

Metformin

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'EVIDENZBERICHT' is centered in white text on a dark blue background.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V24-03D

Version: 1.0

Stand: 07.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1865

DOI: 10.60584/V24-03D

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Metformin – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

15.03.2024

Interne Projektnummer

V24-03D

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/V24-03D>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Metformin; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-03D>.

Schlagwörter

Metformin, Diabetes – schwangerschaftsbedingter, Systematische Übersicht

Keywords

Metformin, Diabetes – Gestational, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- David Endres
- Thomas Heise
- Corinna Kiefer
- Claudia Mischke
- Kevin Rudolf
- Andrea Tasar

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	7
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	10
5.3 Übersicht der Endpunkte	33
5.4 Ergebnisse zu maternalen Endpunkten	36
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Gestationshypertonie / Präeklampsie	36
5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Kaiserschnitt.....	38
5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft	40
5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt SUE	42
5.5 Ergebnisse zu fetalen / neonatalen Endpunkten.....	43
5.5.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt	43
5.5.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Körpergewichtsentwicklung	45
5.5.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität	46
5.5.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schulterdystokie.....	48
5.5.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Frühgeburt	50
5.5.6 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt neonatale Hypoglykämie	52
5.5.7 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation	54
5.5.8 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt LGA	56
5.5.9 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt SGA.....	58
6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	60
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	60

6.2	Anmerkungen zu den Ergebnissen	60
7	Literatur	63
8	Studienlisten	70
8.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	70
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....	71
8.3	Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....	74
Anhang A	Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	76
A.1	Kriterien des Verzerrungspotenzials zu maternalen Endpunkten	76
A.2	Kriterien des Verzerrungspotenzials zu fetalen / neonatalen Endpunkten	79
Anhang B	Suchstrategien	87
B.1	Bibliografische Datenbanken	87
B.2	Studienregister.....	89
B.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	9
Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	10
Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	13
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien.....	22
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	28
Tabelle 8: Matrix der einbezogenen maternalen Endpunkte	34
Tabelle 9: Matrix der einbezogenen fetalen / neonatalen Endpunkte.....	35
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Gestationshypertonie / Präeklampsie (binäre Daten)	36
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Kaiserschnitt (binäre Daten).....	38
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft (stetige Daten)	40
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt SUE (maternal) (binäre Daten)	42
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt (binäre Daten)	43
Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Körpergewichtsentwicklung (stetige Daten).....	45
Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Mortalität (fetal / neonatal) (binäre Daten)	46
Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Schulterdystokie (binäre Daten)	48
Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Frühgeburt (binäre Daten)	50
Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt neonatale Hypoglykämie (binäre Daten)	52
Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation (binäre Daten)	54
Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt LGA (binäre Daten)	56

Tabelle 22: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt SGA (binäre Daten).....	58
Tabelle 23: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gestationshypertonie / Präeklampsie	76
Tabelle 24: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Kaiserschnitt	77
Tabelle 25: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft	78
Tabelle 26: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt SUE (maternal).....	78
Tabelle 27: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt...	79
Tabelle 28: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Körpergewichtsentwicklung	79
Tabelle 29: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Mortalität (fetal / neonatal).....	80
Tabelle 30: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schulterdystokie	81
Tabelle 31: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Frühgeburt.....	82
Tabelle 32: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt neonatale Hypoglykämie....	83
Tabelle 33: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation	84
Tabelle 34: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt LGA.....	85
Tabelle 35: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt SGA	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	8
Abbildung 2: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Präeklampsie – Effektmaß: OR	37
Abbildung 3: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Kaiserschnitt – Effektmaß: OR	39
Abbildung 4: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft – Effektmaß: MWD	41
Abbildung 5: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt – Effektmaß: OR – Gesamtschätzung aus Beta-Binomial- Modell: 0,89 [0,37; 2,14]	44
Abbildung 6: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Mortalität (fetal / neonatal) – Effektmaß: OR – Gesamtschätzung aus Beta-Binomial- Modell: 0,87 [0,22; 3,44]	47
Abbildung 7: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Schulterdystokie – Effektmaß: OR	49
Abbildung 8: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Frühgeburt – Effektmaß: OR	51
Abbildung 9: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt neonatale Hypoglykämie – Effektmaß: OR	53
Abbildung 10: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation – Effektmaß: OR	55
Abbildung 11: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt LGA – Effektmaß: OR	57
Abbildung 12: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt SGA – Effektmaß: OR	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V.
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LGA	Large for Gestational Age
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGA	Small for Gestational Age
SÜ	systematische Übersicht
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, deren Entwicklung oder Aktualisierung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ (Registernummer der AWMF: 057-008) [2].

