaufende Schwangerschaft höher sind als bei schwerer Niereninsuffizienz. <i>LoE 4</i>	B

6.4 Diabetische Neuropathie

Über die Prävalenz der peripheren diabetischen Neuropathie bei diabetischen Schwangeren liegen keine zuverlässigen Daten vor. Bei Patientinnen mit Langzeit-Diabetes wird die Häufigkeit der autonomen Neuropathie in der Schwangerschaft mit 8,5%-30% angegeben (Djelmis 2003 EK IIb, Airaksinen 1993 EK III). Sie ist gegenüber nicht schwangeren Frauen mit Diabetes offensichtlich nicht erhöht. Die Schwangerschaft an sich ist kein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung oder Verschlechterung einer diabetischen Neuropathie [Airaksinen 1993, EK III; Lapolla 1998, EK III; V  rier-Mine 2005, EK IIb]. Die kardiovaskuläre Anpassung an die Schwangerschaft kann bei Frauen mit autonomer Neuropathie gestört sein [Mabie 2005, EK IV; Macleod 1990, EK IV; Steel 1985, EK IV].

6.5 Makroangiopathie

Frauen mit Diabetes haben ein dreifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Insbesondere diabetische Frauen mit Nephropathie und/oder arterieller Hypertonie haben ein höheres Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) [Gordon 1996, EK IV; Nathan 1993, EK IIb].

Insgesamt sind kardiovaskuläre Komplikationen in der Gravidität selten. In einem Übersichtsartikel wurden zwischen 1953 und 1998 in case reports nur 20 Frauen mit Diabetes mit einem Myokardinfarkt (MI) vor, während oder kurz nach einer Schwangerschaft beschrieben [Rosenn 2000, EK IV]. Die Mortalitätsrate lag aber bei Frauen mit MI während der Gravidität oder im Wochenbett über 50%. Eine KHK galt deshalb bisher als Kontraindikation für eine Schwangerschaft, insbesondere für Frauen mit Diabetes. Die Resultate haben sich in den letzten 10 Jahren durch bessere Diagnostik und Interventionsmöglichkeit (PTCA, Thrombolyse, antithrombotische Therapie, Stents, Bypass) einerseits und bessere glykämische Kontrolle und Monitoring andererseits deutlich gebessert. Eine Populations-basierte Untersuchung in Kalifornien von 1991 bis 2000 ergab eine Inzidenz für MI vor, während oder bis einschließlich

6 Wochen postpartal von 1 zu 35.700 Entbindungen, wobei über die Jahre ein Anstieg zu verzeichnen war [Ladner 2005, EK III]. Die mütterliche Mortalitätsrate betrug 7,3% und lag somit deutlich niedriger als frühere Recherchen (19-37%). Sie betraf außerdem nur Frauen mit MI vor oder während der Entbindung. In einer multivariaten Analyse waren die wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für einen akuten MI eine chronische arterielle Hypertonie (OR 24,5; 95%-KI:14,8- 40,3), ein Diabetes (OR 4,3; 95%-KI: 2,3-7,9), und ein höheres Alter.

In einer weiteren, retrospektiven Kohorten-Analyse aus Kanada im selben Beobachtungszeitraum wurden 0,01 MI per 1.000 Geburten mit einer Mortalität von 6,5% beschrieben [Wen 2005, EK IIb]. Bei Frauen mit relevanten Komorbiditäten vor der Gravidität, wobei ein Diabetes mit 1,29 per 1000 Geburten die häufigste war, war das Risiko deutlich höher.

Eine retrospektive Beobachtung über 10 Jahre mit Analyse von über 43 Millionen Schwangerschaften (Einschluss zwischen 2005-2014) fand eine Inzidenz von 8,7 Myokardinfarkten auf 100.000 Schwangerschaften. Die Inzidenz stieg über den Beobachtungszeitraum um relativ 18,9% an. Die Mortalität betrug 4,7% und sank über den Beobachtungszeitraum um rund 40% [Tripathi 2019, LoE 2+]. Die LL der Endocrine Society von 2013 empfiehlt, im Rahmen der präkonzeptionellen Beratung ein Screening für koronares Risiko vor Beendigung der Kontrazeption durchzuführen. [Blumer 2013, LoE 1++].

Für Frauen mit Diabetes mit bestehender KHK und Kinderwunsch empfiehlt es sich, mindestens ein Jahr nach Infarkt bzw. Revaskularisation zu warten, wenn das Risiko für eine neuerliche Ischämie und/oder Restenose geringer ist. Bei guter Linksventrikelfunktion und fehlenden Ischämiezeichen dürfte die Prognose für eine geplante Schwangerschaft relativ günstig sein [Bagg 1999, EK III]. Bezüglich Nutzen/Risiko-Abwägung von Sekundärpräventionsmaßnahmen (Antikoagulation mit Aspirin, Clopidogrel, Therapie mit Statinen etc.) liegen keine Studien vor. Eine Abklärung des kardialen Risikos vor Schwangerschaftsplanung und engmaschige Überwachung während der Gravidität durch einen Kardiologen sind indiziert. In jedem Fall sollten eine Nikotinabstinenz und eine gute Blutdruckeinstellung erfolgen.

Frauen mit Typ-1-Diabetes haben ein signifikant erhöhtes venöses Thrombembolie-Risiko (OR 1,71). [Bleau 2016, LoE 2+]

7 Untersuchungen zur fetalen Zustandsdiagnostik

7.1 Ultraschalluntersuchungen

Zusätzlich zu den Ultraschalluntersuchungen nach den Mutterschaftsrichtlinien [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 1985, EK IV] mit 8-12 SSW, 19-22 SSW und 29-32 SSW sind bei Schwangeren mit Diabetes aufgrund des erhöhten Risikos von fetalen Komplikationen (missed abortion, kongenitale Fehlbildungen, Makrosomie, Wachstumsrestriktion) weitere Ultraschalluntersuchungen zu empfehlen.

I. Trimenon:

Bei dem nach den Mutterschaftsrichtlinien (MuRiLi) im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchzuführenden ersten Ultraschallscreening (8+0 bis 11+6 SSW) sollten wegen des erhöhten Fehlbildungsrisikos bereits in der Frühschwangerschaft eine orientierende Organdiagnostik durchgeführt werden, bevorzugt durch qualifizierte Ultraschalluntersucher. Gebräuchlich ist der Begriff frühe „Feindiagnostik“.

Nackentransparenzmessung (zwischen 11 und 14 SSW):

Die Nackentransparenz (NT) ist bei Feten mit Chromosomenanomalien sowie Herzfehlbildungen erhöht. Bei Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen, jedoch kein erhöhtes Risiko für Chromosomenanomalien.

Diagnostik auf Chromosomenanomalien

Da die Rate an Chromosomenanomalien laut bisher vorhandenen vielfältigen Daten nicht durch eine diabetische Stoffwechsellage beeinflusst wird, besteht bei Frauen mit Diabetes keine besondere Indikation zur Abklärung von Chromosomenanomalien. Konträr dazu ist aktuell eine Studie aus der USA veröffentlicht worden, die in einem großen Kollektiv (57/200 000 Schwangeren mit präexistentem DM) von einem erhöhtem Risiko (40% nach Adjustierung für Alter) für Chromosomenanomalien berichtet [Wu 2020, EK IIb]. Die Bestätigung dieser singulären Beobachtung steht aus.

II. Trimenon

Mit 19-22 SSW erfolgt eine differenzierte Organdiagnostik, dabei ist vor allem auf diabetes-assoziierte Fehlbildungen zu achten. Diese Ultraschalluntersuchung ist obligat als Bestandteil der MuRiLi entweder vom Frauenarzt selbst durchzuführen oder eine Überweisung an ein Ultraschallzentrum zu veranlassen. Aufgrund des erhöhten anamnestischen Risikos ist aus medizinischen und forensischen Gründen eine qualifizierte Ultraschalluntersuchung angeraten, deren Anforderungen u.a. in den Ultraschallvereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigungen festgelegt sind.

III. Trimenon

Der dritte obligate US wird mit 29-32 SSW durchgeführt und dient der Überprüfung des zeitgerechten fetalen Wachstums (Biometrie). Darüber hinaus sind nur bei Auffälligkeiten weitere Untersuchungen vorgesehen oder „bei Schwangeren, deren Erkrankung zu Entwicklungsstörungen des Kindes führen kann“ (Anlage 1 b zu den Abschnitten A. Nr. 5 und B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien). Dies ist bei Diabetes gegeben, da eine höhere Prävalenz sowohl von gesteigertem (LGA) auch verringertem (SGA)-Wachstum besteht. Eine Biometrie erfolgt in 3-wöchigen Abständen, bei auffälligem Wachstumsverhalten in entsprechend kürzerem Intervall. Dabei ist vor allem der Abdominalumfang (AU) ein wichtiger Parameter zur Erfassung einer diabetogenen Makrosomie, insbesondere bei einem für das Gestationsalter zu großem Abdominalumfang, jedoch normalen Maßen für Kopf und Femur. Ein normaler Abdominalumfang schließt einen schweren fetalen Hyperinsulinismus weitestgehend aus [Kainer 1997, EK III; Schaefer-Graf 2003, EK Ib].

Als sonografische Hinweiszeichen für eine diabetesspezifische Makrosomie gelten:

Zunahme des Abdomenumfanges > 90. Perzentile (Hadlock);

Zunahme des Abdomenumfanges von > 1,2 cm pro Woche ist ab 32 SSW ein Hinweis für ein beschleunigtes fetales Wachstum.

Als ein Merkmal der diabetischen Fetopathie haben die Neugeborenen ein dickeres subkutanes Fettgewebe, was mit der Stoffwechseleinstellung der Mutter korreliert. Die Messung des subkutanen Fettgewebes (Wade, Wange, Oberschenkel, Bauchdecke) ist jedoch aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit der Messwerte für die Routine nicht einsetzbar [Larciprete 2003, EK III]. Eine prima vista Beurteilung der Dicke des subkutanen Fettgewebes in der medio-clavicular Linie bei Messung des Abdominalumfangs kann jedoch als zusätzliches Kriterium hilfreich sein.

