

Diplomarbeit

**Intrapartales Blutzuckermanagement bei Frauen mit
Diabetes Mellitus Typ 1, Typ 2 und insulinpflichtigem
Gestationsdiabetes**

**Literaturrecherche und
Erstellung einer Checkliste für intrapartale Blutzuckerkontrolle**

eingereicht von

Lisbeth Angelika Zlöbl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Gerlies Treiber

und

Ao Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Mila Cervar – Zivkovic

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.06.2019

Lisbeth Angelika Zlöbl, eh.

Mein Medizinstudium:

Ich seh' nach vorne,
lange, lange, ohne Ende.
Ein Steinchen hier, ein Felsen dort,
und Kurven zahlreich, immerfort.

Hier geht's einfach, dort sehr schwer,
überwachsen, manchmal leer.
Wunderschön die Vielfalt: Blumen, Lächeln, Sonnenstrahl,
traurig aber andernorts, grau und gänzlich kahl.

Richtungsänderungen, ständig neu,
wenig Dinge bleiben treu.
Spannend bleibt es, niemals fad,
anstrengend ist's an manchem Tag.

Doch in all dem bleibst DU stets derselbe,
nah' bei mir, aus reiner Liebe.
Hast mich gemacht, so wie ich bin,
hattest dabei Gutes im Sinn.

Du, o HERR, bist meine Stärke,
rettetest mich, ganz ohne Werke!
Dir zur Ehre will ich leben,
dir mein ganzes Leben geben.

Trost in dieser Zeit, die nun vorbei;
„Deine Wahrheit macht mich frei!“

Lisbeth Angelika Zlöbl

Vorwort

Die Insulintherapie eines Diabetes mellitus während der Geburt stellt für die Patientinnen sowie auch das Pflege-, Hebammen- und Ärztinnen- und ärztpersonal eine Herausforderung dar.

Eine mütterliche Hyperglykämie soll vermieden werden, um eine fetale Insulinüberproduktion zu verhindern, welche das Risiko für subpartale Azidose und neonatale Hypoglykämie erhöht. Ebenso soll es zu keinen mütterlichen Hypoglykämien kommen, da dies die Wehentätigkeit hemmt bis zum Geburtsstillstand.

Viele Gynäkologinnen und Gynäkologen sowie Hebammen im deutschsprachigen Raum sehen sich nicht in der Lage den Diabetes mellitus während der Geburt adäquat behandeln zu können, da ihnen ein umfassendes Fachwissen und Erfahrung im Umgang mit den verschiedenen Insulintherapien fehlt. Die Bedeutung des Blutzuckermanagements um die Geburt unterscheidet sich vom vorliegenden Diabetes Typ und Art der Diabetestherapie und je nach Erfahrung wird mehr oder weniger darauf geachtet. Ein klinikinterner Standard als Orientierung für das Personal soll helfen, eine adäquate Blutglukosekontrolle und -korrektur zu ermöglichen.

Ziel dieser Diplomarbeit ist, anhand einer Literaturrecherche sowie Durchsicht der vorhandenen Leitlinien eine Vorlage für ein interdisziplinäres, einheitliches Schema für das Blutzuckermanagement bei den verschiedenen Diabetesformen unter der Geburt für den Kreissaal der Geburtsklinik am LKH Graz zu erstellen.

Mich persönlich motivierte dazu die Geburt meines Neffen, dessen Mutter seit 11 Jahren einen Typ-1-Diabetes hatte und die damals bereits zwei gut verlaufene Schwangerschaften und Geburten ohne große Komplikationen hinter sich gehabt hatte. Aufgrund eines Polyhydramnions und Verdacht auf Makrosomie des Kindes wurde die Geburt vier Wochen vor dem Geburtstermin eingeleitet. Als es zu einer prolongierten Austreibungsphase kam, fiel mir auf, dass meine Schwester eigenartig ruhig und geistesabwesend geworden war, sogar zwischen den Wehen. Da ich diese Anzeichen kannte, erbat ich ihren Blutzucker messen zu dürfen, mit dem innerlichen Verdacht einer Hypoglykämie. Der Verdacht bestätigte sich, und nachdem ihr eine 5%ige Glukoseinfusion angehängt worden war, gelang die Geburt auch bald.

Dass die Hypoglykämie von Seiten der Hebamme so lange nicht bemerkt wurde und auch keine Glukoseinfusion bereitgestellt war, zeigte mir, dass wohl noch kein einheitliches, allseits bekanntes Konzept zur Behandlung dieser Geburtskomplikation existierte, was mich auf die Idee dieses Themas brachte.

Danksagungen

Ein herzliches Danke an meine Hauptbetreuerin, Frau Priv.-Doz.Dr.med.univ. Gerlies Treiber, die mich in meiner Themenwahl und auch während des Schreibens meiner Diplomarbeit mit viel Freundlichkeit und Professionalität unterstützt hat. Danke für Ihr Engagement, besonders zu Beginn, wo ich noch wenig Ahnung hatte, wo und wie ich beginnen sollte!

Vielen lieben Dank auch an meine Zweitbetreuerin, Frau Ao Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Mila Cervar – Zivkovic, die sich die Zeit genommen hat unser erstelltes Blutzuckermanagementprotokoll praxisfähig zu verändern.

Danke auch meinen Eltern, die mich während meines langen Durchhaltens im Studium finanziell und durch Ratschläge und Zuhören unterstützt haben.

Danke an Gloria und Mary, die mich motiviert und ermutigt haben, wann immer ich traurig oder verzweifelt war.

Danke Gunnar, meinem vielgeliebten Ehemann, der mir die freie Wahl gibt, wie ich weitergehen möchte, mich unterstützt und getragen hat, wenn ich nicht mehr gehen konnte, der immer hinter mir gestanden ist, um mir den Rücken zu stärken, wenn andere mich entmutigen wollten. Und der stundenlang im Gebet für mich gerungen hat.

Am allermeisten möchte ich Jesus Christus, meinem Herrn und Heiland danken, der der Grund dafür ist, warum ich das Medizinstudium geschafft und durchgehalten habe! Er hat mich durchgetragen und immer wieder neu auf die Füße gestellt, wenn ich eingeknickt oder hingefallen bin. Und Er ist es auch, der mich weiterhin führen wird!

Alle Ehre gebührt IHM!

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Zahl der Schwangerschaften von Frauen mit vorbestehendem Diabetes mellitus (DM), sowie Gestationsdiabetes (GDM) ist am Steigen. Die Insulintherapie eines DM während der Geburt stellt für die Patientinnen, sowie das Pflege-, Hebammen- und Ärztinnen- und ärztpersonal eine Herausforderung dar. Eine mütterliche Hyperglykämie, sowie Hypoglykämie, soll vermieden werden, um fetale und maternale Komplikationen zu minimieren. Ziel dieser Diplomarbeit war es, anhand der aktuellen Literatur ein Schema für das Blutzuckermanagement bei den verschiedenen Diabetesformen unter der Geburt zu erstellen.

Methodik und Forschungsdesign

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden deutsch- und englischsprachige Beiträge zum intra- und postpartalen Blutzuckermanagement bei Schwangerschaften mit GDM, sowie präexistentem Typ 1 oder Typ 2 DM gesucht, analysiert, zusammengefasst und auf Anwendbarkeit überprüft.

Ergebnisse

Es wurden fünf deutsche, sowie sechs internationale Leitlinien, sowie Empfehlungen von drei weiteren Übersichtsarbeiten herangezogen. Dabei zeigten sich Unterschiede bezüglich Blutzucker-Zielbereich, Art der Insulintherapie, Verwendung von intravenösen Protokollen sowie Übernahme der Verantwortung über die Therapiemaßnahmen je nach Expertise der Patientinnen, Pflegepersonen, Hebammen, Geburtshelferinnen und Geburtshelfer oder Anästhesiologinnen und Anästhesiologen.

Schlussfolgerungen

Es gibt kein überlegenes Protokoll zum intrapartalen BZ-Management bei Frauen mit Diabetes. Abhängig von den lokalen Ressourcen ist die Erstellung klinikinterner Behandlungsschemata für die Phase der Geburt sowie danach notwendig, um die Patientinnen möglichst optimal unterstützen zu können.

Abstract

Background

The amount of pregnancies in women with pregestational diabetes mellitus (DM) as well as gestational diabetes (GDM) is rising. The medical therapy with insulin during labour and birth is a challenge for patients and professionals. The prevention of hypoglycemia and hyperglycemia of the mother during childbirth is very important to minimize fetal and maternal complications. The aim of this thesis was to create a scheme of the blood glucose management during childbirth and postpartum in different types of diabetes, based on the current literature.

Research Design and Methods

Contributions of intra- and postpartum blood glucose management in pregnancies with GDM as well as pregestational diabetes mellitus type 1 and type 2 in German and English have been researched, analyzed, summarized and tested for their applicability, in the context of a literature research.

Results

Five german and six international guidelines as well as recommendations from three reviews were used. There were differences relating to target of blood glucose, insulin therapy, intravenous protocols and the different degrees of responsibility of patients, nursing staff, midwives, obstetricians and anesthesiologists.

Conclusions

There is no superior protocol for the intrapartum blood glucose management in women with diabetes. The preparation of treatment schemes for the period of childbirth and postpartum is important to provide optimized support for the patients, depending on the local resources.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	4
Danksagungen	6
Inhaltsverzeichnis	7
Glossar und Abkürzungen	12
Abbildungsverzeichnis	14
Tabellenverzeichnis	15
Zusammenfassung	7
Abstract	8
1 Grundlagen	16
1.1 Definition Diabetes	16
1.2 Klassifikation des Diabetes mellitus	16
1.3 Klinik des Diabetes mellitus	17
1.4 Diagnostik des Diabetes mellitus	17
1.5 Therapie des Diabetes mellitus	18
1.5.1 Primäre Therapie: Ernährungstherapie und Bewegungstherapie	18
1.5.2 Orale Antidiabetika	18
1.6 Insulintherapie	19
1.6.1 Physiologische Insulinsekretion	19
1.6.2 Hypoglykämierisiko unter der Insulintherapie	20
1.6.3 Humaninsuline	21
1.6.4 Insulinanaloga	21
1.6.5 Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) oder Basis-Bolus-Konzept (MDI)	22
1.6.6 Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mittels Insulinpumpe	23
1.6.7 Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) vs. Flash Glukose Monitoring (FGM)	23
1.6.8 Closed-Loop-Systeme („künstliche Bauchspeicheldrüse“)	24
2 Diabetes in der Schwangerschaft	25
2.1 Epidemiologie	25
2.2 Stoffwechsellage in der Schwangerschaft	25
2.3 Blutzuckerzielwerte während SS und Geburt	27

2.3.1	Therapieziele HbA1c während der Schwangerschaft	27
2.4	Maternale Hyperglykämie	28
2.4.1	Fetale Komplikationen einer maternalen Hyperglykämie.....	28
2.4.2	Maternale Risiken während der SS	28
2.4.3	Coma diabeticum.....	30
2.5	Maternale Hypoglykämie	30
2.6	Orale Antidiabetika in der SS:.....	31
2.7	Insulintherapie in der SS und unter der Geburt:.....	32
2.7.1	Insulinbedarf in der SS und unter der Geburt	33
2.7.2	MDI (Multiple Daily Injections oder Basis – Bolus – Prinzip) während SS und unter der Geburt.....	33
2.7.3	CSIII während SS	33
2.7.4	CGM während SS.....	33
2.8	Grundlagen der Geburt.....	34
2.9	Geburtshilfliche Komplikationen und deren Auswirkungen auf das BZ – Management der Mutter:	35
2.9.1	Geburtseinleitung.....	35
2.9.2	Verzögerte Lungenreife bei Feten mit diabetischer Fetopathie	35
2.9.3	Tokolyse	35
2.9.4	Sectio caesarea.....	36
2.9.5	Infektionen (HWI, häufiger bei T1DM)	36
2.9.6	Folgen einer Hyperglykämie im Rahmen der Geburt.....	36
2.9.7	Folgen einer Hypoglykämie im Rahmen der Geburt.....	37
2.10	Begründung der Fragestellung, Zielsetzung dieser Arbeit.....	37
3	Material und Methoden	38
3.1	Literatursuche	38
3.2	Suchstrategie.....	38
4	Ergebnisse – Resultate.....	40
4.1	Suchergebnisse der deutschen Leitlinien	40
4.2	Suchergebnisse der englischen Leitlinien.....	40
4.3	Empfehlungen der deutschsprachigen Leitlinien für BZ – Managements um die Geburt.....	41
4.3.1	GDM	41
4.3.2	Präexistenter Diabetes:	43

4.4	Empfehlungen der englischsprachigen Leitlinien für BZ – Managements um die Geburt.....	46
4.4.1	Leitlinien Großbritannien: NICE 2015 und JBDS – IP 2017	46
4.4.2	Leitlinien USA: ADA 2018 und EndoSociety 2013.....	51
4.4.3	Leitlinie Kanada: 2018	52
4.4.4	Leitlinie Australien: 2005.....	55
4.5	Literaturrecherche weiterer Protokolle für intrapartale BZ – Managements	57
4.6	Übersicht intrapartales BZ – Management.....	61
5	Vorschlag für Blutzuckermanagement – Standard	63
6	Diskussion.....	67
7	Literaturverzeichnis.....	71

Glossar und Abkürzungen

ACE	-	Angiotensin Converting Enzyme
BZ	-	Blutzucker, Blutglukose
BZW	-	Blutzuckerwerte
CGM	-	kontinuierliche Glukosemessung
CSII	-	kontinuierliche subkutane Insulininfusion (Insulinpumpe)
CTG	-	Kardiotokografie
DDG	-	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	-	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	-	Diabetes mellitus
ET	-	Entbindungstermin, Geburtstermin
FGM	-	Flash Glucose Monitoring
GDM	-	Gestationsdiabetes
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate
g KH	-	Gramm Kohlenhydrate
HbA1c	-	Glykiertes Hämoglobin und Langzeitwert der BZ – Einstellung
HPL	-	Humanes Placenta Lactogen
HWI	-	Harnwegsinfektion
ICT	-	intensivierte konventionelle Insulintherapie
i.m.	-	intramuskulär
IUFT	-	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	-	Intrauterine growth restriction
IUWR	-	Intrauterine weight restriction
i.v.	-	intravenös
KF	-	Korrekturfaktor
k.A.	-	keine Angabe(n)
LGA	-	Large for gestational age
MDI	-	multiple daily injections (mit Pen)
MKP	-	Mutter Kind Pass
MODY	-	Maturity Onset Diabetes of the Young,
NICU	-	Neugeborenen – Intensivstation; Neonatal Intensive Care Unit
NPH	-	Neutral Protamin Hagedorn
OAD	-	Orale Antidiabetika

ÖDG	-	Österreichische Diabetes Gesellschaft
ÖGGG	-	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
oGTT	-	oraler Glukosetoleranztest
RCT	-	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	-	Blutdruck
s.c.	-	subkutan
SP	-	Spontangeburt
SS	-	Schwangerschaft
SSW	-	Schwangerschaftswoche
TNP	-	Blutzucker-Tag-Nacht-Profil
T1DM	-	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	-	Typ-2-Diabetes mellitus
		monogenetische Diabetesform
vBS	-	vorzeitiger Blasensprung
WHO	-	World Health Organization
ZNS	-	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Wirkkurven der Insuline, Stand Juli 2013</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 2: Veränderungen der benötigten Insulindosis im Laufe der SS</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 3: Häufigkeit auftretender Hypoglykämien während der SS.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 4: Flussdiagramm: Blutzuckermanagement bei Risikoneugeborenen..</i>	<i>46</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus.....</i>	<i>18</i>
<i>Tab. 2: Grenzwerte im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen</i>	<i>18</i>
<i>Tab. 3: Symptome einer Hypoglykämie</i>	<i>20</i>
<i>Tab. 4: Blutzuckerzielwerte während SS und Geburt.....</i>	<i>27</i>
<i>Tab. 5: intravenöse Insulininfusionsdosen unter der Geburt.....</i>	<i>49</i>
<i>Tab. 6: New York Presbyterian Insulin Infusion Protocol during the peripartum period.....</i>	<i>60</i>
<i>Tab. 7: Blutzuckerkorrektur sub partu</i>	<i>61</i>
<i>Tab. 8: Tabelle Zusammenfassung der Leitlinien zum intra- und postpartalen BZ - Management.....</i>	<i>62</i>
<i>Tab. 9: Blutzuckerkorrektur intrapartum, adaptiert nach Kainer und Sorge.....</i>	<i>66</i>

1 Grundlagen

1.1 Definition Diabetes

In den Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft wird der Diabetes mellitus wie folgt definiert: „Eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Erhöhung des Blutglukosespiegels, die Hyperglykämie, ist.“ Meist wird die Diagnose auch über laborchemisch identifizierte Hyperglykämien festgestellt. Allen Diabetesformen ursächlich ist ein relativer oder absoluter Insulinmangel, der zu jenen erwähnten Hyperglykämien führt.(1)

1.2 Klassifikation des Diabetes mellitus

1. Typ 1 Diabetes (T1DM): Hier kommt es zur Zerstörung der Betazellen im Pankreas und daraus resultierender Reduktion der Insulinsekretion mit folgendem absoluten Insulinmangel. Die Auslöser der β -Zellzerstörung sind noch unklar, zu 80 – 90 % ist diese immunologisch vermittelt. T1DM erfordert eine lebenslange Insulintherapie.
2. Typ 2 Diabetes (T2DM): Bei dieser Diabetesform liegt eine Insulinresistenz (Störung der Insulinwirkung) mit primär einer Hyperinsulinämie vor und es kommt erst sekundär zu einer Störung der Insulinsekretion. Der T2DM tritt oft in Kombination mit einem metabolischen Syndrom auf.
3. Gestationsdiabetes (GDM): Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester auftritt. Erhöhte BZW, welche die Diabeteskriterien erfüllen gelten per Definition nicht als GDM, sondern als bereits präexistenter Diabetes mellitus.(2)
4. Andere spezifische Diabetes-Formen, wie z.B.: posttransplant-Diabetes, Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. chronische Pankreatitis, Zystische Fibrose oder Pankreatektomien), Endokrinopathie wie bei Morbus Cushing, medikamentös induzierte (z.B. durch Glukokortikoide), genetische Mutation der Insulinsekretion (z. B. MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young) und der Insulinwirkung (z. B. Lipoatropher Diabetes), andere genetische Syndrome (z. B. Trisomie 21), Infektionen (z. B. kongenitale Röteln) und seltene Formen des autoimmun-vermittelten Diabetes (z.B. „Stiff-man“-Syndrom).(1)

1.3 Klinik des Diabetes mellitus

Eine ausgeprägte Hyperglykämie kann zu folgenden Symptomen führen:

- Durst/Polydipsie
- Polyurie, auch Nykturie
- (anders unerklärbarer) Gewichtsverlust
- Sehstörungen
- Neigung zu Infektionen (z.B. Genitalinfektionen)
- Adynamie und verminderte Leistungsfähigkeit

Im Rahmen einer T1DM Manifestation kommt es meist rasch zu einer ausgeprägten Hyperglykämie aufgrund der fortgeschrittenen Zerstörung der β -Zellen im Pankreas. T2DM entwickelt sich meist viel langsamer und die meisten Frauen mit GDM sind bei Diagnosestellung asymptomatisch.(1)

