

Zwangerschapsdiabetes: is behandeling zinvol?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van een specifieke (intensieve) behandeling van zwangerschapsdiabetes op complicaties tijdens de zwangerschap, in de perinatale periode en op lange termijn?
- **Achtergrond** Bij zwangerschapsdiabetes ontstaat tijdens de zwangerschap een glucose-intolerantie van wisselende ernst. De winst/risicoverhouding van screening is momenteel nog onduidelijk. Er bestaat geen consensus over de criteria voor opsporing en diagnostiek¹. De wetenschappelijke onderbouwing om na 24 weken zwangerschap te behandelen blijft beperkt²⁻⁴. Brengt een nieuw systematisch literatuuroverzicht meer duidelijkheid over de voordelen om zwangerschapsdiabetes te behandelen?

Duiding
B. Jandrain
P. Chevalier

Referentie
Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

• EMBASE, EMBASE Alert, MEDLINE, AMED, BIOSIS, BIOSIS Preview, CCMed, CDMS, CDSR, CENTRAL, CINAHL, DARE, HTA, NHS EED, Heclinet, Journals@Ovid Full Text, SciSearch, databanken van verschillende uitgevers en referentielijsten van relevante artikelen (tot oktober 2009).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij zwangere vrouwen met glucose-intolerantie, vergelijking van het effect van een specifieke behandeling voor zwangerschapsdiabetes met gewone zorg, vergelijking van het effect van een 'intensieve' specifieke behandeling met een 'minder intensieve' specifieke behandeling, minstens één relevante uitkomstmaat
- exclusie: RCT's waarbij de geplande interventies weinig verschilden qua intensiteit (bv. bijkomende behandeling, vroegtijdigere behandeling).

Bestudeerde populatie

- zwangere vrouwen met glucose-intolerantie op basis van een orale glucosetolerantietest
- vijf studies vergeleken een specifieke behandeling met gewone zorg; de diagnostiek gebeurde in twee stappen (opsporen van risicofactoren en/of een 50 g glucose challenge test en nadien een 75 g of 100 g orale glucosetolerantietest); de interventie bestond uit dieet en werd, afhankelijk van de glykemiewaarden, aangevuld met insulinothérapie.
- veertien studies vergeleken het effect van behandelingen met verschillende intensiteit.

Uitkomstmeting

- belangrijkste uitkomstmaten: mortaliteit bij de moeder en perinatale mortaliteit, trauma bij de geboorte, bevallingswijze, schouderontwrichting, pre-eclampsie en eclampsie, neonatale hypoglykemie, hyperbilirubinemie en andere metabole stoornissen die een interventie vereisen, ademnood die beademing vereist, opname op neonatale intensieve zorg, hospitalisatieduur, kwaliteit van leven, ongewenste effecten

- supplementaire uitkomstmaten: baby's te groot (macrosomie) of te klein voor de zwangerschapsleeftijd, vroeggeboorte, Apgar score, risico van obesitas op kinderleeftijd, zwangerschapshypertensie en ontwikkeling van diabetes type-2 op latere leeftijd bij de moeder
- analyse volgens random effects model.

Resultaten

- vijf studies: specifieke behandeling versus gewone zorg (n=2999)
 - geen significant verschil voor de meeste uitkomstmaten, o.a. aantal geboorten met keizersnede (N=4) en risico van diabetes op latere leeftijd bij de moeder (N=1)
 - voordeel van een specifieke behandeling voor klinisch minder relevante uitkomstmaten:
 - ~ aantal schouderontwrichtingen (N=2): OR 0,40; 95% BI van 0,21 tot 0,75
 - ~ aantal vrouwen met pre-eclampsie (N=1, secundaire uitkomstmaat): 2,5 versus 5,5%, p=0,02
 - ~ macrosomie (N=4): OR 0,48; 95% BI van 0,38 tot 0,62
- dertien studies: vergelijking van 'intensieve' specifieke behandeling versus 'minder intensieve' specifieke behandeling
 - aantal schouderontwrichtingen: OR 0,31 (95% BI van 0,14 tot 0,70).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat behandeling van zwangerschapsdiabetes met een hypoglykemiërende behandeling alleen of in combinatie met specifieke verloskundige zorg, het risico van sommige perinatale ontwikkelingen doet dalen. Bij de beslissing om zwangerschapsdiabetes al of niet te behandelen, houdt men rekening met het feit dat de evidentie hiervoor afkomstig is van studies waarbij men vrouwen selecteerde op basis van een tweestapsstrategie (glucose challenge test en/of opsporen van risicofactoren met nadien orale glucosetolerantietest).

