

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2021
Seite S91–S434
16. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2021

 **Thieme**

Diabetes und Schwangerschaft

Autoren

Helmut Kleinwechter¹, Ute Schäfer-Graf², Christoph Bühner³, Irene Hoesli⁴, Franz Kainer⁵, Alexandra Kautzky-Willer⁶, Brigitte Pawlowski⁷, Karl-Ulrich Schunck⁸, Thierry Somville⁹, Marianne Sorger¹⁰

Institute

- 1 Diabetologikum Kiel, Diabetes-Schwerpunktpraxis und Schulungszentrum, Kiel
- 2 Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus, Berlin
- 3 Klinik für Neonatologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin
- 4 Frauenklinik, Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin, Universitätsspital Basel, Basel
- 5 Klinik Hallerwiese, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Nürnberg
- 6 Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin III, Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Wien
- 7 Deutsche Diabetes-Klinik, Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf
- 8 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin
- 9 Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 10 Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Bibliografie

Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S207–S214

DOI 10.1055/a-1581-6072

ISSN 1861-9002

© 2018. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2018; 13 (Suppl 2): S166–S173. DOI:10.1055/a-0598-3593

Korrespondenzadresse

AG Sprecherin Gynäkologie und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Ute Schäfer-Graf

Berliner Diabeteszentrum für Schwangere, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus Wüsthoffstraße 15, 12101 Berlin, Deutschland
ute.schaefer-graf@sjk.de

AG Sprecher Innere Medizin und Diabetologie

Prof. Dr. Michael Hummel

Diabetologische SPP Rosenheim & Forschergruppe Diabetes, TU München

Max-Josefs Platz 21, 83022 Rosenheim, Deutschland
Michael.Hummel@lrz.uni-muenchen.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

Vorbemerkung

Diese Praxisleitlinie bearbeitet nur den präkonzeptionell bekannten Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Dieses sind Hochrisiko-Schwangerschaften und bedürfen einer gemeinsamen Betreuung durch spezialisierte Diabetologen, Geburtsmediziner und Neonatologen in enger Kooperation mit Hebammen, Augenärzten und anderen Fachgebieten.

Prävalenz

Im Jahr 2017 wurde in deutschen Geburtskliniken bei rund 761 481 Schwangerschaften in 0,93 % ein präkonzeptionell bekannter Diabetes registriert (n = 7096). Die Prävalenz ist im Vergleich zu 2016 um 5,2 % gestiegen. Eine Differenzierung in Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich. Der Anteil Schwangerer mit Typ-2-Diabetes wird auf ca. 20 % geschätzt.

Stoffwechselziele

Präkonzeptionell soll eine normnahe Stoffwechseleinstellung mit einem HbA1c < 7 % (besser < 6,5 %) für mindestens 3 Monate erzielt werden. Die Blutglukosezielwerte (kapillär mit dem Hand-

► **Tab. 1** Blutglukosezielwerte (kapilläre Messung als Plasmaäquivalent) nach Eintritt der Schwangerschaft.

Zeit	mg/dl	mmol/l
nüchtern, präprandial	65–95	3,6–5,3
1 h postprandial	< 140	< 7,7
2 h postprandial	< 120	< 6,6
vor dem Schlafen	90–120	5,0–6,6
nachts 2:00–4:00 Uhr	> 65	> 3,6
mittlere Blutglukose (MBG)	90–110	5,0–6,1

messgerät der Schwangeren gemessen) nach Eintritt der Schwangerschaft sind in ► **Tab. 1** zusammengestellt.

Mittlere Blutglukosewerte (MBG) eines Tages, bestehend aus 6 Werten (vor den Hauptmahlzeiten und 1–2 Stunden danach), von < 90 mg/dl (5,0 mmol/l) deuten auf eine zu straffe Einstellung mit dem Risiko fetaler Wachstumsretardierung hin, MBG > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) gelten als nicht ausreichend gut eingestellt. Die postprandialen Werte (nach 1 oder 2 Stunden) sind für die fetale Prognose bedeutsam, danach sind die nachfolgenden präprandialen Insulindosierungen zu adaptieren. Eine sofortige postprandiale Korrektur soll ab 200 mg/dl (11,0 mmol/l) vorgenommen werden. Der HbA1c-Wert sollte alle 4–6 Wochen bestimmt werden und im Referenzbereich für Gesunde liegen. (Auf unterschiedliche regionale Referenzbereiche der HbA1c-Methoden soll hingewiesen werden. Im Allgemeinen soll der HbA1c-Wert präkonzeptionell nicht mehr als 0,5–1 % absolut oberhalb des oberen Referenzgrenzwerts der verwendeten Labormethode liegen.)

Die Qualität der Blutglukoseselbstmessung durch die Schwangere soll regelmäßig mit gerätespezifischen Kontrolllösungen überprüft werden.

CONCEPTT-Studie

Die in den Leitlinien geforderten Blutglukose-Ziele werden bei schwangeren Frauen mit Typ-1-Diabetes oft nicht erreicht, die Rate an Fehlbildungen, Komplikationen und LGA-Kindern ist deswegen leider weiterhin deutlich erhöht. Stellt das Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) eine Option zu Verbesserung der Glukosekontrolle und zu Reduktion von Komplikationen dar? Bisher gaben 3 randomisierte CGMS-Studien Antwort auf diese Frage, aber die Daten sind uneinheitlich. Zwei Studien inkludieren Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes, teils wurde nur ein intermittierendes, maskiertes CGMS verwendet und die Fallzahlen waren gering, sodass 2017 ein Cochrane-Review zu dem Ergebnis kam, dass die Evidenz gering sei und ein großer RCT nötig ist. 2017 wurde nun die CONCEPTT-Studie im Lancet veröffentlicht (Feig DS, Donovan LE, Corcoy R et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017; 390: 2347–2359), die diese Fragestellung adressiert. Einschlusskriterien waren ein Typ-1-Diabetes seit mindestens 1 Jahr, ein Alter zwischen 18–40 Jahren und eine suboptimale glykämische Kontrolle. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA1c in der 34. SSW, sekundäre Endpunkte die Ergebnisse der CGM-Mes-