1.4 Diagnostik des Diabetes mellitus

In Österreich sowie auch international, sind die Diagnosekriterien des Diabetes mellitus folgendermaßen definiert:(1)

Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus und des erhöhten Diabetes-Risikos		
	Manifester Diabetes	Erhöhtes Diabetes-Risiko
Nicht-Nüchtern („Random-Glucose“)	≥ 200 mg/dl (11,2 mmol/l) + Klassische Symptome ODER ≥ 200 mg/dl an 2 Tagen	–
Nüchtern-Glukose (venöses Plasma)	≥ 126 mg/dl an 2 Tagen	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), aber ≤ 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (Abnorme Nüchtern glukose, „impaired fasting glucose“, IFG)
2-h-Glukose nach 75g- oGTT (venöses Plasma)	≥ 200 mg/dl	Glukose ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), aber ≤ 199 mg/dl (11,0 mmol/l) (Gestörte Glukosetoleranz, „impaired glucose tolerance“, IGT)
HbA1c (=eine Form des Hämoglobins, an der Glucose gebunden ist und ein Langzeitwert, der die Blutzuckereinstellung der letzten 8 bis 12 Wochen	$\geq 6,5$ % (48 mmol/mol)	$\geq 5,7$ % (39 mmol/mol), aber $\leq 6,4$ % (46mmol/mol): entspricht einem Prädiabetes

reflektiert sichtbar macht)

Tab. 1: Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus

Der orale Glukosetoleranztest wird in Österreich im Rahmen des Mutter-Kind-Passes zwischen der 24. und 28. SSW durchgeführt, außer bei Patientinnen mit bereits präexistentem Diabetes.(3)

Diagnose Gestationsdiabetes:

Grenzwerte im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen:(4)(5)

Grenzwerte des 75g-oGTT		
Zeitpunkt		
24. + 0 – 27. + 6 SSW	venöses Plasma (mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	> 92	> 5,1
Nach 1 Stunde	> 180	> 10,0
Nach 2 Stunden	> 153	> 8,5

Tab. 2: Grenzwerte im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen

1.5 Therapie des Diabetes mellitus

1.5.1 Primäre Therapie: Ernährungstherapie und Bewegungstherapie

Die ersten und primären Therapiemaßnahmen bei T2DM sind eine konsequente Ernährungs- und Bewegungstherapie, um durch die Gewichtsreduktion eine Verbesserung der Insulinsensitivität des Körpers zu erreichen. In einigen Fällen reichen diese Maßnahmen, um Euglykämien zu gewährleisten.(4) Auch bei Frauen mit GDM ist die erste und primäre Therapiemaßnahme die Ernährungs- und Bewegungstherapie.(6) Für den T1DM gelten die WHO Empfehlungen einer gesunden Ernährung, um ein normales Körpergewicht zu halten sowie die Empfehlung zu ausreichender Bewegung zur Steigerung der körperlichen Fitness. Wichtig für jeden Patienten mit T1DM ist das Abschätzen der zugeführten Kohlenhydrate.

1.5.2 Orale Antidiabetika

Orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Biguanid, Glitazone, Gliptine, SGLT-2 Hemmer) sind nach der Lifestyle- Modifikation der nächste Behandlungsschritt des

T2DM und GDM. Ihr Einsatz für T2DM hängt von den individuellen Faktoren (z.B. Körpergewicht, Nierenfunktion, kardiovaskuläre Begleiterkrankung) der Patientinnen ab.(7) Für GDM ist jedoch keines dieser Medikamente zugelassen.

1.6 Insulintherapie

1.6.1 Physiologische Insulinsekretion

Bei gesunden Menschen verläuft die Insulinsekretion im Fastenzustand kontinuierlich aus den pankreatischen β -Zellen über den portalen Kreislauf in die Blutzirkulation, um insbesondere in der Nacht die Glukoseproduktion der Leber zu regulieren. Und zu den Mahlzeiten erfolgt sofort der Anstieg der Insulinausschüttung, sobald der BZ beginnt zu steigen. Endogen sezerniertes Insulin liegt bei gesunden Menschen in hoher Konzentration in der Leber vor und nur in niedrigen Konzentrationen in der Körperperipherie.(8,9)

Eine Insulintherapie besteht somit aus einem Basisinsulin zur Abdeckung des Basalbedarfs und von Bolusinsulin zur Abdeckung von spontanem Mehrbedarf an Insulin während Mahlzeiten sowie zur Korrektur von erhöhten BZ-Spiegeln.

Dabei ergeben sich aufgrund des Injektionsortes und der Wirkprofile der applizierten Insuline folgende Herausforderungen:

- ❖ Der physiologische Basalinsulinbedarf zeigt nachts einen Nadir zwischen 2 und 4 Uhr und dann zwischen 4 und 8 Uhr einen erhöhten Insulinbedarf. Die verabreichten Basalinsuline jedoch haben gerade in dieser Nadirphase ihr Wirkmaximum, somit besteht die Gefahr von Hypoglykämien. Am Morgen lässt die Insulinwirkung nach, wodurch die Patienten dann mit erhöhten Nüchtern-BZW aufwachen können.(8)
- ❖ Therapeutisch subkutan injiziertes Insulin gelangt über die Kapillaren des subkutanen Fettgewebes, wo es in großer Konzentration vorliegt, ins venöse System und via großen Kreislauf in nunmehr geringen Konzentrationen in die Leber und die insulinsensiblen Organe Muskulatur und Fettgewebe.(9) Dies führt zu einer verzögerten Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion.

„Der individuelle Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetes leitet sich der absolute Insulinmangel von der physiologischen Insulinsekretion ab.“(1) „Der Insulinbedarf bei Typ-2-Diabetes wird vom Ausmaß der individuellen Insulinsensitivität und Betazellreserve mitbestimmt.“(1)

1.6.2 Hypoglykämierisiko unter der Insulintherapie

1.6.2.1 Definition einer Hypoglykämie

Die ADA (American Diabetes Association) spricht von einer Hypoglykämie bei einem Glukosewert < 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Zusätzlich können auch typische Symptome einer Hypoglykämie sowie ein Sistieren der Symptome nach Glukosezufuhr vorhanden sein.⁽¹⁰⁾ Bei einer schweren Hypoglykämie, ist jene Fremdhilfe benötigt wird.⁽¹⁰⁾

Typische Symptome einer akuten Hypoglykämie (Quelle: Reinsch et al 2000)		
<i>Autonom</i>	<i>Neuroglykopenisch</i>	<i>Unspezifisch</i>
Schwitzen	Verwirrung	Übelkeit
Herzklopfen	Benommenheit	Schwindel
Tachykardie	Sprachstörungen	Kopfschmerzen
Tremor	Sehstörungen	
Hunger	Koordinationsstörungen Paresen Atypisches Verhalten Psychotische oder delirante Zustände Krampfanfälle Koma	

Tab. 3: Symptome einer Hypoglykämie⁽¹¹⁾

1.6.2.2 Ursachen einer Hypoglykämie:⁽¹⁰⁾

- Zu wenig Kohlenhydrate
- Zu viel Insulin bzw. insulinfreisetzende Medikamente
- Außergewöhnliche Anstrengungen (=vermehrter Glukosebedarf)
- Alkohol (führt zu einer Beeinträchtigung des ZNS (verminderte Hypoglykämiewahrnehmung, siehe unten) und der hepatischen Glukoseproduktion sowie über eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese zu einer reduzierten hormonellen Gegenregulation)
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörung durch z.B. vorangegangene Hypoglykämien. „So kann bereits eine einzige schwere Hypoglykämie die hormonelle Gegenregulation bei nachfolgenden Hypoglykämien erheblich

verringern, so dass die Hypoglykämiewahrnehmung deutlich reduziert wird.“(12)

1.6.3 Humaninsuline

1.6.3.1 Kurzwirksame Insuline:

In Österreich erhältlich sind: Actrapid®, Insumanrapid® und Lilly normal®.

Humaninsulin ist in seiner Struktur dem menschlichen Insulin am ähnlichsten. Jedoch aufgrund des verzögerten Wirkeintrittes wird es heute zunehmend weniger angewandt.

Um dem verzögerten Wirkeintritt entgegenzuwirken, ist ein sogenannter „Spritz-Ess-Abstand“ oft notwendig. D.h. die Patientin oder der Patient muss nach der Insulininjektion etwa 15 – 30 Minuten warten (kürzer bei niedrigen BZW, länger bei hohen BZW), bis er oder sie essen kann.(9)

1.6.3.2 Langwirksame NPH-Insuline oder Intermediärinsuline:

In Österreich erhältlich sind: Insulatart®, Insuman basal® und Lilly basal®.

All diese Insuline enthalten das so genannte NPH (Neutral Protamin Hagedorn), wobei es durch das Protamin zu einer verzögerten Aufnahme kommt.(9)

1.6.4 Insulinanaloga

Insulinanaloga sind Insuline, die sich in ihrer Aminosäuresequenz von Humaninsulin unterscheiden und dadurch verbesserte pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen.(9)

1.6.4.1 Kurzwirksame Insulinanaloga:

Kurzwirkende Insuline werden in ihrer Aminosäuresequenz so verändert, dass es nach der subkutanen Injektion zu einem schnelleren Zerfall der Hexamere in Monomere kommt und die damit einen schnelleren Wirkbeginn haben.(9)

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen drei schnell- bzw. kurzwirkende Insulinanaloga zur Verfügung:

1. Insulin lispro [Humalog®, Liprolog®],
2. Insulin aspart [NovoRapid®] und
3. Insulin glulisin [Apidra®], welches jedoch für die SS nicht zugelassen ist.

1.6.4.2 Langwirksame Insulinanaloga

Auch die Herstellung der Langzeitinsuline gelang mittels gentechnologischer Veränderungen am Insulinmolekül.(9)

Derzeit gibt es drei langwirkende Insulinanaloga, die in Österreich erhältlich sind:

1. Insulin glargin [Lantus®, Toujeo®],
2. Insulin detemir [Levemir®] ist als einziges für die SS zugelassen, und
3. Insulin degludec [Tresiba®]

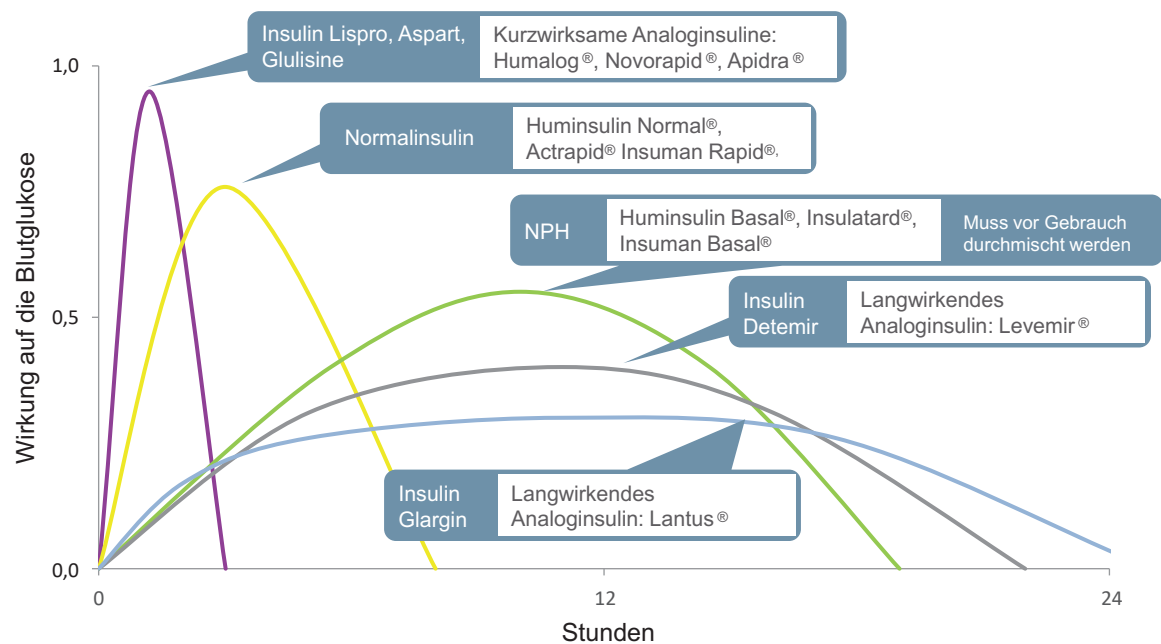


Abbildung 1: Wirkkurven der verschiedenen Insuline, modifiziert nach McMahon Graham T et al.(13)

1.6.5 Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) oder Basis-Bolus-Konzept (MDI)

Bei dieser Therapieform spritzt sich die Patientin/der Patient zwei unterschiedlich wirkende Insulintypen mittels Pen (Basisinsulin, Bolusinsulin). Der Basalinsulinbedarf wird entweder abgedeckt durch 1- bis 2-malige Verabreichung eines Verzögerungsinsulins vom NPH-Typ oder durch die täglich 1- oder 2-malige Verabreichung eines langwirksamen Insulinanalogs. Vor den Mahlzeiten injizieren die Patienten ein Bolusinsulin. Die Dosis ist abhängig von der zugeführten Kohlenhydratmenge und eventuell notwendiger Korrektur von erhöhten präprandialen BZW.

Voraussetzung für diese Therapieform ist, dass die Patientin oder der Patient geschult ist in der Abschätzung der Kohlenhydrate (Broteinheiten, BE) sowie der entsprechenden Anpassung der Insulindosis.(10)

1.6.6 Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mittels Insulinpumpe

Die Blutzuckereinstellung mittels Insulinpumpe wird vor allem bei Patientinnen und Patienten mit T1DM verwendet. In der Pumpe wird nur kurzwirksames Insulin verwendet. Dieses wird kontinuierlich als Basalrate sowie zu den Mahlzeiten oder zur Korrektur als Bolus abgegeben. Bei der Pumpe wird ein kleiner Katheter gelegt, der kontinuierlich Insulingaben ins subkutane Gewebe abgibt.

Vorteile der Insulinpumpe sind eine bessere Steuerbarkeit und individuelle Anpassung der Basalrate, z.B. kann die Basalrate temporär abgesenkt oder erhöht sowie pausiert werden.(14) In Österreich stehen Insulinpumpen von der Firma Medtronic (zB MiniMed® 640 G, Roche (zB Accu-Check Insight), mylife (YysoPump) und die einzige schlauchlose Insulinpumpe (Omnipod®) von Insulet zur Verfügung. Dabei ist die MiniMed® 640 G, das einzige dzt erhältliche Pumpensystem, das eine Sensorunterstützung hat.

1.6.7 Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) vs. Flash Glukose Monitoring (FGM)

Die Verwendung von Glukosesensoren ermöglicht eine **kontinuierliche Glukosemessung (CGM)** der Gewebsflüssigkeit. Die Sensoren werden ins subkutane Fett am Abdomen, Flanken, Oberschenkel oder Oberarm platziert und verbleiben dort bis zu 10 Tage. Die Sensorelektrode misst im subkutanen Fettgewebe und diese Signale werden in einen Glukosewert umgerechnet. Diese Glukosewerte werden im separaten Anzeigegerät oder auf der Insulinpumpe angezeigt und gespeichert.(14)

Aktuell wird ein CGM nur für Patientinnen und Patienten mit intensivierter Insulintherapie erstattet, mit Einschränkungen auf z.B. schwere Hypoglykämien oder Schwangerschaft bzw. Kinderwunsch.

In einem Review über die Verwendung von CGM bei T1DM-Frauen während der Schwangerschaft zeigte sich eine verbesserte Glukosekontrolle und bessere neonatale Outcomes.(15)

Das **Flash Glukose Monitoring** ist ein weiteres Verfahren der Glukosebestimmung in der Zwischenzellflüssigkeit. Der Sensor wird v.a. am Oberarm angebracht und hält bis zu 14 Tage. Der aktuelle Glukosewert sowie die Glukosekurve der letzten Stunden werden durch ein Lesegerät oder mittels App am Smartphone abgelesen. Der Einsatz von FGM bei T1DM erbrachte eine signifikant geringere Hypoglykämie-Rate ohne Verschlechterung der HbA1c Werte.(16)

1.6.8 Closed-Loop-Systeme („künstliche Bauchspeicheldrüse“)

Für T1DM werden in Zukunft sogenannte Closed-Loop-Systeme verwendet werden, auch „künstliche Bauchspeicheldrüsen“ genannt. Closed-Loop-Systeme bestehen aus einer Insulinpumpe, einem Sensor zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) im Unterhautfettgewebe, einem Blutzuckermessgerät zur Kalibrierung des Sensors sowie einem Computerprogramm, das die automatische Steuerung der Insulinpumpe übernimmt. Aktuell befinden sich diese Systeme in der Studienphase.

In einer Crossover-Studie wurde eine Übernacht-Closed-Loop-Therapie mit der sensorgestützten Pumpentherapie bei schwangeren Frauen mit T1DM verglichen. Dabei zeigten sich bessere Glukosekontrollen in der Übernacht-Closed-Loop-Gruppe.(17) In einer weiteren Studie traten zudem signifikant weniger Hypoglykämien in der Closed-Loop-Gruppe im Vergleich zu der sensorgestützten Pumpentherapie-Gruppe auf.(18)

In einer weiteren Studie von 20 Erwachsenen mit T1DM wurde die Therapie des Tag und Nacht getragenen Closed-Loop-Systems (D/N-AP, Day- and Night-augmented pump) mit der einer sensorgesteuerten Insulinpumpe (SAP, sensor augmented pump) verglichen.(56) Dabei stellte sich heraus, dass bei Patientinnen und Patienten unter der D/N-AP-Therapie signifikant bessere BZW über den Tag und die Nacht verteilt aufwiesen, also insgesamt besser eingestellt waren als jene unter der SAP-Therapie. Mit Hilfe dieses Systems wird es eines Tages gelingen, den Blutzuckerstoffwechsel in jeglicher komplizierten Situation optimal einzustellen.

2 Diabetes in der Schwangerschaft

2.1 Epidemiologie

GDM: Heute ist davon auszugehen, dass 5 – 10 % aller Schwangeren einen Gestationsdiabetes haben.(19)

T1DM und T2DM: „Im Jahr 2017 wurde in deutschen Geburtskliniken in 0,93 % ein präkonzeptionell bekannter Diabetes registriert. Eine Differenzierung in Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist aus den zur Verfügung stehenden Daten auch in Österreich nicht möglich. Der Anteil Schwangerer mit Typ-2-Diabetes wird auf ca. 20 % geschätzt.“(20) T2DM in der Schwangerschaft ist am Zunehmen, unter anderem auch, da die schwangeren Frauen zunehmend älter und übergewichtiger sind.(21)

2.2 Stoffwechsellage in der Schwangerschaft

Der Insulinbedarf während der Schwangerschaft variiert stark, aufgrund der Schwangerschaftshormone (z.B. HPL) und der Stoffwechseleränderungen. Dies bedingt häufige Insulindosisanpassungen v.a. bei Frauen mit T1DM, aber auch insulinpflichtigen Frauen mit T2DM, um eine normnahe BZ-Einstellung zu erreichen.

Beides birgt das Risiko auftretender Hypo- und Hyperglykämien.