Financiering: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Dillenburg, waar verschillende auteurs werkzaam zijn.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Young G. Review: little evidence exists on the benefits and harms of screening for and treating gestational diabetes. *Evid Based Med* 2008;13:172.
2. Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148:766-75.
3. Diabète gestationnel : trop d'incertitudes pour dépister. *Rev Prescr* 2009;29:927-8.
4. Seuntjens L, Neirinckx J, Van Mackelenbergh A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. *Huisarts Nu* 2006;35:261-98.

5. Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
6. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
7. Van Pottelbergh I, Poelman T. Metformine bij zwangerschapsdiabetes? *Minerva* 2009;8(6):80-1.
8. Rowan JA, Hague WM, Cao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse is zeer goed. De auteurs zochten in talrijke databanken. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies op basis van duidelijk omschreven criteria. De beoordeling van de methodologische kwaliteit van de originele studies en het opsporen van het risico van bias gebeurde zeer nauwkeurig. De onderzoekers evalueerden de randomisatieprocedure, concealment of allocation, blinding van de effectbeoordelaars, de vergelijkbaarheid van het initiële risico van de geïncludeerde vrouwen en de imputatie van ontbrekende gegevens. Dubbelblinding was onmogelijk gezien de aard van de interventie. De auteurs meenden dat in de meeste studies het potentiële risico van bias hoog was. De extractie van de gegevens gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Heterogeniteit werd opgespoord aan de hand van de χ^2 - en de I^2 -testen. In het geval van heterogeniteit poolde men de gegevens niet.

Interpretatie van de resultaten

De berg heeft een muis gebaard. Deze zeer uitgebreide literatuurstudie kon maar weinig studies opsporen en ondanks de verscheidenheid van uitkomstmaten was een pooling van resultaten slechts in zeldzame gevallen mogelijk.

In de vijf studies die het effect van een specifieke behandeling vergeleken met gewone zorg, gebeurde de selectie van de onderzoekspopulatie in twee stappen. De eerste stap bestond uit een positieve orale glucose challenge test (50 g) of de aanwezigheid van risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes. De Belgische aanbeveling over zwangerschapsbegeleiding weerhoudt volgende risicofactoren: BMI > 25 (vooral buikomtrek > 88 cm) vóór de aanvang van de zwangerschap, familiale voorgeschiedenis van diabetes type-2 (vooral in de eerste graad), leeftijd > 25 jaar, meerlingzwangerschap, persoonlijke voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes (macrosomie, > 4 kg), eerder vastgestelde gestoorde nuchtere glykemie (100-125 mg/dl), eerder gestoorde orale glucosetolerantietest (OGTT) van 140-199 mg/dl na twee uur⁴. De tweede stap bestond uit een orale glucosetolerantietest (50 of 70 g).

In één van de twee meest recent gepubliceerde studies (de ACHOIS-studie, 2005) vond men een daling van het samengestelde eindpunt (perinatale sterfte, schouderontwrichting, botbreuk en paralyse door perifeer zenuwletsel) bij baby's van moeders die een specifieke behandeling (dieet + insuline) kregen versus moeders die de gewone zorg kregen (resp. 1% versus 4%; $p=0,004$)⁵. Inclusie van schouderontwrichting in dit samengestelde eindpunt is echter voor discussie vatbaar. De meeste schouderontwrichtingen leiden namelijk niet tot verwikkelingen³.

