

Prosjektplan: Effekten av å screene alle gravide sammenlignet med å screene gravide med risikofaktorer for å avdekke svangerskapsdiabetes: en systematisk oversikt

Plan utarbeidet: 06.11.2018

Kort tittel:

Hva er effekten av å tilby glukosebelastningstest til alle gravide for å avdekke svangerskapsdiabetes (SVD), sammenlignet med kun å tilby testen til gravide som har forhøyet risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes?

Kort beskrivelse/sammendrag: Retningslinjen for svangerskapsdiabetes har vært gjenstand for diskusjon i fagmiljøene fordi det er uenighet om gravide i risikogrupper eller alle gravide bør tilbys screening (glukosebelastningstest). Denne systematiske oversikten skal se på effekten av å screene alle gravide sammenlignet med å screene gravide med risikofaktorer for å avdekke svangerskapsdiabetes.

English:

The Norwegian guideline for gestational diabetes has been debated because of the uncertainty about the effectiveness of screening based on risk factors compared with screening of all pregnant women for gestational diabetes. In this systematic review, we will summarize relevant research about the effectiveness of screening all pregnant women versus pregnant women with risk factors for gestational diabetes.

Prosjektkategori og oppdragsgiver, prosjektnummer; RL 026

Produkt: Systematisk oversikt

Tematisk område: Svangerskapsomsorgen

Oppdragsgiver: Helsedirektoratet v/Monica Sørensen og Ingvild Felling Meyer

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Kristin Thuve Dahm

Prosjektansvarlig: Gunn Elisabeth Vist og Hege Kornør

Interne medarbeidere: Gyri Hval Straumann
Gerd Monika Flodgren
Therese Kristine Dalsbø

Interne fagfeller Atle Fretheim
Liv Merete Reinar

Eksterne fagfeller: Anne Karen Jenum
Pål Steiran

Plan for erstatning ved prosjektdeltakeres fravær: Prosjektansvarlig finner en erstatter

Mandat

I april 2017 ble det publisert en ny retningslinje for svangerskapsdiabetes i Norge (1). De nye retningslinjene har vært gjenstand for diskusjon i fagmiljøene, og det er uenighet om hvorvidt alle gravide bør tilbys glukosebelastningstest for å avdekke svangerskapsdiabetes, eller om glukosebelastningstest kun bør tilbys rutinemessig til gravide som vurderes å ha forhøyet risiko for svangerskapsdiabetes.

Helsedirektoratet har i samarbeid med Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet igangsatt en egen prosess for å få raskere tilgang på relevante og oppdaterte systematiske oversikter til retningslinjearbeidet. Avtalen omfatter spissede spørsmål (smal problemstilling med avgrenset populasjon, intervensjon, sammenligning og hovedutfall) som skal informere en anbefaling. Vi skriver ikke omfattende innledningskapittel, diskusjonskapittel eller omfattende definisjonslister. Arbeidet med å tolke funn og formulere implikasjoner for praksis overlates til Helsedirektoratet og eksperter på fagområdet. Helsedirektoratets ekspertgruppe benyttes som fagfeller.

Mål

Vi skal utarbeide en systematisk oversikt som besvarer følgende spørsmål:

Hva er effekten av å screene alle gravide for svangerskapsdiabetes sammenlignet med å screene gravide med risikofaktorer på forekomst av svangerskapsdiabetes og andre utfall hos mor og barn?

Bakgrunn

Svangerskapsdiabetes er en tilstand med forhøyet blodsukker under svangerskapet. Ubehandlet kan tilstanden være skadelig både for mor og barn (2). Under svangerskapet er behovet for insulin høyere. Svangerskapsdiabetes oppstår dersom kroppens produksjon av insulin ikke øker i tilstrekkelig grad. Motstanden mot insulin (insulinresistens) øker normalt i alle svangerskap. Svangerskapsdiabetes skyldes at kapasiteten til å kompensere for den fysiologiske økningen av insulinresistens ikke er tilstrekkelig til å forhindre økning i maternell glukose. Insulin er et hormon som produseres i bukspyttkjertelen og bidrar til at muskelceller tar opp, lagrer og forbrenner blodsukkeret. Noen gravide kan også ha tidligere uopptaget diabetes type 1 eller type 2. Svangerskapsdiabetes gir som regel ingen symptomer utover det som er vanlig under svangerskap, for eksempel trøtthet, og den gravide merker ikke at blodsukkeret i perioder er høyere enn vanlig (3).

Forekomst av svangerskapsdiabetes i Norge har vist en geografisk variasjon på mellom 3% og 8%, jfr. tidligere WHO-kriterier(4), men med nye kriterier kan data tyde på at én av ti gravide, eller kanskje flere, kan utvikle tilstanden (5;6).