- ❖ Das Risiko für **Hyperglykämien** besteht bei Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes **zu jeder Zeit der Schwangerschaft und während der Geburt**; aufgrund tageszeitlicher Blutzuckerschwankungen (z.B. hohe morgendliche BZW, Krankheit). Jedoch ist v.a. in der 2. Schwangerschaftshälfte, wo es zum physiologischen Anstieg der Insulinresistenz kommt, mit einem Anstieg der BZW zu rechnen.
- ❖ Im **1. Trimenon** besteht ein **erhöhtes Risiko für Hypoglykämien**, da der Insulinbedarf zum Vergleich vor der Schwangerschaft niedriger ist und eine „gesteigerte Insulinempfindlichkeit“(8) besteht. Außerdem ist hier bei Einstellung auf eine normoglykämische Stoffwechsellage die Grenze zur Hypoglykämie nicht weit. Besonders bei Frauen mit T1DM ist die Rate von

schweren Hypoglykämien im ersten Trimenon 3 – 5mal höher als in der Zeit vor der Schwangerschaft.(22,23)

- ❖ Die **Gefahr für Hypoglykämien sinkt** im **2. Trimenon** kontinuierlich durch die zunehmende Produktion von antiinsulinär wirksamen Schwangerschaftshormonen wie Progesteron und HPL.(19) Der Insulinbedarf erhöht sich um 25 – 100 %.(8)
- ❖ Im **3. Trimenon** kommt es oft zu einer Stabilisierung der BZW. **Ab der 37. SSW** kann der Insulinbedarf erneut durch den Abfall des HPL sinken, was die **Hypoglykämiegefahr bei gleichbleibender Insulindosierung** wieder erhöht.(19)
- ❖ Laut der DDG **fällt zum Zeitpunkt der Geburt der Insulinbedarf** relativ **schnell ab**. „Mit Beginn der Geburt reduziert sich der basale Insulinbedarf um ca. 50 %“. (20)
- ❖ „Unmittelbar nach der Entbindung erfolgt eine abrupte Senkung des Insulinbedarfs“(8), daher steigt auch hier die **Gefahr des Auftretens von Hypoglykämie** bei T1DM wieder an. In den nächsten „drei Tagen nach der Geburt ist der Insulinbedarf im Vergleich zur präkonzeptionellen Zeit um ca. 20 % vermindert und das Hypoglykämierisiko bleibt erhöht.(20)

Die Insulineinstellung ist sehr unterschiedlich, und bedarf einer individuellen Anpassung der Dosis bei jeder schwangeren Diabetespatientin. Dabei stellen Frauen mit T1DM die größte Herausforderung dar. Inwiefern sich die benötigte Insulindosis während der Schwangerschaft in T1DM(24) verändert, zeigt Abbildung 2:

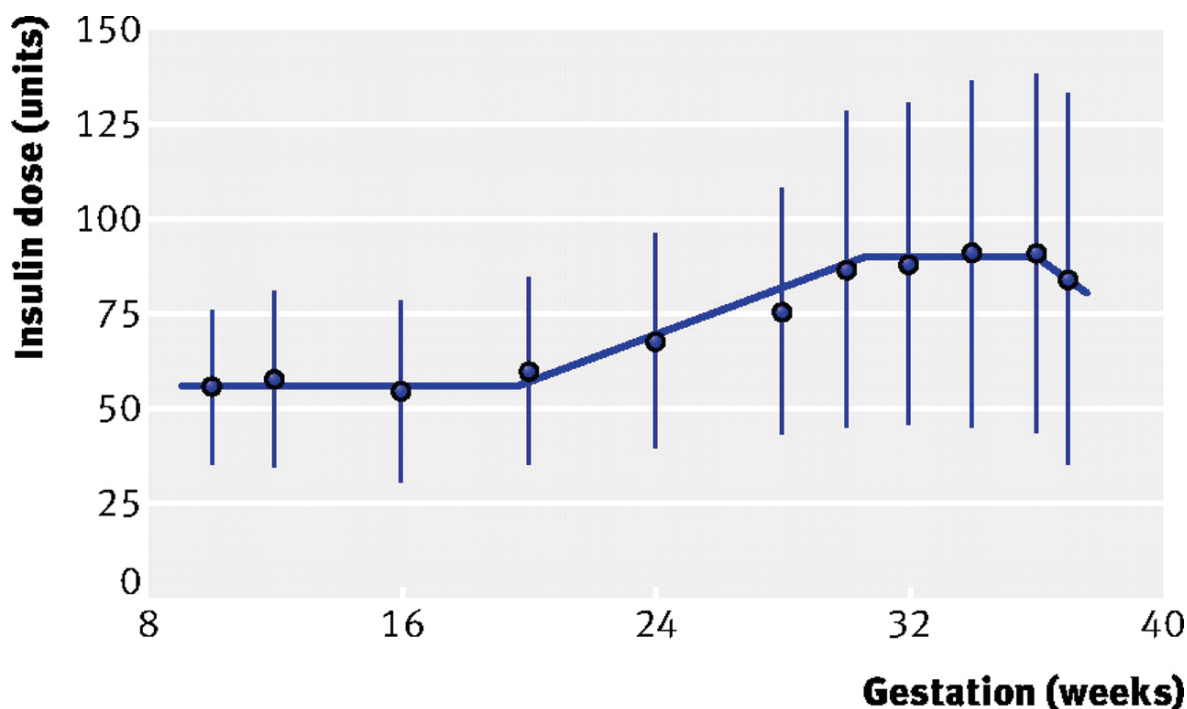


Abbildung 2: Veränderungen der benötigten Insulindosis im Laufe der SS

2.3 Blutzuckerzielwerte während SS und Geburt

In Tabelle 4 angeführt sind die Blutzuckerzielwerte für die Schwangerschaft, welche für GDM, T2DM und T1DM gleich sind.(25)

	Nüchtern (mg/dl)	Präprandial (mg/dl)	Postprandial (mg/dl)	Vor dem Schlafen (mg/dl)	Nachts (2:00 - 4:00 Uhr, mg/dl)
Während der SS	60 – 90	60 – 90	1h 90 – 140 2h 90 – 120	90 – 120	60 – 90
Pat. mit Hypoglykämierisiko	70 – 110	90 – 110	1h 90 – 140 2h 90 – 120	80 – 110	80 – 110

Tab. 4: Blutzuckerzielwerte während SS und Geburt

2.3.1 Therapieziele HbA1c während der Schwangerschaft

HbA1c – Zielwerte in der Schwangerschaft liegen **zw. 6 – 6,5 % (42 – 48 mmol/mol)**, wobei ein Wert < 6 % (42 mmol/mol) optimal ist, sofern dieser Wert ohne signifikante Hypoglykämien erreicht werden kann. Aufgrund letzterem kann der Zielwert auf bis zu 7 % (53 mmol/mol) ausgeweitet werden.(26)

„Allerdings sollen die Blutzuckerwerte individuell mit der Patientin festgelegt werden, da schwere Hypoglykämien, eine fehlende Hypoglykämiewahrnehmung oder auch bestimmte Lebensumstände zu Abweichungen führen können.“(7)

2.4 Maternale Hyperglykämie

2.4.1 Fetale Komplikationen einer maternalen Hyperglykämie

T1DM, T2DM:(27)

- Abort
- Fehlbildungen

T1DM, T2DM und GDM:(6,24,27)

- Makrosomie/LGA
- Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR)
- Erhöhtes Risiko eines späten intrauterinen Fruchttods (IUFT)
- Schulterdystokie
- Diabetische Fetopathie mit postnatalen Problemen:
 - Hypoglykämie
 - Atemstörungen (Atemnotsyndrom)
 - Polyglobulie
 - Hyperbilirubinämie
- Perinataler Tod
- Langzeitfolgen für das Kind: erhöhtes Risiko für Adipositas und metabolisches Syndrom

2.4.2 Maternale Risiken während der SS

2.4.2.1 GDM

Akute Risiken:(4)

- Erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen oder infektionsbedingte maternale/perinatale Komplikationen
- Erhöhtes Risiko für Frühgeburten (meist Folge der mütterlichen Infektionen)
- Erhöhtes Risiko für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)

Langzeitfolgen:(4)

- Diabetesrisiko für T2DM (bis zu 60 % innerhalb von 10 Jahren)

2.4.2.2 Präexistente Formen, T1DM und T2DM

Folgende Risiken für maternale Komplikationen bei präexistenten Diabetesformen in der Schwangerschaft bestehen:(7,20,28,29)

- Progredienz einer bereits vorhandenen diab. Retinopathie
- Progredienz einer bereits vorhandenen diab. Nephropathie
- neu aufgetretene makrovaskuläre Komplikationen
- Präeklampsie bzw. schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
- Infekt (HWI, vaginal)
- Frühgeburt

2.4.2.3 Retinopathie

Eine bestehende Retinopathie kann während und nach der Schwangerschaft weiter fortschreiten, speziell im dritten Trimenon. „Bei etwa einem Drittel der Patientinnen verschlechtern sich die Augen während und nach der Schwangerschaft, bei zwei Dritteln bleibt der Befund konstant.“(28,30)

2.4.2.4 Nephropathie

„Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko für fetale Wachstumsrestriktion, Plazentainsuffizienz, Frühgeburt, Präeklampsie/Eklampsie, und damit für Sectiogeburten.“(7) Zielwerte von < 130/80 mmHG sind bei Frauen mit diabetischer Nephropathie anzustreben, um das Risiko für Präeklampsie und Frühgeburt zu reduzieren.(31)

2.4.2.5 Präeklampsie

„Die Gefährdung der Patienten mit einer vorbestehenden (chronischen) Hypertonie besteht in einer Propfpräeklampsie, die die Prognose für Mutter und Kind verschlechtern kann.“(31) Bei 5 – 10 % der diabetischen Schwangeren liegt eine Hypertonie vor, entweder präexistent oder schwangerschaftsinduziert. „In etwa einem Viertel dieser Fälle entwickelt sich eine Präeklampsie.“(29)

„Das Risiko für Hypertonus/Präeklampsie/HELLP-Syndrom ist auch bei Frauen ohne präexistenten Hypertonus deutlich erhöht. Hypertonie und Präeklampsie erhöhen das Risiko für IUGR, Plazentainsuffizienz und Totgeburt.“(7)

2.4.2.6 Makroangiopathie

„Frauen mit Diabetes haben ein dreifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen“(31), „das durch die Schwangerschaft weiter gesteigert wird.“(20) Besonders gefährdet sind Frauen mit langer Diabetesdauer, höherem Lebensalter, Nephropathie, präkonzeptionell bekannter KHK, arterieller Hypertonie und Raucherinnen.(31)

2.4.3 Coma diabeticum

In schwersten Fällen kann eine Hyperglykämie sich zu einem so genannten Coma diabeticum mit Durstgefühl, Polyurie, Nykturie, Sehstörungen, Schwächegefühl, Muskelkrämpfen, Übelkeit und Erbrechen, Abdominalschmerzen, Kussmaulatmung, Verwirrung, Somnolenz und Krampfanfällen hin zu einem Koma entwickeln und unbehandelt auch zum Tod führen.(10)

Das Coma diabeticum wird unterteilt in:

- Ketoazedotisches Koma mit kumulierender Ketonkörperbildung und metabolischer Azidose, vorwiegend bei T1DM
- Nicht ketoazidotisches hyperosmolares diabetisches Koma ohne signifikante Ketose und Azidose, vorwiegend bei T2DM
- Mischformen bei T2DM

Typisch für Typ-1-DM ist das ketoazidotische Koma, für Typ-2-DM das hyperosmolare Koma.(10) Eine Ketoazidose kann sich „in der Schwangerschaft schneller und bei niedrigeren Blutglukosewerten entwickeln“. Die Inzidenz beträgt bei T1DM 2 – 22 %.(31)

2.5 Maternale Hypoglykämie

T1DM: das Risiko für schwere Hypoglykämien (18 – 40 % in SS), ist erhöht bei: (23,32,33)

- Hypowahrnehmungsstörung
- Anamnese von schweren Hypoglykämien vor Eintreten der SS
- Lange Diabetesdauer
- Niedriger HbA1c in der Frühschwangerschaft
- BZ-Schwankungen
- Hohe/häufige Insulindosierung

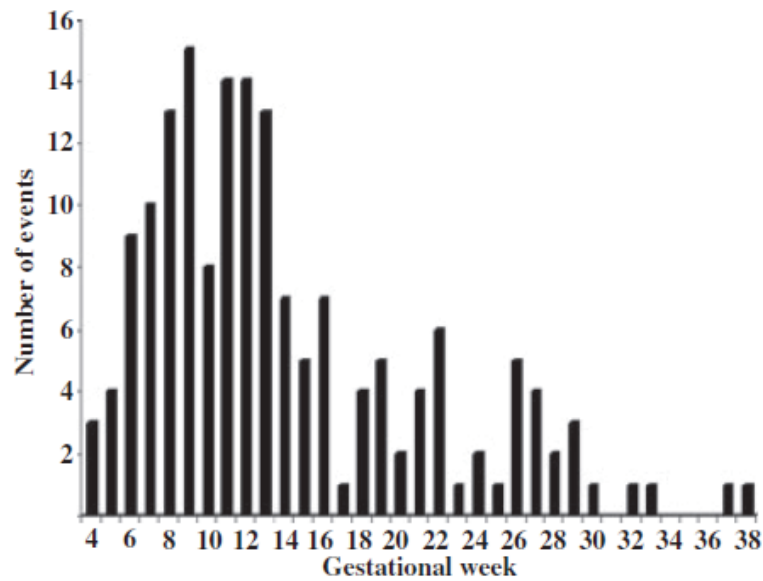


FIGURE 1 Number of severe hypoglycaemic events per week during pregnancy in 108 women with Type 1 diabetes. The first event usually occurs before 20 weeks and 80% of all events are recorded before 20 weeks [14].

Abbildung 3: Häufigkeit auftretender Hypoglykämien während der SS

2.6 Orale Antidiabetika in der SS:

Für die SS ist keines der OAD zugelassen. Jedoch wird vor allem Metformin off-label use in Einzelfällen bei PCOS, GDM und T2DM verwendet.(4,25,34)

Unter der Behandlung mit Metformin legten die Frauen während der SS weniger an Gewicht zu, und hatten auch eine stärkere Gewichtsabnahme nach der postpartalen Periode als Frauen unter einer Insulintherapie.(35) Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Rate von neonatalen Komplikationen, z.B. traten neonatale Hypoglykämien in beiden Gruppen in etwa gleich oft auf. In der mit Metformin behandelten Gruppe gab es mehr Frühgeburten, dafür traten bei ihnen seltener schwere Hypoglykämien auf als bei jenen Frauen, die mit Insulin behandelt wurden. Die Datenlage zu den Effekten von Metformin in der SS ist kontrovers. So zeigte eine aktuelle Studie in schwangeren Frauen mit Übergewicht oder Adipositas, dass eine Metformingabe zu Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen keinen Vorteil erbrachte.(36) Da Metformin plazentagängig ist, sind auch die Langzeitauswirkungen auf die Kinder noch

unklar.(25) Zwei Follow-ups von RCTs berichten, dass jene Kinder, die in der SS Metformin ausgesetzt waren, im Alter von 4 bis 7 Jahren eine erhöhte Rate an Adipositas zeigten.(37,38) Weitere Studien sind nötig, um einen sicheren Einsatz von oralen Antidiabetika während der Schwangerschaft garantieren zu können. Für Gestationsdiabetikerinnen, bei denen die Stoffwechselziele nicht erreicht werden, soll eine Insulintherapie begonnen werden. Dies ist in etwa 20 – 30 % der Fall.(4)

2.7 Insulintherapie in der SS und unter der Geburt:

Für die Schwangerschaft stehen folgende Insuline in Österreich zur Verfügung: (31,39,40)

Bolusinsulin

- Novorapid® - Insulin aspart
- Humalog® - Insulin lispro
- (Humaninsuline)

Basisinsulin

- Levemir® - Insulin detemir
- Lantus®, Toujeo® - Insulin glargine
- (Tresiba® – Insulin degludec)
- NPH Insuline: Insulatard®
Lilly basal®
Insuman basal®

Insulin aspart, glargine und detemir sind laut einer Metaanalyse(39) sichere Therapieoptionen für Diabetes mellitus während der Schwangerschaft, da sie in Studien das Risiko für Komplikationen für Mutter und Kind nicht erhöhten.

Insulin lispro, verglichen zu Humaninsulin, war mit niedrigerer Inzidenz für Ikterus und weniger maternalen Hypoglykämien verbunden, andererseits wurden in der Lisprogruppe höhere Inzidenzen für LGA und höheres Geburtsgewicht berichtet.

Bezüglich Insulin degludec: In einem Review über sechs Fallberichte mit der Einnahme von Insulin degludec während der Schwangerschaft konnte keine embryofetale Toxizität festgestellt werden.(41) Eine prospektive Studie mit dem

Einsatz von Insulin degludec bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft ist gerade am Laufen.(42)

2.7.1 Insulinbedarf in der SS und unter der Geburt

Wie oben (in Punkt 2.2) bereits erwähnt besteht ein unterschiedlicher Insulinbedarf während den einzelnen Phasen der Schwangerschaft. So ist im ersten Trimenon allgemein mit einem sinkenden Insulinbedarf und einer erhöhten Hypoglykämiegefahr zu rechnen, verstärkt bei T1DM als T2DM.

Im zweiten und dritten Trimenon erhöht sich der Insulinbedarf sehr individuell um 25 – 100 % (bei T2DM noch mehr), um sub partu abrupt abzufallen.

2.7.2 MDI (Multiple Daily Injections oder Basis-Bolus-Prinzip) während SS und unter der Geburt

Bei Eintritt einer SS können die kurzwirksamen Insulinanaloga aspart oder lispro sowie die langwirksamen Insulinanaloga detemir und glargin weiterverwendet werden.(31) Ein Wechsel von Insulinpräparaten oder Therapiestrategien (z.B. CSII für ICT) bei optimaler Stoffwechseleinstellung in der Frühschwangerschaft (HbA1c < 7 %, keine gehäuften Hypoglykämien) muss jedoch immer gegen das Risiko einer möglichen Stoffwechselferschlechterung abgewogen werden.(20)

2.7.3 CSII während SS

Insulinpumpen werden in der Schwangerschaft nur dann verwendet, wenn die Frau bereits präkonzeptionell Erfahrung im Umgang mit der Pumpe hatte.(31)

Auch bei der CSII zeigen kurzwirkende Insulinanaloga als Bolusinjektion vor den Mahlzeiten Vorteile wie die Möglichkeit einer genaueren Feinabstimmung der Basalrate oder eine Verringerung der Dosis während der Geburt sowie postnatal.