Ein Polyhydramnion kann ein Hinweis für eine diabetogene Fetopathie sein. Die Variationsbreite der Fruchtwassermenge ist aber so groß und die Ätiologie unspezifisch, so dass der Parameter für die klinische Überwachung keine wesentliche Rolle spielt.

Vor der Entbindung sind die Erhebung eines Schätzwertes (EFW) und insbesondere die Beurteilung des Verhältnisses von Abdomen und Kopf empfehlenswert. Bei der Entscheidung für klinische Konsequenzen wie einer primären Sectio muss die Schätzungenauigkeit mitberücksichtigt werden. In einer Studie von Nicolaides mit 21.000 Schwangerschaften war die Sensitivität für ein Geburtsgewicht > 97. Perzentile 91%, für > 90. Perzentile 88%, wenn im US mit 35-36+6 SSW eine EFW > 70. Perzentile erhoben wurde. Die Autoren empfehlen einen Routine-US mit 36 SSW als Screening für Makrosomie, im Falle von EFW > 70. Perzentile soll dann eine erneute Bestimmung des EFW mit 38 SSW erfolgen. Die Performance ist am besten, wenn der US < 10 Tage vor der Entbindung durchgeführt wird [Khan 2019, LoE 2+]. Die Messung des subkutanen Fettgewebes war in einigen Studien mit einem guten Voraussagewert für Makrosomie von 80% [Maruotti 2017, LoE 1-] assoziiert und als ähnlich prädiktiv beschrieben wie EFW und Abdomenumfang [Madendag 2020, LoE 2+].

Bei einem Schätzwert > 4500 g soll die Entbindung durch Sectio erwogen werden [American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2020, LoE 4].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>7-1</p> <p>Zusätzlich zu den 3 Ultraschallkontrollen entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien sollen bei schwangeren Frauen mit Diabetes weitere Ultraschalluntersuchungen zur frühzeitigen Erfassung von Fehlbildungen, wie die frühe Feindiagnostik (1. Trimenon 11+0 bis 13+6 SSW) und das Organscreening (2. Trimenon 19+0 bis 22+6 SSW), einer fetalen Wachstumsrestriktionen oder einer fetalen Makrosomie eingesetzt werden.</p> <p>LoE 2+</p>	A
<p>7-2</p> <p>Vor der Entbindung soll ein aktuelles ultrasonografisches Schätzgewicht (nicht älter als 2 Wochen) vorliegen.</p> <p>LoE 2+</p>	A
<p>7-3</p> <p>Bei einem Schätzwert > 4500 g soll die Entbindung durch Sectio erwogen werden.</p> <p>LoE 4</p>	A

7.2 Dopplersonographie

Es gibt keine über die üblichen Kriterien hinausgehende Indikation für eine Dopplersonografie bei Schwangerschaften von Frauen mit Diabetes. Zu den Indikationen zur Dopplersonografie wird auf die entsprechende AWMF-Leitlinie der DGGG verwiesen [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) (Leitlinie angemeldet)]. Die Datenlage zu Dopplersonografie bei präexistentem Diabetes ist sehr begrenzt und nicht aktuell, in etlichen neueren Studien wurden nur Frauen mit Gestationsdiabetes untersucht. Es besteht keine Korrelation zwischen den fetoplazentaren Dopplerindizes und den maternalen Blutglukose-Werten [Fadda 2001, EK III]. Bei adverser Outcome wurde nur in 30% ein pathologischer Doppler der A. umbilicalis beschrieben, der Doppler der A. umbilicalis erwies sich als kein guter Prädiktor [Wong 2003, LoE 2+], desgleichen der Doppler des Ductus venosus. Allerdings war die Rate an ungünstigem Schwangerschaftsoutcome bei pathologischen Ductus deutlich höher als bei normalem Ductus (32 vs 12%) [Wong 2010, LoE 2+]. Ob sich diese Fälle bereits durch einen auffälligen Umbilicalis Doppler hätten identifizieren lassen können, geht aus den Daten nicht hervor. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media zeigte keine gute Korrelation zu neonataler Polyzythämie oder Azidosen als Zeichen einer fetalen Hypoxämie bei diabetischer Fetopathie [Kutuk 2018, LoE 2+]. Da es auch bei normalen Dopplerbefunden zum Auftreten eines IUFT oder einer erhöhten perinatalen Morbidität kommen kann, wird eine routinemäßige, engmaschige Dopplersonografie als nicht obligat eingeschätzt [Goffinet 2001, EK Ib]).

Bei Wachstumsrestriktion ist die Dopplersonografie als zusätzliche, richtungsweisende Überwachungsmethode indiziert [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2016]. Die Persistenz eines beidseitigen Notches der Uterinadurchblutung > 24 SSW gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer Präeklampsie [Papageorgiou 2001, EK IIa].

Im Rahmen der frühen Feindiagnostik kann die Durchblutung der Aa. Uterinae gemessen werden. Ein erhöhter Widerstand oder ein Notch geht mit einem erhöhten Risiko für spätere Präeklampsie und Wachstumsretardierung einher. Eine Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass sich durch Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag bei dopplersonographisch nachweisbarem Notch in der A.uterina die Inzidenz einer Präeklampsie im Sinne einer Primärprävention verringern lässt [Coomarasamy 2001, EK Ia; Duley 2006, EK IV]. Auch eine weitere Metaanalyse randomisierter Studien zeigte positive ASS-Effekte auf die Schwangerschafts-Ergebnisse [Duley 2001, EK Ia] ebenso wie eine systematische Übersicht und Metaanalyse bezüglich der Präeklampsie-Prävention bei anamnestischen Risiken, hierunter Diabetes [Coomarasamy 2003, EK Ia]. Die ASS-Einnahme sollte vor Abschluss der Trophoblasteninvasion vor bis spätestens 16 SSW begonnen und zur Vermeidung von Blutungsrisiken mit 34-36 SSW abgesetzt werden. Aktuell wird eine Dosierung von 150 mg/die empfohlen [Rolnik 2017, LoE 1-]. Ein hohes individuelles Risiko haben Schwangere mit Typ-1-Diabetes und Nephropathie mit und ohne arterielle Hypertonie. Eine generelle Primärprävention mit ASS bei allen Schwangeren mit Diabetes wird diskutiert und von der ADA empfohlen, Studien dazu sind nicht vorhanden, die Empfehlung entspricht eher dem Gedanken der Prophylaxe bei allen Risikogruppen für Präeklampsie. Die hochdosierte Gabe der Vitamine C und E ist ohne Vorteile für die Präeklampsie-Prävention [Rumbold 2006, EK Ib] und führt bei der Subgruppe von Frauen mit Diabetes zu fetaler Wachstumsretardierung [Poston 2006, EK Ib]. Siehe auch AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft verwiesen [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
7-4 Doppleruntersuchungen bei Schwangeren mit Diabetes sollen entsprechend den allgemeinen geburtshilflichen Indikationen erfolgen. LoE 2+	A

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
7-5 Bei Verdacht auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion oder im Rahmen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung soll eine Dopplersonografie der maternofetoplazentaren Gefäße durchgeführt werden. <i>LoE 2</i>	A
7-6 Im Rahmen des frühen Organscreenings sollte zur Abschätzung des Risikos für die spätere Entstehung einer Präeklampsie eine Dopplersonografie der Aa. Uterinae durchgeführt werden. <i>LoE 2+</i>	B

7.3 Kardiotokographie (CTG)

Über die Häufigkeit und den Beginn regelmäßiger CTG-Kontrollen gibt es keine ausreichenden evidenzbasierten Daten. Die Frequenz, Beginn und Methode der fetalen Überwachung zur Reduzierung des Risikos für intrauterinen Fruchttod sind unklar [Emeruwa 2018]. In einer prospektiven Studie an mehr als 2000 Schwangeren mit Diabetes kam es innerhalb von vier Tagen nach einem CTG zu keinem intrauterinen Fruchttod [Kjos 1995, EK IIb]. In einer Studie von Lavrey kam es in drei Fällen zum Fruchttod innerhalb von 4-7 Tagen nach CTG-Kontrolle [Lavery 1982, EK III]. Meta-Analysen von Studien mit CTG-Kontrollen 1x/Woche zeigen eine erhöhte Rate an IUFT [Barrett 1981, EK III]. Daraus leitet sich die Empfehlung ab, ab 32 SSW zweimal wöchentlich CTG-Kontrollen durchzuführen. Die NICE-Guidelines sehen CTG-Kontrollen erst ab 38 SSW vor [NICE 2015].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
7-7 Bei guter Stoffwechselführung soll eine CTG-Kontrolle ab der 32 Schwangerschaftswochen erfolgen. Die Häufigkeit der Kontrollen soll in jedem Fall dem individuellen fetalen und maternalen Risiko angepasst werden. <i>LoE 4</i>	A

7.4 Wehenbelastungstest, Biophysikalisches Profil, Hormonbestimmungen, Fruchtwasserinsulin, Kindsbewegungen

Für die Durchführung eines Wehenbelastungstestes gibt es keine validen Daten und er soll daher nicht mehr eingesetzt werden. Auch über die Bedeutung des Biophysikalischen Profils liegen keine ausreichenden Daten aufgrund von prospektiven Untersuchungen bei Frauen mit Diabetes vor und die Durchführung ist daher in der klinischen Routine nicht angezeigt [Lalor 2008, EK Ia]. Die Bestimmung von Östriol und des Plazentalaktogens für die Überwachung der Plazentafunktion gilt als obsolet.

Die Bestimmung von Fruchtwasserinsulin ist ein geeigneter Parameter für die Erfassung eines fetalen Hyperinsulinismus. Aufgrund der Invasivität des Eingriffes (Amniozentese erforderlich) ist der Parameter jedoch nicht für die klinische Routine geeignet.