sungen, das neonatale Outcome sowie weitere Endpunkte wie z.B. vorzeitiger Blasensprung. Durch den Gebrauch von CGM konnten schwangere Frauen mit Typ-1-Diabetes ihren HbA1c-Wert 0,2 %-Punkte stärker reduzieren als mit der herkömmlichen Blutzuckermessung und lagen nach 34 Wochen länger im glykämischen Zielbereich (time-in-range). Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planten, wurden diese Effekte nicht beobachtet. Säuglinge von CGM-Müttern wiesen ein reduziertes Risiko für LGA (NNT = 6), Einweisungen in die neonatale Intensivstation für > 24h (NNT = 6), neonatale Hypoglykämie mit i.v.-Dextrosegabe (NNT = 8) sowie eine um einen Tag reduzierte Anwesenheit in der Klinik auf. Unter CGM verbrachten die schwangeren Frauen zu Woche 34 täglich etwa 100 Minuten länger im Glukosezielbereich. Die Empfehlung der Autoren, CGMS als Standard für die Typ-1-Diabetes-Schwangerschaft zu sehen, erscheint aber verfrüht. Wichtig wäre Patientinnen zu identifizieren, die von der CGMS-Technologie besonders profitieren. Auch waren die LGA-Raten in dieser Studie weiterhin ungewöhnlich hoch.

Beratung bei Kinderwunsch

Humangenetische Beratung

Das Risiko der Kinder, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken, liegt bei 0,8 % nach 5 Jahren (5,3 % nach 20 Jahren). Ist auch der Vater an Typ-1-Diabetes erkrankt, beträgt das 5-Jahres-Risiko 11 %, ist neben der Mutter auch ein Geschwister erkrankt, liegt die Rate nach 5 Jahren bei 12 %. Das Risiko in der Allgemeinbevölkerung beträgt bis zum 25. Lebensjahr ca. 0,3 %.

Abort- und Fehlbildungsrisiko

Das Risiko für Frühaborte ist erhöht und abhängig von der präkonzeptionellen Stoffwechseleinstellung. Numerische Chromosomenanomalien treten bei diabetischen Schwangerschaften nicht gehäuft auf.

Ebenso abhängig von der Qualität der präkonzeptionellen Stoffwechseleinstellung ist das Risiko für Fehlbildungen, es liegt im Mittel rund 4-fach höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, im Mittel bei 8,8 %. Dies gilt für Typ-1- und Typ-2-Diabetes gleichermaßen. In geplanten Schwangerschaften ist das Fehlbildungsrisiko aufgrund gezielter Beratung, besserer Stoffwechseleinstellung und Blutglukose-Selbstkontrollen geringer als in ungeplanten. Fehlbildungen betreffen vorwiegend das Herz und herznahe Gefäße (Risiko: 4-fach), Neuralrohrdefekte (Risiko: 2- bis 3-fach) und multiple Fehlbildungen. Ein diabetesspezifischer Fehlbildungstyp existiert nicht. Das häufig genannte kaudale Regressionssyndrom ist sehr selten (Prävalenz bei diabetischen Schwangerschaften: 1,3/1000). Das Risiko für Fehlbildungen ist außerdem assoziiert mit einer Adipositas, mikrovaskulären Komplikationen und unzureichender perikonzeptioneller Folsäuresubstitution bei der Schwangeren.

Risiko für perinatale Mortalität und Kindstod im 1. Lebensjahr

Das Risiko der perinatalen Mortalität bei Feten bzw. Neugeborenen ohne Fehlbildungen steigt oberhalb eines perikonzeptionellen

HbA1c von 6,6 % signifikant an. Dies gilt auch für den Kindstod bis zum Abschluss des ersten Lebensjahres.

Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin

Die Fertilität ist bei Frauen mit gut eingestelltem Diabetes im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen kaum vermindert. Bei unerfülltem Kinderwunsch gibt es – nach Abschluss der reproduktionsmedizinischen Diagnostik in einem dafür ausgestatteten Zentrum – für die infrage kommenden Methoden der Sterilitätsbehandlung keine Einschränkungen. Zyklusstörungen normalisieren sich häufig durch eine optimierte Insulintherapie.

Folsäure- und Jodidsubstitution

Allen Schwangeren mit Kinderwunsch kann eine perikonzeptionelle Substitution mit 0,4–0,8 mg Folsäure/Tag, beginnend mindestens 4 Wochen präkonzeptionell bis zum Abschluss von SSW 12 (zur Prävention von Neuralrohrfehlbildungen und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spaltbildungen – möglichst kombiniert mit folatreicher Ernährung), empfohlen werden. Wegen der gehäuften Koinzidenz von Diabetes, Schwangerschaft und Schilddrüsenerkrankungen und zur ausreichenden Versorgung des Feten mit Jod sind eine medikamentöse Jodprophylaxe mit mindestens 200 µg Jodid/Tag, eine Information über jodreiche Nahrungsmittel und die Verwendung jodierten Speisesalzes zu empfehlen (TSH-Screening der Schwangeren s. u.).