Die Gefahr der Entwicklung einer Ketoazidose (auch während einer Geburt) durch schnell entstehende Hyperglykämien bei technischem Pumpendefekt ist allerdings ein Nachteil.(9)

2.7.4 CGM während SS

Der Einsatz von CGM in der Schwangerschaft von T1DM zeigt positive Effekte in der Reduktion von Hypoglykämie-Ereignissen.(33) Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren Studie auch unter der Geburt.(43)

In der kürzlich publizierten CONCEPTT-Studie waren Frauen mit CGM, unabhängig ob Insulinpumpentherapie oder MDI, um 100 Minuten mehr im BZ – Zielbereich, es gab weniger neonatale Hypoglykämien, weniger LGA-Babys und geringere NICU Aufenthaltsdauer als bei jenen T1DM Schwangerschaften ohne CGM.(44)

2.8 Grundlagen der Geburt

Eine Geburt beginnt mit dem Einsetzen regelmäßiger Wehenaktivität bzw. dem Blasensprung. Sie wird in drei Phasen unterteilt:

Die **Eröffnungsphase** ist definiert von Beginn der Geburt bis zur vollständigen Muttermundöffnung (ca. 10 cm), wobei sich der Muttermund pro Stunde um ca. 1 cm öffnen soll. Die Eröffnungsphase dauert bei Erstgebärenden zwischen 6 – 9 Stunden, bei Mehrgebärenden kürzer. Mit Eintritt der Wehen zieht der Fetus das Kind an die Brust (Flexion), damit sein Hinterhaupt in Führung tritt. Es tritt immer tiefer in den Geburtskanal, und dreht in der Beckenhöhle das Gesicht nach hinten, damit die Schultern den Beckeneingang passieren können (=> innere Drehung).

Die **Austreibungsphase** beginnt ab vollständiger Muttermundöffnung bis zur Geburt des Kindes. Sie sollte nicht länger als 1 Stunde dauern. In der passiven Phase wird die Rotation des Kopfes im Becken vollendet; der Kopf kommt auf dem Beckenboden zu liegen. Sobald dies geschieht und die Pfeilnaht des Kopfes ausrotiert ist, kann die Mutter mit dem aktiven Pressen beginnen. (= Pressperiode) Durch eine Streckung (Deflexion) des Kopfes um die Symphyse herum wird der Kopf geboren. Das Kind vollzieht nun eine weitere Drehung (=> äußere Drehung), damit auch die Schultern geboren werden können. Die Pressperiode sollte 20 Minuten nicht überschreiten und Zustand der Mutter sowie Vitalzeichen des Kindes via CTG immer überwacht werden.

In der **Nachgeburtsperiode**, die etwa 10 – 20 Minuten dauert, wird das Kind abgenabelt und die Plazenta ausgeschieden.(45)

Der Insulinbedarf variiert während den Wehenphasen und der Geburt. Insgesamt sinkt er in der Austreibungsphase, während der Glukosebedarf steigt, wie üblich in einer metabolisch aktiven Zeit. Nach der Geburt der Plazenta kommt es aufgrund einer abrupten Reduktion von insulinresistent wirkenden Plazentahormonen, was

zu einer erhöhten Insulinsensitivität, einem reduziertem Insulinbedarf sowie einem erhöhten Risiko für maternalen Hypoglykämien führt.

2.9 Geburtshilfliche Komplikationen und deren Auswirkungen auf das BZ-Management der Mutter:

2.9.1 Geburtseinleitung

Früher wurde die Schwangerschaft bei T1DM nach Erreichen der Lungenreife häufig frühzeitig beendet, um das Risiko des IUFT zu verringern.

Natürlich wird bei Verdacht auf eine Gefährdung des Kindes auch heute noch eine frühzeitige Entbindung angestrebt, allerdings erlauben „verbesserte Möglichkeiten der geburtshilflichen Überwachung und Stoffwechseleinstellung“ bei Fehlen von zusätzlichen Risikofaktoren eine Entbindung am Geburtstermin. „Die Indikationen zur Einleitung unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen stoffwechselgesunder Schwangerer.“⁽³¹⁾

Eingeleitete Wehen sind für die Frauen oft stärker und anstrengender, was auch zu BZ-Erhöhungen unter Geburt führen kann.

2.9.2 Verzögerte Lungenreife bei Feten mit diabetischer Fetopathie

Im Falle der Notwendigkeit einer vorzeitigen Entbindung zum Schutz von Mutter und Kind vor der 34. SSW ist bei der medikamentösen Lungenreifung zu beachten, dass bei der Anwendung von Glukokortikoiden (Celestan = Betamethason 2 mal 8 mg oder 2 mal 12 mg i.v. oder i.m. im Abstand von 24 Stunden) durch eine Blutzuckererhöhung der Insulinbedarf um etwa ein Drittel ansteigt. Darauf kann entweder mit einer Erhöhung der Basisinsulindosis oder durch eine kurzfristige Erhöhung der Kurzzeitinsulindosis oder übergangsweise durch eine intravenöse Insulintherapie reagiert werden.⁽⁸⁾ In Graz wird für die BZ-Korrektur ein Schema von der Klinik Bad Mergenheim verwendet.

2.9.3 Tokolyse

Im Falle der Notwendigkeit einer Tokolyse soll kein Betamimetikum verwendet werden, da dieses eine diabetogene Wirkung hat (= erhöhter Insulinbedarf!) und die Gefahr von Hyperglykämien steigt.⁽³¹⁾ Therapie der Wahl ist der Oxytocinantagonisten Atosiban i.v.⁽²⁰⁾

2.9.4 Sectio caesarea

„Diabetes ist per se keine Indikation zur primären Sectio.“(31) Allerdings ist eine primäre Sectio ab einem Schätzwertgewicht > 4500 g bzw. > 4200 g bei besonders kleinen Frauen wegen des hohen Risikos für eine Schulterdystokie immer noch angeraten, da dieses „bei diabetogener Fetopathie erhöht ist“.(19,31)

Die Indikation zur sekundären Sectio wird jedoch großzügig gestellt, „da es bei Feten mit diabetischer Fetopathie oder fetalem Hyperinsulinismus wegen des per se erhöhten Sauerstoffbedarfs leichter zu einer subpartalen Asphyxie kommen kann.“(7)

2.9.5 Infektionen (HWI, häufiger bei T1DM)

Diabetische Schwangere haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, vor allem für „vaginale- und Harnwegsinfektionen, die zu vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt führen können.“(7) „23 % der Diabetikerinnen entwickeln einen Harnwegsinfekt während der Schwangerschaft“.(46) Eine systemische Infektion kann den Insulinbedarf erhöhen, bzw. unter der Geburt und nach Geburt eine geringe Insulindosisreduktion nach sich ziehen.

2.9.6 Folgen einer Hyperglykämie im Rahmen der Geburt

Eine maternale Hyperglykämie sub partu stimuliert die fetale Insulinproduktion und dadurch das Risiko für subpartale Azidose und neonatale Hypoglykämie. Besondere Aufmerksamkeit ist jedoch darauf zu legen, dass eine normnahe Blutzuckereinstellung unter der Geburt neonatale Hypoglykämien bei schlechter Stoffwechselkontrolle während der SS nicht verhindern kann. Das liegt daran, dass sich durch prolongierte maternale Hyperglykämie eine fetale pankreatische Hyperplasie entwickelt, welche sich erst nach der Geburt langsam zurückbildet.(19,47)

Die Indikation zur sekundären Sectio bei fehlendem Geburtsfortschritt oder suspektem CTG ist aufgrund einer möglichen subpartalen Asphyxie des Kindes im Rahmen der diabetischen Fetopathie und dadurch erhöhtem Sauerstoffbedarf großzügig zu stellen.(48)

2.9.7 Folgen einer Hypoglykämie im Rahmen der Geburt

Eine Hypoglykämie der Mutter kann zum Nachlassen der Wehentätigkeit führen.⁽³¹⁾ Durch die so genannte hypotone (sekundäre) Wehenschwäche kann es zu einer protrahierten Geburt kommen. Wichtig ist hierbei, dass an eine mögliche Unterzuckerung bei insulinpflichtigen Diabetesformen, insbesondere bei T1DM, gedacht wird.⁽⁴⁹⁾ Diese ist dann mittels Glukoseinfusion zu beheben, da eine ausreichende Glukosezufuhr auch wichtig für eine optimale Uterusfunktion ist, und nicht primär mit wehenfördernden Mittel (Oxytocin) behandelt werden soll.⁽⁴⁸⁾

Unmittelbar postpartal ist die Gefahr einer maternalen Hypoglykämie am größten, da sich der Insulinbedarf der Mutter durch den Abfall der Schwangerschaftshormone rapide reduziert.

2.10 Begründung der Fragestellung, Zielsetzung dieser Arbeit

Aufgrund der Zunahme des T1DM, T2DM und GDM bei Schwangeren wird es zunehmend nötig, auch in besonderen Situationen, in diesem Fall der Geburt, besondere Rücksicht auf die Stoffwechsellage der Patientinnen zu nehmen. Dabei unterscheiden sich die Therapie von T2DM, GDM zu T1DM stark, während die Therapien des T2DM und GDM sich stark ähneln. Im Gegensatz zu Schwangeren mit präexistentem T1DM besitzen Schwangere mit T2DM und GDM häufig noch eine Insulinrestfunktion der Bauchspeicheldrüse, und brauchen unter Umständen kaum eine Behandlung während der Geburt, wohingegen der Blutzucker bei Schwangeren mit T1DM streng überwacht werden muss.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einheitliche Protokolle zur Blutzuckerkontrolle unter der Geburt zu erstellen, die möglicherweise auf der Geburtsklinik des Universitätsklinikums LKH Graz verwendet werden können.

Dabei wird ausschließlich auf die Erkrankung des Diabetes mellitus Rücksicht genommen, Komplikationen unter der Geburt und deren Auswirkungen auf den Glukose- und Insulinbedarf der Mutter werden zwar kurz angesprochen, in das intrapartale BZM-Protokoll jedoch nicht einbezogen.

3 Material und Methoden

3.1 Literatursuche

Die Literaturrecherche wurde zwischen September 2018 und Dezember 2018 durchgeführt. Es wurde englisch- und deutschsprachige Literatur verwendet.

Der Fokus bei der Suche war: Intrapartales und postpartales Blutzuckermanagement bei vorbestehendem Diabetes und Gestationsdiabetes.

3.2 Suchstrategie

Für die Literaturrecherche wurde zuerst nach deutschsprachigen Leitlinien zum Thema „Diabetes und Schwangerschaft“ und „Gestationsdiabetes“ von folgenden Fachgesellschaften gesucht:

- ÖDG (Österreichische Diabetes Gesellschaft)
- ÖGGG (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)
- DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft)
- DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtsmedizin)

sowie

- AMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

Im zweiten Schritt erfolgte die Suche nach englischen Leitlinien zum Thema „diabetes in pregnancy“ und/oder „gestational diabetes“ auf folgenden Fachgesellschaften und Institutionen gesucht:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence)
- ADA (American Diabetes Association)
- Endo (Endocrine Society)
- EASD (European Association for the Study of Diabetes)
- IDF (International Diabetes Federation)
- IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups)

- FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
- WHO (World Health Organization)

Im 3. Schritt erfolgte die Suche nach englischsprachigen Leitlinien im Internet via Google: „diabetes and pregnancy and guidelines and/or canada or australia“ sowie im UpToDate: „diabetes and pregnancy“.

Im 4. Schritt wurden in den wissenschaftlichen Datenbanken Pubmed und ISI Web of Knowledge gesucht. Die Suchbegriffe und Schlagwörter beinhalteten: „diabetes“, „gestational diabetes“, „hypoglycemia“, „hyperglycemia“, „pregnancy outcome“, „labour, delivery“, „pregnancy“. Hier wurden ergänzende Artikel bzw. updates zu publizierten Leitlinien in Bezug auf das intra- und postpartale Blutzuckermanagement ausgewählt.

Einschlusskriterien waren alle Artikel und Leitlinien, die sich direkt auf das Blutzuckermanagement während und nach der Geburt bei Frauen mit vorbestehendem Diabetes oder Gestationsdiabetes bezogen.

Ausschlusskriterien waren Artikel und Leitlinien wo keine Angaben zum intrapartalen und postpartalem Blutzuckermanagement vorhanden waren, welche nicht in englischer oder deutscher Sprache waren.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Suchergebnisse der deutschen Leitlinien

In Österreich hat die ÖDG folgende 2 Praxisleitlinien veröffentlicht:

- Gestationsdiabetes (GDM) Kautzky – Willer et al 2016(3)
- Graviddität bei vorbestehendem Diabetes (*AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG*) Kautzky – Willer et al 2016(50). Diese verweist für Vertiefung auf die DDG Leitlinie.

Die DDG hat folgende 2 evidenzbasierte Leitlinien publiziert:

- S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2018,(4) welche von der DGGG unterstützt wird, am AMF gelistet ist und auf die sich auch die ÖGGG beruft.
- S3-Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft. Kleinwechter et al 2014(31)

In weiterer Folge wird für das intra- und postpartale BZ-Management die beiden DDG-Leitlinien herangezogen.

4.2 Suchergebnisse der englischen Leitlinien

Publizierte Leitlinien von WHO(51), IDF(52), IADPSG(5) und FIGO(53) sind sehr allgemein gehalten, beziehen sich auf Gestationsdiabetes und enthalten keine Angaben zum intra- und postpartalen BZ-Management. Die EASD hat eine Studiengruppe „Diabetes Pregnancy Study Group“ (DPSG), welche jedoch keine eigenen Empfehlungen herausgibt.

In England hat NICE eine umfassende Leitlinien zu Diabetes in pregnancy – Management from preconception to the postnatal period 2015(34), auf welche sich auch das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) beruft. Von JBDS – IP (Joint British Diabetes Societies for inpatient care) ist 2017 eine Leitlinie zu „Management of glycaemic control in pregnant women with diabetes on obstetric wards and delivery units“(54) veröffentlicht. Vom NHS Foundation Trust Royal Berkshire ist weiters eine „Diabetes in pregnancy guideline“(55) erhältlich.

In den USA gibt es von der ADA publiziert, „Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018“(26) sowie von der

ENDO: Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, Blumer et al 2013(56).

Die kanadische Diabetesgesellschaft hat 2018 eine Clinical Practice Guideline publiziert zu „Diabetes and Pregnancy“(57).

Die australische Diabetes in Pregnancy Society hat ein „consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy“ bereits 2005 publiziert(58).

Die Suche im UpToDate zeigte eine Zusammenfassung zu „Pregestational and gestational diabetes: intrapartum and postpartum glycem control“(48).

4.3 Empfehlungen der deutschsprachigen Leitlinien für BZ-Managements um die Geburt

4.3.1 GDM

Frauen mit GDM sind Risikoschwangere und haben ein erhöhtes Risiko für LGA-Babys, Schulterdystokien, Präeklampsien und damit verbunden eine erhöhte Sectiorate. Es liegen keine randomisierten Studien vor, wie häufig die Frauen mit GDM überwacht werden müssen. Die fetale Überwachung hängt zusätzlich von weiteren Risikofaktoren (zB arterieller Hypertonus, Übergewicht) sowie von der diabetischen Stoffwechselkontrolle der Mutter ab.

Empfehlungen der DDG(4,20,31) lauten,

- ❖ Die Durchführung einer Biometrie in 3-wöchigen Abständen, bei auffälligem Wachstumsverhalten (LGA, IUGR, Polyhydramnion) in entsprechend kürzerem Intervall. Dabei ist vor allem der Abdomenumfang ein wichtiger Parameter zur Erfassung eines im Rahmen des GDM/Diabetes übermäßigen Wachstums.
- ❖ Die Entbindung soll an diabetologisch erfahrenen Kliniken mit angeschlossener Neonatologie erfolgen.
- ❖ Einleitungen < 39 + 0 SSW sollen vermieden werden, es sei denn das ultrasonografisch gemessene fetale Schätzwicht liegt über der 95. Perzentile. In letzterem Fall müssen Vorteile und Risiken einer Einleitung ab 37 + 0 abgewogen werden. Eine Einleitung mit 39 + 0 SSW bis 39 + 6 SSW ist nicht mit einer Verringerung der neonatalen Morbidität verbunden, diejenige mit 40 + 0 SSW bei insulinpflichtigem GDM jedoch schon.

- ❖ Aufgrund schlechter BZ-Einstellung der Mutter, sollte eine vorzeitige Einleitung (vor 38 + 0 SSW) wegen der mit Frühgeburtlichkeit assoziierten Morbidität nicht angestrebt werden, sondern eine pränatale Verbesserung der BZW.
- ❖ Sectioempfehlung bei Schätzwert von 4500 g, ein GDM allein ist keine Kontraindikation für eine vaginale Geburt.
- ❖ Bei Einleitung sollen kurzwirksame Insuline eingesetzt werden zur besseren Steuerbarkeit.
- ❖ BZ-Zielwerte unter der Geburt: 80 – 140 mg/dl.
- ❖ Postpartal: 30 – 65 % der Frauen mit GDM entwickeln innerhalb von 10 Jahren einen T2DM, daher sollen sie sich 6 – 12 Wochen nach der Geburt einem 75g-oGTT unterziehen.
- ❖ Stillen: 4 – 6 Monate werden empfohlen. Stillen hat positive Effekte auf den mütterlichen Stoffwechsel mit Verbesserung der Insulinsensitivität und Fettstoffwechselfparameter. Das Risiko für T2DM und metabolischen Syndrom kann reduziert werden, unabhängig vom mütterlichen BMI, Bewegung und Ernährung.

Die ÖDG Leitlinien zum GDM berufen sich einerseits auf die DDG, ergänzend bzw. divergierend geben sie folgende Empfehlungen:

- ❖ 1 – 3 wöchentliche klinische Kontrollen.
- ❖ Festlegung des idealen Geburtstermins und Geburtsmodus (dies ohne weitere Angaben zur Entscheidungsfindung).
- ❖ BZ-Zielwerte unter Geburt: 80 – 130 mg/dl, um neonatale Hypoglykämien und Anpassungsstörungen zu vermindern.
- ❖ In der GDM-Leitlinie ist ein BZ-Management bei Risikoneugeborenen enthalten (siehe Abbildung 4).
- ❖ Postpartale Betreuung der Mutter: nach der Geburt BZ-Kontrollen, bei NBZ < 100 mg/dl bzw. unabhängig von Mahlzeiteinnahme < 200 mg/dl, keine weitere Diättherapie oder BZ-Selbstmessung.

4.3.2 Präexistenter Diabetes:

Die DDG sowie auch die ÖDG fassen dabei T1DM sowie T2DM in den jeweiligen Leitlinien zusammen, wobei jedoch zum Teil spezifisch auf T1DM oder T2DM eingegangen wird.

Bei beiden präexistenten Diabetesformen handelt es sich um Hochrisiko – Schwangerschaften, die eine gemeinsame interdisziplinäre Betreuung brauchen (spezialisierte Diabetologinnen und Diabetologen, Geburtsmedizinerinnen und -mediziner, Neonatologinnen und Neonatologen, Hebammen, Augenärztinnen und -ärzte, bzw. auch Nephrologinnen und Nephrologen, je nach vorliegenden diabetischen Spätkomplikationen). Auch bei diesen Frauen gibt es keine RCTs, wie häufig sie überwacht werden müssen.

