

Therapie des Schwangerschaftsdiabetes

Insulin, Glibenclamid oder Metformin?

Insulin gilt als Standard zur Behandlung von Schwangerschaftsdiabetes. Mittlerweile werden aber auch immer häufiger orale Antidiabetika wie Glibenclamid oder Metformin verschrieben. In einer Metaanalyse untersuchten amerikanische Wissenschaftler, mit welchem dieser Medikamente die besten Ergebnisse für die Mutter und das Neugeborene erzielt werden können.

British Medical Journal

Eine progressive Abnahme der Insulinsensitivität gehört zu den normalen Begleiterscheinungen der Schwangerschaft. Bei Frauen, die einen Gestationsdiabetes entwickeln, besteht bereits vor der Empfängnis eine verminderte Insulinsensitivität – trotz normaler Glukosetoleranz. Während der Schwangerschaft ist die freigesetzte Insulinmenge in Reaktion auf eine Glukoselast dann signifikant geringer als bei Schwangeren mit intaktem Zuckerstoffwechsel. Somit tragen zwei Mechanismen zur Hyperglykämie der Mutter bei: die erhöhte Insulinresistenz vor der Schwangerschaft sowie die Unfähigkeit der Betazellen, die zunehmende Resistenz während der Schwangerschaft zu kompensieren (1).

Da die Hyperglykämie mit ungünstigen Ergebnissen für Mutter und Kind verbunden ist, gehört die Blutzuckersenkung

in den Normbereich zum Versorgungsstandard bei Schwangeren. Die meisten Frauen erreichen bereits mit einer Ernährungsumstellung und mehr Bewegung eine ausreichende glykämische Kontrolle. Bei einem kleinen Anteil der Schwangeren ist jedoch eine medikamentöse Behandlung erforderlich (1).

Zur Behandlung von Gestationsdiabetes wurde Insulin lange Zeit als einziges Medikament angewendet. In Studien haben sich orale Antidiabetika mittlerweile jedoch ebenfalls als wirksam und sicher erwiesen. Aufgrund der unkomplizierten Applikation werden sie von Patientinnen und Ärzten häufig bevorzugt. Metformin (Gluocophage® und Generika) und Glibenclamid (Daonil® und Generika) kommen bei Schwangerschaftsdiabetes am häufigsten zum Einsatz (1).

Mit Hilfe einer Metaanalyse wollten Montserrat Balsells von der Universitätsklinik Mútua de Terrassa (Spanien) und ihr Team herausfinden, mit welchen Medikamenten die besten klinischen Ergebnisse für die Mutter und das Neugeborene erzielt werden können. Dazu werteten sie randomisierte kontrollierte Vergleichsstudien zwischen Metformin oder Glibenclamid und Insulin sowie Vergleichsstudien zwischen Metformin und Glibenclamid aus (2).

Glibenclamid versus Insulin

In sieben offenen Studien wurde Glibenclamid mit Insulin verglichen. An

der grössten Untersuchung nahmen 404 Patienten teil, in die verbleibenden sechs Studien wurden weniger als 100 Patienten eingeschlossen (2).

Glibenclamid war im Vergleich zu Insulin mit einem höheren Geburtsgewicht des Kindes verbunden. Die gepoolte durchschnittliche Differenz betrug 109 g (95%-Konfidenzintervall [KI]: 35,9–181). Zudem kam es häufiger zu Makrosomie. Die gepoolte Risk-Ratio (RR) lag bei 2,62 (1,35–5,08). Neonatale Hypoglykämien traten in der Glibenclamidgruppe ebenfalls häufiger auf. Die gepoolte RR betrug 2,04 (1,30–3,20). Die Unterschiede bezüglich des Geburtsgewichts, der Makrosomie und der neonatalen Hyperglykämie waren statistisch signifikant. Bei 6,37 Prozent der Patienten (20/314) konnte mit Glibenclamid keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden (2).

Metformin versus Insulin

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Metformin und Insulin wurden in sechs offenen Studien verglichen. Bei Studienbeginn waren fast alle Patientencharakteristika beider Gruppen vergleichbar. Nur der Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft war bei den Teilnehmerinnen der Metformin-Gruppe signifikant höher. Die gepoolte durchschnittliche Differenz betrug 0,78 (0,15–1,41) (2).

