



Zwangerschapsdiabetes behandelen vóór de 20^e zwangerschapsweek?

Referentie

Simmons D, Immanuel J, Hagu W, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy. *N Engl J Med* 2023;388:2132-44.
DOI: 10.1056/NEJMoa2214956

Duiding

Thibault Richard, endocrinologue, Service de Médecine Interne CHU de Charleroi-Chimay.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Vermindert een behandeling van zwangerschapsdiabetes in de eerste helft van de zwangerschap het optreden van neonatale en maternale gebeurtenissen ten opzichte van een standaardbehandeling?

Achtergrond

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beveelt tussen de 24^e en 28^e zwangerschapsweek bij alle zwangere vrouwen een systematische screening en behandeling van zwangerschapsdiabetes aan (1). Volgens een studie die in 2017 werd geduid in Minerva, berust de eerstelijnsbehandeling van zwangerschapsdiabetes op voedingsmaatregelen (2,3). Wanneer deze niet volstaan wordt insuline beschouwd als eerstekeuzebehandeling. Een systematische review, gepubliceerd in 2010 en eveneens besproken in Minerva, onderzocht de werkzaamheid van de behandeling van zwangerschapsdiabetes op vlak van complicaties bij de moeder en de pasgeborene (4,5). Er werd een daling van het risico van macrosomie en schouderdystocie aangetoond, maar de werkzaamheid op lange termijn (perinatale sterfte, fracturen, paralyse van de brachiale plexus, diabetes bij de moeder of het kind) kon niet bewezen worden. In deze nieuwe studie evalueerden de auteurs het effect van een behandeling van zwangerschapsdiabetes wanneer men de diagnose stelt in een vroeger stadium van de zwangerschap (tussen de 4^e en de 19^e zwangerschapsweek) (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: diagnose van zwangerschapsdiabetes met een positieve *glucose challenge test* (GCT) tussen de 4^e en de 9^e zwangerschapsweek, op basis van de definitie van de WHO
- exclusiecriteria:
 - reeds gekend met diabetes
 - een nuchtere glykemie ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l) of een glykemie ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/liter) 2 uur na de maaltijd
 - medische aandoeningen die de lokale onderzoekers beschouwden als contra-indicaties voor deelname
- in totaal rekruteerde men 802 patiëntes; de patiëntkarakteristieken tussen beide onderzoeksgroepen waren vergelijkbaar, behalve dat macrosomie tijdens een eerdere zwangerschap meer voorkwam in de controlegroep; de gemiddelde leeftijd was 32 jaar; 40% van de patiëntes was blank, 40% Aziatisch; 48% had een familiale voorgeschiedenis van diabetes; de gemiddelde BMI bedroeg 32,5 kg/m².

Studieopzet

Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (met deelname van 17 ziekenhuizen in Australië, Oostenrijk, Zweden en India)

- een eerste *glucose challenge test* (GCT) werd verricht tussen de 4^e en de 9^e zwangerschapsweek volgens de definitie van de WHO
- patiëntes in de interventiegroep (n=406) werden meteen behandeld met dieetmaatregelen, het aanleren van zelfmeting van de glykemie en de toediening van insuline indien nodig
- patiëntes in de controlegroep (n=396) ondergingen een tweede GCT tussen de 24^e en de 28^e week, volgens de aanbevelingen van de WHO.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: de drie voornaamste eindpunten waren:
 - een samengestelde uitkomstmaat van neonatale gebeurtenissen (prematuuriteit, trauma bij de geboorte, macrosomie, ademnood, pre- of perinatale sterfte, schouderdystocie)
 - uitkomstmaten bij de moeder: pre-eclampsie, eclampsie, zwangerschapshypertensie
 - uitkomstmaat bij de pasgeborene: neonatale vetvrije massa
- secundaire uitkomstmaten:
 - bij de moeder:
 - totale gewichtstoename tijdens de zwangerschap
 - keizersnede
 - kunstmatige inductie van de geboorte
 - traumatisch bekkenletsel
 - levenskwaliteit van 24 tot 28 weken gemeten met de vragenlijst EQ-5D
 - maternale hypoglykemie
 - bij de pasgeborene:
 - lichaamsmetingen bij de baby: geboortegewicht, macrosomie, intra-uteriene groeiachterstand, armomtrek, neonatale vetvrije massa
 - neonatale hypoglykemie
 - aantal dagen neonatale intensieve zorg.