Die Überwachung des fetalen Zustandes durch tägliches Zählen der Kindsbewegungen (> 10 Kindsbewegungen, „count to ten“) ist durch objektive Überwachungsmaßnahmen (Ultraschall, CTG, Dopplersonographie) ersetzt worden und hat keinen klinischen Stellenwert [Gómez 2007EK IIa; Mangesi 2007, EK IIb]. Die Selbstüberwachung der Kindsbewegungen kann in Einzelfällen (z. B. in ländlichen Regionen) die frühzeitige Erfassung fetaler Risiken im häuslichen Milieu verbessern helfen, wenn Sonographie/Doppler-Sonographie und CTG nicht orts- und zeitnah zur Verfügung stehen.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
7-8 Ein Wehenbelastungstest oder die Bestimmung des biophysikalischen Profils soll nicht erfolgen. <i>LoE 3</i>	A

8 Therapie bei präexistendem Typ-2-Diabetes bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft

Die Häufigkeit des präkonzeptionell bekannten Typ-2-Diabetes mellitus kann nur geschätzt werden, da verlässliche Erhebungen in Deutschland hierzu nicht existieren. Aus den betreuten Schwangerschaften in den Zentren der Autoren wird ein Anteil von mindestens 10-30% von Schwangeren mit präkonzeptionell bekannten Typ-2-Diabetes mellitus von allen präkonzeptionell bekannten Fällen geschätzt. In Studien europäischer Länder mit einem hohen Anteil einer nichtkaukasischen Population liegt der Anteil eines präkonzeptionell bekanntem Typ-2-Diabetes mellitus bei 13-44 % aller Geburten von Frauen mit einem präexisten Diabetes mellitus, wobei eine steigende Tendenz zu verzeichnen ist [Acolet, EK IIb; Boulot 2003, EK III; Hunger-Dathe 2005, EK III]. Eine Erhebung in Schottland zeigte, dass zwischen 1998 und 2013 der Anteil der Schwangerschaften bei Typ-2-Diabetes um 90% und somit wesentlich stärker als bei Typ-1-Diabetes mit 44% angestiegen ist und damit 1 von 504 Schwangerschaften betrifft [Mackin 2018, EK III].

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist prinzipiell mit den gleichen fetalen Risiken assoziiert wie der Typ-1-Diabetes mellitus. Bei vergleichbaren Raten an Schwangerschaftsverlusten wurde aber ein intrauteriner Fruchttod im letzten Trimenon häufiger bei Typ-2-Diabetes beobachtet [Balsells 2009, LoE 1+; Cundy 2007, EK III].

Neben dem Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Schwangerschaft weisen Frauen mit einem Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Frauen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus ein höheres Risikoprofil auf hinsichtlich einem Alter > 30 Jahren, einer hohen Adipositasprävalenz, einer chronischen Hypertonie und asymptomatischen vaskulären Begleiterkrankungen aber auch der ethnischen Zugehörigkeit [Acolet, EK IIb; Boulot 2003, EK III; Chaudhry 2004, EK III; Clausen 2005, EK III; Cundy 2000, EK III; Dunne 2003, EK III; Roland 2005, EK III; Schaefer-Graf 2000, EK IIb; Verheijen 2005, EK III; Watson 2003, EK III]. Immer häufiger sind Frauen im reproduktiven Alter von Adipositas und/oder anderen Diabetes-Risikofaktoren betroffen [Poston 2016, EK III]. In solchen Fällen wird ein Diabetes-Screening bereits bei Kinderwunsch und jedenfalls in der Frühschwangerschaft zum Ausschluss eines DIP (Diabetes in Pregnancy)/Typ-2-Diabetes empfohlen [American Diabetes Association (ADA) 2020]. In der DALI Studie zeigte sich bei europäischen adipösen Schwangeren in 0,5% bereits ein DIP in der 15. Schwangerschaftswoche [Harreiter 2016, EK II].

8.1 Präkonzeptionelle Betreuung

Eine ungeplante Schwangerschaft, eine fehlende normnahe Stoffwechseleinstellung bzw. gar die Unkenntnis der Stoffwechseleinstellung präkonzeptionell und die zu späte Erstkonsultation in einem Zentrum spielen eine entscheidende Rolle für kongenitale Fehlbildungen und eine erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität [Ray 2001, EK III]. Die Probleme einer Schwangerschaft bei Frauen mit einem Typ-2-Diabetes mellitus ergeben sich aus der im Folgenden aufgezeigten Datenlage [Garcia-Patterson 1997, EK IIb; Gunton 2002, EK III; Ray 2001, EK III; Roland 2005, EK III; Willhoite 1993, EK III]. Bis zu 50% der Frauen im fertilen Alter werden mit oralen Antidiabetika behandelt, die während der Schwangerschaft nicht zugelassen sind. Auf Grund einer Hypertonie und dem Risiko vaskulärer Begleiterkrankungen werden Frauen mit einem Typ-2-Diabetes nicht selten mit ACE-Hemmern behandelt. Bis zu 95% der Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus werden jedoch ungeplant schwanger. Bis zu 76% befinden sich weder präkonzeptionell noch in der Zeit der Organogenese in diabetologischer Betreuung und bei bis zu 29% war in den letzten sechs Monaten präkonzeptionell kein HbA1c-Wert dokumentiert. Eine präkonzeptionelle Folsäuresupplementation erfolgt noch seltener als bei Typ-1-Diabetes.

Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die schwanger werden möchten, sollen präkonzeptionell eine normnahe Stoffwechseleinstellung erreichen. Hier werden die gleichen Behandlungsziele wie bei Frauen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus angestrebt. Eine Kontrazeption sollte bis zum Erreichen des HbA1c-Therapiezieles beibehalten werden [Gunton 2002, EK III]. Eine Umstellung der oralen Antidiabetika auf eine intensive Form der Insulintherapie sowie die diabetologische Mitbetreuung sollten

bereits bei Schwangerschaftswunsch, d. h. immer präkonzeptionell erfolgen [Garcia-Patterson 1997, EK III; Willhoite 1993, EK III]. Bei suboptimaler Stoffwechseleinstellung müssen die Frauen über das mögliche kongenitale Fehlbildungsrisiko aufgeklärt werden.

8.2 Orale Antidiabetika

Die Datenlage zum Einsatz von oralen Antidiabetika während der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes ist spärlich. Nicht selten fehlen in Studien, die kindliche Fehlbildungen unter Einnahme von oralen Antidiabetika der Mutter aufzeigen, detaillierte Angaben zum HbA1c-Wert bzw. zu Blutglukosewerten [Clausen 2005, EK III; Hadden 2003, EK III; Hellmuth 2000, EK III; Hunger-Dathe 2005, EK III; Roland 2005, EK III; Verheijen 2005, EK III]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass orale Antidiabetika nicht teratogen sind. Konzeption unter oralen Antidiabetika (OAD) ist keine Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung. Sulfonylharnstoffpräparate und Metformin sind allerdings plazentagängig und mögliche Langzeitfolgen bei den Nachkommen unzureichend dokumentiert [American Diabetes Association (ADA) 2018; Lindsay 2017, EK III]. Studiendaten liegen vor allem zu Glibenclamid und Metformin in der Schwangerschaft vor, während zu DPP4- oder SGLT2-Hemmern Publikationen nach wie vor fehlen. Ein Fallbericht zeigte unter Injektion von Liraglutid bei Typ-2-Diabetes im ersten Trimenon (bis zur 13. Schwangerschaftswoche) einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf und die Geburt eines gesunden Kindes [Greco 2015, EK IV].

Unter Glibenclamidtherapie zeigten sich im Vergleich zu Metformin in der Schwangerschaft eine höhere maternale Gewichtszunahme und im Vergleich zu Metformin oder Insulin auch häufiger Makrosomien und neonatale Hypoglykämien [Balsells 2015, EK Ib]. Neugeborene aus Glibenclamid behandelten Schwangerschaften weisen ein höheres Risiko für Geburtskomplikationen auf [Camelo Castillo 2015, EK III].

Bei sehr insulinresistenten und stark übergewichtigen Frauen mit Typ-2-Diabetes kann auch zusätzlich zu Insulin eine Therapie mit Metformin überlegt werden, um den Stoffwechsel zu verbessern und die Insulinresistenz zu mildern [American Diabetes Association (ADA) 2018; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015]. Bei langzeitiger Einnahme von Metformin und Schwangerschaft wird eine Vitamin-B12-Kontrolle empfohlen [Lindsay 2017, EK III].

Obwohl inzwischen mehrere Studien zu Metformin im Vergleich zu bzw. zusätzlich zu Insulin in der Therapie des Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft vorliegen, die zumindest die Sicherheit der Medikation und weniger Hypoglykämien in der Schwangerschaft bestätigen, ist die Qualität und Fallzahlgröße der Studien für Evidenzbasierte Empfehlungen immer noch unzureichend. Eine kleine Parallelgruppenstudie aus Pakistan, welche Frauen mit Typ-2-Diabetes ab dem 1. Trimenon mit alleiniger Metformintherapie im Vergleich zu alleiniger Insulingabe versus einer Kombination aus Metformin und Insulin einschloss, zeigte, dass 85% der Frauen zusätzlich Insulin benötigten und dass Metformin-Patientinnen weniger Gewicht zunahmten, seltener eine Schwangerschaftshypertonie und neonatale Hypoglykämien entwickelten und die Neugeborenen weniger oft auf Intensivstationen betreut werden mussten, obwohl sie öfter Wachstums-retardiert (SGA) waren [Ainuddin 2015, EK II]. Eine Cochrane-Metaanalyse aus 3 RCTs mit 241 präkonzeptionellen Typ-2-Diabetes- oder IGT- und postGDM-Schwangerschaften, die alle in der Schwangerschaft einen Typ-2-Diabetes aufwiesen und welche auch die vorher genannte Studie miteinschloss, ergab, dass unter Metformin eine mögliche Verminderung von Sectio-Raten, Schwangerschaftsbluthochdruck und neonataler Hypoglykämie im Vergleich zu Insulin auftrat [Tieu 2017, LoE 1-]. Präeklampsie-, Frühgeburten- und LGA-Raten waren nicht unterschiedlich. Allerdings war die Evidenzqualität (sehr) niedrig. Mögliche Langzeiteffekte einer Metformintherapie in der Schwangerschaft auf die spätere kindliche Entwicklung können nicht ausgeschlossen werden [American Diabetes Association (ADA) 2018; Lindsay 2017, EK III] und sprechen derzeit für einen individuellen achtsamen Einsatz: In der MIG TOFU-Studie zeigten Kinder, deren Mütter eine Metformintherapie erhalten hatten, eine erhöhte subkutane Fettmasse und nach 7 bis 9 Jahren ein höheres Körpergewicht und einen größeren Bauchumfang verglichen zur Insulingruppe [Rowan 2011; Rowan 2018, EK Ib]. Eine Nachuntersuchung der 4-jährigen Kinder von Frauen mit PCOS unter Metforminthe-

