

Studien im Fokus

Nr. 1 / 2010

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns in Kooperation mit dem Fachbereich „EbM in Klinik und Praxis“ des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)

■ **ACHOIS-Studie**

Eine Bewertung des Journal Clubs Hamburg-Eimsbüttel, Moderation: Hans-Hermann Dubben, zusammengefasst von Katja Stahl; Redaktion des Beitrags: KVB

Sie halten heute die erste Ausgabe unserer neuen Serie „Studien im Fokus“ in den Händen. Dieses Projekt basiert auf einer Kooperation mit dem Journal Club Hamburg-Eimsbüttel (Moderation: Hans-Hermann Dubben). Im Rahmen des Qualitätszirkels ausgearbeitete Berichte von Studien stellen wir Ihnen hier nach redaktioneller Überarbeitung vor. Wir hoffen, dass dieses Angebot nicht nur eine sinnvolle Ergänzung für den klinischen Alltag darstellt, sondern neben reiner Informationsvermittlung auch Anreize gibt zur kritischen Auseinandersetzung mit klinischen Studien.

Hintergrund der ACHOIS-Studie

Soll bei Schwangeren ein Screening auf Gestationsdiabetes durchgeführt werden? Verhindert eine Behandlung erhöhter Blutzuckerwerte unterhalb der Schwelle eines manifesten Diabetes mellitus in der Schwangerschaft perinatale Komplikationen? Diese Fragen gelten seit der Veröffentlichung der Australian Carbohydrate Intolerance Study (ACHOIS-Studie) [1] für viele als beantwortet; sie gilt als Meilenstein in der Forschung zum Gestationsdiabetes. Die folgende Zusammenfassung soll auch einen kritischen Blick auf diese Studie ermöglichen.

Fragestellung

Die ACHOIS-Studie verfolgte die Fragestellung, ob die Behandlung von Frauen mit Gestationsdiabetes (GDM) das Risiko perinataler Komplikationen reduziert. In der multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie wurde untersucht, welchen Einfluss eine Behandlung des Gestationsdiabetes im Vergleich zur Nichtintervention auf verschiedene kindliche und mütterliche Endpunkte hat.

Einschlusskriterien und Durchführung

Von September 1993 bis Juni 2003 wurden Frauen zwischen der 16. und 30. Schwangerschaftswoche (SSW) eingeschlossen, die einen oder mehrere Risikofaktoren für Gestationsdiabetes hatten oder einen positiven oralen 50g Glucosetoleranztest (oGTT) und die bei einem 75g oGTT, der zwischen der 24.-34. SSW durchgeführt wurde, einen Nüchternblutzucker unter 140 mg/dL und 2 Stunden nach Testung einen Blutzuckerspiegel zwischen 140 und 198 mg/dL aufwiesen. Schwangere mit manifestem Diabetes und solche, die bei dem 75 g oGTT einen Nüchternblutzucker über 140 mg/dL und/oder nach 2 Stunden Blutzuckerspiegel über 200 mg/dL aufwiesen, wurden von der Studie ebenso ausgeschlossen wie

Stand: Februar 2010

Verordnungsberatung@kvb.de
[www.kvb.de/ Praxis/ Verordnungen](http://www.kvb.de/Praxis/Verordnungen)



Foto: iStockphoto.com

Schwangere mit Gestationsdiabetes bei vorangegangener Schwangerschaft und mit aktiven systemischen chronischen Erkrankungen. Während Schwangere und Behandler in der Kontrollgruppe schriftlich die Information erhielten, dass kein Gestationsdiabetes vorliegt und innerhalb der ärztlichen Routine versorgt wurden, erhielten Schwangere und Behandler in der Interventionsgruppe die schriftliche Information, dass ein Gestationsdiabetes vorliegt. Ihnen wurde ein Interventionsplan ausgehändigt, die Frauen erhielten diätetische Beratung sowie Anleitung zur Blutzuckerselbstmessung und bei entsprechendem Bedarf eine Insulintherapie. Eine Verblindung erfolgte nur in Bezug auf die Werte des oGTT, dessen Ergebnisse erst nach der Geburt mitgeteilt wurden. In der Interventionsgruppe fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr ältere Frauen, weniger Kaukasierinnen und Erstgebärende, dies wurde jedoch in der adjustierten statistischen Analyse berücksichtigt.