In de andere recente studie (2009) vonden de onderzoekers voor de samengestelde primaire uitkomstmaat van perinatale sterfte, verloskundige complicaties en traumata, en neonatale complicaties, geen significant verschil tussen beide behandelingsgroepen⁶. Beide studies hebben in de meta-analyse gezorgd voor een verschil in aantal schouder-

ontwrichtingen, een eindpunt met beperkte klinische relevantie zoals hierboven reeds vermeld. Bij de presentatie van hun resultaten (maar niet in het besluit van hun abstract!) geven de auteurs zelf toe dat er amper significante, gunstige resultaten zijn met een reëel klinisch belang. In de verschillende studies is er geen informatie beschikbaar over de ongewenste effecten van de behandeling of over de gevolgen op lange termijn voor de kinderen.

Andere studies

De *Annals of Internal Medicine* publiceerde in 2008 een systematisch literatuuroverzicht van de US Preventive Services Task Force². De auteurs vonden geen RCT's over het nut en de risico's van een systematische opsporing van zwangerschapsdiabetes. Om het voordeel van een behandeling te evalueren, steunde dit onderzoek op de resultaten van de ACHOIS-studie⁵: een winst voor specifieke behandeling versus gewone zorg op het vlak van neonatale complicaties (primaire samengestelde uitkomstmaat) en vermindering van het risico van zwangerschapshypertensie (secundaire uitkomstmaat). De auteurs besluiten dat beperkt wetenschappelijk bewijs een voordeel suggereert voor sommige neonatale uitkomsten en sommige uitkomsten bij de moeder. In de paragraaf 'Interpretatie van de resultaten' gaven we reeds onze bedenkingen over de samenstelling van de primaire uitkomstmaat. Het huidige literatuuroverzicht includeerde ook de resultaten van een bijkomende RCT⁶, maar dat veranderde niets aan het globale besluit over de beperkte wetenschappelijke onderbouwing.

In 2009 besprak Minerva een RCT die insuline vergeleek met metformine, al dan niet in combinatie met insuline, bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes^{7,8}. Het effect was gelijkaardig (niet méér perinatale complicaties), maar het langetermijneffect van metformine bij kinderen werd niet geëvalueerd.

Voor de praktijk

De auteurs van de Belgische aanbeveling over zwangerschapsbegeleiding adviseren om zwangerschapsdiabetes op te sporen bij alle zwangere vrouwen tussen week 24 en 28 van de zwangerschap (niveau van bewijskracht: zwak). De auteurs van deze aanbeveling voegen er aan toe dat iedere aanbeveling voor het opsporen en het behandelen van zwangerschapsdiabetes berust op consensus. Screening bestaat uit een orale challenge test (50 g). Indien deze positief is volgt een orale glucosetolerantietest (75 g twee uren of 100 g drie uren). Volgens de auteurs van de aanbeveling kan men afzien van screening indien er geen enkele risicofactor aanwezig is. De argumenten om te screenen (verhoogd risico van diabetes op latere leeftijd, perinatale mortaliteit en macrosomie) berusten op oudere studies uit 1992 en 1997. Recente literatuuroverzichten, waaronder de hier besproken publicatie van Horvath et al., bevestigen deze argumenten niet. De Britse, Amerikaanse en Franse agentschappen raden niet verder aan om systematisch te screenen³. Bij zwangerschapsdiabetes blijven voedingsadvies en aanzetten tot fysieke activiteit, samen met eventuele toediening van insuline, de eerste keuze.

● Besluit Minerva

Net als eerdere overzichten toont dit literatuuronderzoek aan dat er weinig evidentie is voor het effect op klinisch relevante eindpunten van een specifieke behandeling (dieet + insuline) bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes, vastgesteld na screening met de challenge test en met de glucosetolerantietest.