rapie in der Schwangerschaft ergab ein deutlich erhöhtes Risiko für Übergewicht/Adipositas im Vergleich zu Placebo [Hanem 2018, EK III]. Derzeit wird eine Metformintherapie bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes in 2 Studien untersucht (MiTy und MOMPOD) [Tarry-Adkins 2019]. In der MiTy-Studie wurden 502 Frauen mit Typ-2-Diabetes und Insulintherapie zwischen der 6. und der 22. Schwangerschaftswoche randomisiert mit zusätzlich Metformin (2x1g) oder Placebo behandelt [Feig 2020, EK Ib]. Während der primäre neonatale Komposit-Outcome nicht unterschiedlich war und einige Vorteile wie eine bessere glykämische Kontrolle bei geringerem Insulinbedarf und weniger LGA Kinder und Sectiones unter Metformin gefunden wurden, wurden fast doppelt so häufig Wachstumsretardierungen (SGA Kinder) unter Metformin gesehen (13 vs. 7%). Ebenso ergab eine rezente Metaanalyse, dass eine Metforminexposition in utero mit kleineren Neugeborenen und beschleunigtem postnatalem Wachstum assoziiert ist [Zhang 2018, EK Ib].

Nehmen Frauen mit Typ-2-Diabetes, die bereits schwanger sind, Metformin und weisen diese Frauen eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung auf, so können sie bei fehlenden Hinweisen für eine teratogene Wirkung von Metformin beruhigt werden. Bei Bekanntwerden der Schwangerschaft ist aber eine Umstellung auf eine Insulintherapie erforderlich [Gilbert 2006, EK III; Hellmuth 2000, EK III; Hughes 2006, EK III]. Generell ist für OADs aufgrund der diaplazentaren Passage (Garcia-Bournissen 2003 EK III), der unzureichenden Beweislage für eine erfolgreiche Therapie, unzureichender Daten bezüglich Langzeitfolgen für die Nachkommen und der Nichtzulassung bzw. Kontraindikation der OAD in Deutschland für die Therapie des Typ-2-Diabetes während der Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Umstellung auf eine Insulintherapie angezeigt. Frauen mit Typ-2-Diabetes und Kinderwunsch sollten deshalb bereits präkonzeptionell auf eine Insulintherapie umgestellt werden. Eine entsprechende Schulung der Patientinnen zur Selbstanpassung der Insulindosis und Aufklärung über mögliche Risiken, sowie die zu erwartenden Stoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft sollten durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte bei Schwangerschaftsplanung/Kinderwunsch erfolgen.

Bezüglich der **Insulintherapie** vor und während der Schwangerschaft sowie postpartal gelten die gleichen Kriterien und Empfehlungen wie bei einem Typ-1-Diabetes (siehe Kapitel 5 Insulintherapie).

Zusammenfassend kann folgendes für Typ-2-Diabetes gesagt werden: Für die Kurzzeitanaloga Insulin Lispro oder Aspart (inklusive Fiasp) sowie die Langzeitinsuline Glargin (inklusive Glargin U300) oder Detemir liegen keine Bedenken für die Anwendung in der Schwangerschaft vor. Im Vergleich NPH zu Glargin gibt es keine Unterschiede im Geburtsgewicht, sowie ein vergleichbares Risiko für neonatale Komplikationen, Malformationen, Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie [Lv 2015, EK Ib]. Auch für Insulin Detemir ist das Risiko für LGA oder neonatale Hypoglykämie mit NPH Insulin vergleichbar [Mathiesen 2011; Mathiesen 2012, EK Ib]. Bisherige Daten zeigen keine eindeutigen Vorteile von Insulin Glargin oder Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulinen bei Typ-1-Diabetes oder Typ-2-Diabetes, wobei unter Detemir niedrigere Nüchternwerte in der 24. und 36. Schwangerschaftswoche vorlagen [Mathiesen 2012, EK Ib]. Auch waren die Raten an perinatalen Komplikationen unter Insulin Glargin und Insulin Detemir vergleichbar [Hod 2014, EK Ib]. Für Degludec gibt es noch keine Evidenz, die randomisierte kontrollierte EXPECT Studie wird gerade ausgewertet, Fallbeschreibungen zeigen keinen Hinweis auf Schwangerschaftskomplikationen [Milluzzo 2017, EK IV]. Zu Glulisin liegen derzeit nur Vigilanzdaten in der Gravidität vor [Doder 2015, EK IV], weswegen es in diesem Fall nicht eingesetzt werden soll. Im Vergleich zu Humaninsulin liegen keine Unterschiede bei Makrosomie oder Kaiserschnittgeburten für Aspart, sowie weniger oft Ikterus und maternale Hypoglykämien bei häufigerem Auftreten von LGA Kindern für Lispro vor.

8.3 Lifestyle

Begleitend zur medikamentösen Therapie sollen bei Typ-2-Diabetes und Schwangerschaft auch die für Diabetes allgemein gültigen Lifestyleempfehlungen sowie die allgemeinen vom präkonzeptionellem Gewicht abhängigen Empfehlungen zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft [Institute of Medicine (IOM) 2009] eingehalten werden. Es muss ein individueller Therapieplan bestehend aus einer Lebensstilmodifikation mit Ernährungsempfehlungen, Bewegung, gestützt und kontrolliert durch Blutglukoseselbstmessungen, erstellt werden. Der Diätplan muss dabei nach Körpergewicht und körperlicher Aktivität ausgerichtet sein, bestehend aus ungefähr 40-50 % Kohlenhydraten (Ballaststoffe ca. 30g/Tag), 30-35 % v.a. pflanzlichem Fett und 20 % Eiweiß, sowie ausreichend Mineralstoffen und Vitaminen (Eisen, Folsäure, Vitamin D, Kalzium, Vitamin B, Magnesium, Jod). Leider fehlen Daten für die optimale spezifische Kalorienzufuhr bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes, sodass auf die allgemeinen diätetischen Referenzwerte verwiesen werden muss. Auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate soll jedenfalls verzichtet werden. Eine Metaanalyse über Ernährung mit niedrigem glykämischen Index in der Schwangerschaft ergab niedrigere Nüchternblutglukosespiegel und LGA-Raten unter dieser Ernährungsform [Norgaard 2017, EK Ib]. Die Endocrine Society empfiehlt bei Adipositas eine Kalorienrestriktion um etwa ein Drittel, so keine deutliche Gewichtsreduktion (bis maximal 5kg) und Katabolismus auftritt. Die tägliche Aufnahme soll zumindest 1.600 kcal ausmachen [Blumer 2013, EK IV]. Daten für die optimale Gewichtszunahme im Vergleich zu einer Gewichtserhaltung bei Frauen mit BMI > 35kg/m² fehlen [Tarry-Adkins 2019]. Das Körpergewicht muss bei jedem Kontrollbesuch und selbstständig wöchentlich von der Patientin dokumentiert werden. Die Evidenz für spezielle Ernährungsempfehlungen für Schwangere mit Typ-2-Diabetes ist gering, randomisierte kontrollierte Studien zu verschiedenen diätetischen Konzepten liegen nicht vor. Für weitere Details sei hier auf die Leitlinie Adipositas und Schwangerschaft verwiesen (AWMF 015/81).

Eine Pilotstudie aus Dänemark, die auch 43 Frauen mit Typ-2-Diabetes einschloss, weist auf die Möglichkeit des Einsatzes spezieller Apps wie „Schwanger mit Diabetes“ und den Informationsbedarf der Betroffenen gerade für Themen wie Diät und Kohlenhydrate hin [Brown 2017].

Evidenz-basierte Empfehlungen zur körperlichen Aktivität bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes fehlen, ein geplanter systematischer Cochrane Review konnte mangels vorliegender RCTs als Quellen nicht durchgeführt werden [American Diabetes Association (ADA) 2020]. Fachgesellschaften empfehlen bei unproblematischen Schwangerschaften eine in den Alltag integrierte regelmäßige moderate körperliche Aktivität (mindestens 150 min pro Woche) als Teil des Therapiekonzepts [American Diabetes Association (ADA) 2020]. Die Sportarten müssen mit einer Schwangerschaft vereinbar und dem individuellen Trainingszustand angepasst sein (kein Kontakt- oder Kampfsport, bzw. Sportarten mit hoher Sturz- oder Verletzungsgefahr).

