

Orale Therapie des Schwangerschaftsdiabetes?

m -- Balsells M, García-Patterson A, Solí I et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 (21. Januar); 350: h102

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Markus Gnädinger

Kommentar: Peter Diem

Studienziele

Der Schwangerschaftsdiabetes ist häufig und seine Prävalenz nimmt zu. Die Standardtherapie ist Insulin. Orale Antidiabetika sind aufgrund ihrer einfacheren Anwendung eine attraktive Alternative. Sie sind aber für diese Indikation in der Schweiz wie in vielen anderen Ländern nicht zugelassen. Mit der vorliegenden Meta-Analyse wurden die Wirkungen einer Therapie des Schwangerschaftsdiabetes mit oralen Antidiabetika untersucht und mit einer Insulintherapie verglichen.

Methoden

Ausgewählt wurden randomisierte Studien, in denen eine Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes mit Glibenclamid (z.B. Daonil®) oder Metformin (z.B. Glucophage®) untereinander oder mit einer Insulintherapie verglichen wurde. Die Mutter betreffende, primäre Endpunkte waren das HbA1c im dritten Trimester, schwerwiegende Hypoglykämien, Präeklampsie, Gewichtszunahme, Kaiserschnitt und Therapieversagen. Primäre Endpunkte seitens des Kindes waren das Gestationsalter bei Entbindung, Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht, Makrosomie (über 4'000 g), zu geringes oder zu hohes Gewicht für das Gestationsalter (unter der 10. oder über der 90. Perzentile), neonatale Hypoglykämie und perinatale Mortalität.

Ergebnisse

15 Studien mit total 2'509 Frauen erfüllten die Auswahlkriterien. In sieben wurde Glibenclamid mit Insulin (798 Frauen), in sechs Metformin mit Insulin (1'362 Frauen) und in zwei Glibenclamid mit Metformin (349 Frauen) verglichen. Im Vergleich von Glibenclamid gegenüber Insulin konnten statistisch signifikante Unterschiede für das Geburtsgewicht (plus durchschnittlich 109 g), für Makrosomie («Risk Ratio» RR 2,62) und neonatale Hypoglykämie (RR 2,04) nachgewiesen werden. Unter Metformin gegenüber Insulin erreichten die Werte für mütterliche Gewichtszunahme (mittlere Differenz –1,1 kg), für das Gestationsalter bei Geburt (–0,2 Wochen) und für das Frühgeburtsrisiko (RR 1,50) statistische Signifikanz. Und schliesslich waren unter Metformin gegenüber Glibenclamid die Ergebnisse für die mütterliche Gewichtszunahme (mittlere Differenz –2,1 kg), für das Geburtsgewicht (mittlere Differenz –209 g), Makrosomie (RR 0,33) und für zu hohes Gewicht in Bezug auf das Gestationsalter (RR 0,44) ebenfalls statistisch signifikant.

Schlussfolgerungen

Aufgrund dieser Ergebnisse ist die Therapie mit Glibenclamid in der Schwangerschafts- und Geburtsperiode sowohl gegenüber Insulin wie auch gegenüber Metformin klar komplikationsbehafteter, während Metformin (plus Insulin bei Bedarf) im Vergleich zu Insulin leicht besser abschneidet als Insulin allein.

Zusammengefasst von Markus Gnädinger

Wird in der Schwangerschaft eine medikamentöse Diabetes-Therapie nötig, wird meist eine Insulintherapie empfohlen. Aus Praktikabilitätsgründen wäre allerdings die Möglichkeit einer Therapie mit oralen Antidiabetika oft sehr erwünscht. In der Tat werden sowohl Glibenclamid als auch Metformin im Rahmen eines «off-label use» immer häufiger während einer Schwangerschaft eingesetzt. Die vorliegende Arbeit präsentiert drei Meta-Analysen zum Einsatz von Glibenclamid, Metformin und Insulin beim Gestationsdiabetes.

(a) Vergleich Glibenclamid und Insulin: Diese Meta-Analyse umfasst 7 Studien mit total 798 Frauen, wobei 6 Studien vergleichsweise klein waren und jeweils weniger als 100 Frauen einschlossen. Die Resultate zeigen eindrücklich, dass Neugeborene, deren Mütter im Rahmen eines Gestationsdiabetes mit Glibenclamid behandelt wurden, im Vergleich zu einer Insulinbehandlung schwerer waren und häufiger an neonatalen Hypoglykämien oder Makrosomie litten. Ausgehend von diesen Daten hält man sich am besten an die Fachinformation und verzichtet auf den Einsatz von Sulfonylharnstoffen in der Schwangerschaft.

(b) Vergleich Metformin und Insulin: Diese Meta-Analyse war etwas grösser und umfasst total 6 Studien mit 1'361 Frauen. Metformin war hinsichtlich mütterlicher Endpunkte (Gesamtgewichtszunahme, postprandiale Blutzuckerwerte und schwangerschaftsassozierte Hypertonie) einer Insulintherapie überlegen. Zudem waren schwere neonatale Hypoglykämien seltener. Allerdings fielen die Resultate hinsichtlich Gestationsalter bei der Geburt und Frühgeburtlichkeit etwas ungünstiger aus. Einschränkend muss man zudem betonen, dass im jeweiligen Metformin-Arm der Studien bei 10% bis 46% der Frauen im Verlauf eine zusätzliche Insulintherapie nötig wurde. Immerhin erscheint Metformin (falls ungenügend wirksam ergänzt durch Insulin) als eine gute Alternative zu einer Insulintherapie.

(c) Vergleich Glibenclamid und Metformin: Diese Meta-Analyse schliesst den Kreis: Metformin war Glibenclamid überlegen, speziell hinsichtlich Geburtsgewicht, Makrosomie und mütterlicher Gewichtszunahme.

Basierend auf diesen Ergebnissen sollte Glibenclamid nicht für die Behandlung von Frauen mit Gestationsdiabetes eingesetzt werden. Metformin dagegen kann als mögliche Alternative zu Insulin angesehen werden. Bisher fehlt der Nachweis teratogener Wirkungen oder eines Einflusses auf den intrauterinen Tod, Totgeburten oder Entwicklungsverzögerungen bei Metformin-Anwendung. Zusammen mit den vorliegenden Resultaten bringt dies die althergebrachte Meinung, Metformin sei in der Schwangerschaft kontraindiziert, zunehmend ins Wanken! Für einen allfälligen «off-label use» in der Schwangerschaft muss aber ein entsprechender Entscheid sorgfältig abgewogen und eingehend mit der betroffenen Schwangeren besprochen werden.

Peter Diem