Empfehlungen der DDG lauten:

- ❖ Die Abstände der Kontrollen sollen in jedem Fall dem individuellen fetalen und maternalen Risiko angepasst werden. Bei guter Stoffwechsellage soll eine CTG-Kontrolle ab 32 Schwangerschaftswochen erfolgen. Bei Verdacht auf eine fetale Beeinträchtigung soll eine CTG-Überwachung ab der Lebensfähigkeit des Fetus gemacht werden. Bei Verdacht auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion oder im Rahmen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung soll eine Dopplersonografie der maternofetoplazentaren Gefäße durchgeführt werden.
- ❖ Bei drohender Frühgeburt vor der 34. SSW soll eine fetale Lungenreifeinduktion durchgeführt werden, dabei soll der vorübergehend erhöhte mütterliche Insulinbedarf mitbedacht und eine BZ-Entgleisung möglichst, durch vorausplanende Insulindosisanpassung, vermieden werden. Hier wird eine ältere Publikation angeführt, wo nach Glucocorticosteroidgabe der Insulinbedarf ab der 5. – 6. Stunde für ca 4 – 5 Tage um 20 – 40 % ansteigt.(59)
- ❖ Wahl der Entbindungsklinik: Patientinnen mit Diabetes sollen frühzeitig in einer Geburtsklinik mit Neonatologie vorstellig werden.
- ❖ Einleitung und Sectioindikationen: „Bei Gefährdung des Kindes ist eher die vorzeitige Entbindung anzustreben“, wobei dieselben Indikationen zur Geburtseinleitung wie die von stoffwechselgesunden Frauen gelten. Übertragungen sollen jedoch vermieden werden. Ein frühzeitiges Einleiten

erhöhe die Sectiorate ohne den Vorteil einer Verringerung von neonatalen Risiken. Von einer Routine-Früheinleitung wird also abgeraten.

- ❖ Auch eine Sectio sei keine Geburtsmethode der Wahl bei Diabetes mellitus. Auch hier gelten dieselben Risiken wie bei gesunden Frauen als Indikation: eine Schulterdystokie bei erhöhtem Geburtsschätzwert von > 4500 g bzw. > 4250 g bei kleinen Frauen und ausgeprägter Kopf-Abdomen-Differenz sowie bei auffälligem CTG und Geburtsstillstand. Letzteres ist durch mögliche Hypoglykämien der Mütter mit Diabetes mellitus häufiger als bei gesunden Frauen.
- ❖ Bei Retinopathie mit Lasertherapie kurz vor der Geburt soll eine Vakuumextraktion erwogen werden; dies ist keine zwingende Indikation für eine Sectio.
- ❖ Blutglukosezielwerte unter der Geburt und während einer Einleitung: 70 – 110 mg/dl liegen. Probleme der maternalen Hyperglykämien und Hypoglykämien wurden unter Kapitel 2.9 erörtert.
- ❖ Einleitung: am Morgen sollen bei MDI 50 % des Basalinsulins gespritzt werden, kurzfristige Blutzuckerkontrollen sind mit kurzwirksamem Insulin zu korrigieren. Bei Insulinpumpentherapie soll die Basalrate bis zum Beginn der Wehentätigkeit belassen und ab dem Auftreten regelmäßiger Wehen auf 50 % reduziert werden.
- ❖ Geplante Sectio: am Vorabend wird die gewohnte Menge an Basalinsulin für die Nacht gespritzt, eventuell bei tendenziell niedrigen NBZ auf 75 % reduziert. Insulinpumpen können am Oberarm befestigt werden und ab Beginn der Sectio mit auf 50 % reduzierter Basalrate weiterlaufen.
- ❖ BZ-Kontrollen unter Geburt: 1 – 2 stündlich, mit entsprechenden Maßnahmen.
- ❖ Blutglukosekorrektur unter der Geburt: verschiedene Schemata können angewandt werden, entweder kurzwirksames Insulin subkutan, oder intravenös über Insulinperfusor, oder subkutan als Zusatzraten über die Insulinpumpe, jeweils in Kombination mit Nahrungsaufnahme oder einer Infusion mit Glukose 5 % (100 – 150 ml/h via Volumenzähler, angepasst an den aktuellen Blutglukosewert). Die Basalrate der Insulinpumpe wird auf 50 % der vorangegangenen Dosierung reduziert. „Es sollte ein klinikinterner, verbindlicher Standard als Orientierung für das Personal existieren (ein

schriftlich festgelegtes und interdisziplinär autorisiertes Behandlungsschema“.(31)

- ❖ Postpartal: Starker Abfall des Insulinbedarfs nach Geburt der Plazenta. „Um jedoch eine Katabolie und Ketoazidose zu vermeiden, wird die Insulingabe niedrigdosiert fortgesetzt, angepasst an die aktuellen Blutglukosewerte (Richtdosis bei CSII: ca. 0,2 – 0,4 E/Std.) in Kombination mit kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten oder einer kontinuierlichen Glukoseinfusion“.(31) Die Gabe von langwirksamen Insulinen soll in den ersten 24h zurückhaltend erfolgen, bei erhöhtem maternalen Hypoglykämierisiko. Da der Insulinbedarf, im Vergleich zu präkonzeptionell, in den ersten drei Tagen nach der Geburt um ca. 20 % vermindert ist, soll der BZ alle 4 – 6 Stunden kontrolliert werden, um Trends der Blutzuckerentwicklung zu erfassen.
- ❖ Ebenso kann der Insulinbedarf auch während des Stillens vermindert sein, auch hier sind dementsprechende Vorkehrungen zu treffen (z.B. bereitgestelltes Essen im Falle einer Hypoglykämie).
- ❖ Bei stillenden Frauen mit Typ-2-Diabetes, sollen orale Antidiabetika vermieden werden.

Die ÖDG Leitlinien für präexistenten Diabetes verweisen auf die DDG Leitlinien.

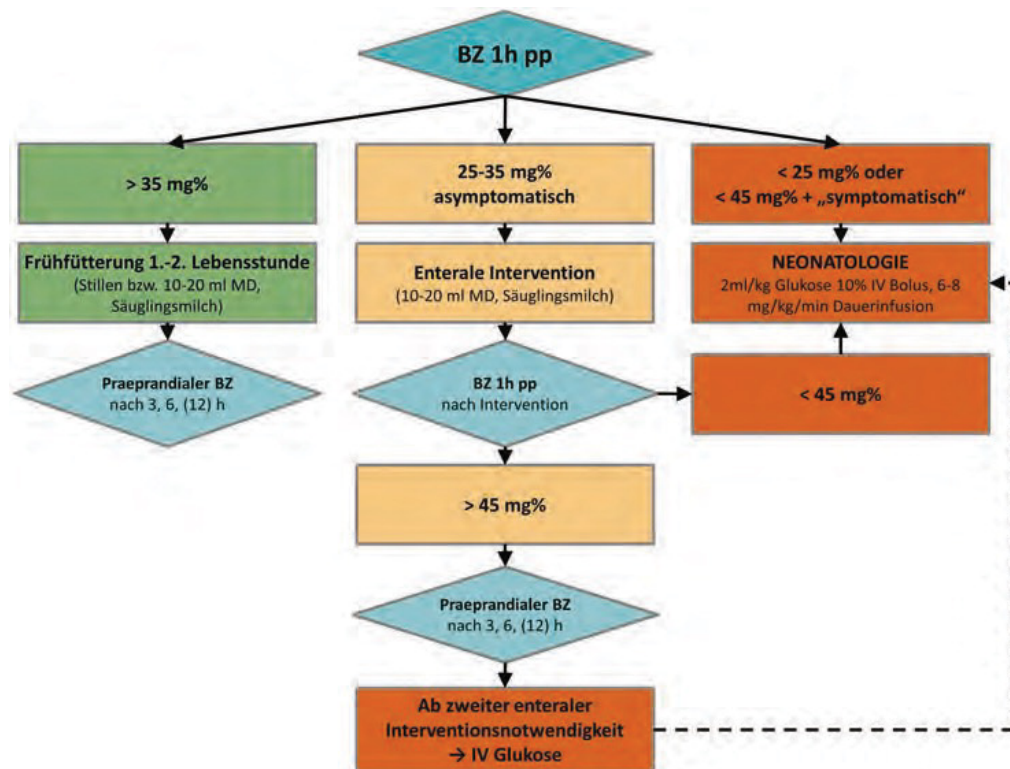


Abbildung 4: Flussdiagramm: Blutzuckermanagement bei Risikoneugeborenen (3)

4.4 Empfehlungen der englischsprachigen Leitlinien für BZ-Management um die Geburt

In diesem Kapitel wird länderweise auf die jeweiligen Leitlinien eingegangen.

4.4.1 Leitlinien Großbritannien: NICE 2015 und JBDS – IP 2017

In den NICE Leitlinien(34) sowie jenen vom JPBDS for inpatient care(54) werden GDM und die präexistenten Diabetesformen gemeinsam abgehandelt. Die NICE Leitlinien enthalten die Empfehlung Metformin bei GDM in der Schwangerschaft sowie auch in der Stillzeit als Therapieoption. Auch der Einsatz von Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) kann als Option in Betracht gezogen werden, wenn Metformin nicht vertragen wird oder eine Insulintherapie abgelehnt wird.

In Großbritannien ist die Wahrscheinlichkeit für eine Geburtseinleitung bzw. Sectio bei Müttern mit Diabetes Mellitus (T1DM, T2DM, GDM) im Vergleich zu der bei gesunden Frauen höher, da die Leitlinien zum Geburtszeitpunkt folgende Angaben enthalten:

- ❖ Einleitung oder Sectio, wenn indiziert, bei T1DM- und T2DM-Schwangeren zwischen der 37 + 0 und 38 + 6 SSW („offer“ and „advise“), ansonsten Spontangeburt abwarten und
- ❖ Geburtseinleitung vor der 37 + 0 SSW erwägen bei metabolischen oder fetalen Komplikationen in schwangeren Frauen mit T1DM und T2DM.
- ❖ GDM-Patientinnen sollen auch bei Nichtvorhandensein von maternalen und/oder fetalen Komplikationen nicht länger als 40 + 6 SSW zuwarten und spätestens dann eine Einleitung oder Sectio erhalten.

Die Leitlinien betonen, dass Schwangerschaften von Müttern mit Diabetes mellitus aller Formen ein erhöhtes Risiko für Totgeburten haben, weshalb eine frühzeitig einzuleitende Geburt angestrebt werden soll, um diese Risiken zu verhindern. Der Zeitpunkt der Geburt soll mit der Mutter idealerweise im letzten Trimester besprochen und geplant werden. Bei ultraschalldiagnostizierter Makrosomie des Fetus soll die Mutter auf Risiken und Vorteile einer Vaginalgeburt, eingeleiteten Geburt bzw. Sectio-Geburt hingewiesen werden. Festgehalten wird auch, dass ein Diabetes per se keine Kontraindikation für eine Vaginalgeburt nach einer stattgefundenen Sectio-Geburt darstellt.

Weitere Angaben zum intrapartalen BZ-Management sind im Folgenden gelistet:

- ❖ Am Tag vor Einleitung sollen BZ-Kontrollen und medikamentöse Diabetestherapie wie gewohnt durchgeführt werden.
- ❖ BZW < 4,0 mmol/l (72 mg/dl) sind mittels kleiner Mahlzeiten/Getränke oder, wenn dies nicht möglich ist, mit 5%iger Glukoselösung zu behandeln.
- ❖ Mit Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit ist kurzwirksames Insulin abzusetzen und mit i.v. Insulininfusionen zu starten.
- ❖ Die Blutzuckerzielwerte der kapillären Plasmaglukose unter Geburt sollen zwischen 4 – 7 mmol/l liegen (72 – 126 mg/dl) und stündlich kontrolliert werden.
- ❖ Bei T2DM und GDM: Intravenöse Insulininfusionen sollen bei zwei BZ-Kontrollen > 7 mmol/L (> 126 mg/dl) innerhalb einer Stunde gestartet werden: Humaninsulin (bei uns zB Actrapid®) in 49,5 ml 0,9%iger Kochsalzlösung nach untenstehender Tabelle 5.

- ❖ Bei geplantem Kaiserschnitt am Morgen, Start der intravenösen Insulininfusion um 6 Uhr bzw. bei instabilen BZW in der Nacht bereits früher.
- ❖ Langwirksames Basalinsulin ist am Vorabend zu spritzen, kurzwirksames Bolusinsulin ist mit Beginn der intravenösen Insulininfusion abzusetzen.
- ❖ Während einer Sectio – Geburt soll der BZ der Mutter alle 30 Minuten kontrolliert werden, vom Beginn der Anästhesie bis zur vollständigen Bewusstheit der Frau nach der Geburt.
- ❖ Zur Vermeidung einer Hypoglykämie, Hyponatriämie oder Hypokaliämie wird folgende Infusionstherapie zur i.v. Insulininfusion empfohlen: 0.9 % NaCl mit 5%iger Glukose und 0.15 % KCl (20 mmol/L) oder 0.3 % KCl (40 mmol/L)

Für Frauen mit Insulinpumpentherapie (+/- Sensorunterstützung) werden folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- ❖ Falls die Frau bzw. ihr Partner nicht im Stande sind ihre Insulinpumpentherapie angemessen anzupassen oder falls der BZ instabil wird, z.B. bei BZ > 7.0 mmol/l (> 126 mg/dl) oder erhöhten Ketonen im Urin oder im Serum (> 1.5 mmol/l), ist mit einer intravenösen Insulininfusion zu beginnen und die Pumpe abzuschalten.
- ❖ Frauen mit einer CGM sollen darauf aufmerksam gemacht werden, dass kapilläre Blutzuckertests während Wehentätigkeit und Geburt genauer sind.
- ❖ Im Falle eines Kaiserschnitts: Frauen mit stabilen BZW können ihre Insulinpumpentherapie beibehalten. Falls sie diese unter der Geburt nicht richtig einstellen kann ist wie oben mit intravenösen Insulininfusionen zu beginnen.
- ❖ Insulineinstellungen (Basalrate und Bolusinsulin) sollen auf der Pumpe gespeichert sein, sodass diese postpartal sofort verwendet werden kann.

	Dosier-Algorithmus		
Algorithmus	1	2	3
	Die meisten Frauen	Frauen, die mit Algor. 1 nicht eingestellt werden	Frauen, die mit Algor. 2 nicht eingestellt werden

		können oder > 80 IE/Tag an Insulin brauchen	können
BZ-Werte (mmol/L) mg/dl	Infusionsrate (IE/h = ml/h)		
(< 4) < 72	Insulininfusion STOP für 20 min. Hypoglykämie nach Leitlinie behandeln und BZW nach 10 min. erneut kontrollieren		
(4.0 – 5.5) 72 – 99	0.2	0.5	1.0
(5.6 – 7.0) 100 – 126	0.5	1.0	2.0
(7.1 – 8.5) 127 – 153	1.0	1.5	3.0
(8.6 – 11.0) 154 – 198	1.5	2.0	4.0
(11.1 – 14.0) 190 – 252	2.0	2.5	5.0
(14.1 – 17.0) 253 – 306	2.5	3.0	6.0
(17.1 – 20.0) 307 – 360	3.0	4.0	7.0
(> 20.1) > 361	4.0	6.0	8.0

Tab. 5: intravenöse Insulininfusionsdosen unter der Geburt⁽⁵⁴⁾

Postpartales Management:

Frauen mit GDM:

- ❖ Insulininfusionen sollen direkt nach der Plazentageburt gestoppt werden.
- ❖ BZW sollen bis zur ersten Mahlzeit alle 4 Stunden, und dann vor den Mahlzeiten und eine Stunde nach den Mahlzeiten kontrolliert werden, insgesamt in den ersten 24 Stunden nach der Geburt, um einen präexistenten Diabetes mellitus ausschließen zu können.

Frauen mit präexistendem Diabetes mellitus (T1DM und T2DM):

- ❖ Insulininfusionen sollen direkt nach der Plazentageburt auf 50 % reduziert werden, bis eine Stunde nach der nächsten Mahlzeit. Danach muss der Insulinbedarf erneut evaluiert und die Insulindosis empfohlener Weise auf 75 % (oder noch geringer) der Insulindosen vor der Schwangerschaft erhöht werden. Ansonsten sollen die Frauen mit ihrer gewohnten Diabetestherapie vor der Schwangerschaft weitertherapiert werden.
- ❖ BZW sollen weiterhin stündlich kontrolliert werden. CGM soll für eine Stunde weiterbestehen.
- ❖ BZ-Zielwerte vor einer Mahlzeit bzw. vor dem Schlafengehen liegen bei 6 – 10 mmol/l (180 mg/dl), um Hypoglykämien zu vermeiden.
- ❖ Frauen sollen auf die erhöhte Gefahr einer Hypoglykämie im postnatalen Stadium (u.a. auch durch Stillen) hingewiesen werden, um auf Hypoglykämien während und nach dem Stillen gefasst und geeignet vorbereitet zu sein.

Bei Frauen, die vor der Geburt mit OADs behandelt wurden und während der Geburt eine intravenöse Insulintherapie erhielten:

- ❖ Insulininfusionen sollen direkt nach der Plazentageburt gestoppt werden.
- ❖ BZ-Kontrollen alle 4 Stunden bis zur ersten Mahlzeit fortsetzen und dann jeweils vor den Mahlzeiten weiter.
- ❖ BZ-Zielwerte vor einer Mahlzeit bzw. vor dem Schlafengehen sollen bei 6 – 10 mmol/l (180 mg/dl) liegen, um Hypoglykämien zu vermeiden.
- ❖ Die Frauen sind nach der Geburt wieder mit OADs einzustellen.
- ❖ Metformin und Glibenclamide sind mit dem Stillen vereinbar.

Frauen unter Insulinpumpentherapie:

- ❖ Bei Umstieg auf die intravenöse Insulintherapie unter der Geburt soll die Pumpe eine Stunde vor Umstieg bereits wieder aktiviert werden und mit den i.v. Insulininfusionen erst dann aufgehört werden, wenn die Frau sich fähig dazu fühlt, ihre Pumpe wieder selbstständig zu bedienen.
- ❖ Falls kein individueller Plan für ihre postnatale Therapie besteht, soll sie ihre Pumpe folgendermaßen einstellen:
 - Basalraten erniedrigen auf 0.5 IE/h

- das Insulin-Kohlenhydrat-Verhältnis soll auf 2:15 g KH umgestellt werden
- die Insulinsensitivität soll erhöht werden auf 4 mmol/l
- BZ-Zielwerte liegen nun bei 6 – 10 mmol/l (108 – 180 mg/dl)

Meist wird für die erste leichte Mahlzeit postnatal kein Insulin benötigt. Die Betonung liegt auf der Vermeidung von Hypoglykämien. Die Patientin soll einem spezialisierten Diabetes-Pumpentherapie-Team vorgestellt werden.

Allgemeine postnatale Maßnahmen

- ❖ Besprechung bez. Kontrazeption und weiteren geplanten SS
- ❖ Lifestyle Modifikation
- ❖ Termin in 6 – 13 Wochen zu einer Nüchtern-BZ-Testung (alternativ auch HbA1c nach 13 Wochen)
- ❖ Maßnahmen der weiteren Diabetestherapie
- ❖ Für T1DM-Patientinnen: Screening (TSH-Messung) für Postpartum-Thyreoiditis nach 3 – 6 Monaten

Ergänzend ist noch anzuführen, dass die Leitlinie vom JBDS – IP konkrete Angaben zur Insulindosierung bei Lungenreife enthält, sowie Therapie einer diabetischen Ketoazidose mit Protokollen zur Verschreibung und Dokumentation im Anhang.