Insulintherapie

Insulin ist die einzige gut untersuchte Pharmakotherapie bei Schwangerschaften mit manifestem Diabetes. Schwangere mit Typ-2-Diabetes müssen daher bereits präkonzeptionell oder sofort nach Feststellung der Schwangerschaft von oralen Antidiabetika auf Insulin eingestellt werden, sofern eine Ernährung ohne schnellresorbierbare Kohlenhydrate nicht ausreicht. Die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) oder bei entsprechender Indikation die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mittels Insulinpumpe sind die Insulinstrategien der Wahl und vom Ergebnis her gleichwertig.

Von besonderer Bedeutung für das kindliche Wachstum, das Geburtsgewicht und damit für perinatale Risiken sind postprandiale Blutglukosewerte. Limitiert wird die straff normale Einstellung durch das mütterliche Hypoglykämierisiko. Daher müssen individuelle Zielvereinbarungen bei gehäuften schweren Hypoglykämien, besonderen Lebensumständen und problematischem sozialem Umfeld getroffen werden.

Im 1. Drittel der Schwangerschaft erhöht sich das Risiko für mütterliche Hypoglykämien – nachteilige Auswirkungen auf die Embryogenese sind nicht bekannt, es fehlen aber Langzeitnachbeobachtungen der Kinder bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung. Der Insulinbedarf steigt im 2. Schwangerschaftsdrittel beginnend kontinuierlich an (+ 50–100 % bis zur Geburt) und kann besonders bei adipösen Schwangeren mit Typ-2-Diabetes extrem hoch sein, gleichzeitig sinkt das Hypoglykämierisiko. Zum Zeitpunkt der Geburt fällt der Insulinbedarf relativ schnell ab. Mit Beginn der Geburt reduziert sich der basale Insulinbedarf um ca. 50 % (z. B. unter CSII). Peripartal wird nur kurzwirksames Insulin, je nach lokalen Gepflogenheiten auch intravenös, verabreicht. Postpartal wird die Insulinsubstitution innerhalb weniger Tage indivi-

duell neu angepasst; als Orientierung dient der präkonzeptionelle Bedarf.

Der intermittierende oder kontinuierliche Einsatz von Echtzeit-Continuous-Glucose-Monitoring-Systemen (CGMS) während der Schwangerschaft und unter der Geburt wird wegen unzureichend gesicherter Vorteile für Mutter und Neugeborenes derzeit nicht empfohlen.

Wahl des Insulinpräparats

Humaninsulin ist das Medikament der Wahl. Schwangere, die auf die kurzwirksamen Insulinanaloge Insulin aspart oder lispro eingestellt sind, können diese weiter verwenden. Mit Insulin glulisin und Insulin degludec liegen keine Erfahrungen vor. Auf das langwirksame Insulinanalogon Insulin detemir eingestellte Frauen können dies ebenfalls weiter verwenden. Insulin glargin kann bei präkonzeptionell zielgerechter Einstellung weiter verwendet werden.

Ist in der Frühschwangerschaft die Stoffwechseleinstellung optimal (HbA1c < 7 %, keine gehäuften Hypoglykämien), dann ist ein Wechsel von Insulinpräparaten oder Therapiestrategien (z. B. CSII für ICT) gegen das Risiko einer möglichen Stoffwechselfschlechterung abzuwägen.

Diabetologische Notfälle

Schwere Hypoglykämien der Schwangeren mit Notwendigkeit einer Glukose- oder Glukagoninjektion müssen vermieden werden. Durch eine stabile, normnahe Einstellung können hypoglykämische Warnzeichen zunehmend unterdrückt sein und schließlich infolge unzureichender hormoneller Gegenregulation ganz fehlen. Der Partner oder ein anderer Angehöriger muss über Hypoglykämien informiert und in die Anwendung des Glukagon-Notfallssets eingewiesen sein. Die Ketoazidose bei diabetischer Schwangerschaft ist eine kritische Notfallsituation. Die sofortige stationäre Einweisung in notärztlicher Begleitung in eine geeignete Klinik ist angezeigt. Dort soll unmittelbar die Komotherapie nach hausinternem Behandlungsschema begonnen und das weitere Vorgehen in enger Absprache zwischen Diabetologen, Geburtsmediziner und Neonatologen erfolgen.

Komplikationen und Begleiterkrankungen

Arterielle Hypertonie

Zu unterscheiden sind Hochdruckformen mit bereits präkonzeptioneller Therapie und schwangerschaftsspezifische Hochdruckerkrankungen (Gestationshypertonie, Präeklampsie), die erst nach 20 SSW manifest werden. Die korrekte Blutdruckmessung in der Schwangerschaft soll beachtet werden (► **Tab. 2**). Während das Blutdruck-Therapieziel präkonzeptionell und bis 20 SSW mit < 140/90 mmHg verfolgt wird, liegt die Schwelle zur Blutdruck-Erstintervention in der Schwangerschaft nach 20 SSW höher: Hier wird erst ab Werten von 160/100 mmHg mit der Therapie begonnen, da bei zu frühzeitiger Therapie das Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung besteht. Bei klinischen Symptomen einer Präeklampsie ist eine Therapie bei niedrigeren Blutdruckwerten

► **Tab. 2** Hinweise zur richtigen Blutdruckmessung bei Schwangeren.

vor der Blutdruckmessung mindestens 5 min Ruhephase

Quecksilber-Sphygmomanometer mit Oberarmmessung bevorzugen

adäquate Manschettenbreite beachten (vom Hersteller abhängig)

- Standardmanschette 12–13 cm breit und 35 cm lang bei Armumfang 24–32 cm
- Manschette 15 × 30 cm bei Armumfang 33–41 cm (dicke Arme)
- Manschette 18 × 36 cm bei Armumfang > 41 cm (sehr dicke Arme)
- Manschette 10 × 18 cm bei Armumfang < 24 cm (sehr dünne Arme)