Endpunkte und statistische Analyse

Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie umfasste bei den Kindern schwerwiegende perinatale Komplikationen (Tod, Schulterdystokie, Knochenbrüche und Nervenlähmungen), die Verlegung auf eine neonatologische Intensivstation sowie das Auftreten einer fototherapiebedürftigen Hyperbilirubinämie. Bei den Müttern wurden als Endpunkte die Häufigkeit einer Geburtseinleitung oder eines Kaiserschnittes sowie Aspekte der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes erfasst. Die Fallzahlberechnung der Studie erfolgte auf den Endpunkt der kindlichen schwerwiegenden perinatalen Komplikationen hin, wobei die Studie eine 80% Power zur Detektion eines Unterschiedes von 3,2% zwischen den beiden Therapiegruppen bei Einschluss von 1000 Patientinnen haben sollte. Die Ergebnisse wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip ausgewertet und umfassten somit alle eingeschlossenen und randomisierten Schwangeren. Bei der Analyse der primären Endpunkte erfolgte eine Korrektur für multiples Testen.

Ergebnisse:

Endpunkt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Adjustiertes relatives Risiko (95% KI)	Adjustierter p-Wert	p-Wert nach Korrektur für multiples Testen
Kinder	n=506	n=524			
Schwerwiegende perinatale Komplikationen	7 (1,4%)	23 (4,4%)	0,33 (0,14-0,75)	0,01	0,04
Tod	0	5 (1%)		0,07	
▪ Totgeburt	0	3 (0,6%)		0,26	
▪ Neonataltod	0	2 (0,4%)		0,50	
Schulterdystokie	7 (1%)	16 (3%)	0,46 (0,19-1,10)	0,08	
Knochenfraktur	0	1 (<1%)		0,38	
Nervenlähmung	0	3 (1%)		0,11	
Verlegung auf Neugeborenen-Intensivstation	357 (71%)	321 (61%)	1,13 (1,03-1,23)	0,01	0,04
Fototherapiebedürftige Gelbsucht	44 (9%)	48(9%)	0,93 (0,63-1,37)	0,72	0,98
<i>Geburtsgewicht in g</i>	<i>3335 ± 551</i>	<i>3482 ± 660</i>	<i>-145 (-219 - -70)</i>	<i><0,001</i>	
<i>Groß für das Gestationsalter</i>	<i>68 (13%)</i>	<i>115 (22%)</i>	<i>0,62 (0,47 – 0,81)</i>	<i><0,001</i>	
<i>Makrosomie (≥ 4kg)</i>	<i>49 (10%)</i>	<i>110 (21%)</i>	<i>0,47 (0,34 – 0,64)</i>	<i><0,001</i>	
<i>Klein für das Gestationsalter</i>	<i>33 (7%)</i>	<i>38 (7%)</i>	<i>0,88 (0,56 – 1,39)</i>	<i>0,59</i>	
Frauen	n=490	n=510			
Geburtseinleitung	189 (39%)	150 (29%)	1,36 (1,15-1,62)	<0,001	0,003
Kaiserschnitt	152 (31%)	164 (32%)	0,97 (0,81-1,16)	0,73	0,98
▪ elektiv	72 (15%)	61 (12%)	1,17 (0,85-1,60)	0,33	
▪ notfallbedingt	80 (16%)	103 (20%)	0,87 (0,68-1,13)	0,31	

Tabelle 1: Ergebnisse der ACHOIS-Studie (sekundäre Outcomes kursiv gedruckt)

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Behandlung des Gestationsdiabetes das Auftreten perinataler Komplikationen signifikant verringert. Neben der Verringerung der perinatalen Komplikationen fanden sich in der Interventionsgruppe mehr Geburtseinleitungen und mehr Verlegungen auf neonatologische Intensivstationen.

Diskussion:

Rekrutierung

Aus den 18 teilnehmenden Zentren wurden sehr unterschiedliche Anzahlen von Frauen rekrutiert (zwischen 0 und 261), insgesamt ist die Anzahl der rekrutierten Frauen recht niedrig. Daher kann ein Selektionsbias nicht klar ausgeschlossen werden, leider wird dieser Punkt von den Autoren in der Diskussion nicht aufgegriffen.