Resultaten

- aan het einde van het onderzoek:
 - de samengestelde uitkomstmaat van neonatale gebeurtenissen kwam significant minder vaak voor in de behandelde groep versus de placebogroep (24,9% versus 30,5% of een gecorrigeerd risicoverschil van -5,6% met 95% BI van -10,1% tot -1,2%; p=0,02)
 - geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen wat betreft neonatale vetvrije massa en risico van zwangerschapshypertensie
- analyse van de secundaire uitkomsten toonde aan:
 - een daling van het aantal perineumletsels bij de moeder (0,8% versus 3,6% of een gemiddeld gecorrigeerd verschil van -2% met 95% BI van -4,1% tot -1,5%)
 - geen statistisch significant verschil tussen beide groepen voor de andere uitkomstmaten
- analyse van het voorkomen van de klinische gebeurtenissen in het samengestelde eindpunt toonde een statistisch significante afname van het risico van neonatale ademnood (9,8% versus 17% of een gemiddeld gecorrigeerd verschil van -7% met 95% BI van -12% tot -3%)
- er was geen statistisch significant verschil voor het percentage macrosomie tussen beide groepen (16,8 versus 19,6%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de behandeling van zwangerschapsdiabetes vóór de 20^{ste} zwangerschapsweek leidt tot een matige daling van het aantal ongewenste neonatale gebeurtenissen. Er was daarentegen geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen op het vlak van zwangerschapshypertensie en neonatale vetvrije massa.

Financiering van de studie

Dit onderzoek werd gefinancierd door de overheid.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen financiële belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie die aantoont dat de behandeling van zwangerschapsdiabetes in een vroeg stadium gepaard gaat met een afname van de incidentie van een samengesteld eindpunt van neonatale gebeurtenissen, voornamelijk van het risico van neonatale ademnood, vertoont een aantal methodologisch sterke punten. Zo werd het onderzoek voorafgegaan door een pilootonderzoek en stond een onafhankelijk team in voor de juistheid van de gegevens. Bij het opstellen van het protocol voor de verzameling, de analyse en de interpretatie van gegevens waren noch de financiers, noch de auteurs die banden hadden met farmaceutische bedrijven of andere, betrokken. De in- en exclusiecriteria zijn correct beschreven, de auteurs respecteren de aanbevelingen van de WHO en de behandelingen zijn conform de aanbevelingen.

Wat de mogelijke methodologische beperkingen betreft, merken we op dat de auteurs geen gebruik maken van de CONSORT-criteria. Mogelijk is er ook rekruteringsbias omdat alle patiëntes een of meerdere risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes hadden. Een andere bron voor de rekruteringsbias is de glucose challenge test (GCT) zelf. Zoals de auteurs immers zelf opmerken werd 1/3 van de gevallen van zwangerschapsdiabetes die vóór de 20^e week gediagnosticeerd werden, niet bevestigd met de 2^e test. Als mogelijke confounder bias moeten we rekening houden met een mogelijke invloed van de behandeling op de neonatale uitkomsten want de behandeling van zwangerschapsdiabetes was niet gestandaardiseerd tussen de verschillende centra. Er is ook een mogelijke observatiebias aanwezig voor sommige uitkomsten zoals bekkentrauma, waarvoor een duidelijke definitie ontbreekt. De samengestelde uitkomstmaat is uitgebreid en de auteurs geven geen informatie om de keuze voor een samengestelde uitkomstmaat te rechtvaardigen. Dat is nochtans belangrijk zoals we eerder vermeld hebben in Minerva (7). Het eindpunt ‘ademnood’ heeft een grote impact op het eindresultaat en trekt het waargenomen resultaat over de drempel voor statistische significantie. Het effect op deze samengestelde uitkomstmaat kan trouwens niet geëxtrapoleerd worden naar een vergelijkbare werkzaamheid voor alle componenten van deze samengestelde uitkomstmaat. Tot slot moeten we opmerken dat alle vrouwen met een positieve GCT tussen 24 en 28 weken adequaat behandeld zijn voor zwangerschapsdiabetes.