Schwangere sitzt oder liegt mit 45° angehobenem Oberkörper

Arm vollständig entkleiden

Manschette zur Blutdruckmessung auf Herzniveau anlegen

bei Erstmessung Seitenvergleich rechts und links, höheren Wert verwenden

Blutdruck auf die nächsten 2 mmHg genau messen

bei Erstmessung mindestens zwei Messungen im Abstand von 1–2 min

bei erhöhten Werten durch zweite Messung nach mindestens 4 Stunden bestätigen

systemischer Blutdruck → Phase I nach Korotkoff (= erstmaliges Hören der Töne)

diastolischer Blutdruck → Phase V nach Korotkoff (= vollständiges Verschwinden der Töne)

erforderlich. Die primäre Therapieführung der schwangerschafts-spezifischen Hochdrucktherapie nach 20 SSW liegt beim Geburtsgynäkologen in enger Absprache mit dem Diabetologen. Bei diabetischer Nephropathie sind individuelle Therapieziele vorrangig, das Propf-Präeklampsierisiko wird durch straffe Blutdruckführung < 140/90 mmHg präkonzeptionell und vor der 20. SSW reduziert.

ACE-Hemmer, AT1-Rezeptoren-Hemmer und der direkte Renin-Hemmer Aliskiren sind während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert und müssen bereits präkonzeptionell umgestellt werden – alpha-Methyldopa ist das Medikament der Wahl. Reicht alpha-Methyldopa als Monotherapie nicht aus, kann mit kardioselektiven Beta-Rezeptoren-Blockern (z. B. Metoprolol) und Kalziumkanal-Blockern (z. B. Nifedipin „Off-Label“) kombiniert werden. Atenolol soll wegen des Risikos von Wachstumsretardierungen nicht eingesetzt werden. Wegen der Möglichkeit einer neonatalen Bradykardie unter Beta-Blocker-Therapie soll der Neonatologe antenatal entsprechend informiert werden. Diuretika sollen in der Schwangerschaft nicht neu angesetzt, eine schon präkonzeptionell begonnene Diuretikatherapie kann fortgesetzt werden; Thiaziddiuretika können eine normoglykämische Einstellung erschweren – eine Therapieanpassung kann erforderlich sein.

Für die Behandlung des hypertensiven Notfalls und drohender Eklampsie ist neben Magnesiumsulfat als Basistherapie das häufig intravenös applizierte Dihydralazin wegen seiner Komplikationsraten bei höherer Dosierung nicht mehr das Medikament der ersten Wahl. Nifedipin und Urapidil sind die zu bevorzugenden Alternativen. Bei einer Kombination von Magnesium und Nifedipin kann durch potenzierende Wirkung beider Substanzen ein stärkerer Blutdruckabfall auftreten.

Diabetische Retinopathie

Sie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei diabetischen Schwangeren und kann erstmals während der Schwangerschaft manifest werden. Bereits vorhandene Läsionen können sich während der Schwangerschaft verschlechtern, meist im 3. Trimenon. Progressionsrisiken sind:

- Schwangerschaft per se (hormonelle Umstellung)
- ungünstiger präkonzeptioneller Ausgangsbefund
- unzureichende präkonzeptionelle Laserkoagulation
- arterielle Hypertonie
- diabetische Nephropathie
- Rauchen
- hohes perikonzeptionelles HbA1c-Niveau
- Diabetesdauer > 10 Jahre
- Anämie

Bei fehlender diabetischer Retinopathie sind 4 augenärztliche Untersuchungen mit erweiterten Pupillen angezeigt:

- präkonzeptionell bei Schwangerschaftsplanung
- sofort nach Diagnose der Schwangerschaft
- danach alle 3 Monate bis zur Geburt.

Bei bereits diagnostizierter Retinopathie oder Neumanifestation werden durch den Augenarzt (der Netzhautspezialist sein muss) individuelle Kontrollen vereinbart. Besteht bei Kinderwunsch eine aktive, proliferative Retinopathie (u. U. bei unzureichender Stoffwechseleinstellung), soll die vollständige Regression der Netzbe-funde nach adäquater Laserkoagulation abgewartet und der Stoffwechsel auf den erforderlichen Zielbereich abgesenkt werden, bevor die Konzeption geplant wird.

Eine diabetische Retinopathie ist per se keine Indikation zur Sectio-Entbindung. Bei bekannter Retinopathie sind im 1. Jahr nach der Entbindung mehrfache individuelle Kontrollen angezeigt.

Diabetische Nephropathie

Die präkonzeptionelle Stadieneinteilung soll nach der neuen klinischen Nephropathieklassifikation erfolgen (siehe Praxisleitlinie Nephropathie). Eine Schwangerschaft per se führt nicht zu einer Abnahme der GFR nach der Geburt.

Nach Diagnose der Schwangerschaft soll auch bei bisher negativem Befund am Beginn jedes Trimenons ein Albumin-Screening durchgeführt werden. Das Screening auf Albuminurie (Mittelwert aus 2 spontanen Urinproben wegen hoher Variabilität) korreliert bei Schwangeren gut mit der Albuminurie im 24-Stunden-Sammelurin (Spontanurin: Mikroalbuminurie 20–200 mg/l, Makroalbuminurie > 200 mg/l; 24-h-Urin: Mikroalbuminurie 30–300 mg/24 h, Makroalbuminurie > 300 mg/24 h) und zeigt bei erstmaligem Auftreten u. a. ein erhöhtes Präeklampsie- und Frühgeburtsrisiko an. Wegen der Möglichkeit falsch negativer und falsch positiver Befunde bei einer Bestimmung von Albumin im Spontanurin ohne Urinkreatinin ist die gleichzeitige Messung dieses Werts zu empfehlen (Frauen: Mikroalbuminurie 30–300 mg/g Kreatinin, Makroalbuminurie: > 300 mg/g Kreatinin). Falsch positive Befunde, z. B. bei körperlicher Anstrengung, Harnwegsinfektionen oder unzureichend eingestelltem Diabetes, müssen beachtet werden.