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte von Metformin mit und ohne Insulin im Vergleich zu Insulin bei schwangeren Frauen mit GDM und Indikation zu medikamentöser Therapie.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 15.03.2024 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) und die Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ (Registernummer der AWMF: 057-008) [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 4 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragestellungen von der Leitliniengruppe in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch das IQWiG und die AWMF formuliert. Nach der Auftragserteilung zur Evidenzrecherche fand ein Auftakttreffen zwischen den Leitlinienkoordinierenden, der AWMF, dem BMG und dem IQWiG statt. In einem Kick-off-Treffen am 21.03.2024, an dem eine Leitlinienkoordinierende, eine Ansprechperson der AWMF und Ansprechpersonen des IQWiG teilnahmen, wurden die Fragestellungen finalisiert. Zu jeder PICO-Fragestellung erstellte das IQWiG 1 Evidenzbericht, der nach Fertigstellung an die Leitlinienkoordinierenden, an die zuständige Ansprechperson für die Leitlinie bei der AWMF sowie an das BMG übermittelt wurde.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an die Gremien des IQWiG und das BMG übermittelt sowie 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Es ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Evidenzbericht:

- Spezifizierung zum Abschnitt 2.2 der generischen Projektskizze [3]:
 - Es erfolgte eine Suche in Studienregistern
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
 - European Medicines Agency. Clinical Trials Information Systemjeweils mit der Einschränkung auf Einträge mit Ergebnissen.
 - Es wurden Studienregistereinträge zu eingeschlossenen Studien identifiziert.
 - Für die Bewertung des Publikationsbias wurde eine orientierende Recherche nach Einträgen im Studienregister ClinicalTrials.gov (U.S. National Institutes of Health) mit den Einschränkungen bezüglich des Studienstatus „abgeschlossen“, „vorzeitig abgebrochen“ sowie mit der Einschränkung auf Einträge ohne Ergebnisse durchgeführt.

4 Methoden

Die für den vorliegenden Bericht angewandten Methoden werden ausführlich in der generischen Projektskizze für Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen beschrieben [3]. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 3.2 erläutert.

In Absprache mit der Leitliniengruppe wurden zur vorliegenden Fragestellung folgende Kriterien für den Studieneinschluss festgelegt:

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (mehrseitige Tabelle)

Einschlusskriterien	
E1	Population: schwangere Frauen mit Gestationsdiabetes mellitus (ICD-10 O24.4) und Indikation zu medikamentöser Therapie
E2	Prüfintervention: Metformin mit und ohne Insulin ^a
E3	Vergleichsintervention: Insulin ^a
E4	Kritische Endpunkte: ▪ maternal ▫ Gestationshypertonie / Präeklampsie ▫ Kaiserschnitt ▫ Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft ▫ SUE ▪ fetal / neonatal ▫ Fehlbildungen bei Geburt ▫ Körpergewichtsentwicklung ▫ Mortalität ▫ Schulterdystokie ▫ Frühgeburt ▫ neonatale Hypoglykämie ▫ Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation ▫ LGA ▫ SGA ▫ SUE Wichtige Endpunkte: ▪ maternal ▫ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▫ postpartaler Diabetes mellitus Typ 2 ▫ Therapiepräferenz der Schwangeren ▫ Angst ▪ fetal / neonatal ▫ Fraktur ▫ Plexusparese ▫ Entwicklung eines metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Insulinresistenz / Diabetes mellitus Typ 2, viszerale Adipositas) ▫ psychosoziale Entwicklung ▫ motorische Entwicklung Liegen aus den eingeschlossenen Studien Ergebnisse zu mindestens 7 der kritischen Endpunkte vor, werden für die wichtigen Endpunkte keine Ergebnisse dargestellt. Voraussetzung ist, dass das Verhältnis aus maternalen und fetalen / neonatalen Endpunkten ausgewogen ist.
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
Ausschlusskriterien	
A1	Cross-over-Studien sind nicht relevant