Eine Folsäuresupplementation sollte bereits präkonzeptionell empfohlen werden [Roland 2005, EK III]. Auch bei Typ-2-Diabetes soll ab der 12. Schwangerschaftswoche risikoadaptiert niedrig dosiertes Aspirin (150mg/die) zur Verminderung des Risikos für eine Präeklampsie verabreicht werden [Werner 2015, EK III].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
8-1 Schwangerschaften bei Frauen mit Typ-2-Diabetes sind mit den gleichen Risiken wie bei Typ-1-Diabetes assoziiert. <i>LoE 1+</i>	Statement

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
8-2 Die Studienlage zu Metformin in der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes ist unzureichend. Metformin sollte in der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabetes nicht routinemäßig eingesetzt werden. <i>LoE 1-</i>	B
Im Einzelfall kann bei ausgeprägter Insulinresistenz Metformin erwogen werden. <i>LoE 1-</i>	0
8-3 Eine präkonzeptionelle Schulung und Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin sowie eine diabetologische Mitbetreuung soll durchgeführt werden. <i>LoE 2-</i>	A
8-4a Es soll jede Patientin über die ASS-Gabe beraten werden, die Gabe erfolgt im Konsens mit der Patientin. Die Indikationsstellung zur Gabe von Aspirin zur Prophylaxe der Präeklampsie kann auch bei Frauen mit Diabetes risikoadaptiert über ein Prä-Eklampiescreening erfolgen oder eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. <i>Bei Diabetes und Nephropathie sollte jedoch ASS allen Schwangeren empfohlen werden.</i> <i>LoE 1+</i>	A
8-4b Wenn bei Frauen mit Diabetes ein unauffälliges Prä-Eklampsie-Screening vorliegt, kann auf eine routinemäßige Aspirin-Therapie verzichtet werden. <i>LoE 4</i>	B
8-4c Wenn bei Frauen mit Diabetes eine Gabe von Aspirin zur Prophylaxe einer Präeklampsie erfolgt, soll diese vor der 16+0 SSW begonnen werden, mit 150mg/Tag bis zur 35+0 SSW erfolgen und dann abgesetzt werden. <i>LoE 1+</i>	A

9 Geburtshilfliches Management

9.1 Frühgeburtsbestrebungen

9.1.1 Risiko und Prophylaxe

Die Frühgeburtenrate bei Typ-1-Diabetes ist in aktuellen Studien zum Outcome bei Typ-1-Diabetes mit Häufigkeiten zwischen 20% und 40% doppelt bis 4fach höher als die in der in gesamtdeutschen Perinatalstatistik angegebenen Frühgeburtenrate von 9% (IQTIG 2020, www.iqtig.org) [Drever 2016, EK IV; Feig 2018, EK IV; Hauffe 2019, EK IV; Ladfors 2017, EK IV]. Für den Typ-2-Diabetes gibt es kaum aktuelle Zahlen. Bei Ladfors et al., liegt die Rate an Frühgeburten bei Typ-2-Diabetes halb so hoch wie bei Typ-1-Diabetes und dabei mit 13% nur unwesentlich höher als in der deutschen Perinatalstatistik. [Ladfors 2017, EK IV]

Diese erhöhte Rate an Frühgeburten bei präexistentem Diabetes mellitus ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Zum einen besteht in Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes oft eine mütterliche Indikation zur vorzeitigen Entbindung, z. B. bei fortschreitenden Niereninsuffizienz. Zudem haben Frauen mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für eine plazentaassoziierte Schwangerschaftskomplikation, wie die Präeklampsie und die fetale Wachstumsretardierung, die beide mit einem Risiko für iatrogene Frühgeburten einhergehen, wenn vor abgeschlossenen 37 SSW eine Entbindung notwendig ist. Wieviele der Frühgeburten bei Schwangeren mit Diabetes auf diese Risiken zurückzuführen sind, lässt sich aus der Literatur nicht herauslesen. Die Angaben zur fetalen Wachstumsretardierung fehlen häufig in den Studien zum Outcome von diabetischen Schwangerschaften. Aktuell finden sich Raten zwischen 3% SGA bei Hauffe 2019 und 10% fetale Wachstumsretardierung bei Sperling 2018. [Hauffe 2019, EK IV; Sperling 2018, EK IV]

Zahlen, die für ein gehäuftes Auftreten infektassoziiert spontaner Frühgeburtsbestrebungen bei Schwangeren mit Diabetes sprechen, liegen nicht vor. Pathophysiologisch bestand lange die Annahme, dass Schwangere mit Diabetes wegen der oft bestehenden Glukosurie und wegen des allgemein erhöhten Infektrisikos auch für genitale Infektionen, in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Infektionen und damit der hierdurch verursachten Frühgeburten besteht. Für spezifische Empfehlungen, die diesen Punkt berücksichtigen, liegt bisher jedoch keine Evidenz vor. Internationale Leitlinien behandeln diesen Punkt nicht. Für Schwangere mit Diabetes gelten daher die Empfehlungen der AWMF-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburten [Berger 2019, LoE 2++].

Tabelle 6: Allgemeine Risikofaktoren und odds ratio für die Frühgeburten (nicht Diabetes-spezifisch)

Risikofaktor	OR
Z.n. spontaner Frühgeburt	3,6 (CI 3,2-4,0)
Z.n. medizinisch indizierter Frühgeburt	1,6 (1,3-2,1)
Z.n. Konisation	1,7 (1,24-2,35)
Schwangerschaftsintervall < 12 Monate	4,2 (3,0-6,0)
Schwangere < 18 Jahre	1,7 (1,02-3,08)
Ungünstige sozioökonomische Lebensumstände	1,75 (1,65-1,86)
Mutter alleinstehend	1,61 (1,2-2,07)

Risikofaktor	OR
Bakterielle Vaginose	1,4 (1,1-1,8)
Asymptomatische Bakteriurie	1,5 (1,2-1,9)
Vaginale Blutung in der Frühschwangerschaft	2,0 (1,7-2,3)

9.1.2 Vorgehen bei vorzeitiger Wehentätigkeit

Die Behandlung vorzeitiger Wehen bei Frühgeburtsbetreibungen vor 34 SSW hat grundsätzlich eine Verlängerung der Gestationsdauer bis zur Komplettierung einer fetalen Lungenreifeinduktion zum Ziel. Die Lungenreifeindikation besitzt einen hohen Stellenwert im Hinblick auf das „fetal outcome“. Hierbei gelten die Empfehlungen der Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburtslichkeit [Berger 2019].

Eine Indikation zu einer medikamentösen Wehenhemmung ist dabei abhängig von der Symptomatik und dem Schwangerschaftsalter. Grundsätzlich gilt, dass die Lungenreifeinduktion nur bei unmittelbar drohender Frühgeburt durchgeführt werden soll und dann durch eine medikamentöse Wehenhemmung über 48 h flankiert wird. Dabei kann diese auch vor Abschluss der Lungenreifeinduktion beendet werden, wenn keine Wehen mehr vorliegen. [Berger 2019, LoE 2++]

Die meist zur Unterstützung der Behandlung angeratene Verminderung körperliche Aktivität und die Lungenreifeinduktion haben einen ungünstigen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Die körperliche Inaktivität beeinflusst den Stoffwechsel aufgrund der verminderten Muskelaktivität und Energieverbrauch, und die Lungenreifeinduktion unter Verwendung von Kortikosteroiden aufgrund der glukoneogenetischen Wirkung. Von der früher üblichen Verwendung von β -Sympathikomimetika zur Tokolyse wird inzwischen wegen des Nebenwirkungsprofils (u.a. auch glykogener Wirkung) und der Verfügbarkeit gleichwirksamer Medikamente, mit günstigerem Nebenwirkungsprofil abgeraten [Berger 2019]. Eine orale Tokolyse mit β -Sympathikomimetika ist obsolet. Entsprechend der Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburtslichkeit [Berger 2019] sollten Oxytocinantagonisten (Atosiban) zum Einsatz kommen. Im off-label-use stehen darüber hinaus Kalziumantagonisten (Nifedipin), und COX-Inhibitoren (Indometacin) zur Verfügung.

9.1.3 Lungenreifeinduktion

Der Nutzen einer Applikation von Kortikosteroiden vor einer eintretenden Frühgeburt ist unumstritten. Insbesondere bei präexistentem Diabetes wirkt sich ein fetaler Hyperinsulinismus durch Eingriff in die enzymatischen Vorgänge bei der Bildung von Surfactant factor in den fetalen Pneumozyten negativ auf die Lungenreife aus, so dass auch reife oder fast reife Neugeborene nach hyperglykämischer Schwangerschaft ein Atemnotsyndrom entwickeln können [Robert 1976, EK III]. Bei drohender Frühgeburt vor einem Gestationsalter vor 34 SSW ist deshalb eine fetale Lungenreifeinduktion sinnvoll (Betamethason 2 x 12 mg i.m. im Abstand von 24 h). Hierzu gelten die Empfehlungen der Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt. Nach Beginn der fetalen Lungenreifeinduktion [Berger 2019] durch Glucocorticosteroide steigt der Insulinbedarf ab der 5.-6. Stunde für ca. vier bis fünf Tage um 20-40% an [Mathiesen 2002, EK III]. Entsprechend empfehlen internationale Leitlinien ein engmaschiges Monitoring [FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine 2019, EK IV] und bei Diät-kontrolliertem Diabetes ggf. die de novo Insulingabe bzw. bei insulinpflichtigem Diabetes die Erhöhung der Insulindosis um 40-110% (WHO, 2015 EK IV).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
9-1 Bei drohender Frühgeburtlichkeit soll eine Lungenreifeindikation und eine Tokolyse entsprechend den geltenden Leitlinien zur Therapie und Prävention der Frühgeburtlichkeit ([Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2018] erfolgen. <i>LoE 2++</i>	A
9-2 Bei Applikation von Kortikosteroiden zur Lungenreifeindikation soll bei Frauen mit Diabetes eine engmaschige Glukosemessung mit konsekutiver Anpassung der Insulintherapie in interdisziplinärer Absprache erfolgen. <i>LoE 2</i>	A

9.2 Präeklampsie Risiko und medikamentöse Prophylaxe

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen komplizieren nach den Zahlen der deutschen Perinatalstatistik von 2017 6 bis 8% aller Schwangerschaften, in 2% tritt eine Präeklampsie auf (IQTIG 2017, www.iqtig.org). Aktuelle Studien zum Schwangerschaftsoutcome bei Schwangeren mit Diabetes weisen für die Präeklampsie Raten von 7 bis 60% auf [Bashir 2019, EK IV; Drever 2016, EK IV; Feig 2018, EK IV; Hauffe 2019, EK IV; Ladfors 2017, EK IV]. Das Risiko für eine Präeklampsie ist demnach bei vorbestehendem Diabetes um das 4 bis 30-fache erhöht. Eine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes wird dabei in der Literatur meist nicht vorgenommen. Eine große internationale Multizenterstudie konnte zeigen, dass bei im Rahmen eines Risikoscreenings im ersten Trimenon ermittelten Risiken für die Entstehung einer Präeklampsie von mindestens 1:100 die Gabe von Aspirin 150 mg täglich zu einer Reduktion des Risikos um 80% führt [Rolnik 2017, EK I]. Für eine generelle Gabe von Aspirin an Schwangere mit Diabetes zur Prophylaxe einer Präeklampsie gibt es dennoch keine Evidenz. Entsprechend der AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019] besteht derzeit noch keine generelle Empfehlung zur Gabe von Aspirin an Risikogruppen ohne vorhergehendes Screening (siehe Kapitel 4.3 Folsäure- und Jodidsubstitution, Aspirin und Empfehlung 4-7).