Die Nephropathiestadien 1a/1b sind mit einer erhöhten Präeklampsie- und Frühgeburtenrate assoziiert. Dieses Risiko wird durch eine Blutdruckeinstellung auf Zielwerte < 140/90 mmHg reduziert. Die Frühgeburtenrate vor der 34. SSW kann auch durch Behandlung bei normotensiven Schwangeren mit Typ-1-Diabetes und Mikroalbuminurie mit alpha-Methyldopa reduziert werden.

Nephropathien ab Stadium 3 nach KDOQI bei diabetischer Schwangerschaft sind selten, aber mit hohen fetalen, neonatalen und kindlichen Risiken assoziiert (Frühgeburtenrate, Wachstumsretardierungen, intrauteriner Fruchttod, perinatale/neonatale Mortalität, psychomotorische Retardierungen im Kindesalter). Außerdem besteht ein erhebliches mütterlich-soziales Risiko nach der Geburt: Aufnahme in das Dialyseprogramm, erhöhte Mortalität noch vor Erreichen des Erwachsenenalters ihrer Kinder. Schwangerschaften bei diabetischen Frauen während Hämo- oder Peritonealdialyse, sowie nach Nieren- oder Nieren-Pankreas-Doppeltransplantation sind sehr selten.

Bei diabetischer Nephropathie und Kinderwunsch soll auf besonders hohe mütterliche und fetale Risiken hingewiesen werden bei:

- einem Serumkreatininwert ab 1,5 mg/dl (ab 133 µmol/l),
- einer Nephropathie ab Stadium 3 (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min × 1,73 m²)
- schwer einstellbarer arterieller Hypertonie

Eine individuelle Risikobeurteilung in Zusammenarbeit mit dem Nephrologen ist unverzichtbar.

Diabetische Neuropathie

Bei geplanter Schwangerschaft und einer Diabetesdauer > 10 Jahre soll geprüft werden, ob es Hinweise für eine diabetische Gastroparese, eine orthostatische Hypotonie oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen gibt. Eine Schwangerschaft per se führt nicht zum Neuauftreten oder zur Progression neuropathischer Veränderungen.

Makroangiopathie

Frauen mit Diabetes haben ein 3-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das durch die Schwangerschaft weiter gesteigert wird. Gefährdet sind Frauen mit langer Diabetesdauer, höherem Lebensalter, Nephropathie, arterieller Hypertonie und Raucherinnen. Frauen nach Myokardinfarkt sollen mindestens ein Jahr mit einer Schwangerschaft warten. Vorrangig ist eine individuelle Risikoanalyse in Zusammenarbeit mit dem Kardiologen.

Schilddrüse

Bei diabetischen Frauen besteht eine hohe Prävalenz für eine Autoimmunthyreoiditis, besonders bei einem Alter über 30 Jahren. Präkonzeptionell oder bei Schwangerschaftsdiagnose soll ein Screening mittels TSH-Bestimmung erfolgen. Bei erhöhtem TSH-Wert schließen sich die Bestimmung von fT4 und TPO-AK sowie eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung an. Subklinische Hypothyreosen müssen mit L-Thyroxin substituiert werden. Wegen des erhöhten Risikos auch einer postpartalen Schilddrüsendysfunktion sollen entsprechende Laborbestimmungen (TSH) innerhalb von 3–12 Monaten nach der Geburt erfolgen. Die Jodidgabe während und nach der

Schwangerschaft kann auch bei erhöhtem TPO-AK-Titer vorgenommen werden, eine Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto-Typ wird dadurch weder induziert noch verschlimmert.

Bei manifester Hyperthyreose in der Schwangerschaft kann niedrig dosiert mit Thiamazol oder Propylthiouracil als Monotherapie behandelt werden. Thyreostatika sind auch in niedriger Dosierung während des Stillens unbedenklich. Jodid ist bei Hyperthyreose kontraindiziert.

Untersuchungen zur fetalen Zustandsdiagnostik

Ultraschalluntersuchungen

Die Mutterschaftsrichtlinien sehen 3 Ultraschalluntersuchungen vor, die bei diabetischen Schwangeren durch Zusatzuntersuchungen zu ergänzen sind:

- 8.–12. SSW: körperliche Integrität der Schwangerschaft und Herzaktionen
- 11.–14. SSW: Nackentransparenzmessung (optional)
- 19.–22. SSW: differenzierte Organdiagnostik (entsprechend Level DEGUM II)
- ab 24. SSW: alle 2–4 Wochen Biometrie, bei Auffälligkeiten auch häufiger

Sonografische Hinweiszeichen für eine diabetesspezifische Makrosomie sind:

- Zunahme des Abdomenumfangs > 75. Perzentile (nach Hadlock) bei normalem Wachstum von Kopf und Femur
- Abdomenumfang bezogen auf die SSW erheblich größer als der Kopfumfang

Vor der Entbindung sind die Schätzung des Geburtsgewichts und die Beurteilung des Verhältnisses von Abdomen (insulinsensitiv) und Kopf (nicht insulinsensitiv) zu empfehlen.

Dopplersonografie

Die Indikation für diese Untersuchung wird unabhängig von der Diabetesdiagnose der Schwangeren gestellt. Bei Wachstumsretardierung des Feten stellt sie eine zusätzliche Überwachungsmethode dar ► **Tab. 3**.

Kardiotokografie (CTG)

Die Häufigkeit der CTG-Kontrollen soll an die individuellen fetalen und mütterlichen Risiken angepasst werden. Dadurch kann, besonders bei fetalen Risiken wie Wachstumsretardierung oder makrosomen Tendenzen, eine drohende intrauterine Asphyxie rechtzeitig erfasst werden.