Forfatterne av en HTA-rapport fra 2002 påpekte at universell screening for svangerskapsdiabetes var kontroversielt fordi det både var uenigheter om diagnosekriterier og hvilke tester som bør brukes (7).

Risikofaktorer for utvikling av svangerskapsdiabetes ble identifisert i en amerikansk studie på begynnelsen av 1990-tallet (8). Forskerne sammenlignet kvinner som hadde fått påvist svangerskapsdiabetes med kvinner som ikke hadde fått det påvist. I gjennomsnitt hadde kvinner som hadde påvist svangerskapsdiabetes høyere alder, høyere vekt, oftere diabetes i familien og oftere latinamerikansk bakgrunn. Det var ingen systematisk testing av kvinnene, så det er ikke kjent hvor mange av kvinnene som hadde uopptaget svangerskapsdiabetes- en vesentlig svakhet ved den studien.

Forfatterne av en Cochrane-oversikt fra 2017 konkluderte med at flere gravide med svangerskapsdiabetes blir fanget opp når de alle blir screenet, sammenlignet med bare å screene gravide ut fra risikofaktorer. De påpekte også at de hadde lav tillit til forskningen på feltet, og dermed ikke kunne trekke noen sikker konklusjon om effekt av universell screening versus screening basert på risikofaktorer (9). I oversikten inngikk én kvasi-randomisert studie med 3742 deltakere som viste at nesten dobbelt så mange med svangerskapsdiabetes ble oppdaget ved universell screening sammenlignet screening avgrenset til gravide som hadde én eller flere risikofaktorer for svangerskapsdiabetes (10). Forfatterne av Cochrane-oversikten gjorde også et søk etter pågående randomiserte studier. De identifiserte ingen pågående sammenlignende studier av universell og selektiv screening for svangerskapsdiabetes. En annen oversiktsartikkel fra 2017 konkluderte med at screening basert på risikovurdering er for unøyaktig: så mange som opptil 44 prosent av dem med svangerskapsdiabetes fanges ikke opp (11). Det viser seg at mange av dem som blir diagnostisert med svangerskapsdiabetes ikke har noen risikofaktorer (12). En nyere retrospektiv studie fra Portugal rapporterte at en av tre som var diagnostisert med svangerskapsdiabetes ikke hadde noen risikofaktorer (13).

Svangerskapsdiabetes påvises ved blodprøve etter glukosebelastningstest (se faktaboks 1). Det finnes ulike glukosebelastningstester. Den mest brukte er 75 g glukosetest, som også brukes i Norge. En Cochrane-oversikt fra 2017 undersøkte effekten av ulike glukosetester (14). Oversikten inkluderte sju små studier og konkluderte med at dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å avgjøre hvilken glukosetest som er best.

Faktaboks 1 hentet fra Helsenorge.no: Glukosebelastning uke 24-28 (diagnostikk)

Glukosebelastning er en test som avdekker om du har svangerskapsdiabetes. Glukosebelastningen innebærer å drikke ca. 2,5 dl av en løsning bestående av vann og glukose etter 8-14 timers faste. Det blir tatt en blodprøve både før og etter testen, som måler blodsukkernivået.

Diagnosen svangerskapsdiabetes blir satt dersom blodprøven viser:

fastende glukose: mellom 5,3-6,9 mmol/l

eller 2-timers glukoseverdi etter glukosebelastning mellom 9,0-11,0 mmol/l

Kilde: <https://helsenorge.no/sykdom/hormoner/diabetes/svangerskapsdiabetes>

Universell screening innebærer å tilby glukosebelastningstest til alle gravide, slik det bl.a. gjøres i Australia (15). I Norge tilbys testen til gravide dersom de har en eller flere risikofaktorer (se faktaboks 2). Risikofaktorene kan være den gravidens alder, etnisitet, vekt, eller om hun har nære slektninger med diabetes. Disse kvinnene får tilbud om glukosebelastning mellom 24. og 28. svangerskapsuke.

Faktaboks 2 fra Helsenorge.no: Hvem blir tilbudt glukosebelastning

Gravide (førstegangsfødende) kvinner som oppfyller en eller flere av følgende kriterier blir tilbudt glukosebelastning:

Er førstegangsfødende og er 25 år eller eldre.

Har bakgrunn fra Asia eller Afrika.

Mor, far eller søsken har diabetes.

Kroppsmasseindeks (KMI) høyere enn 25 kg/m² før graviditeten.

Gravide kvinner som tidligere har født barn blir tilbudt glukosebelastning dersom de oppfyller en eller flere av følgende kriterier:

Alder over 40 år.

Tidligere barn med fødselsvekt over 4500 g.

Kjent nedsatt glukosetoleranse.

Tidligere svangerskaps- og fødselskomplikasjoner som er assosiert med svangerskapsdiabetes, som fastsittende skuldre under fødsel eller svangerskapsforgiftning.