9.3 Management der Geburt

9.3.1 Wahl der Entbindungsklinik

Schwangere mit Diabetes sollten frühzeitig in der Geburtsklinik vorgestellt werden. Die AWMF Leitlinie zur Betreuung Neugeborener diabetischer Mütter [Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) 2017] fordert die Entbindung in einer Geburtsklinik mit Neonatologie. Ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom September 2005 sieht zudem die Entbindung einer Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes in einem Perinatalzentrum Level 1 oder 2 vor [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2005].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
9-3 Schwangere mit präexistentem Diabetes sollen zur Entbindung in ein Perinatalzentrum Level I oder II überwiesen werden. <i>LoE 4</i>	A

9.3.2 Geburtseinleitung

Im dritten Trimenon sollte eine Vorstellung der Schwangeren mit Diabetes in der Entbindungsklinik erfolgen. Wie engmaschig die geburtshilfliche Begleitung in den letzten Wochen der Schwangerschaft sein muss, und ob Kontrollen auch in der Klinik, zusätzlich zur Betreuung durch den niedergelassenen Frauenarzt, notwendig werden, hängt vom individuellen Verlauf der Schwangerschaft ab. Treten Symptome einer Präeklampsie auf, zeigt sich eine späte intrauterine Wachstumsrestriktion oder kommt es zu andere Organe betreffende Komplikationen sollte die Entbindungsklinik frühzeitig einbezogen sein. Spätestens mit Erreichen der 36+0 SSW sollte mit der Patientin die möglichen Gründe für eine Geburtseinleitung, auch vor dem erwarteten Entbindungstermin, besprochen werden.

Mögliche Indikationen zur Einleitung unterscheiden sich dabei nicht grundsätzlich von denen stoffwechselgesunder Schwangerer. Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie Intrauterine Wachstumsrestriktion ist bei der späten Wachstumsrestriktion die Geburtseinleitung nach abgeschlossenen 38 SSW zumindest angeboten werden. [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2016]. Eine weitere Indikation für eine Einleitung vor dem errechneten Entbindungstermin besteht bei Überschreiten des Schätzwichtes von 4.000g. Unter der Annahme, dass der Fet bis zu 200g pro Woche an Gewicht zunimmt und damit das Risiko für makrosomiebedingte Komplikationen, wie die sekundäre Sektio und die Schulterdystokie, ansteigen. 2015 publizierten Boulvain und Koautoren eine Studie [Boulvain 2015, EK II] in die 822 Schwangere mit sonographisch und klinisch als LGA (> 95. Perzentile) geschätzten Feten eingeschlossen wurden. Das Outcome wurde zwischen einer Gruppe mit Einleitung zwischen 37+0 und 38+6 SSW und der Gruppe mit abwartendem Vorgehen ohne Einleitung verglichen. Neonatale Komplikationen wie Schulterdystokie (RR 0,32, 95%-KI 0,15;0,71; p = 0,004) waren signifikant seltener in der Gruppe mit Einleitung. Das Geburtsgewicht war in der Einleitungsgruppe (3 831 g + 324 vs. 4 118 + 392) signifikant niedriger. Clavicula- oder Humerusfrakturen (RR 0,25; 95%-KI 0,05; 1,18), Plexusparese, Tod oder verstärkter Blutung, sowie die Rate an Sectiones oder vaginal operativen Geburten unterschieden sich nicht signifikant. Eine Behandlung der Neugeborenen wegen Hyperbilirubinämie war signifikant häufiger in der Einleitungsgruppe. Die Autoren weisen daher zusammenfassend darauf hin, dass die Vorteile der Einleitung möglicherweise mit den Auswirkungen eines früheren Gestationsalters bei Geburt abzuwägen sind. Eine Cochrane-Analyse derselben Autorengruppe zur Einleitung bei LGA-Schätzwicht, zeigt dass 60 Schwangere eingeleitet werden müssten, um eine Humerusfraktur zu vermeiden [Boulvain 2016, EK Ib]. Diese Daten beziehen sich auf stoffwechselgesunde Schwangere, ob diese Daten auch für Frauen mit Diabetes stimmen, ist nicht bekannt. Langer konnte bereits 1994 zeigen, dass das Risiko für eine Schulterdystokie bei einem Schätzwicht von 4 500g bei Frauen ohne Diabetes signifikant niedriger lag als bei Frauen mit Diabetes (8,1% vs 27,9%; p < 0,01). [Langer 1994, EK III] Möglicherweise könnte also der Nutzen einer vorterminalen Einleitung bei Makrosomie bei Frauen mit Diabetes durchaus höher sein. Entsprechend empfehlen internationale Leitlinien zum Teil bei einem Schätzwicht von über 4.500g wegen des hohen Risikos für eine Schulterdystokie eine primäre Sectio [ACOG 2018, EK IV]. Hierfür lässt sich aus der vorliegenden Literatur jedoch keine Evidenz ableiten. Grundsätzlich ist bei der Indikationstellung aufgrund des sonografisch ermittelten Schätzwichtes auch zu bedenken, dass die Stärke der sonografischen Gewichtsschätzung bei Schwangerschaften mit Diabetes in der Ausschlussdiagnose für ein Geburtsgewicht > 4.000 g liegt, der positive prädiktive Wert ist eher gering. Eine Metanalyse ergab einen positiv prädiktiven Wert im Median von 67% und eine Sensitivität von 62% [Sacks 2000, EK Ia].

Entwickelt die Schwangere mit Diabetes eine Präeklampsie ist entsprechend der Leitlinie Diagnostik und Therapie Hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen sollte die Einleitung nach abgeschlossenen 37 SSW (ab 37+0 SW) erfolgen. [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2019]

Um das Risiko des IUFT zu verringern, wurde früher bei präexistentem Diabetes die Schwangerschaft nach Erreichen der Lungenreife bereits drei bis vier Wochen vor dem Termin beendet. Verbesserte Möglichkeiten der geburtshilflichen Überwachung und der Stoffwechseleinstellung erlauben heute bei Fehlen zusätzlicher Risikofaktoren eine Entbindung um den voraussichtlichen Entbindungstermin. Auch bei unkompliziert verlaufender Schwangerschaft und normal wachsenden Feten besteht bei Erreichen des Entbindungstermins jedoch weiter die Indikation zur Einleitung. Auch diese Empfehlung geht auf das nach wie erhöhte Risiko für einen intrauterinen Fruchttod bei Frauen mit Diabetes zurück. Im Vergleich zur gesamtdeutschen Perinatalstatistik, die eine perinatale Mortalität von 0,5% für Schwangerschaften aufweist, liegt die perinatale Mortalität bei Frauen mit Diabetes auch in aktuellen Studien dagegen bei 1 bis 2% (Tabelle 4).

Tabelle 7: Raten perinataler Mortalität bei schwangeren Frauen mit Diabetes

Studie	Perinatale Mortalität (%)
Chico 2016 (Spain)	1,3%
Murphy 2017 (UK)	1,08% (2015) 2,5% (2002/3)
Mackin 2018 (UK)	Typ-1-Diabetes 1,9%; Typ-2-Diabetes 2,5% (1989-2013)
Feig 2018 (Kanada) CONCEPTT-study	0,4%
Mantaj 2019 (Polen)	1,68% (2010-2015)
Alessi 2018 (Brazil)	6% (2005-2015)
Sperling 2018 (USA)	1,3% (2006-2014)
Hauffe 2018 (Berlin)	1-2%

Die einzige randomisierte Studie zum Nutzen der Einleitung bei Schwangerschaften von Frauen mit Diabetes, kommt bei einem Kollektiv von Frauen mit Gestationsdiabetes zu dem Ergebnis, dass bei Einleitung mit 38 Schwangerschaftswochen bei identischer Sectiorate die Rate an Makrosomie geringer ist, jedoch die Rate an Schulterdystokie sich nicht signifikant unterscheidet im Vergleich zu abwartendem Verhalten [Kjos 1993, EK Ib]. Unterschiede in der perinatalen Mortalität werden nicht beschrieben. Weitere RCTs zu dieser Fragestellung liegen nicht vor. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie konnten Melamed und Autoren 2016 an einem Kollektiv von über 8.000 Schwangeren mit Gestationsdiabetes zeigen, dass eine Einleitung vor abgeschlossenen 38 SSW mit einer erhöhten Rate von Verlegungen der Kinder in die Kinderklinik assoziiert ist, dieser Effekt aber nach abgeschlossenen 38 SSW nicht mehr nachweisbar war. Eine Erhöhung der Sektiorate fand sich in keiner der Einleitungsgruppen. [Melamed 2016, EK III] Internationale Leitlinien empfehlen weitestgehend übereinstimmend bei Schwangeren mit Diabetes die Geburtseinleitung bereits mit 38 SSW. Die Kanadische Diabetesgesellschaft (Canadian Diabetes Association) empfiehlt bei Frauen mit unkompliziertem Prägestationsdiabetes die Erwägung einer Geburtseinleitung mit 38-39 SSW und die Einleitung vor 38 SSW bei auftretenden maternalen oder fetalen Komplikationen wie instabile Glykämie-Kontrolle. [Feig 2018, LoE 4]. Auch in den NICE-Guidelines wird empfohlen bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf die Entbindung ab 37 SSW anzubieten, insbesondere bei metabolischen, maternalen oder fetalen Komplikationen. [NICE 2015] In Schweden wurde eine Studie, die Einleitung bei Terminüberschreitung um eine Woche mit expektativem Vorgehen bei gesunden Schwangeren vergleichen sollte vorzeitig abgebrochen, da in der expektativen Gruppe signifikant mehr Kinder intrauterin verstorben waren. Bei randomisiertem Vorgehen konnten in beiden Gruppen Outcomedaten zu mehr als 1.300 Schwangerschaften gesammelt werden. In der Gruppe ohne Einleitung verstarben 6 Kinder, in der Gruppe, die bei Terminüberschreitung um eine Woche eingeleitet wurde, keines. [Wennerholm 2019, EK I]