Wehenbelastungstest, biophysikalisches Profil, Hormonbestimmungen, Fruchtwasserinsulin, Kindsbewegungen

Der Wehenbelastungstest als Routinemaßnahme ist obsolet, auch Bestimmungen des biophysikalischen Profils sind nicht als Routine-methode bei Diabetes angezeigt. Messungen von Östriol und

► **Tab. 3** Handlungsliste zu Kinderwunsch, Schwangerschaft, Geburt.

Zeitpunkt/Ereignis	Was tun?
Kinderwunsch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beratung beim Diabetologen und Gynäkologen ▪ Begleitrisiken analysieren <ul style="list-style-type: none"> – Retinopathie (Überweisung zum Augenarzt) – Nephropathie (Urinalbumin, Serum-Kreatinin, GFR nach MDRD-Formel) – Neuropathie (Anamnese und klinische Untersuchung) – KHK (Klinik, EKG, Ergometrie, Echokardiografie) ▪ 0,4–0,8 mg Folsäure/Tag verordnen, Beratung zu folatreicher Kost ▪ orale Antidiabetika gegen Insulin tauschen ▪ Schulungsstand überprüfen, Angehörige in Glukagon-Set einweisen ▪ Schilddrüsenfunktion mit TSH-Screening ▪ Jodid 200 µg/Tag verschreiben, Jodsalz empfehlen, Ernährungsberatung ▪ Stoffwechsel optimieren (HbA1c < 7 %) für mindestens 3 Monate ▪ Hochdrucktherapie umstellen (ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten gegen alpha-Methyldopa tauschen) ▪ Glargin gegen NPH-Insulin tauschen
Diagnose der Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beratung beim Diabetologen und Gynäkologen ▪ Information über Blutglukose-Zielwerte ▪ augenärztliche Untersuchung ▪ Urinalbumin-Screening, danach am Beginn jedes Trimenons
alle 4–8 Wochen	Blutglukose-Selbstmessgerät mit Kontroll-Lösung überprüfen
8–12. SSW	Ultraschall – Intaktheit der Schwangerschaft überprüfen
11–14. SSW	Ultraschall – optional Nackentransparenzmessung durchführen
ab 16. SSW	Insulindosis bei steigendem Bedarf anpassen
19–22. SSW	differenzierte Organdiagnostik (LEVEL DEGUM II)
20–24. SSW	augenärztliche Untersuchung
ab 24. SSW	alle 2–4 Wochen Biometrie
ab 32. SSW	CTG-Kontrolle, individuell vorgehen
32–36. SSW	Kontaktaufnahme mit Perinatalzentrum (mindestens LEVEL 2)
34–36. SSW	augenärztliche Untersuchung
36–38. SSW	Geburtsgewicht schätzen (> 4500 g – primäre Sektio diskutieren)
vorzeitige Wehen	stationäre Aufnahme, Bettruhe, Tokolyse p. o.: Nifedipin (Off-Label), i. v.-Atosiban (Therapie der Wahl)
drohende Frühgeburt	fetale Lungenreife-Induktion mit 2 × 12 mg Betamethason über 24 h, Insulindosis anpassen (+ 20–40 %)
Gestationshypertonie Präeklampsie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zur Prävention ASS 100 mg/Tag bei hohen Risiken, Hochdrucktherapie ab 160/100 mmHg, früher bei Symptomen (Führung durch Perinatalzentrum) ▪ adäquate Überwachung
Entbindungsklinik	rechtzeitige Vorstellung (spätestens mit 36. SSW), bei Insulintherapie Perinatalzentrum LEVEL 2 oder LEVEL 1
Geburt	Spontangeburt wird angestrebt, bei Geburtsbeginn kein langwirksames Insulin mehr injizieren, Pumpe weiter verwenden (Basalrate auf 50 %)
Einleitung	bei Überschreiten des errechneten Entbindungstermins
Sektio	primär und sekundär nur aus geburtsmedizinischer Indikation
Kind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bereitschaft zur Atmungshilfe (O₂, CPAP) ▪ Untersuchung und Beurteilung durch Neonatologen innerhalb 24 h nach der Geburt, bei klinischer Auffälligkeit sofort ▪ Frühulegen mit 30 Minuten ▪ Erste Blutglukosemessung nach 2 Lebensstunden (s. AWMF-Leitlinie 024/006)
Stillen	Empfehlung für 6–12 Monate, dabei in jeder Beziehung unterstützen
Dokumentation	Basisdaten Diabetes und Daten Schwangerschaftsverlauf/Geburt/Neugeborenes dokumentieren

Plazentalaktogen sind ebenfalls überholt. Furchtwasserinsulin-Messungen ab der 28. SSW sind geeignet zur Quantifizierung des fetalen Hyperinsulinismus, jedoch wegen der Invasivität (Amniozentese erforderlich) und der nur an wenigen Zentren schnell und

zuverlässig möglichen Laborbestimmung keine Routinemethode und daher individuellen Fragestellungen vorbehalten. Die Selbstüberwachung der Kindsbewegungen durch die Schwangere mittels täglichen Zählens („count to ten“) kann in Einzelfällen (z. B. in länd-

lichen Regionen) die frühzeitige Erfassung fetaler Risiken im häuslichen Milieu verbessern helfen, wenn Sonografie/Dopplersonografie und CTG nicht orts- und zeitnah zur Verfügung stehen.

Behandlung geburtshilflicher Komplikationen

Infektionen

Die Häufigkeit von Infektionen des Urogenitaltrakts bei diabetischen Schwangeren ist erhöht und mit einer gesteigerten Frühgeburtenrate assoziiert. Daher werden regelmäßige Kontrollen und ggf. eine frühzeitige antibiotische Therapie empfohlen.