Einschlusskriterien, Verblindung und statistische Analyse

Die in der Studie gewählten Einschlusskriterien führten dazu, dass Frauen mit einem Nüchternblutzucker unter 140 mg/dL aufgenommen wurden. Der aktuell festgelegte Grenzwert der WHO für das Vorhandensein eines Gestationsdiabetes liegt allerdings bei 126 mg/dL. Grund für diese Inkonsistenz war, dass zu Beginn der Studie der Grenzwert für das Vorliegen einer Glukoseintoleranz in der Schwangerschaft von der WHO noch zwischen den Werten eines normalen und eines diabetischen Ergebnisses eines oGTT eingestuft wurde. Vom Jahr 1998 an klassifizierte die WHO jedoch das Vorliegen eines oGTT mit nicht normalen Grenzwerten als Indikator für das Vorliegen eines Gestationsdiabetes. Dies bedeutet, dass Frauen in die Studie aufgenommen wurden, die nach heutigen Kriterien einen manifesten Diabetes hatten und damit von der Studie hätten ausgeschlossen werden müssen. Leider wurde von den Autoren der Anteil der hiervon betroffenen Frauen mit Nüchternblutzuckerwerten zwischen 126 und 140 mg/dL nicht angegeben.

Anhand der Originalarbeit muss prinzipiell davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen hinsichtlich der verschiedenen Prädiktoren vergleichbar waren. Aus einer später veröffentlichten Sekundärdatenanalyse [2] der Studie geht allerdings hervor, dass Angaben zum BMI nur für 443 von 510 Frauen vorlagen. Durch das Fehlen der Angaben für 13% der Patientinnen in der Kontrollgruppe kann daher keine klare Aussage hinsichtlich der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen in Bezug auf diesen Einflussfaktor gemacht werden.

Die fehlende Verblindung in beiden Gruppen bedingt, dass nicht nur reine Therapieeffekte erfasst wurden, sondern auch die Folgen des Wissens um die Diagnose. Es bleibt offen, inwiefern dies vor allem auch in der Gruppe der Schwangeren, die nach neueren Kriterien hätte ausgeschlossen werden müssen, zu negativen Effekten in der Nichtinterventionsgruppe geführt haben könnte [3].

Die Fallzahlberechnung beruht auf der Annahme einer Reduktion perinataler Komplikationen von 5,2 auf 2,0 % und damit einer absoluten Differenz von 3,2% in den Gruppen. In dieser Studie wurde eine Reduktion von 4,4% auf 1,4% mit einer absoluten Differenz von 3,0% beobachtet. Es bleibt unklar, ob die Studie eventuell leicht „unterpower“ gewesen ist. Leider gehen die Autoren in ihrer Diskussion nicht auf diesen Gesichtspunkt ein.

Kombinierte Endpunkte

Kombinierte Endpunkte bieten den Vorteil, bei selten auftretenden Ereignissen die Anzahl der für die Studie notwendigen Teilnehmer (Fallzahl) zu reduzieren. Dadurch können auch mit einer geringeren Stichprobengröße statistisch signifikante Gruppenunterschiede bei ausreichender Power der Studie nachgewiesen werden. Das Problem kombinierter Endpunkte ist, dass sie die Interpretation der Ergebnisse erschweren und eine unkritische Übernahme zu Fehleinschätzungen führen kann [3]-[6]. Für die Interpretation kombinierter Endpunkte ist auch die Abschätzung wichtig, wie groß der Einfluss der Einzelkomponenten auf den Therapieerfolg ist und ob alle Einzelkomponenten als gleich wichtig erachtet werden können.

Für die Bewertung solcher kombinierter Endpunkte wird eine Abwägung verschiedener Gesichtspunkte vorgeschlagen, die im Folgenden für den primären kombinierten Endpunkt der ACHOIS-Studie vorgenommen werden soll [6].

Sind alle Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes gleich wichtig?