Zusammenfassend bleibt die Empfehlung zur Einleitung spätestens am voraussichtlichen Entbindungstermin bei Schwangeren mit präexistentem Diabetes, aufgrund des aus großen epidemiologischen Studien nachgewiesenen erhöhten Risikos für einen intrauterinen Fruchttod am Ende der Schwangerschaft bestehen.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
9-4 Für Schwangere mit präexistentem Diabetes gelten dieselben Einleitungsindikationen, wie für nicht-diabetische Schwangere. Bei Schwangeren mit Diabetes soll darüber hinaus bei Erreichen des erwarteten Entbindungstermins und ausbleibendem Geburtsbeginn die Geburtseinleitung erfolgen. <i>LoE 3</i>	A
9-5 Im letzten Schwangerschaftsdrittel (30-32 SSW) sollte die Vorstellung der Schwangeren mit präexistentem Diabetes in der Entbindungsklinik erfolgen. <i>LoE 4</i>	B

9.3.3 Geburtsmodus

Die Rate an Sektionen ist bei Frauen mit Diabetes nach wie vor gegenüber der Grundgesamtheit in der Perinatalstatistik deutlich erhöht. Während die Sektiorate deutschlandweit bei ca. 30% liegt sind die beschriebenen Sektioraten bei Frauen mit Diabetes nach wie vor doppelt so hoch (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Sektioraten bei Schwangeren mit präexistentem Diabetes

Studie	Sektiorate (%)
[Hauffe 2019]	59,8% Pumpe vs 60% MDI
[Feig 2018]	73% Pumpe vs 63% MDI
[Alessi 2018]	70% Typ 1, 68,9% Typ2
[Mackin 2018]	67% Typ1; 59% Typ1
[Padmanabhan 2016]	75%
[Durackova 2017]	78%
[Sperling 2018]	71% CSII; 69,2% MDI
[Wotherspoon 2017]	69%
[Chico 2016]	50%
[Abell 2016]	62%

Dabei wird in der Literatur kaum beschrieben, welchen Anteil primäre Indikationen zur Sektio an der Gesamtsektiorate haben. Primäre Indikationen zur Sektio werden häufig aufgrund von Begleiterkrankungen der Mutter oder bei Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen gestellt. Die kindliche Makrosomie per se oder eine maternale Retinopathie sollten heute nicht länger eine primäre Sektioindikation darstellen. [Mackensen 2014, EK IV] Eine Entbindung durch Vakuumextraktion oder Forceps zur Erleichterung der Austreibungsperiode kann jedoch erwogen werden, wenn bei aktiv proliferativer Retinopathie die Lasertherapie weniger als 6 Wochen zurückliegt. Es muss davon ausgegangen werden, dass die durch die Koagulation von Gewebe bewirkte Reduzierung der IGF-1-Konzentration erst nach sechs Wochen einen ausreichenden Effekt auf die Rückbildung der Gefäßproliferation hat.

Zahlen über die Erfolgsraten einer versuchten Spontangeburt oder der Rate, mit der der Versuch der Spontangeburt in einer sekundären Sektio endet, liegen derzeit nicht vor. Die Indikation zur sekundären Sektio bei Geburtstillstand oder auffälligem CTG eventuell in Kombination mit grenzwertigen Befunden in der Fetalblutanalyse sollte großzügig gestellt werden, da wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs von Feten mit Hyperinsulinismus und diabetischer Fetopathie eher die Gefahr einer subpartalen Asphyxie besteht.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
9-6 Die diabetische Retinopathie soll nicht Indikation zur primären Sektio sein. <i>LoE 3</i>	A

9.3.4 Stoffwechseleinstellung unter der Geburt

Evidenzbasierte Erkenntnisse liegen zum intrapartalen Vorgehen nicht vor. Die Einstellungsziele orientieren sich daher an den während der Schwangerschaft geltenden und ziehen in Betracht, dass auch kurzfristige Hyperglykämien der Mutter zu einer gesteigerten Insulinausschüttung beim Feten führen können mit einem erhöhten Risiko für eine postnatale Hypoglykämie. Während Einleitung und Entbindung sollten daher Blutglukosewerte zwischen 90 und 126 mg/dl (5,0-7,0 mmol/l) angestrebt werden. Zu beachten ist, dass eine Hypoglykämie der Mutter zum Nachlassen der Wehentätigkeit führen kann. Die Bedeutung des idealen Blutglukose-Korridors bei der Mutter unter der Entbindung wurde ausführlich in den Joint British Societies for inpatient care [Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) 2017] diskutiert: Es besteht eine inverse Beziehung zwischen BG Grenzwerten > 8 mmol (144 mg/dl) und neonatalen Hypoglykämien. Andererseits zeigen sich deutlich weniger neonatale Hypoglykämien wenn mittlere BG-Werte von < 7 mmol/l (126 mg/dl) erreicht werden. Wenn zu strenge (d.h. niedrige) BG-Grenzwerte angestrebt werden, steigt das Risiko für mütterliche Hypoglykämien, insbesondere, wenn bei der Schwangeren unter der Geburt eine Anaesthesie notwendig werden sollte (inklusive regionale Anaesthesien). Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen erscheint ein BG-Zielkorridor von 90-126 mg/dl (5,0-7,0 mmol/l) sinnvoll.

Mit Wehenbeginn sinkt der Insulinbedarf rasch auf 50%. Darüber sollte die Schwangere im Vorfeld aufgeklärt und über die entsprechenden Maßnahmen bei Wehenbeginn im häuslichen Umfeld und bei Einleitung informiert sein. Bei Pumpentherapie sollte sie eine Reduktion der Basalrate auf 50% vornehmen können, nach Applikation von Basalinsulin abends sollte bei nächtlichem Wehenbeginn eine Blutglukosekontrolle und eine KH-Zufuhr erfolgen. Diese Aufklärung sollte in der Krankenakte dokumentiert werden.

Bei geplanter Sektio soll am Vorabend die gewohnte Menge an Basalinsulin für die Nacht gespritzt, eventuell bei tendenziell niedrigen Nüchternblutglukosewerten auf 75% reduziert. Insulinpumpen können am Oberarm befestigt werden und mit Beginn der Sektio mit auf 50 % reduzierter Basalrate weiterlaufen.

Bei Einleitung sollte am Morgen bei intensivierter Insulintherapie (ICT) 50% des Basalinsulins vom Tag gespritzt werden. Die Blutglukose sollte kurzfristig kontrolliert und mit kurzwirksamem Insulin korrigiert werden. Bei Insulinpumpen-Therapie sollte die Basalrate bis zum Beginn der Wehentätigkeit belassen und ab dem Auftreten regelmäßiger Wehen auf 50% der vorangegangenen Insulindosis abgesenkt werden.

Unter der Geburt sollte die Blutglukose 1-stündlich kontrolliert werden [Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS–IP) 2017]. Aus den Ergebnissen müssen sofort Konsequenzen gezogen werden. Die Steuerung des Stoffwechsels intrapartal soll vom Geburtshilfeteam verantwortet werden. Es sollte ein klinikinterner, verbindlicher Standard als Orientierung für das Personal existieren (schriftlich festgelegtes und interdisziplinär autorisiertes Behandlungsschema). Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch, dass die Schwangere in Vorbereitung auf die Geburt detailliert von diabetologischer Seite aus geschult wird mit Blick auf die Wichtigkeit, die Glukosewerte stabil im Zielbereich zu halten. Grundsätzlich kann eine Geburt unter laufender Pumpentherapie erfolgen. Die Basalrate der Insulinpumpe soll bei Wehenbeginn dauerhaft auf ca. 50% der vorangegangenen Dosierung reduziert werden. Nach Applikation von langwirksamen Basalinsulinen vor Wehenbeginn und raschem Geburtsverlauf kann die Applikation von Insulin während der Entbindung möglicherweise entfallen, zu beachten ist das Risiko der Hypoglykämie der Mutter.

Neben den Blutglukosekontrollen sollten während der Geburt ggf. auch Ketone bestimmt werden. Dies kann im Urin oder mit entsprechenden POCT-Geräten im Rahmen der Blutglukosemessungen erfolgen. Zeigt sich eine Ketonurie oder eine Ketonämie sollte die Insulintherapie auf eine i.v. Therapie mit begleitender Glukoseinfusion (Glukose 5%, 100-150 ml/h über Perfusor) umgestellt werden. Damit soll der Entwicklung einer euglykämischen Ketoazidose vorgebeugt werden.

Zur Blutglukosekorrektur sub partu können unterschiedliche Schemata angewandt werden, entweder kurzwirksames Insulin subkutan oder intravenös über Insulinperfusor oder subkutan als Zusatzraten über die Insulinpumpe jeweils in Kombination mit Nahrungsaufnahme oder einer Infusion mit Glukose 5% (100-150 ml/h über Volumenzähler, angepasst an den aktuellen Blutglukosewert).

Studien zur Bedeutung der Schmerztherapie sub partu bei präexistentem Diabetes liegen bisher nicht vor. Alle Maßnahmen zur Stressreduktion sub partu erleichtern jedoch eine stoffwechselstabile Geburtsleitung und vermindern damit die Gefahr der Übertragung einer Azidose von der Mutter auf das Kind. Die Aufklärung über alle Möglichkeiten der suffizienten Schmerztherapie sollte daher insbesondere bei Frauen mit Diabetes bereits im Vorfeld erfolgen.