Frühgeburtsbestrebungen

Wehenhemmung

Vorzeitige Wehen werden mit dem Ziel einer Tragzeitverlängerung bis zum Abschluss einer Lungenreifeinduktion behandelt. Auf eine Tokolyse über einen längeren Zeitraum sollte verzichtet werden. Die orale Tokolyse mit einem Beta-Mimetikum und/oder Magnesiumsulfat ist ineffektiv. Die i. v.-Tokolyse mit einem Beta-Mimetikum führt aufgrund der glykogenolytischen Wirkung und wegen der häufig gleichzeitigen Bettruhe und Glukokortikoidgabe zum erheblichen Anstieg der Blutglukosewerte, sodass die Insulintherapie kurzfristig angepasst werden muss: Tag 1 + 25 %, Tag 2 und 3 + 40 %, Tag 4 + 20 %, Tag 5 + 10–20 %. Der Insulinmehrbedarf wird an allen Tagen vom Insulinbedarf vor der Steroidgabe berechnet und bezieht alle Basal-/Bolus- und Korrekturgaben ein (Anlehnung an Reichshospital Kopenhagen). Der Oxytocin-Antagonist Atosiban ist stoffwechselneutral und als i. v.-Tokolytikum der ersten Wahl anzusehen, oral kommt alternativ Nifedipin (Off-Label-Use) infrage.

Lungenreifeinduktion

Das Frühgeburtenrisiko (Geburt vor vollendeter 37. SSW) ist bei Diabetes im Mittel fast 5-fach erhöht. Gleichzeitig behindert ein fetaler Hyperinsulinismus die Surfactant-Bildung mit dem Risiko des Atemnotsyndroms beim Neugeborenen. Bei drohender Frühgeburt vor der 34. SSW ist daher eine fetale Lungenreifeinduktion mit 2 × 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden angezeigt. Nach Beginn der Glukokortikoidgabe muss für 4 Tage mit einer Steigerung des Insulinbedarfs um 20–40 % gerechnet werden.

Mütterliche Komplikationen und Notfälle – Hypertonie, Präeklampsie/Eklampsie

Die Präeklampsie ist definiert als ein Blutdruckanstieg > 140 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch in Kombination mit einer Proteinausscheidung > 300 mg/24 Stunden nach 20 SSW. Bei einer Gestationshypertonie fehlt die Proteinurie. Bei einer schweren Präeklampsie werden Blutdruckwerte > 160 mmHg systolisch und/oder > 110 mmHg diastolisch gemessen. Ziel der Intervention bei diesen Befunden ist die Vermeidung einer Eklampsie, die u. a. durch das Auftreten zerebraler Krampfanfälle und das Risiko intrazerebraler Blutungen gekennzeichnet ist. Leitsymptom des HELLP-Syndroms, einer typischen Komplikation der Präeklampsie, ist der persistierende, rechtsseitige Ober-

bauchschmerz in Verbindung mit spezifischen Laborveränderungen: Thrombozytopenie, Hämolyse und erhöhten Transaminasen.

Durch Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS)/Tag, beginnend spätestens mit der 16. SSW, lässt sich in Fällen, die als Hochrisiko durch die Geburtsmediziner eingestuft werden, das Präeklampsierisiko im Rahmen der Primärprävention vermindern. Dazu zählen insbesondere Schwangere mit Typ-1-Diabetes mit arterieller Hypertonie und Nephropathie. ASS sollte vor der Geburt nach Anweisung der Geburtsmediziner nach individuellen Gegebenheiten mit ca. 37 SSW abgesetzt werden. Eine generelle Primärprävention durch niedrig dosierte ASS bei allen Schwangeren mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes kann vertreten werden und wird von der Geburtsmedizin entschieden. Nach 20 SSW soll eine Hochdrucktherapie ab 160 mmHg systolisch oder 100 mmHg diastolisch oder – abhängig von klinischen Symptomen – auch früher begonnen und eine adäquate Überwachung veranlasst werden. Das individuelle Präeklampsierisiko kann durch eine Dopplersonografie der Arteria uterina abgeschätzt werden („Notch“).

Entbindung

Wahl der Entbindungsklinik

Die Entbindung aller Schwangeren mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes (mit Insulintherapie) muss in einem Perinatalzentrum mindestens Level 2 geplant werden (Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen). Eine rechtzeitige präpartale Vorstellung spätestens mit 36 SSW ist obligat. Bei pränatal diagnostizierten Fehlbildungen muss die Entbindung mit direkter Anbindung an die entsprechenden chirurgischen Spezialdisziplinen (Kinder-, Neuro-, Kardiochirurgie) erfolgen.

Geburtseinleitung und Sectio-Indikation

Die Indikationen zur Geburtseinleitung entsprechen denen stoffwechselgesunder Frauen. Bei Erreichen des errechneten Entbindungstermins ist ein aktives Geburtsmanagement angezeigt, Übertragungen sollen vermieden werden. Frühzeitiges Einleiten als Routinemethode erhöht die Sectiorate ohne Verringerung neonataler Risiken. Der Diabetes der Mutter ist per se keine Indikation zur primären Sectio. Bei einem Schätzwicht > 4500 g (kleine Frauen: 4250 g) ist wegen des erhöhten Risikos einer Schulterdystokie eine primäre Sectio zu erwägen. Schätzwicht 4000–4499 g: Differenzierte Aufklärung der Schwangeren über individuell erhöhtes Schulterdystokie-Risiko nach fetaler Biometrie, insbesondere bei ausgeprägter Kopf-Abdomen-Differenz. Die Indikation zur sekundären Sectio soll bei Geburtsstillstand oder auffälligem CTG großzügig gestellt werden.