Wenn alle Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunktes für die Frau gleich wichtig sind, so spielt es letzten Endes keine Rolle, wie sich die insgesamt beobachtete Reduktion des Risikos von 3,0 % auf die einzelnen Endpunkte verteilt. Bei Betrachtung der Einzelkomponenten stellt sich jedoch heraus, dass der Tod des Neugeborenen die schwerwiegendste der drei Einzelkomponenten darstellt. Der Endpunkt Schulterdystokie hingegen stellt zwar an sich ein schwerwichtiges Ereignis dar, ist aber meist nach dem eigentlichen Ereignis selten mit weiteren schwerwiegenden Verletzungen und/oder Komplikationen verbunden (in der ACHOIS-Studie kam es mit einer Ausnahme bei den 23 Schulterdystokien zu keinen weiteren kindlichen Verletzungen).

Treten die wichtigeren und die weniger wichtigen Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes gleich häufig auf?

Mit insgesamt 30 Ereignissen traten die jeweiligen Endpunkte recht selten auf. Davon handelte es sich in 23 Fällen um den Endpunkt der Schulterdystokie, womit der am wenigsten gewichtige Endpunkt auch am häufigsten auftrat. Die Hälfte der absoluten Risikoreduktion von 3,0% ist auf die Reduktion des Ereignisses Schulterdystokie (Reduktion um 1,6%) zurückzuführen. Die Diagnose einer Schulterdystokie ist nur schwer objektivierbar. Dem wurde zwar in der Studie durch eine Checkliste zur Klassifizierung der Fälle Rechnung getragen, eine Beeinflussung der Diagnosestellung durch das Wissen um die Diagnose der Schwangeren (fehlende Verblindung) lässt sich jedoch nicht vollkommen ausschließen.

Sind die relativen Risikoreduktionen für alle Einzelkomponenten ähnlich hoch? (unterliegen die Einzelkomponenten dem gleichen biologischen oder physiologischen Mechanismus, verhalten sich die Einzelendpunkte bezüglich der Punktschätzer ähnlich und haben Sie enge Konfidenzintervalle)?

Die Betrachtung der relativen Risikoreduktion der einzelnen Ereignisse ermöglicht eine Abschätzung darüber, inwieweit die Einzelkomponenten auch im Zusammenhang miteinander stehen. Allerdings gibt es auch Fälle, in denen Einzelkomponenten eines klinischen Endpunktes in ihrer Kausalität voneinander abhängig sind, aber trotzdem mit unterschiedlichen Reduktionen des relativen Risikos einhergehen. In der vorliegenden Studie sind die Einzelereignisse so selten aufgetreten, dass solche Erwägungen allerdings keine weiteren Aufschlüsse geben können.

Auch die separate Betrachtung der möglichen Einzelkomponenten bietet sich zur Interpretation kombinierter Endpunkte an, allerdings sollte dabei in Erwägung gezogen werden, dass hier das Phänomen des multiplen Testens auftritt und die Wahrscheinlichkeit signifikante Ereignisse bei Durchführung vieler statistischer Tests zu finden größer ist. Insgesamt beruht die statistische Signifikanz des kombinierten Endpunktes auf nur 5 Einzelfällen.

Diese Betrachtungen deuten darauf hin, dass der hier vorliegende kombinierte Endpunkt nicht sehr gut geeignet ist, um die Auswirkungen der Intervention eindeutig zu beurteilen.

Betrachtung weiterer Endpunkte

Verlegung auf die Intensivstation und Geburtseinleitungen

Eine Verlegung fand in der Interventionsgruppe signifikant häufiger statt (71% versus 61%). Da die Rate jedoch insgesamt relativ hoch liegt, stellt sich die Frage, inwieweit diese Ergebnisse auch im Alltag wiederzufinden sind. In der Interventionsgruppe gab es signifikant häufiger Geburtseinleitungen. Hier mag das Wissen um die Diagnose Gestationsdiabetes einen Einfluss auf die Rate gehabt haben. Ähnlich wie bei dem Ereignis der Verlegungen auf Intensivstationen bleibt hier offen, inwiefern es sich um medizinisch notwendige Interventionen handelte oder ob hier möglicherweise eine Übertherapie in Folge des Wissens um die Diagnose Gestationsdiabetes stattfand.