4.4.2 Leitlinien USA: ADA 2018 und EndoSociety 2013

Die ADA veröffentlicht jährlich die sogenannten „Standards of Medical Care in Diabetes“(60), wobei die Empfehlungen für die Schwangerschaft mit Diabetes keine Angaben zum intrapartalen BZ-Management enthalten. Auch die Endocrine Society hat 2013 eine Praxisleitlinie(56) veröffentlicht, welche wenig konkrete Empfehlungen um die Geburt enthält. Diese sind im Folgenden angeführt:

- ❖ Blutzuckerziele unter der Geburt: 72 – 126 mg/dl (4.0 – 7.0 mmol/l).
- ❖ Frauen mit präexistentem Diabetes oder GDM sollen zum Stillen ermutigt werden.
- ❖ Postpartal sollen eine psychosoziale Bewertung der Frau und eine Hilfe zur Selbsthilfe erfolgen.

GDM:

- ❖ Die BZW sollen 24 – 72 Stunden postpartal auf weiterbestehender Hyperglykämie kontrolliert werden.
- ❖ Sie sollen 4 – 12 Wochen postpartum mit einem 2-stündigen 75g-oGTT auf einen persistierenden oder Prädiabetes getestet werden. Bei negativem Testergebnis soll dieser jedoch regelmäßig wiederholt werden, besonders jedoch vor einer erneuten SS.
- ❖ Frauen mit GDM sollen eine Lifestyle-Beratung bekommen, um ihr T2DM-Risiko zu minimieren und um weitere Schwangerschaften zu planen.
- ❖ Frauen mit GDM können ihre OAD-Medikation (sofern Metformin oder Glyburide – in Österreich nicht mehr erhältlich) während des Stillens beibehalten.

Präexistierender T1DM und T2DM

- ❖ Die Insulinsensitivität steigt mit Geburt der Plazenta und kehrt innerhalb der folgenden 1 – 2 Wochen zu ihrem Vorschwangerschafts-Ausgangspunkt zurück. Besonders Frauen mit Insulintherapie sollen bezüglich Hypoglykämievermeidung beim Stillen und unregelmäßigen Schlaf- und Nahrungsverhalten beraten werden.
- ❖ **Frauen mit einem T1DM** sollen 3 – 6 Wochen postpartal auf eine Postpartum-Thyreoiditis gescreent werden.

4.4.3 Leitlinie Kanada: 2018

Die „Canadian Diabetes Association“ hat 2018 eine umfangreiche klinische Praxisleitlinie „Diabetes and Pregnancy“ veröffentlicht(57), welche auf GDM sowie auch auf präexistente Diabetesformen T1DM, T2DM sowie auch MODY-DM eingeht.

Das Ziel des fetalen Monitorings und einer geplanten Geburt in Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes ist die Reduktion von IUFT, dabei hängt die Häufigkeit der Kontrollen und der Entbindungszeitpunkt von weiteren Risikofaktoren wie schlechter Stoffwechselkontrolle, vorbestehender diabetische

Retinopathie, LGA, Polyhydramnion, sowie art. Hypertonus, Adipositas, Alter, IUGR oder Totgeburten in der Anamnese ab. Eine individualisierte Vorgehensweise für die fetale Überwachung und Zeitpunkt der Entbindung in Schwangerschaften mit präexistentem Diabetes, GDM mit schlechter Stoffwechselkontrolle sowie beim Vorliegen weiterer Begleiterkrankungen mit Beginn 34. bis 36. SSW bzw. bei Hochrisikokonstellationen auch noch früher, wird empfohlen. Bei der Entscheidung zur Entbindung vor der 40. SSW soll eine Risiko- (neonatale Komplikationen) Nutzen- (Vermeidung IUFT) Abwägung erfolgen. Dabei wird in der Leitlinie auch auf die Bedeutung von einem plötzlich abnehmenden Insulinbedarf im letzten Trimenon, als mögliches Frühzeichen einer Plazentainsuffizienz und möglichem IUFT, eingegangen.

Die kanadische Leitlinie empfiehlt für Schwangerschaften mit T1DM und T2DM folgendes:

- ❖ Kontrolle des fetalen Wohlbefindens erstmals zw. 30 – 32. SSW und wöchentlich ab der 34 – 36. SSW bis zur Geburt, bei weiteren Risikofaktoren früher.
- ❖ Eine Einleitung zwischen der 38 – 39. SSW erwägen, um das Risiko einer Totgeburt zu senken, bei anderen fetalen oder maternalen Indikationen (z.B. einer schlechten BZ-Einstellung) sogar früher.
- ❖ Der BZ soll unter der Geburt engmaschig kontrolliert zwischen 4,0 – 7,0 mmol/l (72 – 126 mg/dl) liegen, um das Risiko einer neonatalen Hypoglykämie zu senken.
- ❖ Eine CSII-Therapie mittels Insulinpumpe kann während der Geburt fortgesetzt werden, sofern die Gebärende oder Begleitperson den Umgang mit der Pumpe sicher und selbstständig beherrschen und sie die Fortsetzung dieser Therapie ausdrücklich wünschen.

Ziel der BZ-Kontrolle unter der Geburt ist es, maternale Hypo- und signifikante Hyperglykämien zu vermeiden, um weiters die Gefahr einer neonatalen Hypoglykämie zu reduzieren. Die kanadische Leitlinie empfiehlt bei T2DM und GDM ein abwartendes Verhalten bei BZW > 7,0 mmol/l (> 126 mg/dl) mit bereitgestellten intravenösen Insulininfusionen oder CSII-Pumpentherapiemöglichkeit. In einer retrospektiven Studie⁽⁴³⁾ kam heraus,

dass die Glukose-Kontrolle bei T1DM-Frauen mit CSII während der SS, die unter der Geburt bei der CSII-Therapie blieben, besser war gegenüber jenen Frauen, die unter der Geburt auf intravenöses Insulin umgestiegen waren, weshalb Kanada die kontinuierliche CSII-Therapie unter der Geburt als beste Methode zur Vermeidung von Hypoglykämien empfiehlt. Weiters sieht auch die kanadische Leitlinie die Erstellung von festgelegten Protokollen jedes Gebärzentrums bezüglich BZ-Zielwerte, BZ-Kontrolle, Insulintherapien und intravenöser Glukose vor. Diese, vom jeweiligen pflegerischen und medizinischen (auch anästhetischem) Expertinnen- und Expertenteam bereitgestellten Protokolle sollen mit der Patientin besprochen und gemeinsam eine Entscheidung über das individuelle Vorgehen getroffen werden.

Für GDM sieht die kanadische Leitlinie folgendes vor:

- ❖ Frauen mit GDM können eine Einleitung der Wehen zwischen 38 – 40. SSW erhalten, um das Risiko einer Totgeburt sowie einer Spontansectio zu verhindern. Eine Einleitung zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt hängt von der BZ-Einstellung sowie weiteren Risiken, wie oben angeführt, ab.
- ❖ Der Blutzucker soll auch bei Frauen mit GDM unter der Geburt engmaschig kontrolliert werden, mit Blutzuckerzielwerten von ebenfalls 4,0 – 7,0 mmol/l (72 – 126 mg/dl), um das Risiko einer fetalen Hypoglykämie zu senken.

Empfehlungen für die postpartale Phase:

- ❖ Direkt nach der Geburt sollen Insulindosen stark reduziert und auf aktuelle BZW angepasst werden, bis eine gute BZ-Einstellung erreicht wird.
- ❖ **Frauen mit präexistentem DM** brauchen ein häufiges BZ-Monitoring in den ersten postpartalen Tagen, um Hypoglykämien zu erkennen bzw. zu verhindern.
- ❖ Um das Risiko einer neonatalen Hypoglykämie zu vermindern, soll die Mutter ihr Kind möglichst direkt nach der Geburt zum Stillen anlegen.
- ❖ Stillen senkt die Übergewichtsrate des Kindes, und ein Kind, das mindestens 4 Monate lang gestillt wurde, hat ein vermindertes Risiko einen DM zu entwickeln.

Frauen mit GDM

- ❖ Sie senken durch das Stillen ihr Risiko für T2DM sowie für arterielle Hypertonie.
- ❖ Wenn notwendig, sollen sie weitere Therapien mit OADs bzw. Ernährungs- und Bewegungsberatungen erhalten, um das Risiko eines Re-GDM in nachfolgenden Schwangerschaften sowie ihr Risiko für T2DM zu senken. Metformin und/oder Glyburid (=Glibenclamid) werden auch während dem Stillen angewendet. Für andere orale Antidiabetika gibt es keine gesicherten Daten.
- ❖ Frauen mit GDM sollen sich zw. 6 Wochen und 6 Monaten nach der Geburt einem 75g-oGTT unterziehen, um einen eventuellen Prädiabetes bzw. manifesten Diabetes zu erkennen.

4.4.4 Leitlinie Australien: 2005

Ein „Position Statement“ der Australischen Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) publiziert 2005(58), empfiehlt für das intrapartale Management von Frauen mit Diabetes die Erstellung eines Insulintherapieplanes für Geburt und postpartal im Vorfeld. Dieser Therapieplan soll dokumentiert sein, an alle beteiligten Disziplinen (Ärztinnen und Ärzte, Hebammen, Pflegepersonen) kommuniziert und mit der Patientin abgestimmt sein.

Frauen mit präexistentem DM:

- ❖ Eine spontane Geburt zum Termin bei Frauen ohne zusätzliche Risikofaktoren (fetale Makrosomie, Polyhydramnion, schlechte metabolische Einstellung, Präeklampsie, IUGF) kann angestrebt werden.
- ❖ Frauen mit T1DM benötigen eventuell eine Insulin-Glukose-Infusion aufgrund einer verlängerten Fastenperiode.

Für Frauen mit präexistenten DM als auch mit GDM gilt:

- ❖ Im Falle eines geschätzten Geburtsgewichts von > 4250 g bzw. > 4500 g ist, bedingt durch das erhöhte Risiko einer Schulterdystokie, eine geplante Sectio in Betracht zu ziehen.
- ❖ Indikationen einer Einleitung bzw. assistierten Geburt sind entweder gynäkologische oder fetale Ursachen. Eine Anbindung an eine spezialisierte neonatale Intensivstation ist von Vorteil und besonders dann nötig, wenn es vor der 36. SSW zur Geburt kommt.
- ❖ Frauen sollen mit ihrer bisherigen Diät, Insulin- und BZ-Monitoring fortfahren bis zum Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit.
- ❖ Während regelmäßiger Wehentätigkeit sollen die BZW alle 1 – 2 Stunden kontrolliert und innerhalb eines Rahmens von 4 – 7 mmol/l (72 – 126 mg/dl) gehalten werden.
- ❖ Die Protokolle für das Management von Diabetes unter der Geburt variieren stark. Es gibt keine Beweise für das „beste“ unter ihnen. Daher gelten jeweils ortsübliche Protokolle.
- ❖ Mögliche Optionen für Blutzuckerkorrekturen sind:
 - „Routine-Insulininfusionen“ (normalerweise zusammen mit Glukose)
 - Insulin-Glukose-Infusionen nur bei BZ < 4 mmol/l (< 72 mg/dl) oder > 7 mmol/l (> 126 mg/dl)
 - subkutane Insulininjektionen
 - Beibehaltung der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionen durch eine Insulinpumpe.
- ❖ Manche Frauen benötigen keine Blutzuckerkorrekturen und kommen ohne Insulininfusionen durch die Geburt.
- ❖ Eine geplante Sectio soll als allererstes am Morgen gelistet, und die bisher gegebene Insulindosis von mittellangwirksamem Insulin am Abend zuvor gegeben werden. Langwirksames Insulin soll niedriger dosiert werden, um eine Hypoglykämie in der postpartalen Zeit zu verhindern.
- ❖ Eine Notsectio benötigt eine flexible Therapie für stabile Glukosewerte, um postpartale Hypoglykämien zu verhindern.

Postpartales Management:

T1DM

- ❖ Nach der Geburt sinkt der Insulinbedarf rapide ab. Engmaschige Kontrollen und eine Restabilisierung (der Blutzuckereinstellung) in den ersten postpartalen Wochen sind notwendig. Das wichtigste Ziel der postpartalen Therapie ist die Verhinderung von Hypoglykämien. Ebenso soll die Mutter spezifische Hinweise über nächtliche Hypoglykämien und deren Therapie erhalten. Außerdem soll sie darauf hingewiesen werden, dass Stillen Hypoglykämien verstärken kann.

T2DM und GDM

- ❖ Für die meisten Frauen wird eine Ernährungs- und Bewegungstherapie zu einer guten glykämischen Kontrolle nach der Geburt führen. Falls eine Therapie notwendig ist, wird während des Stillens eine Insulintherapie empfohlen. Laut WHO sind orale Antidiabetika nicht kontraindiziert, auch wenn Metformin hochgradig plazentagängig ist.
- ❖ Ein Screening des Neugeborenen bezüglich neonataler Hypoglykämie wird empfohlen.

4.5 Literaturrecherche weiterer Protokolle für intrapartale BZ-Managements

Aus der Gruppe von Prof. Mathiesen wurden in einem ausführlichem Review⁽³²⁾ folgende Punkte für T1DM-Management unter der Geburt publiziert:

- ❖ Eine Geburtseinleitung wird oft zwischen 38. und 40. SSW durchgeführt, wenn eine Spontangeburt angestrebt wird, um das Risiko von IUFT, Makrosomie und Präeklampsie zu reduzieren.
- ❖ Strenge BZ-Kontrollen unter der Geburt sind notwendig, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Fetus zu gewährleisten.
- ❖ Blutzucker-Zielbereich z.B. 4 – 7 mmol/l (72 – 126 mg/dl) unter Geburt, da Plasmaglukosewerte der Mutter von $> 7 \text{ mmol/l}$ ($> 126 \text{ mg/dl}$) unter Geburt das Risiko einer neonatalen Hypoglykämie erhöhen.
- ❖ Die Wehentätigkeit wirkt sich senkend auf den Glukosespiegel aus und reduziert Insulindosen in T1DM-Schwangeren, jedoch erfordert sie eine erhöhte Glukosekonzentration im Blut, um maternale Hypoglykämie und

Ketose zu verhindern. Mathiesen et al empfiehlt eine intravenöse Insulin-Glukose-Infusion unter der Geburt, wobei sie auf ein Protokoll von Jovanovic et al.(61) verweist bzw. auch andere i.v. Protokolle.

- ❖ Das gleiche Dosierungsschema gilt für Kaiserschnittgeburten mit zusätzlichen Infusionen, wenn die Patientin sich vor dem Kaiserschnitt schon in einer langen Nüchternphase befunden hatte.
- ❖ Sofort nach der Geburt reduziert sich der Insulinbedarf der Mutter aufgrund des abfallenden plazentahormonellen Einflusses auf 60 % der Dosis in der Schwangerschaft.
- ❖ T1DM-Management beim Stillen: Stillen hat viele positive Wirkungen auf Mutter und Neugeborene und sollte daher wärmstens empfohlen werden, auch für Mütter mit T1DM. (Am Zentrum in Kopenhagen ist der Anteil an T1DM-Stillenden gleich dem Anteil an gesunden stillenden Frauen).

Als Teil einer Serie zum Thema „Hospital management of Diabetes“ hat Yeh et al. (62) 2018 Empfehlungen „Inpatient Glycemic Management of the Pregnant Patient“ publiziert. Ziel ist es im Rahmen einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit gemeinsam mit den Patientinnen und mit einem ausführlichen Wissen über aktuelle Therapieprinzipien in der Schwangerschaft eine möglichst normnahe BZ-Einstellung zu erreichen, um für Mutter und Kind ein gutes Outcome zu erreichen. Noch gibt es keine internationale Übereinstimmung über den besten Weg zur Erreichung dieser Ziele. Das Management variiert abhängig von der Diabetesform, vorbestehender Diabetestherapie, lokalen Ressourcen und Schwangerschaftsverlauf. Vorrangige Ziele während der Geburt sind, maternale Hyper- und Hypoglykämie zu minimieren, maximale „fetale Toleranz“ zu erreichen und das Risiko von neonatalen Hypoglykämien (diese korrelieren mit der maternalen BZ-Kontrolle intrapartum) zu minimieren.

Intrapartales Glukosemanagement:

- ❖ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) geben den idealen Blutzuckerzielbereich zwischen 70 und 110 mg/dl während der Wehentätigkeit an. Die Endocrine Society empfiehlt Zielwerte von 72 – 126 mg/dl. Viele weitere Studien haben gezeigt, dass Glukoselevel bis zu 140 mg/dl nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für neonatale Komplikationen in Zusammenhang gebracht werden können.(63,64)

- ❖ Studien zeigen, dass manche Frauen mit Insulinpumpentherapie unter Geburt bessere BZ-Kontrollen haben.(65)
- ❖ Bei T1DM: Vorgeburtliche Basalraten sollen während der Austreibungsphase auf 50 % gesenkt und Bolusdosen nur bei Glukosewerten > 110 mg/dl gespritzt werden;
- ❖ Falls notwendig (Geburtsverlauf, Schmerzmittel, Anästhetika), wird ein Wechsel von subkutanem Insulin (CSII) zu kontinuierlichen intravenösen Insulin-Glukose-Infusionen empfohlen.(65)
- ❖ Bei Blutzuckeranstieg über 80 mg/dl, ist eine Insulininfusion nach untenstehender Tabelle 6 zu starten.
- ❖ Frauen mit T2DM oder nicht-insulinpflichtigem GDM vor der Geburt haben möglicherweise ausreichende Insulineigenproduktion und Glukosespeicher, um eine Euglykämie unter der Geburt ohne Insulin- und Glukoseinfusionen zu ermöglichen. Insulinpflichtige T2DM- und GDM-Schwangere sollen bei Bedarf ebenfalls intravenöses Insulin und/oder intravenöse Glukose erhalten.
- ❖ Frauen mit T1DM benötigen unter der Geburt oft beides, Insulin und Glukose, um eine Ketose zu verhindern. Urinketone sollen kontrolliert, und bei erhöhten Ketonen die Glukoseflüssigkeitsmenge gemeinsam mit der Insulininfusionsmenge erhöht werden.
- ❖ Stündliche BZ-Kontrollen.
- ❖ Auch während Sectio fluktuiert der Insulinbedarf: Frauen mit Basalinsulin sollen 50 – 80 % ihres langwirkenden Insulins in der Nacht vor dem geplanten Kaiserschnitt spritzen. Pumpenträgerinnen sollen am Beginn des Kaiserschnitts ihre Basalrate um 50 % reduzieren. Jene mit Metformin wenden am Tag vor dem Kaiserschnitt dasselbe Dosierschema wie bisher an, setzen aber die Medikation am Tag der Operation ab. Jene mit Glyburid behandelten Frauen sollen entweder ihre Abenddosis auslassen, wenn der Kaiserschnitt für den nächsten Morgen geplant ist, oder eine niedrigere Dosis in der Nacht davor einnehmen.(64,66)
- ❖ Während des Kaiserschnitts sollen Blutzuckerwerte stündlich gemessen werden. Bei Werten < 70 mg/dl ist mit einer Glukoseinfusion zu starten, bei 70 – 110 mg/dl soll nur Flüssigkeit verabreicht und bei > 110 mg/dl eine

Insulin- und eine Glukoseinfusion gestartet werden, um eine euglykämische Stoffwechsellage während der Operation zu gewährleisten.