Stoffwechselführung unter der Geburt

Blutglukosezielwerte unter der Geburt sollen bei 80–130 mg/dl (4,4–7,2 mmol/l) liegen. Durch ein im Kreißsaal verfügbares, interdisziplinär autorisiertes zentruminternes Behandlungsschema mit Anweisungen zu Infusionen und zur Insulindosisanpassung sollen mütterliche Hypo- oder Hyperglykämien sowie starke Schwankungen der Blutglukose bis zur Durchtrennung der Nabel-

schnur vermieden werden. Bei Beginn der Geburt soll zur besseren Therapiesteuerung kein lang wirksames, sondern nur kurz wirksames Insulin injiziert werden. Die Insulinpumpe kann bis zum Geburtsende mit abgesenkter Basalrate eingesetzt werden, auch bei einer Sectio Geburt (Befestigung z. B. am Oberarm). Unter der Geburt sind stündliche Blutglukosekontrollen bei der Schwangeren (Point-of-Care-Test) angezeigt, aus denen sofort Therapiekonsequenzen gezogen werden müssen. Nach Geburt der Plazenta muss die Insulingabe angepasst werden.

Perinatale Morbidität und Mortalität

Die Frühgeburtenrate ist abhängig von der Stoffwechseleinstellung 5-fach erhöht (absolut: 25–58%). Ebenso gesteigert ist die Verlegungsrate auf die Neugeborenenintensivstation. Die 7 kindlichen Komplikationen umfassen u. a. Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Polyglobulie, transiente hypertrophe Kardiomyopathie, Atemstörungen und Krämpfe.

Die gesamte perinatale Mortalität nach 22 SSW bis zum 7. Lebensstag unterscheidet sich bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes nicht (2,8 und 2,5%). Die Raten liegen aber 4- bis 6-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Ätiologisch spielen eine Rolle:

- Fehlbildungen
- Geburtskomplikationen
- Folgen der (z. T. iatrogenen) Frühgeburtslichkeit
- Atemstörungen
- intrauteriner Fruchttod

Postpartale und postnatale Aspekte

In den ersten Stunden nach der Geburt wird u. U. kein oder nur sehr wenig Insulin benötigt, etwa 3 Tage danach ist der Insulinbedarf im Vergleich zu präkonzeptionell um ca. 20 % vermindert und das Hypoglykämierisiko ist erhöht. Die Blutglukose soll in dieser Zeit alle 4–6 Stunden kontrolliert werden, um Trends der Blutglukoseentwicklung rechtzeitig zu erfassen.

Stillen und Impfen von Kindern diabetischer Mütter

Stillen wird allen Müttern mit Diabetes ausdrücklich empfohlen. Während des Stillens kann der Insulinbedarf vermindert sein. Durch reguläre Impfungen der Kinder steigt deren Typ-1-Diabetes-Risiko nicht an. Bei Kindern von Müttern mit Typ-1-Diabetes besteht nach Zufüttern von Kuhmilchformula kein erhöhtes Risiko für Beta-Zell-Autoimmunität im Vergleich zu hydrolysierte Säuglingsformula.

Besonderheiten bei Typ-2-Diabetes

Schwangerschaften bei Typ-2-Diabetes nehmen zu. Die perinatalen Risiken sind mindestens genauso hoch wie bei Typ-1-Diabetes.

Schwangere mit Typ-2-Diabetes haben im Vergleich zu Typ-1-Diabetes eine höhere Adipositasrate, ein höheres Lebensalter, eine kürzere Diabetesdauer und eine höhere Rate an Begleitrisiken und -medikation. Sie gehören häufiger einer ethnischen Minorität an. Außerdem liegt häufiger eine chronische arterielle Hypertonie vor, Präeklampsien sind andererseits seltener. Die präkonzeptionelle Vorbereitung ist schlechter, und sie nehmen seltener Folsäure perikonzeptionell ein. Die Erstvorstellung erfolgt meistens erst nach Abschluss der Embryogenese, und ein hoher Prozentsatz wird noch in der Frühschwangerschaft mit oralen Antidiabetika behandelt. Präkonzeptionell befindet sich ein hoher Anteil von Schwangeren mit Typ-2-Diabetes nicht in diabetologischer Betreuung, und bei ca. 30 % war 6 Monate vor der Konzeption kein HbA1c dokumentiert, der Anteil ungeplanter Schwangerschaften ist höher als bei Typ-1-Diabetes.

Typ-2-Diabetes darf bei Schwangeren nicht bagatellisiert werden. Die Risiken sind dem Typ-1-Diabetes vergleichbar. Eine präkonzeptionelle Schulung und Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin sowie eine diabetologische Mitbetreuung sind notwendig. Die Stoffwechselziele entsprechen denen des Typ-1-Diabetes.

Qualitätskontrolle

Schwangerschaften bei präkonzeptionell bekanntem Diabetes entsprechen einem seltenen Ereignis bei einer Hochrisikosituation. Die Strukturqualität sollte daher sowohl die ambulante als auch stationäre Versorgung für diese Zielgruppe in der Hand von spezialisierten Teams (Kompetenzzentren) zentralisieren. Es soll verpflichtend sein, Schwangerschaften bei präkonzeptionell bekanntem Diabetes bezüglich Prozess- und Ergebnisqualität zu erfassen und mit formulierten Gesundheitszielen zu vergleichen. Strukturierte Erhebungsbögen sollten dafür von der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vorgehalten werden.

INFORMATIONEN

Adressen im Internet

www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

- Ausführliche Fassung der evidenzbasierten Leitlinien

www.diabetes-deutschland.de

- Informationssystem zum Diabetes mellitus

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.