Während des Studienzeitraums war Metformin im Vergleich zu Insulin mit einer geringeren Gewichtszunahme der Mutter verbunden (gepoolte durchschnittliche Differenz -1,14; -2,22 bis -0,06). Die Neugeborenen wiesen unter Metformin ein geringeres Gestationsalter bei der Geburt auf (gepoolte durchschnittliche Differenz: -0,16 Wochen; -0,30 bis -0,02), und es kam zu mehr Frühgeburten (gepoolte RR: 1,50; 1,04–2,16). Alle Unterschiede erreichten eine statistische Signifikanz. Des Weiteren wurde ein Trend zu einer geringeren Rate neonataler Hypoglykämien beobachtet (gepoolte RR: 0,78; 0,60–1,01). Die Rate des Therapieversagens lag unter Metformin bei 33,8 Prozent (229/678 Teilnehmerinnen). Eine Auswertung im Hinblick auf sekundäre Endpunkte ergab, dass Metformin im Vergleich zu Insulin mit einer geringeren postprandialen Blutglukose verbunden war (gepoolte durchschnittliche Differenz: -0,14 mmol/l; -0,22 bis

MERKSÄTZE

- ❖ Insulin gilt als Standard zur Behandlung von Gestationsdiabetes.
- ❖ Metformin ist im Vergleich zu Insulin und zu Glibenclamid mit einer geringeren Gewichtszunahme der Mutter verbunden.
- ❖ Unter Glibenclamid kommt es häufiger zu Makrosomie als unter Insulin oder Metformin.

-0,05). Zudem kam es seltener zu schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (gepoolte RR: 0,53; 0,31–0,90). Schwere neonatale Hypoglykämien wurden im Vergleich zu Insulin ebenfalls weniger häufig beobachtet (gepoolte RR: 0,62; 0,42–0,94).

Aus einer Sensitivitätsanalyse ging hervor, dass der zu Baseline höhere BMI in der Metformin-Gruppe während des Studienzeitraums bestehen blieb (gepoolte durchschnittliche Differenz: 0,68; 0,05–1,32) (2).

Metformin versus Glibenclamid

In zwei offenen Studien wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Metformin und Glibenclamid verglichen. Die Teilnehmerinnen der Metformin-Gruppe waren älter (gepoolte durchschnittliche Differenz: 1,36 Jahre; 0,07–2,64) und hatten zuvor bereits mehr Kinder geboren (gepoolte durchschnittliche Differenz: 0,37 Schwangerschaften/Patientin; 0,20–0,72). Alle anderen Patientcharakteristika waren zu Studienbeginn vergleichbar (2).

Metformin war auch im Vergleich zu Glibenclamid mit einer geringeren Gewichtszunahme der Mutter verbunden (gepoolte durchschnittliche Differenz: -2,06 kg; -3,98 bis -0,14). Die Neugeborenen wiesen unter Metformin ein geringeres Geburtsgewicht auf als unter Glibenclamid (gepoolte durchschnittliche Differenz: -209 g; -314 bis -104). Zudem wurden weniger Makrosomien beobachtet (gepoolte RR: 0,33; 0,13–0,81) und weniger Neugeborene waren gross für ihr Gestationsalter (gepoolte RR: 0,44; 0,21–0,92). Alle Unterschiede waren statistisch signifikant. Der Anteil der Behandlungsfehlschläge betrug unter Metformin 26,8 Prozent (48/179) und unter Glibenclamid 23,5 Prozent (40/170) (2).

Diskussion

Als wichtigstes Ergebnis erachten Monserrat Balsells und ihre Kollegen die Unterschiede zwischen Glibenclamid und Insulin. Unter Glibenclamid war das Geburtsgewicht um etwa 100 g höher, neonatale Hypoglykämien kamen doppelt so häufig vor, und die Makrosomierate war mehr als doppelt so hoch. Die Grössenordnung dieser Unterschiede ist Balsells' Ansicht nach relevant für die klinische Praxis. Die höheren – wenn auch nicht signifikanten – Raten an grossen Neugeborenen und an schweren neonatalen Hypoglykämien weisen in dieselbe Richtung (2).