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (mehrseitige Tabelle)

Einschlusskriterien
a. Grundlage für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist in der Regel die in Deutschland bestehende Arzneimittelzulassung bzw., dass das jeweilige Medizinprodukt innerhalb der jeweiligen Zweckbestimmung zertifiziert ist. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus bzw. der für Deutschland gültigen Zertifizierung erfolgte. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist zudem die Marktverfügbarkeit in Deutschland. Metformin ist in Deutschland nicht zur Behandlung von Gestationsdiabetes mellitus zugelassen. Die Evidenzdarstellung für Metformin erfolgt auf expliziten Wunsch der Leitliniengruppe aufgrund der klinischen Relevanz des Wirkstoffes (orale Alternative zu Insulin). b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [4] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- Statements [5] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; LGA: Large for Gestational Age; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGA: Small for Gestational Age; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 15.04.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 14.05.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Bei den Suchen nach Primärstudien gab es hinsichtlich des Publikationszeitraums keine Einschränkung. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

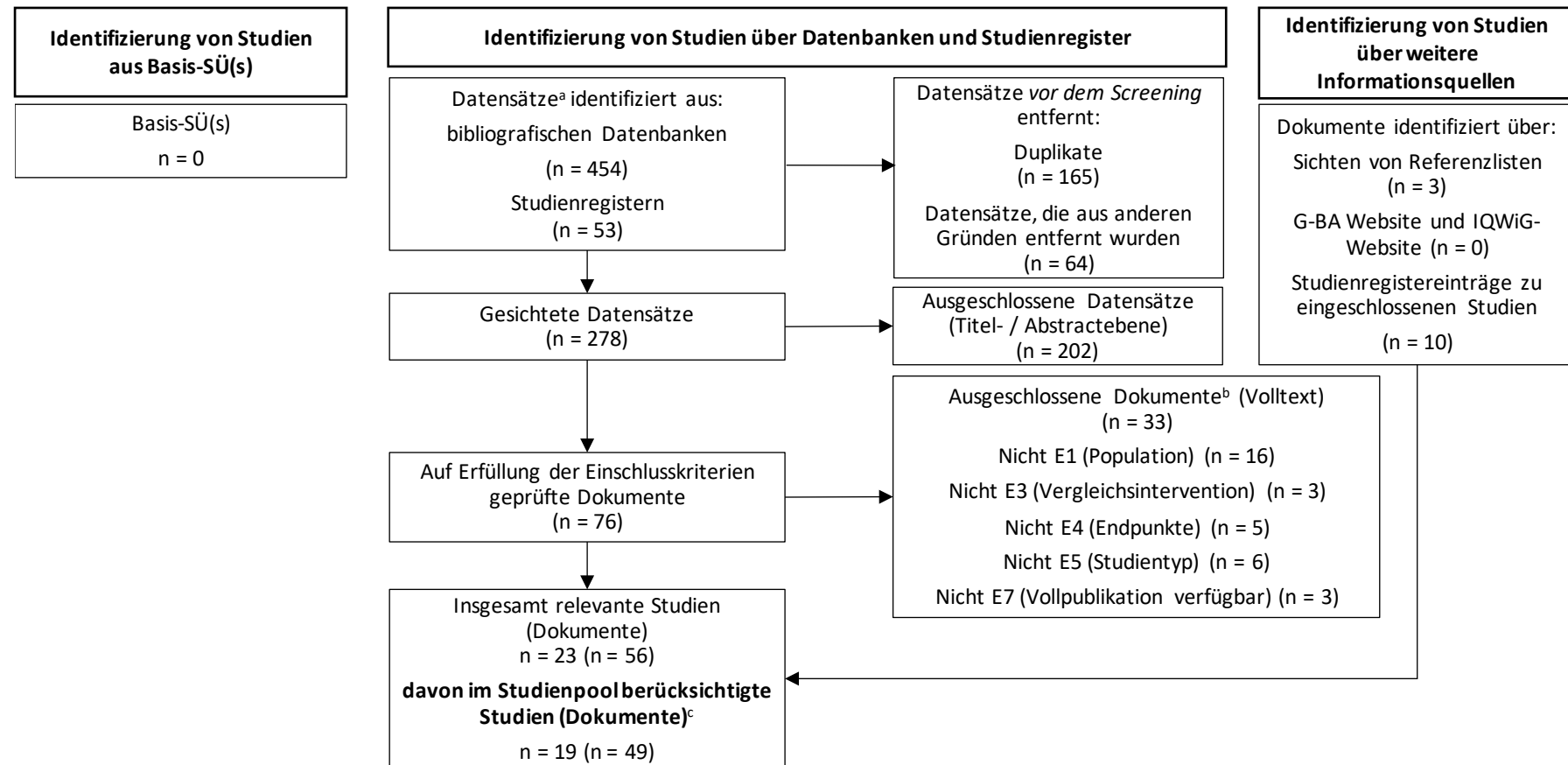
Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 02.04.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Die Suchen von SÜs wurden auf das Publikationsdatum ab 01/2017 eingeschränkt.