Tidligere påvist svangerskapsdiabetes.

Kilde: <https://helsenorge.no/sykdom/hormoner/diabetes/svangerskapsdiabetes>

Verken i Norge eller internasjonalt er det enighet om glukoseverdiene for å stille diagnosen svangerskapsdiabetes. I de norske retningslinjene defineres svangerskapsdiabetes som fastende glukosenivå på 5,3-6,9 mmol/l og/eller 2 timers glukosenivå på 9,0-11,0 mmol/l etter glukosebelastning, det anbefales at disse bør tilbys behandling (1). Hensikten med behandlingen er å senke blodsukkernivået til et nivå som er sunt for både kvinnen og fosteret.

Behandlingen kan være livsstilsendringer som økt fysisk aktivitet og endret kosthold, regelmessig målinger av blodsukker, og eventuelt glukosesenkende medikamenter (1).

Dersom svangerskapsdiabetes hos den gravide ikke oppdages og behandles, øker risikoen for svangerskapskomplikasjoner, mens behandling vil senke risikoen for komplikasjoner nesten ned til samme nivå som for gravide uten svangerskapsdiabetes (16). En nyere studie viste at flere kvinner med svangerskapsdiabetes utviklet type 2-diabetes sammenlignet med kvinner uten svangerskapsdiabetes og at flere barn ble overvektige når mor hadde svangerskapsdiabetes (17).

Metoder og arbeidsform

Tabell 1. Inklusjonskriterier (PICO)

Populasjon	Gravide fra uke 24
Intervensjon	Screening med glukosebelastning av gravide med risikofaktorer
Sammenlikning	Screening med glukosebelastning av alle gravide Screening med glukosebelastning gravide med andre risikofaktorer
Utfall	Mor, på kort sikt: Svangerskapsdiabetes (SVD) Pre-eklampsi, keisersnitt, komplisert fødsel/vanskelig forløsning (inkludert fastsittende skulder), psykisk helse Lang sikt: Diabetes, overvekt/fedme, hjerte-kar sykdom. Barn, på kort sikt: Stor for svangerskapsalder (LGA), makrosomi (fødselsvekt \geq 4500g), liten for svangerskapsalder (SGA), asfyksi, dødfødsel Lang sikt: Overvekt/fedme og diabetes
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier, Kvasi-randomiserte studier, Prospektive kontrollerte studier og Avbrutte tidsserier med minst tre måletidspunkter før og tre etter endret screeningspraksis.

Eksklusjonskriterier: Utfallsdata som kun er hentet fra gravide med svangerskapsdiabetes (besvarer ikke vår problemstilling).

Litteratursøk

Vi har søkt etter publiserte og planlagte systematiske oversikter fra siste to år i Medline (Ovid), Embase (Ovid), Cochrane Library, Epistomonikos og PROSPERO, og fant ingen som også inkluderte prospektive, kontrollerte studier.

For denne systematiske oversikten vil vi søke etter studier i følgende databaser:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials

- Medline (Ovid)
- Embase (Ovid)
- CINAHL (Ebsco)

Vi vil også søke etter pågående studier i clinicaltrials.gov og WHO ICTRP. Søket vil bli avgrenset til studier publisert etter 1996. Søkestrategien vil bli utarbeidet med utgangspunkt i populasjon og intervensjon i vårt PICO-oppsett (tabell 1). Den vil inneholde både tekstord og standardiserte emneord for å identifisere så mange relevante studier som mulig. Aktuelle standardiserte emneord vil i dette tilfellet være MeSH-termene Gestational, Diabetes, Glucose Tolerance Test og Pregnant Women. Bibliotekar Gyri Hval Straumann vil utarbeide en søkestrategi og utføre søket. En annen bibliotekar (Ingvild Kirkehei) vil fagfelleverdere arbeidet.

Utvelgelse og kvalitetsvurdering

To personer vil gå gjennom resultatene fra søkene, uavhengig av hverandre. Potensielt relevante referanser vil bli bestilt i fulltekst og bli vurdert, av to uavhengige medarbeidere, med tanke på inklusjon. Ved eventuell uenighet vil en tredje prosjektmedarbeider ta avgjørelsen.

Vi vil vurdere risiko for systematiske skjevheter for randomiserte og kvasi-randomiserte studier ut fra kriteriene i Risk of bias tool i Cochrane Handbook: i) tilfredsstillende fordelingssekvens; ii) skjult allokering; iii) blinding av deltakere og personell; iv) blinding av dem som måler; v) oppfølging av ufullstendig utfallsdata; vi) selektiv rapportering; vii) andre typer systematiske feil. For prospektive kontrollerte kohortstudier og avbrutte tidsserier vil vi i tillegg vurdere: viii) likhet ved baseline; ix) likhet ved baseline for utfallsdata og om eventuelle forskjeller er justert for i analysene. For alle domener vurderer vi om det er høy, uklar eller lav risiko for systematiske feil.