Humaninsulin (1 IU/ml)			
Insulindosisanpassungen um maternale Blutglukose zw. 80 und 120 mg/dl zu halten			
BZ (mg/dl)	Insulinrate (IE/h)	ml/h	i.v. Gabe
< 80	0	0	D5 ½ NS or D5LR at 125 ml/hand
81 – 100	0.5	0.5	D5 ½ NS or D5LR at 125 ml
101 – 120	1	1	D5 ½ NS or D5LR at 125 ml
121 – 140	1	1	NS or LR at 125 ml/h
141 – 180	1.5	1.5	NS or LR at 125 ml/h
181 – 200	2	2	NS or LR at 125 ml/h
> 200	2.5	2.5	NS or LR at 125 ml/h

Tab. 6: New York Presbyterian Insulin Infusion Protocol during the peripartum period⁽⁶²⁾

NS = normal saline = Kochsalzlösung, LR = Lactated Ringer = Ringerlösung, D5 ½ NS = 5%ige Glukose in 125 ml Kochsalzlösung, D5LR = 5%ige Glukose in 125 ml Ringerlösung

Folgendes Protokoll für BZ-Management unter der Geburt wird in manchen Kliniken angewendet:

Blutzuckerkorrektur sub partu				
Blutzuckerwert	Glukoseinfusion (bevorzugt wird orale Nahrungsaufnahme)	Subkutanes kurzwirksames Insulin	Insulinperfusor (nur bei schwieriger Einstellung)	Insulinpumpe
mg/dl	5 %		48,7 ml Glukose 5 % + 1,3 ml Novorapid (52 IE): 1ml/h = 1 IE Insulin	
< 70	200 ml/h			
70 – 110	125 ml/h		1 ml/h	

> 110 – 140	125 ml/h	3 IE	2 ml/h	+1 IE
> 140 – 160	125 ml/h	4 IE	3 ml/h	+2 IE
> 160 – 180	125 ml/h	5 IE	4 ml/h	+3 IE
> 180 – 200	125 ml/h	6 IE	5 ml/h	+4 IE
> 200	125 ml/h	6 IE+ IE pro 30 mg/dl BZ	5,5 ml/h	4 IE+ IE pro 30 mg/dl BZ

Tab. 7: Blutzuckerkorrektur sub partu(7)

4.6 Übersicht intrapartales BZ-Management

Intra- und postpartales BZ-Management				
	ÖDG 2016 DDG 2017	NICE 2017 JBDS 2017	ADA 2018 JCEM 2013	CDA 2018 ADIPS 2005
BZ-Zielwerte	GDM: 80 – 130 (140) mg/dl T1DM/T2DM: 70 – 110 mg/dl	72 – 126 mg/dl	72 – 126 mg/dl AOCG: 70 – 100 mg/dl 80 – 120 mg/dl (62)	72 – 126 mg/dl
BZ-Kontrollen	1 – 2 stündlich	-stündlich -bei Sectio alle 30 min.	k.A. in Leitlinien	alle 1 – 2 Stunden
Insulin-Therapie intrapartal	GDM: -Korrektur sc. BolusIns -BI stopp. T1DM/T2DM: -BI 50 % am Morgen von Einleitung -Bolus Korrektur sc. -CSII: 50 % (75 % nachts vor Sectio) -i.v. Protokolle wenn notwendig	GDM/T2DM: -Basis letzte am Vorabend vor Einleitung -bei 2x BZ >126 mg/dl Start i.v. Insulin/Glukose Protokoll T1DM/MDI: iv Protokoll T1DM/CSI: wenn CSI non poss, Ketone positiv – i.v. Protokoll	k.A. in Leitlinien -Vorrangig i.v. Protokolle bei GDM + MDI, T2DM und T1DM T1DM/CSI: 50 % Bi-Rate, Korrektur Bolus ab BZ > 110 mg/dl(62)	GDM/T2DM: - wenn BZ > 126 mg/dl Start s.c. Schema oder i.v. Protokoll T1DM: -Individuelle Festlegung MDI, SCI oder i.v. Protokoll -50 – 80 % von BI in der Nacht vor Sectio -CSI: vor Sectio auf 50 %

Insulin-Therapie postpartal	GDM: kein Insulin T2DM: kein Insulin T1DM: Reduktion, Basisinsulin > 24 h, 1.Gabe, CSI: niedrigdosiert (0.2 – 0.4 IE/h)	GDM: i.v. Insulin Stop T1DM: Insulininfusionen direkt nach der Plazentageburt auf 50 % reduzieren. CSII: Basalraten erniedrigen auf 0.5 IE/h	GDM: 24 – 72h BZ-Kontrollen (62) GDM/T2DM: Stop Insulin, BZ-Kontrollen T1DM: i.v. Insulin 50 % reduzieren, CSII: reduzieren, min, 0,1 IE/kg/d Bolusinsulin	GDM: BZ-Kontrolle T1DM: i.v. Insulin bzw. CSI BI – Rate mind. 50 % Reduktion, Insulindosis postpartum 30 – 50 % von vor SS.
Stillen	T1DM: verminderter Insulinbedarf	Metformin und Glibenclamide sind mit dem Stillen vereinbar.	Alle Frauen sollen zum Stillen ermutigt werden. OADs (Metformin, SH) ja	Stillen reduziert Insulinbedarf, individuelle Anpassung

Tab. 8: Tabelle Zusammenfassung der Leitlinien zum intra- und postpartalen BZ-Management

5 Vorschlag für Blutzuckermanagement-Standard

Blutzuckermanagement intrapartal und postpartal bei Frauen mit:

1. Gestationsdiabetes

2. Typ 2 Diabetes

3. Typ 1 Diabetes

Allgemeines:

BZ-Management unter Geburt notwendig,

- um das Risiko für postnatale Hypoglykämien beim Baby zu reduzieren. Bei schlechter Stoffwechselkontrolle in der Schwangerschaft ist das Risiko von postnatalen Hypoglykämien im Rahmen der diabetischen Fetopathie, unabhängig vom peripartalen BZ-Management, erhöht.
- um das Risiko für maternale Hypoglykämien bei insulinpflichtigen Frauen zu reduzieren. Unter der Geburt kommt es durch die Wehentätigkeit zur maternalen BZ-Absenkung, bei längerer Geburtsdauer oder verzögerter Austreibungsphase, kann eine BZ-Anhebung ebenso nötig werden. Geringere BZ-Senkungen sind im Rahmen einer Präeklampsie oder maternalen systemischen Infektion möglich.

Orale Antidiabetika (OADs):

nur Metformin (off label use in SS): Absetzen peripartal

Insulintherapie:

s.c. Basis + Bolusinsulintherapie (MDI) oder Insulinpumpentherapie (CSII) oder sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SUP)

i.v. Insulintherapie unter der Geburt: nur im Ausnahmefall (*wenn Selbstmanagement nicht möglich, Notfall*)

Zugelassene Insuline:

- Kurzwirksam – Bolusinsulin: Novorapid oder Humalog
- Langwirksam – Basisinsulin: NPH (Insulatard oder Lilly basal oder Insuman basal); Levemir
Lantus, Tuojeo (keine Zulassung, aber wenn präkonzeptionell gute Einstellung, kann belassen werden);
Tresiba (noch keine Zulassung, Studie Expect läuft)

1.) Gestationsdiabetes (GDM)

Allgemeines:

- Erstmalige Diagnose in der Schwangerschaft, bei MKP Screening auf GDM
- Ernährungs- /Bewegungstherapie (EB) allein oder plus OAD (off label) plus Insulintherapie (MDI)
- Einleitung: zum ET bei sehr guter Stoffwechselkontrolle, ansonsten zw. 38. – 40. SSW
- BZ-Zielwerte unter der Geburt: **80 – 130mg/dl**
- BZ-Kontrollen: alle 1 – 2 h (durch Patientin bzw. Partner; Unterstützung durch Hebamme)

	EB +/- OADs	EB + MDI
Einleitung / vaginale Geburt:	<ul style="list-style-type: none"> • Absetzen – letzte Einnahme am Tag vor geplanter Einleitung oder • bei vBS oder Wehentätigkeit • Wenn BZ > 140 mg/dl Korrektur lt. Schema 	<ul style="list-style-type: none"> • Pausieren des Basisinsulins bei Start Einleitung bzw. bei Beginn Wehentätigkeit • Wenn BZ > 140 mg/dl Korrektur lt. Schema
Geplante Sectio:	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin am Morgen der Sectio absetzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Pausieren des Insulins am Tag der geplanten Sectio
Postpartales BZ- Management	<ul style="list-style-type: none"> • BZ-Kontrollen Baby lt. Kinderklinik-Schema, Stillen unterstützen • Lifestyle Modifikation weiter: Essensplanung, körperl. Betätigung • oGTT postpartal 8 – 12 Wochen 	

2.) Diabetes Typ 2 (T2DM)

Allgemeines:

- vorbestehend oder erstmalige Diagnose in der Schwangerschaft, wenn bei oGTT-NBZ > 126 mg/dl, oder 2 h > 200 mg/dl
- Ernährungs-/Bewegungstherapie (EB) allein oder plus OAD (off label) plus Insulintherapie (MDI)
- Einleitung: zum ET bei sehr guter Stoffwechselkontrolle, ansonsten zw. 38. – 40. SSW
- BZ-Zielwerte unter der Geburt: **80 – 130mg/dl**
- BZ-Kontrollen: alle 1 – 2 h (durch Patientin bzw. Partner; Unterstützung durch Hebamme)

	EB +/- OADs	EB + MDI
Einleitung / vaginale Geburt:	<ul style="list-style-type: none"> • Absetzen – letzte Einnahme am Tag vor geplanter Einleitung oder • bei vBS oder Wehentätigkeit • Wenn BZ >140 mg/dl Korrektur lt. Schema 	<ul style="list-style-type: none"> • Pausieren des Insulins bei Beginn Wehentätigkeit • 50% Basis am Morgen vor Einleitung • Wenn BZ >140 mg/dl Korrektur lt. Schema
Geplante Sectio:	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin am Morgen der Sectio absetzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Pausieren des Insulins am Tag der geplanten Sectio
Postpartales BZ- Management:	<ul style="list-style-type: none"> • BZ-Kontrollen Baby lt. Kinderklinik Schema, Stillen unterstützen • BZ-Kontrollen Mama: tgl BZ-Tagesprofil noch stationär und zu Hause 1x die Woche bis zur postpartalen Diabetes-Kontrolle • Lifestyle-Modifikation weiter: gesunde Ernährung, körperl. Betätigung • Postpartale Kontrolle 8 – 12 Wochen bei Diabetesambulanz/Internisten oder Internisten • Beim Stillen – grundsätzlich keine OAD, Insulintherapie wenn BZ erhöht 	

3.) Diabetes Typ 1 (T1D)

Allgemeines:

- Vorbestehend, selten Erstdiagnose in Schwangerschaft
- Insulintherapie MDI / CSII /SUP
- Betreuung Pregnancy Clinic – siehe Dekurs für **individuell adaptiertes** intra-/postpartales BZ-Management
- Geburt zwischen 37 + 0 und 38 + 6: Einleitung oder Sectio lt. REF, bis ET nur bei sehr guter Stoffwechselkontrolle
- BZ-Zielwerte unter der Geburt: **80 – 130 mg/dl**
- BZ-Kontrollen: stündlich (primär durch Patientin bzw. Partner, Unterstützung durch Hebamme)
- CAVE: erste 6 – 8 Stunden intrapartal → besondere Gefahr für maternale Hypoglykämien

	MDI	CSII
Vaginalgeburt:	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn <u>regelmäßiger Wehentätigkeit</u>: Pausieren von Basisinsulin • Bei vorzeitigem BS ohne Wehentätigkeit 50 % der Folgebasis verabreichen • Hypo-BE (Saft, Traubenzucker) oder i.v. Glukose bereitstellen. • Intrapartal stündliche BZ-Kontrollen • Wenn BZ > 140 mg/dl Korrektur lt. Schema oder individueller KF 	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit: Reduktion der Basalrate auf 50 % reduzieren • Intrapartal stündliche BZ-Kontrollen und entsprechende Anpassung der Basalrate (weitere Reduktion auf 30 %, auch Pausieren möglich je nach BZ-Verlauf) • Wenn BZ > 140 mg/dl Korrektur lt. Schema oder individueller KF
Einleitung:	<ul style="list-style-type: none"> • am Morgen der Einleitung 50 % des Basalinsulins spritzen • Hypo-BE (Saft, Traubenzucker) oder i.v. Glukose bereitstellen. • Intrapartal stündliche BZ-Kontrollen • Wenn BZ > 140 mg/dl Korrektur lt. Schema oder individueller KF 	<ul style="list-style-type: none"> • Basalinsulin am Vorabend auf 80 % reduzieren • Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit: Reduktion der Basalrate auf 50 % und weitere Anpassung je BZ-Verlauf • Hypo-BE (Saft, Traubenzucker) oder i.v. Glukose bereitstellen. • Intrapartal stündliche BZ-Kontrollen • Wenn BZ > 140 mg/dl Korrektur lt. Schema oder individueller KF
Sectio:	<ul style="list-style-type: none"> • Geplante Sectio • In Nacht vor Sectio: nur 80 % des Basisinsulins spritzen • Am Tag der Sectio keine Basis spritzen • Wenn BZ > 140 mg/dl Korrektur lt. Schema oder individueller KF 	<ul style="list-style-type: none"> • Pumpenkathederlage OA, OS, Bauch max. seitlich • geplante Sectio: Basalinsulin am Vorabend auf 75 % reduzieren • vor Sectio: Basalrate auf 50 % reduzieren und weitere Anpassung je BZ-Verlauf • Glukoseinfusionen bei BZ < 80 mg/dl
Postpartales Management:	<ul style="list-style-type: none"> • Direkt nach Geburt: starker Abfall des Insulinbedarfs! BZ-Kontrollen, Insulindosis auf 60 – 80 % der vorgeburtlichen Dosis reduzieren und KH-reiche Mahlzeiten bzw. Glukoseinfusionen bereitstellen! • BZ-Kontrollen Baby lt. Kinderklinik-Schema, • Neugeborenes wenn möglich gleich anlegen, Stillen wird wärmstens empfehlen! • Stillen: Insulinbedarf bleibt bis 25 % niedriger als präkonzeptionell, mit starken individuellen Schwankungen -> häufige BZ-Kontrollen • Erhöhte Hypoglykämiegefahr in den ersten 2 Wochen postpartal bzw. während Stillzeit, daher: <ul style="list-style-type: none"> ○ BZ-Kontrollen in den ersten 3 Tagen: nüchtern, vor den Hauptmahlzeiten, vor und ca. eine Stunde nach dem Stillen, zur Bettgehzeit und nachts beim Stillen ○ Bei BZ < 100 mg/dl vor dem Stillen: Kohlenhydrat-Snack mit 1 – 2 BE essen 	

Als Hilfe zur Blutzuckerkorrektur unter der Geburt, wenn Selbstmanagement nicht möglich – „Plan B“:

Blutzuckerkorrektur intrapartum				
	Glukoseinfusion (bevorzugt wird orale Nahrungsaufnahme)	MDI s.c.	Insulinpumpe s.c.	Insulinperfusor i.v. (nur bei schwieriger Einstellung)
Blutzuckerwert mg/dl	5 % Glukose 500 ml i.v. (enthält 25 g Glukose)	Novorapid oder Humalog	Novorapid oder Humalog	Novorapid (50 IE auf 50 ml NaCl 0.9 %): 1 ml/h = 1 IE Insulin
< 70	200 ml/h			
70 – 110	125 ml/h			1 ml/h
> 110 – 140		3 IE	+ 1 IE	2 ml/h
> 140 – 160		4 IE	+ 2 IE	3 ml/h
> 160 – 180		5 IE	+ 3 IE	4 ml/h
> 180 – 200		6 IE	+ 4 IE	5 ml/h
> 200		6 IE + IE pro 30mg/dl BZ	4 IE + IE pro 30mg/dl BZ	5,5 ml/h

Tab. 9: Blutzuckerkorrektur intrapartum, adaptiert nach Kainer (München) und Sorge (Bonn)

(7)

6 Diskussion

International steigt die Prävalenz der Schwangerschaften mit Frauen mit präexistendem Diabetes(67), v.a. aufgrund der Zunahme von Typ-2-Diabetes(21,68), und es zeigt sich eine drastische Zunahme von GDM mit einer weltweiten Prävalenz von 16.9 %(69). In der Schwangerschaft ist eine normnahe BZ-Einstellung für die Reduktion von maternalen und fetalen Komplikationen anzustreben,(32) jedoch sind kontrollierte klinische Studien notwendig, um genau festzustellen, welche Glukosezielwerte die Schwangerschaftsoutcomes verbessern.(70) Eine schlechte Kontrolle der BZW erhöht das Risiko für maternale und fetale Komplikationen bei präexistenten Diabetesformen(71) sowie bei GDM(72).

Trotz der medizinischen Entwicklung mit besserer Ultraschalldiagnostik, NICU sowie verbessertem Glukose Monitoring und Insulintherapiemöglichkeiten sind die perinatale Mortalitätsraten bei Schwangerschaften mit präexistendem Diabetes, abhängig von der glykämischen Kontrolle, bis zu 10-fach erhöht im Gegensatz zu Frauen ohne Diabetes.(67,71,73) Das Risiko für IUFT ist nach der 32. SSW in diesen Schwangerschaften erhöht.(74) Eine fetale Überwachung sowie Planung des optimalen Entbindungszeitpunkts in Frauen mit präexistendem Diabetes soll dieses Risiko reduzieren. Es gibt jedoch keine überlegene Strategie für die beste Vorgehensweise, da es nur wenige hochqualitative Studien dazu gibt. In jedem Fall müssen weitere Risikofaktoren in die individuelle Planung der BZ-Kontrollen und des Entbindungszeitpunktes mit einbezogen werden: schlechte diabetische Stoffwechselkontrolle, vorbestehende mikrovaskuläre diabetische Spätschäden, LGA, Polyhydramnion, maternale Adipositas, Hypertonie sowie IUGR.(57)

Neben der Blutzuckerkontrolle während der Schwangerschaft ist auch jene während der Geburt wichtig, da eine maternale Hyperglykämie zur fetalen Hyperglykämie mit fetaler subpartaler Azidose führen kann und das Risiko für Hypoglykämien beim Neugeborenen erhöht. Für Mütter mit Insulintherapie kann die Wehentätigkeit zur Blutzuckersenkung bis zur maternalen Hypoglykämie führen, welche wiederum die Wehentätigkeit hemmen.