Nach der Geburt der Plazenta sinkt der Insulinbedarf abrupt ab und es besteht ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Die Insulinzufuhr muß daher in kürzeren Zeitintervallen adaptiert werden. Um eine Katabolie und Ketoazidose zu vermeiden, wird die Insulingabe niedrig-dosiert fortgesetzt (circa 30-50% der Dosierung vor der Geburt) und laufend an die aktuellen Blutglukosewerte angepasst.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
9-7 Die Schwangere mit Diabetes soll im Rahmen der Beratung zur Geburt über das abrupte Absinken des Insulinbedarfes bei Wehenbeginn und die entsprechenden Maßnahmen informiert sein. <i>LoE 4</i>	A

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
9-8 Jedes Entbindungszentrum soll ein interdisziplinär erarbeitetes Behandlungsschema für die Diabetestherapie während und unmittelbar nach der Geburt haben. <i>LoE 4</i>	A
9-9 Zur Stoffwechselüberwachung während der Geburt sollen einstündliche Glukose-/Blutglukosekontrollen erfolgen. <i>LoE 4</i>	A
9-10 Während der Entbindung sollten Zielwerte zwischen 90-126 mg/dl (5,0-7,0 mmol/l) erreicht werden. Größere Stoffwechselschwankungen, plötzliche Blutglukosespitzen oder hypoglykämische Episoden sollten vermieden werden. <i>LoE 4</i>	B
9-11 Nach der Entbindung sollte wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos in den ersten postpartalen Stunden die Insulintherapie individuell kurzfristig angepasst werden. <i>LoE 4</i>	B

10 Management des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt

Die akuten medizinischen Folgen einer diabetischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft für das Neugeborene und ihre Behandlung werden in der Sk2-Leitlinie 024-006 dargestellt [Segerer 2018]. Die Behandlung der in Kapitel 1.2 Perinatale Morbidität und Mortalität beschriebenen Komplikationen ist unabhängig von einem mütterlichen Diabetes in der Schwangerschaft. Die Evidenzlage zu postnatalen Hypoglykämien, der mit Abstand häufigsten Komplikation bei Kindern diabetischer Mütter, ist dünn, sowohl in Bezug auf operative Grenzwerte als auch auf die optimale Behandlungsstrategie.

Bei allen Neugeborenen kommt es nach Durchtrennung der Nabelschnur zu einem ausgeprägten Abfall der Blutglukosekonzentrationen. Die untere Grenze des statistischen Normalbereichs (5. Perzentile bzw. 2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts) liegt bei gesunden reifen Neugeborenen in den ersten beiden Stunden bei etwa 25 mg/dl (1,4 mmol/l) [Alkalay 2006, EK Ia; Diwakar 2002, EK IIb; Hoseth 2000, EK IIb]. Im Alter von 1-2 Stunden liegen bei 6 % aller Neugeborenen die Blutglukosekonzentrationen unter 35 mg/dl (1,9 mmol/l), bei 10 % unter 40 mg/dl (2,2 mmol/l) und bei 19 % unter 45 mg/dl (2,5 mmol/l) [Güemes 2016, LoE 1-]. Danach kommt es zu einem langsamen Anstieg, am 2. und 3. Lebenstag liegt der statistische Normalbereich etwa zwischen 35 mg/dl (1,9 mmol/l) und 75 mg/dl (4,2 mmol/l) [Diwakar 2002, EK IIb; Güemes 2016, LoE 1-; Harris 2020, EK IIa]. Der statistische Normalbereich ermöglicht allerdings keine Aussage, welcher Blutzuckerwert sicher ist im Hinblick auf die Vermeidung negativer Auswirkungen. Der untere Teil dieses Normalbereichs umfasst Werte, die als interventionsbedürftig (beispielsweise Stillen, Zufüttern, Dextrosegel, Blutzuckerkontrollen) angesehen werden. Die HypoEXIT-Studie (ISRCTN 79705768), in der 689 asymptomatische Neugeborene mit Plasmaglukosekonzentrationen zwischen 2,0 und 2,5 mM (36-46 mg/dl) zwischen den Interventionsgrenzen < 36 mg/dl (2,0 mmol/l) oder < 47 mg/dl (2,6 mmol/l) randomisiert wurden, fand jedoch zwischen beiden Gruppen im Alter von 18 Monaten keinen Unterschied in der psychomotorischen Entwicklung [van Kempen 2020, EK Ib]. Es ergaben sich aber bei der Gruppe mit dem niedrigeren Interventionsgrenze schwerere und deutlich häufigere Hypoglykämieepisoden. Einschränkend ist zu sagen, dass der Endpunkt mit 18 Monaten zu früh gewählt war, um sichere Aussagen zu ermöglichen, da sich in Beobachtungsstudien negative zerebrale Auswirkungen neonataler Hypoglykämien erst mit 4-5 Jahren nachweisen ließen [McKinlay 2017, EK IIa; Shah 2019, EK Ia].

Während der Schwangerschaft kommt es bei Kindern von Müttern mit diabetischer Stoffwechsellage zu einer erhöhten Insulinsekretion, die den postnatalen Abfall der kindlichen Blutglukosekonzentrationen nach der Geburt verstärkt. Dadurch besteht eine erhöhte Gefahr, dass die Blutglukosekonzentration auf Werte absinkt, die mit einer Gefährdung des kindlichen Gehirns einhergehen. Durch frühzeitige orale Zufuhr von Glukose oder Nahrung, einschließlich bereits vor der Geburt gewonnener Muttermilch, kann versucht werden, dem entgegenzuwirken. Bei gesunden reifen Neugeborenen sind nach frühem Anlegen (im Alter von 1 Stunde) allerdings keine höhere Blutglukosewerte zu verzeichnen als nach spätem Anlegen [Zhou 2017, EK IIa].

Die Gewinnung von Muttermilch bereits vor der Geburt war in zwei nicht randomisierten Studien mit tendenziell höheren neonatalen Verlegungsraten und einer früheren Geburt assoziiert [Forster 2017, EK Ib; Soltani 2012, EK Ib] und in der Cochrane-Analyse kritisch bewertet worden [East 2014, EK Ia]. In der DAME (Diabetes and Antenatal Milk Expressing)-Studie (ACTRN 12611000217909) wurden 632 Schwangere mit vorbestehendem oder Gestationsdiabetes mit Einlingsschwangerschaft randomisiert [Forster 2017, EK Ib]: In der ersten Gruppe wurde versucht, unter Anleitung ab einer Gestationsdauer von 36 Wochen zweimal täglich Muttermilch durch Ausdrücken der Brüste zu gewinnen, die zweite Gruppe erhielt die übliche Hebammenbetreuung mit Unterstützung durch eine Diabetesberaterin. Die Anzahl der letztlich in die Neonatologie verlegten Kinder (primärer Endpunkt der Studie) unterschied sich nicht (46/317 (15%) in der Gruppe mit antenataler Muttermilchgewinnung gegenüber 44/315 (14%) in der Gruppe mit üblicher Betreuung. (RR 1,06; 95%-KI 0,66-1,46). Die Kinder aus der Gruppe mit antenataler Milchgewinnung wies nur in den 24 Lebensstunden eine höhere Rate ausschließlicher Ernährung mit Muttermilch auf, sonst zeigten sich keine Unterschiede, insbesondere nicht in Hinblick auf die kindlichen Blutglukosewerte.

In der Sugar Babies Studie (ACTRN 12608000623392) wurden Neugeborene mit Blut-Glukose-Konzentrationen unter 2,6 mM (47 mg/dl) randomisiert mit 40% Glukosegel (0,2 g/kg Körpergewicht) bukkal oder mit Placebo behandelt [Harris 2013, EK Ib]. Das Ziel, den Glukosewert nach spätestens zwei Gaben dauerhaft über 2,6 mM zu halten, wurde bei 14% (16/118) der Neugeborene in der Glukosegelgruppe verfehlt gegenüber 24% (29/119) in der Placebogruppe (RR 0,57; 95%-KI 0,33-0,98; p=0,04). In der Glukosegelgruppe wurden die Neugeborenen weniger häufig von ihren Müttern getrennt (RR 0,54; 95%-KI 0,31-0,93) und waren bei Entlassung aus dem Krankenhaus häufiger ausschließlich gestillt (RR 1,10; 95%-KI 1,01-1,18) [Weston 2016, LoE 2+; Weston 2017, EK Ib]. Bei der Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren fand sich zwischen beiden Gruppen bezüglich einer eingeschränkten psychomotorischen Entwicklung kein Unterschied (Glukosegel 38% vs. Placebo 34%, RR 1,11; 95%-KI 0,75-1,63) [Harris 2016, EK Ib].

In der Pre-hPOD Studie (ACTRN 12613000322730) ließ sich mit der prophylaktischen Gabe von 40% Glukosegel die Rate an Blutglukosekonzentrationen < 2,6 mM) signifikant senken, wobei eine einmalige Gabe im Alter von 1 Stunde am effektivsten zu sein schien [Hegarty 2016, EK Ib].

Die Studienlage spricht für den prophylaktischen wie therapeutischen Einsatz von bukkal appliziertem 40% Glukosegel in einer Dosierung 0,2 g/kg Körpergewicht bei Neugeborenen diabetischer Mütter. 40%-Glukosegel ist derzeit nicht kommerziell verfügbar, kann aber in der Spitalapotheke hergestellt werden (40 g Glukose-Monohydrat, 5 g Hydroxyethylcellulose 250 G Pharm, Kaliumsorbat 0,14 g, Citronensäure-Monohydrat 0,077 g, gereinigtes Wasser ad 100 g).

Zum Thema Stillen (sowie Frühfütterung/Kolstrumgewinnung etc.) wird auf die 2022 erscheinende AWMF-LL verwiesen.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
10-1 Zur Vermeidung von Hypoglykämien kann Neugeborenen diabetischer Mütter im Alter von 1 h 40% Glukosegel bukkal appliziert werden. <i>LoE 1+</i>	0