Dataauthenting og sammenstilling

Én forfatter (KTD) vil hente ut informasjon fra de inkluderte studiene om studiens design, hvor og når studien fant sted, deltakere i studiene, hvilke risikofaktorer som ble brukt ved screening, screeningmetode, oppfølgingstid, og eventuelle andre opplysninger om populasjon, intervensjon eller kontrollgruppe som er relevante, samt studieresultater. En annen forfatter (TKD) vil gå etter og sjekke at dataauthenting var korrekt.

Vi vil sammenstille relevante data fra de inkluderte studiene, i tekst og tabeller. Dersom det vurderes fornuftig å utføre metaanalyser, vil vi benytte Review Manager Software til det. Randomiserte studier og observasjonsstudier vil bli analysert hver for seg. Dikotome utfall vil vi presentere som risk ratio (RR) med 95 % konfidensintervall. Kontinuerlige utfall presenterer vi som gjennomsnittsforskjeller (MD) med konfidensintervall, men dersom flere lignende utfall er målt ved hjelp av forskjellige skalaer, vil vi vurdere å regne om til standardiserte gjennomsnittsforskjeller (SMD). Vi planlegger å gjøre subgruppeanalyser basert på ulike risikofaktorer, ulike teststrategier og eventuelt for ulike tidspunkt for screeningen (screening fra uke 24-28, eller screening etter uke 28), dersom relevante data er tilgjengelige fra de inkluderte studiene.

Gradering

Vi vil vurdere vår tillit til resultatene for hvert utfall ved hjelp av GRADE (18).

Tabell 2. Kategorier for tilliten til dokumentasjonene

Høy	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Oppstartsdato (for FHI.no):

15.11.2018

Sluttdato

10.04.2019

Publikasjon/formidling

Prosjektets sluttprodukt er en systematisk oversikt. Målgruppen for oversikten er Helsedirektoratet. Oversikten publiseres av Folkehelseinstituttet på www.fhi.no to uker etter oversendelse til Helsedirektoratet.

Risikoanalyse

Hvert elements risikofaktor er produktet av sannsynlighet og konsekvens. Vurderingen angis med graderingene liten, middels og stor.

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENNS	RISIKOFAKTOR
Stort artikkeltilfang	Liten	Arbeidet tar lengre tid	Liten

Referranseliste:

1. Helsedirektoratet Nasjonale faglige retningslinjer for svangerskapsdiabetes. Oslo: 2017.
2. Svangerskapsdiabetes [nettside]. Oslo: Helsebiblioteket.no [oppdatert 9. august 2017; lest 27. november 2018]. [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/svangerskapsdiabetes>

3. Svangerskapsdiabetes [nettside]. Oslo: helsenorge.no [oppdatert 29. oktober 2018; lest 27. november 2018]. [lest]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/sykdom/hormoner/diabetes/svangerskapsdiabetes>
4. Henriksen T, Thordarson H, Strøm-Roum EM, Maltby B, Kvalvik SA, Holm HO. Svangerskapsdiabetes. I: Veileder i fødselshjelp 2014. Norsk gynekologisk forening; 2014. . 2014. Tilgjengelig fra: : <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Diabetes-i-svangerskapet/>
5. Marrable S. Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015 [mastergrad]. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet; 2017. Det helsevitenskapelige fakultet, Rapport MED-3950 Masteroppgave/Kull 2012. Tilgjengelig fra: . Trmsø: det helsevitenskapelige fakultet; 2017. Tilgjengelig fra: <https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/11527/thesis.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
6. Jenum AK, Morkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):317-24.
7. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(11):1-161.
8. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):869-73.
9. Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P, Shepherd E. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD007222.
10. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000;17(1):26-32.
11. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Lawlor DA, Dunne F, Tuffnell D, et al. Risk factor screening to identify women requiring oral glucose tolerance testing to diagnose gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis and analysis of two pregnancy cohorts. *PLoS One* 2017;12(4):e0175288.
12. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):557-61.
13. Matta-Coelho C, Monteiro AM, Fernandes V, Pereira ML, Portuguese D, Pregnancy Study G, et al. Universal vs. risk-factor-based screening for gestational diabetes-an analysis from a 5-Year Portuguese Cohort. *Endocrine* 2018.
14. Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD007122.
15. Nankervis A, McIntyre HD, Moses R, Ross GP, Callaway L, Porter C, Jeffries W, Boorman C, De Vries B, McElduff A for the Australasian Diabetes in Pregnancy Society ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Australia.
16. Langer O, Yogev Y, Most O, Xaenakis EMJ. Gestation diabetes: The consequences of not treating. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192:997.
17. Lowe WL, Jr., Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA* 2018;320(10):1005-16.
18. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336(7653):1106-10.