Auch für die BZ-Zielwerte unter der Geburt gibt es wenig Daten, welcher Zielbereich der „beste“ ist, und je nach Leitlinie liegt dieser bei den meisten

zwischen 70 – 126 mg/dl. Einige Studien zeigen, dass ein intrapartaler BZ bis 140 mg/dl nicht mit erhöhtem neonatalem Risiko assoziiert ist.(56,64) Intrapartale BZW zwischen 140 – 180 mg/dl führen aber zu vermehrten neonatalen Hypoglykämien.(75) Weiters ist zu berücksichtigen, dass makrosome Feten in Frauen mit chronisch schlechten BZW, intrapartale maternale Hyperglykämien weniger gut tolerieren (Risiko fetaler Hypoxie und Azidose), als normal große Feten in Frauen mit chronisch guter glykämischer Kontrolle.(48) Frauen unter Sectio mit regionaler Anästhesie oder Vollnarkose sind empfindlicher für maternale Hypoglykämien und eine individuelle Lockerung des BZ-Zielbereichs ist bei einigen Patientinnen sicherer.(76)

Für den internen Standard wurde der BZ-Zielbereich von 70 – 130 mg/dl festgelegt, wobei eine Toleranz zw. 70 – 80 mg/dl (keine zwingende Gabe von Glukose, abhängig vom Zustand der Mutter) und zw. 130 – 140 mg/dl noch keine zwingende Gabe von Insulin (abhängig vom Geburtsstadium, vorbestehende Insulintherapie, Diabetesform) erfordert.

Die meisten Leitlinien empfehlen die Erstellung eines klinikinternen Standards/Leitlinie zur Orientierung für das Personal mit einem interdisziplinär abgesprochenen Behandlungsschema. Dieser soll die Häufigkeit der maternalen BZ-Kontrollen, Insulinmanagement, i.v. Glukose, Maßnahmen bei maternalen Hypoglykämien enthalten, abgestimmt auf Expertise (Pflege, Geburtshelferin oder Geburtshilfe, Anästhesie) und auch einen Plan B für Notfallsituationen enthalten.(31,54,57,58) In der JBDS Leitlinie gibt es dazu bereits Vorschläge bzw. als gutes Beispiel hat das NHS Royal Berkshire Hospital ihre krankenhausinterne Leitlinie online gestellt.(55)

Die internationalen Leitlinien zum intrapartalen Diabetesmanagement variieren, und auch hier ist die Datenlage von qualitativen Studien spärlich, sodass kein „bestes“ Protokoll vorhanden ist. Mit den Patientinnen soll basierend auf dem klinikinternen Protokoll das Insulin-Management unter der Geburt besprochen, individuell angepasst und dokumentiert werden.

Für das intrapartale BZ-Management stehen die MDI (intensive Insulintherapie mit Basis- und Bolusinsulingaben), sowie die sc. Insulinpumpentherapie mit und ohne Sensorunterstützung sowie die i.v. Insulin (+/- Glukose) Infusionstherapie zur Verfügung.

In UK, USA, Canada sowie auch in der Gruppe von Prof. Mathiesen in Kopenhagen werden oft i.v. Insulin-Glukose-Protokolle routinemäßig zum intrapartalen BZ-Management verwendet,(26,32,54,56,57,61,62,64–66) die mit geringeren maternalen und neonatalen Komplikationen assoziiert sind. Sie können in T1DM, in T2DM und GDM, welche Insulintherapie benötigen, angewendet werden.(32,77)

Ein i.v. Protokoll zum BZ-Management während der Geburt ist mit vermehrtem Aufwand für den Kreissaal (geschultes Personal) verbunden. Weiters besteht das Risiko von Elektrolytstörungen bei unkontrollierter längerer i.v. Gabe von Glukose- bzw. Insulininfusionen.(76) Eine australische Untersuchung zeigte, dass ca. 90 % der Frauen mit GDM und ca. 75 % der Frauen mit präexistentem Diabetes unter der Geburt ohne einem i.v. Insulinprotokoll den BZ zwischen 70 – 140 mg/dl halten können.(75) Eine weitere prospektive Studie aus Spanien zeigte, dass 86 % ihrer Frauen mit GDM keine intrapartale Insulintherapie benötigten.(78) Die Empfehlungen des UpToDate(48) berichten, dass deren Autoren bei den meisten Frauen ein s.c. Insulinregime intrapartum verwenden. Studien haben auch gezeigt, dass T1DM-Schwangerschaften mit CSII (mit oder ohne Sensorunterstützung), welche unter Geburt ihre Insulinpumpe fortsetzen, eine bessere glykämische Kontrolle hatten, ohne maternalen Hypoglyämien, als jene T1DM-Schwangerschaften, die von CSII auf i.v. Insulinprotokolle umgestellt wurden.(43,65,79)

Für den internen Standard wurde primär auf s.c. – Insulingabe ein Schema erarbeitet, da an der Geburtshilfe in Graz keine routinemäßige Verwendung eines i.v. Protokolls erfolgt. Bei Frauen mit MDI erfolgt eine Korrektur mit kurzwirksamen Insulinanaloga, bei Frauen mit CSII wird diese fortgesetzt. Für den Fall, dass die Patientin oder die Begleitung nicht mehr in der Lage ist, das Insulinmanagement selbstständig zu machen, ist ein Plan B vorgesehen.

Die Therapie der Zukunft ist sicherlich das Closed-Loop-System oder auch „künstliche Bauchspeicheldrüse“ genannt. In der bereits erwähnten Studie(17) über den Vergleich von Closed-Loop und der sensoraugmentierten Pumpentherapie an T1DM-Patientinnen im Verlauf von 4 Wochen während ihrer Schwangerschaft, setzten vierzehn Frauen die Closed-Loop Therapie unter der Geburt fort. In den 24 Stunden vor der Geburt hatten sie einen durchschnittlichen Glukosewert von 110

mg/dl, in 86,6 % der Zeit mit Glukoselevel im Zielwert von 63 – 140 mg/dl. In den ersten 48 Stunden postnatal lag ihr durchschnittlicher Glukosewert bei 117 mg/dl. Die durchschnittliche Insulindosis war 53,6 % ihrer pränatalen Dosis. Außerdem gab es keine mütterlichen Hypoglykämien in den 24 Stunden prä- oder 48 Stunden postnatal.

Mit solchen oder sogar besseren Ergebnissen könnte die Glukosekontrolle einer Frau mit Diabetes mellitus in Zukunft wesentlich einfacher werden. Closed-Loop-Systeme sind derzeit noch nicht zugelassen, doch es ist nur noch eine Frage der Zeit, bis sich ihr Vorteil in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, egal welcher Art, bezahlbar machen wird. Durch diesen Fortschritt sollte auch die Behandlung eines Diabetes mellitus in der Schwangerschaft und vor allem unter der Geburt um einiges leichter werden.

Im angloamerikanischen Raum gibt es spezialisierte „diabetic specialist nurses“ (DSN) sowie „diabetes specialist midwives“⁽⁸⁰⁾, die besonders in der diabetischen Behandlung ausgebildet werden, und in jeglichen klinischen Situationen zugezogen werden können. Die Einführung einer solchen Expertise in Österreich wäre wünschenswert, um die Behandlung von schwangeren Frauen mit Diabetes, auch unter der Geburt, zu optimieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Diabetesbehandlung derzeit stark im Wandel befindet. Es gibt zahlreiche Forschungsansätze und Entwicklungen in der BZ-Einstellung allgemein, aber auch während der Schwangerschaft und Geburt. Weitere Forschung ist notwendig, um bei Frauen mit Diabetes möglichst unkomplizierte Schwangerschaftsverläufe zu ermöglichen.

7 Literaturverzeichnis

1. Roden M. Diabetes mellitus- Definition, Klassifikation und Diagnose, ÖDG Leitlinien: Diabetes mellitus- Anleitungen für die Praxis. Wien Klin Wochenschr 2016. 128(Suppl. 2):37–40.
2. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 1. Januar 2019;42(Supplement 1):S13–28.
3. Kautzky-Willer, A, Harreiter, J, Bancher-Todesca, D, Berger, A, Repa, A, Lechleitner, M, u. a. Gestationsdiabetes (GDM), ÖDG Leitlinien: Diabetes mellitus- Anleitungen für die Praxis. Wien Klin Wochenschr 2016. 128(Suppl. 2):103–12.
4. 057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf [Internet]. [zitiert 31. Januar 2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf
5. Panel* IA of D and PSGC. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care. 1. März 2010;33(3):676–82.
6. Deutsche Diabetes Gesellschaft: Evidenzbasierte Leitlinien [Internet]. [zitiert 7. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html>
7. Schaefer-Graf UM, Kautzky-Willer A. Diabetes mellitus und Schwangerschaft. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, Herausgeber. Die Geburtshilfe [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016 [zitiert 25. Januar 2019]. S. 589–614. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-45064-2_26
8. Rath W, Friese K. Endokrine Erkrankungen. In: Erkrankungen in der Schwangerschaft. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. S. 268–80.
9. Rosak C, Herausgeber. Die unterschiedlichen Insuline und ihre Anwendung, Sensorunterstützte Therapie. In: Angewandte Diabetologie. 5. Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2014. S. 176–205.
10. Schatz H, Pfeiffer AFH, Herausgeber. Besondere Situationen bei Diabetes mellitus. In: Diabetologie kompakt: Grundlagen und Praxis [Internet]. 5. Aufl. Berlin

Heidelberg: Springer-Verlag; 2014 [zitiert 25. Januar 2019]. S. 297–332. Verfügbar unter: [//www.springer.com/de/book/9783642413575](http://www.springer.com/de/book/9783642413575)

11. Reinsch B, Ehren M, Pfohl M. Nebenwirkung der Diabetestherapie - Hypoglykämische Notfälle bei Typ 1- und Typ 2-Diabetespatienten. *Notf Med.* April 2003;29(4):134–8.
12. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest.* März 1993;91(3):819–28.
13. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. *N Engl J Med.* 25. Oktober 2007;357(17):1759–61.
14. Schatz H, Pfeiffer AFH, Herausgeber. Typ-1-Diabetes. In: *Diabetologie kompakt: Grundlagen der Praxis* [Internet]. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014 [zitiert 25. Januar 2019]. S. 57–106. Verfügbar unter: [//www.springer.com/de/book/9783642413575](http://www.springer.com/de/book/9783642413575)
15. Feig DS, Murphy HR. Continuous glucose monitoring in pregnant women with Type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2018;35(4):430–5.
16. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2018;61(3):539–50.
17. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, u. a. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 18. August 2016;375(7):644–54.
18. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O’Neil LK, Rayman G, Scott EM, u. a. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1391–9.
19. Schäfer-Graf U. Typ-1- und -2-Diabetes und Schwangerschaft. In: Kainer F, Herausgeber. *Facharztwissen Geburtsmedizin.* 3. München: Elsevier GmbH; 2016. S. 381–404.
20. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner Ch, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-

Willer A, Pawlowski B, Schunck K-U, Somville Th, Sorger M. Diabetes Mellitus-Diabetes und Schwangerschaft, Praxisempfehlungen 2018. Diabetol 2018. 13 (Suppl 2):S166-173.

21. McCarthy EA, Williamson R, Shub A. Pregnancy outcomes for women with pre-pregnancy diabetes mellitus in Australia populations, rural and metropolitan: A review. Aust N Z J Obstet Gynaecol. Oktober 2018;1–12.

22. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2012;29(5):558–66.

23. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in Pregnant Women With Type 1 Diabetes: Predictors and role of metabolic control. Diabetes Care. 1. Januar 2008;31(1):9–14.

24. Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. BMJ. 7. April 2007;334(7596):742–5.

25. Uhl, Bernhard, Herausgeber. Diabetes mellitus. In: Gynäkologie und Geburtswissen compact Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung. 6. Auflage 2016. Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2018. S. 208–21.

26. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care. Januar 2018;41(Supplement 1):S137–43.

27. Ringholm L, Damm JA, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Diabetic Nephropathy in Women With Preexisting Diabetes: From Pregnancy Planning to Breastfeeding. Curr Diab Rep. Februar 2016;16(2):12.

28. Claudi-Böhm S, Böhm BO. Mütterliche Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. In: Claudi-Böhm S, Böhm BO, Herausgeber. Diabetes und Schwangerschaft: Prävention, Beratung, Betreuung vor, während und nach der Schwangerschaft [Internet]. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [zitiert 25. Januar 2019]. S. 103–10. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-88043-1_9

29. Slany J. Hypertonie in der Schwangerschaft: Diagnostik und Therapie. Austrian J Hypertens. 2015;19(4):107–13.

30. Reece EA, Homko CJ, Hagay Z. Diabetic Retinopathy in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin. 1. März 1996;23(1):161–71.

31. Kleinwechter H, Bühner C, Hunger-Battefeld W, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, u. a. Diabetes Mellitus- Diabetes und Schwangerschaft, S3-Leitlinie 057/023:12/2014. Diabetes Schwangersch. :65.
32. Ringholm L, Mathiesen ER, Kelstrup L, Damm P. Managing type 1 diabetes mellitus in pregnancy-from planning to breastfeeding. Nat Rev Endocrinol. November 2012;8(11):659–67.
33. Secher AL, Stage E, Ringholm L, Barfred C, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with Type 1 diabetes – an observational study. Diabet Med. 2014;31(3):352–6.
34. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [zitiert 12. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/evidence/>
35. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. N Engl J Med. 8. Mai 2008;358(19):2003–15.
36. Dodd JM, Louise J, Deussen AR, Grivell RM, Dekker G, McPhee AJ, u. a. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. Januar 2019;7(1):15–24.
37. van Weelden W, Wekker V, de Wit L, Limpens J, Ijäs H, van Wassenaer-Leemhuis AG, u. a. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. Diabetes Ther. Oktober 2018;9(5):1811–29.
38. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, u. a. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. J Clin Endocrinol Metab. 1. April 2018;103(4):1612–21.
39. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 1. Oktober 2015;292(4):749–56.
40. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of Insulin Glargine Use in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Pharmacother. 1. Januar 2011;45(1):9–16.
41. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Exposure to insulin degludec during

- pregnancy: report of a small series and review of the literature. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 24. Juli 2018; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0926-9>
42. Novo Nordisk A/S. Research Study Comparing Insulin Degludec to Insulin Detemir, Together With Insulin Aspart, in Pregnant Women With Type 1 Diabetes (EXPECT) [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2018 [zitiert 25. Januar 2019]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03377699>
43. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with Type 1 diabetes — observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2013;30(11):1374–81.
44. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, u. a. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25. November 2017;390(10110):2347.
45. Gruber, Sarah, Blanck, Stefanie. *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe, Die Regelmäßige Geburt* [Internet]. 5. Elsevier (Urban & Fischer); [zitiert 10. Februar 2019]. 130–131 S. Verfügbar unter: <https://www.lehmanns.de/shop/medizin-pharmazie/29905506-9783437421556-basics-gynaekologie-und-geburtshilfe>
46. Reiher H, Somville T. Betreuung der schwangeren Diabetikerin aus geburtshilflicher Sicht. *Gynäkol*. 1. Februar 1998;31(1):38–46.
47. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr*. August 1988;113(2):345–53.
48. Kjos, SL, Greene M, Nathan, DM, Barss, VA. Pregestational and gestational diabetes: Intrapartum and postpartum glycemic control. Dezember 2018; Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/pregestational-and-gestational-diabetes-intrapartum-and-postpartum-glycemic-control>
49. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, u. a. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Mai 2013;98(5):1845–59.
50. Kautzky-Willer, A, Harreiter, J, Weitgasser, R, Lechleitner, M. Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis (AG Diabetes und

- Schwangerschaft der ÖDG). Wien Klin Wochenschr 2016. 128(Suppl. 2):113–8.
51. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* März 2014;103(3):341–63.
52. International Diabetes Federation, Guidelines [Internet]. [zitiert 13. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/84-pregnancy-and-diabetes.html>
53. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, u. a. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care#. *Int J Gynecol Obstet.* 1. Oktober 2015;131:S173–211.
54. Joint British Diabetes Society for Inpatient care [Internet]. Diabetes UK. [zitiert 12. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/resources/shared-practice/inpatient-and-hospital-care/joint-british-diabetes-society-for-inpatient-care>
55. Diabetes in pregnancy V2.0_GL983.pdf [Internet]. [zitiert 13. Februar 2019]. Verfügbar unter: http://www.royalberkshire.nhs.uk/Downloads/GPs/GP%20protocols%20and%20guidelines/Maternity%20Guidelines%20and%20Policies/Medical%20conditions%20and%20complications/Diabetes%20in%20pregnancy%20V2.0_GL983.pdf
56. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, u. a. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* November 2013;98(11):4227–49.
57. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, u. a. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes.* 1. April 2018;42:S255–82.
58. McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, Lagström JA, Oats JJN, Ross GP, u. a. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *Med J Aust.* 3. Oktober 2005;183(7):373–7.
59. Mathiesen ER, Christensen A-BL, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(9):835–9.
60. Diabetes Care, Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2018, ADA Diabetes Care 2018/Jan. *Diabetes Care.* 1.

Januar 2018;41(Supplement 1):137–43.

61. Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. April 2004;10 Suppl 2:40–5.
62. Yeh T, Yeung M, Mendelsohn Curanaj FA. Inpatient Glycemic Management of the Pregnant Patient. *Curr Diab Rep*. 15. August 2018;18(10):73.
63. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care*. Juli 2011;34(7):1660–8.
64. Garrison EA, Jagasia S. Inpatient management of women with gestational and pregestational diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep*. Februar 2014;14(2):457.
65. Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2016;33(9):1253–9.
66. CDAPP Sweet Success > Guidelines for Care [Internet]. [zitiert 12. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.cdappsweetsuccess.org/Guidelines-for-Care>
67. Feig DS, Hwee, J, Shah, BR, Booth, GL, Bierman, AS, Lipscombe, LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. - PubMed - NCBI. *Diabetes Care* 2014 Jun. 37(6):1590–6.
68. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N, u. a. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. März 2008;115(4):445–52.
69. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. Februar 2014;103(2):176–85.
70. Combs CA, Moses RG. Aiming at New Targets to Achieve Normoglycemia During Pregnancy. *Diabetes Care*. 1. Oktober 2011;34(10):2331–2.
71. Tennant P, Glinianaia, SV, Bilous, RW, Rankin, J, Bell, R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. - PubMed - NCBI. *Diabetol* 2014 Feb. 29. November 2013;57(2):285–94.

72. Group THSCR. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8. 17. Juli 2009;358(19):1991–2002.
73. Owens LA, Egan AM, Carmody L, Dunne F. Ten Years of Optimizing Outcomes for Women With Type 1 and Type 2 Diabetes in Pregnancy—The Atlantic DIP Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. April 2016;101(4):1598–605.
74. Holman N, Bell R, Murphy H, Maresh M. Women with pre-gestational diabetes have a higher risk of stillbirth at all gestations after 32 weeks. *Diabet Med.* 1. September 2014;31(9):1129–32.
75. Barrett HL, Morris J, McELDUFF A. Watchful waiting: A management protocol for maternal glycaemia in the peripartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1. April 2009;49(2):162–7.
76. Modi A, Levy N, Hall GM. Controversies in the peripartum management of diabetes. *Anaesthesia.* 1. Juli 2016;71(7):750–5.
77. Intrapartum maternal glycemic control in women with insulin requiring diabetes: A randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip. *Am J Obstet Gynecol.* 1. Oktober 2006;195(4):1095–9.
78. Roux JAF-L, Chillaron JJ, Goday A, Dou JPD, Paya A, Lopez-Vilchez MA, u. a. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1. Juni 2010;202(6):568.e1-568.e6.
79. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldi E, Trifoglio O, u. a. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(4):328–34.
80. Irwin J. The future role for a diabetes specialist midwife. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* August 2010;24(4):653–62.