Beim Vergleich zwischen Metformin und Insulin waren die Unterschiede geringer ausgeprägt. In der Metformin-Gruppe wurden bessere klinische Ergebnisse für die Mutter bezüglich der Gewichtszunahme, der postprandialen Blutglukose und der schwangerschaftsinduzierten Hypertonien erzielt. Die klinischen Ergebnisse der Neugeborenen waren ungünstiger im Hinblick auf das Gestationsalter bei der Geburt und auf Frühgeburten. Als günstigeres Ergebnis im Vergleich zu Insulin wurde eine geringere Rate schwerer neonataler Hypoglykämien unter Metformin beobachtet (2).

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte der um 0,78 höhere BMI vor der Schwangerschaft in der Metformin-Gruppe berücksichtigt werden, schreiben die Wissenschaftler. Bei vergleichbarem BMI zu Baseline wären die Unterschiede möglicherweise ausgeprägter ausgefallen (Hypertonie, schwere neonatale Hypoglykämie) oder hätten sogar eine statistische Signifikanz erreicht (Präeklampsie, Geburtsgewicht, gross für das Gestationsalter, neonatale Hypoglykämie) (2).

Als Voraussetzung zur Anwendung oraler Antidiabetika bei Gestationsdiabetes erachten Balsells und ihre Kollegen, dass ähnliche oder bessere Ergebnisse im Vergleich zu Insulin erzielt werden. Aus den drei Metaanalysen geht ihrer Ansicht nach jedoch hervor, dass dies mit Glibenclamid nicht erreicht wird. Deshalb kommen sie zu dem Schluss, dass Glibenclamid bei Gestationsdiabetes nicht angewendet werden sollte, solange Metformin oder Insulin zur Verfügung stehen (2).

Kommentar

David Sacks von der Kaiser Permanente Southern California (USA) kommentiert die Studienergebnisse im Editorial. Er hält die geringere Gewichtszunahme der Schwangeren unter Metformin im Vergleich zu Insulin und zu Glibenclamid für eines der Schlüsselergebnisse. Da zwischen 10 und 46 Prozent der mit Metformin behandelten Frauen jedoch zusätzlich Insulin benötigten, ergibt sich für ihn die Frage, ob ein Vergleich zwischen beiden Einzelsubstanzen oder zwischen Kombinationseffekten aus

Metformin/Insulin und Insulin stattgefunden hat (1).

Die gegenüber Glibenclamid signifikant geringere Makrosomierate unter Metformin weist auf einen deutlichen Vorteil von Metformin während der Schwangerschaft hin. Sacks ist allerdings der Meinung, dass eine breitere Informationsbasis nötig ist, bevor dazu geraten werden kann, bei Gestationsdiabetes zugunsten von Metformin auf Glibenclamid zu verzichten (1).

Im Hinblick auf den Nutzen beider oraler Antidiabetika sollten seiner Meinung nach einige Aspekte genauer untersucht werden. So dauert es während einer Schwangerschaft länger, bis Glibenclamid die Peak-Konzentration erreicht hat, und das Antidiabetikum wird zudem schneller verstoffwechselt. Da Metformin über die Niere ausgeschieden wird, müsste bei der Dosierung möglicherweise die zunehmende Filtrationsrate in der Schwangerschaft berücksichtigt werden. Somit sind für beide Substanzen noch Studien zur Dosierung und zum Timing erforderlich (1). Eine Kombination aus Metformin und Glibenclamid wäre nach Sacks' Meinung ebenfalls eine Untersuchung wert. Letztendlich hält er auch eine Untersuchung der Langzeitergebnisse von Mutter und Kind für notwendig, um die Sicherheit und den Nutzen beider Substanzen bei Schwangerschaftsdiabetes abschliessend beurteilen zu können (1). ❖

Petra Stölting

Quellen:

1. Sacks DA: Which oral hypoglycaemic for gestational diabetes? *BMJ* 2015; 350: h1777.
2. Balsells M et al.: Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h102.

Interessenkonflikte: 1) und 2) keine deklariert