Von den 11 identifizierten SÜs (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.

b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

c. 4 Studien erfüllen zwar die Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

4 der 23 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Die Referenzen finden sich mit Angabe des jeweiligen Grundes in Abschnitt 8.3. Der resultierende Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Ahmed 2021	ja [6]	nein
Ali 2018	ja [7]	nein
Ashoush 2016	ja [8]	nein
Dasari 2023	ja [9]	nein
Eid 2018	ja [10]	nein
Galal 2019	ja [11]	nein
Ijäs 2011	ja [12-17] ^a	ja [18,19] ^a / nein
Moore 2007	ja [20]	nein
Muhsen 2022	ja [21]	nein
Niromanesh 2012	ja [22]	nein
Picon-Cesar 2021	ja [23-25]	ja [26] / nein
Rowan 2008	ja [27-35]	ja [36] / nein
Ruholamin 2014	ja [37]	ja [38] / nein
Saraswat 2022	ja [39]	nein
Sarwat 2022	ja [40]	nein
Somani 2016	ja [41]	nein
Spaulonci 2013	ja [42]	ja [43] / nein
Tertti 2013	ja [14-17,44-51] ^a	ja [19,52] ^a / ja [52]
Wasim 2019	ja [53]	ja [54] / nein
a. enthält Referenzen zu gepoolten Analysen aus Ijäs 2011 und Tertti 2013 [14-17,19]		

Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 3 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID [Zitat]	Studientyp, Fallzahl	geplante Endpunkte	Status (ggf. geplantes Studienende)
NCT03841591	Studienregistereintrag [55]	RCT, 124 ^a	maternale Endpunkte: ▪ Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft fetale / neonatale Endpunkte: ▪ neonatale Hypoglykämie ▪ LGA	abgeschlossen
NCT03651531	Studienregistereintrag [56]	RCT, 1 ^a	maternale Endpunkte: ▪ Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft ▪ Gestationshypertonie / Präeklampsie ▪ SUE (maternal) ▪ Kaiserschnitt ▪ Therapiepräferenz der Schwangeren fetale / neonatale Endpunkte: ▪ Frühgeburt ▪ LGA ▪ SGA ▪ Fehlbildungen bei Geburt ▪ Mortalität ▪ neonatale Hypoglykämie ▪ Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation ▪ SUE (fetal / neonatal)	abgebrochen ^b
a. Die Angabe zur Fallzahl wurde dem Studienregistereintrag entnommen. b. Studie vorzeitig abgebrochen, da nur eine begrenzte Anzahl an Teilnehmerinnen rekrutiert werden konnte. LGA: Large for Gestational Age; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGA: Small for Gestational Age; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