Bespreking van de resultaten

De auteurs merken op dat andere gerandomiseerde studies over zwangerschapsdiabetes geen significante daling aantoonde voor het risico van ademnood. Dat resultaat was dus eerder onverwacht te noemen. Verder werd in eerdere studies over de screening en vroegtijdige behandeling van zwangerschapsdiabetes geen verandering waargenomen voor het risico van macrosomie, wat strookt met de hier waargenomen resultaten (8).

In 2019 merkten Li-Zhen et al op dat recent geüpdatete praktijkrichtlijnen voor de screening en diagnose van zwangerschapsdiabetes onderlinge incoherenties vertonen (9). Ze merkten tevens op dat de kwaliteit van deze richtlijnen twijfelachtig is. Daarom voerden ze een systematische review uit naar het verband tussen de kwaliteit en de gedetailleerde aanbevelingen van deze richtlijnen. Ze kwamen tot de conclusie dat de praktijkrichtlijnen van de WHO-2013, NICE-2015, de American Diabetes Association-2018, de Endocrine Society-2013, de American College of Obstetricians and Gynecologists-2016, de United States Preventive Services Task Force 2014 en de IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group)-2015 sterk aanbevolen kunnen worden volgens de AGREE II-criteria. Deze praktijkrichtlijnen bevelen eerder een strategie aan met een orale glucose challenge test (GCT) van 75 g tussen de 24ste en 28ste zwangerschapsweek.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?

De Amerikaanse praktijkrichtlijnen bevelen unaniem aan om te screenen voor zwangerschapsdiabetes met een *glucose challenge test* tussen de 24^e en de 28^e zwangerschapsweek en indien nodig een behandeling op te starten (10,11). Dit strookt met de aanbevelingen van de WHO (1).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat de opsporing en behandeling van zwangerschapsdiabetes vóór de 20^e zwangerschapsweek het risico van een samengestelde uitkomstmaat van neonatale gebeurtenissen verlaagt. Er was een daling van het risico van neonatale ademnood maar men zag geen effect op het lichaamsgewicht bij de geboorte. Aangezien men dit resultaat niet echt verwacht had, is er nood aan andere studies van minstens gelijkwaardige kwaliteit om deze uitkomst al of niet te bevestigen, vooraleer de werkzaamheid van een eventuele strategie van vroegtijdige screening en behandeling te evalueren.

Referenties

1. Diabetes mellitus and pregnancy: clinical guideline. Women's Health. Ministry of Health, Trinidad and Tobago, October 2018. Available from : <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/guideline/TTO-CC-31-03-GUIDELINE-2018-eng-Diabetes-Mellitus-Guideline.pdf>
2. Benhalima K. Gecombineerde leefstijlinterventies voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes. *Minerva* 2017;16(10);249-52.
3. Brown J, Alwan NA, West J, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD011970.pub2
4. Chevalier P. Zwangerschapsdiabetes: is behandeling zinvol? *Minerva* 2010;9(8);90-1.
5. 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. DOI: 10.1136/bmj.c1395
6. Simmons D, Immanuel J, Hagu W, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy. *N Engl J Med* 2023;388:2132-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2214956
7. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4);56.
8. Mc Laren R, Ruymann K, Ramos G, et al. Early screening for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4:100737. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100737
9. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for gestational diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2021;326:531-8. DOI: 10.1001/jama.2021.11922
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes - 2022. *Diabetes Care* 2022;45: Suppl1:S232-S243. DOI: 10.2337/dc22-S015
11. Li-Zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, Shu-Bin H, et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open* 2019;9:e023014. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023014