Geburtsgewicht und Makrosomie

Bei diesen Parametern handelt es sich um klassische Surrogatparameter, von denen angenommen wird, dass sie im Zusammenhang mit Geburtskomplikationen stehen. Streng genommen muss allerdings für jeden Surrogatparameter in klinischen Interventionsstudien nachgewiesen werden, dass er tatsächlich kausal mit dem jeweiligen klinischen Ereignis assoziiert ist. Für Makrosomie oder die Diagnose „Large for gestational age“ ist ein solcher Zusammenhang auf Basis klinischer Studien jedoch noch nicht eindeutig belegt.

Zusammenfassende kritische Bewertung der Studie

- Ein Selektionsbias kann nicht sicher ausgeschlossen werden.
- Die Einschlusskriterien der Studie waren so gewählt, dass auch Schwangere eingeschlossen wurden, die nach den heutigen Kriterien auf Grund eines manifesten Diabetes mellitus ausgeschlossen worden wären. Die Nichtbehandlung solcher Frauen in der Kontrollgruppe kann zu einer Zunahme der Ereignisse dieser Gruppe beigetragen haben, die auf heutige Verhältnisse nicht übertragbar sind, da solche Schwangeren nach derzeit gültigen Kriterien nicht mehr als Nicht-Diabetikerinnen gelten würden.
- Es ist nicht klar, ob die Power der Studie ausreichend war.
- Der primäre kombinierte Endpunkt wurde maßgeblich durch die Diagnose der Schulterdystokie beeinflusst, alle anderen Einzelendpunkte treten sehr selten auf. Daher ist die klinische Relevanz dieses kombinierten Endpunktes nur sehr schwer beurteilbar.
- Die fehlende Verblindung bezüglich der Diagnose des Gestationsdiabetes kann die durchgeführten Interventionen beeinflusst haben.

Obwohl die ACHOIS-Studie als Meilenstein für die Beurteilung des Nutzens einer Behandlung von Schwangeren mit erhöhten Blutzuckerwerten gilt, zeigen sich bei intensiver Betrachtung der Studie einige methodische Mängel, die die Aussagekraft der Studie schmälern. Dies liegt vor allem am seltenen Auftreten der erfassten Ereignisse des kombinierten primären Endpunktes und der damit schwierigen Interpretation. Auch der Einschluss von Schwangeren, die nach heutigen Kriterien als Schwangere mit Gestationsdiabetes gelten und nicht mehr nur als Schwangere mit leicht erhöhten Blutzuckerwerten eingestuft würden, erschwert die Übertragbarkeit auf heutige Verhältnisse. Weitere Erkenntnisse zum Nutzen einer Behandlung von Schwangeren mit leicht erhöhten Blutzuckerwerten kann die Studie von Landon und Mitarbeitern liefern, die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Zusammenfassung aber noch nicht vollständig publiziert worden war [7].

Literatur:

- [1] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2477-86.
- [2] Athukorala C, Crowther CA, Willson K; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Feb;47(1):37-41.
- [3] Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM, Alonso-Coello P, Alonso J, Worster A, Upadhye S, Jaeschke R, Schünemann HJ, Permyer-Miralda G, Pacheco-Huergo V, Domingo-Salvany A, Wu P, Mills EJ, Guyatt GH. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2007 Apr 14;334(7597):786.
- [4] Ferreira-González I, Permyer-Miralda G, Busse JW, Bryant DM, Montori VM, Alonso-Coello P, Walter SD, Guyatt GH. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jul;60(7):651-7.
- [5] Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, Alonso J, Akl EA, Domingo-Salvany A, Mills E, Wu P, Schünemann HJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ.* 2005 Mar 12;330(7491):594-6.
- [6] Montori VM, Busse JW, Permyer-Miralda G, Ferreira I, Guyatt GH. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite endpoints: should I dump this lump? *ACP J Club.* 2005 Nov-Dec;143(3):A8.
- [7] Landon MB, Thom E, Spong CY, Carpenter M, Mele L, Johnson F, Tillinghast J, Anderson G; Maternal-Fetal Medicine Units Network, The National Institute of Child Health and Human Development. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network randomized clinical trial in progress: standard therapy versus no therapy for mild gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30 Suppl 2:S194-9.