In Tabelle 4 werden die Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien dargestellt. Die in den jeweiligen Studien untersuchten Interventionen werden in Tabelle 5 charakterisiert. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien sowie die Charakteristika der jeweiligen Studienpopulationen sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien
(mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patientinnen- zahl N	Prüfintervention	Vergleichs- intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung
Ahmed 2021	RCT	I: 107 C: 107	Metformin	Insulin	Ägypten, 2019 bis 2021
Ali 2018	RCT	I: 47 C: 47	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Ägypten, k. A.
Ashoush 2016	RCT	I: 50 C: 50	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Ägypten, 2014
Dasari 2023	RCT	I: 80 C: 80	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Indien, 2016 bis 2018
Eid 2018	RCT	I: 125 C: 125	Metformin	Insulin	Ägypten, 2016 bis 2017
Galal 2019	RCT	I: 56 C: 50	Metformin	Insulin	Ägypten, 2017 bis 2018
Ijäs 2011	RCT	I: 50 C: 50	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Finnland, 2005 bis 2009
Moore 2007	RCT	I: 32 C: 31	Metformin	Insulin	USA, 2001 bis 2004
Muhsen 2022	RCT	I: 50 C: 50	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Irak, k. A.
Niromanesh 2012	RCT	I: 86 C: 86	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Iran, 2010 bis 2012
Picon-Cesar 2021	RCT	I: 100 C: 100	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Spanien, 2016 bis 2019
Rowan 2008	RCT	I: 373 C: 378	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Neuseeland und Australien, 2002 bis 2006
Ruholamin 2014	RCT	I: 59 C: 60	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Iran, 2011
Saraswat 2022	RCT	I: 50 C: 50	Metformin	Insulin	Indien, 2021
Sarwat 2022	RCT	I: 50 C: 50	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Pakistan, 2021
Somani 2016	RCT	I: 38 C: 38	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Indien, 2014 bis 2015
Spaulonci 2013	RCT	I: 47 C: 47	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Brasilien, 2007 bis 2010
Tertti 2013	RCT	I: 111 C: 110	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Finnland, 2006 bis 2010
Wasim 2019	RCT	N: 304 ^a	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin	Pakistan, 2016 bis 2017

Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien
(mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Patientinnen- zahl N	Prüfintervention	Vergleichs- intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung
a. keine Informationen zur Gruppenaufteilung in Publikation enthalten					
C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Ahmed 2021	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500-2500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 500 mg/Tag - Titration auf max. 2500 mg/Tag, sofern Nebenwirkungen ausbleiben <u>Therapiewechsel:</u> - Wechsel zu Insulin bei Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach 3 Wochen oder nach maximaler Dosierung von Metformin <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 95 mg/dl - postprandiale BG < 120 mg/dl	humanes Mischinsulin (kurz- und langwirksames Insulin) (Verhältnis 30% / 70%) <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,7 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Titration bis zur Erreichung der Blutglukosezielwerte
Ali 2018	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500-2550 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 500 mg/Tag - Titration auf max. 2550 mg/Tag, bis Blutglukosezielwerte erreicht werden oder soweit Nebenwirkungen ausbleiben <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin nach 1–2 Wochen oder jederzeit innerhalb des Behandlungszeitraums <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 100 mg/dl - postprandiale BG < 126 mg/dl	intermediär wirksames NPH-Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,9 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - wöchentliche Dosisanpassung - zusätzliche Gabe von kurzwirksamem Insulin bei hohen postprandialen BG

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Ashoush 2016	Metformin <u>Applikationsform:</u> ▪ oral <u>Dosierung:</u> ▪ 1000–2500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> ▪ Initialdosis 1000 mg/Tag ▪ Titration auf max. 2500 mg/Tag ▪ Reduktion auf 1000 mg/Tag bei Insulinsupplementierung <u>Insulinsupplementierung:</u> ▪ bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin <u>Blutglukosezielwert:</u> ▪ Nü-BG < 100 mg/dl ▪ 2-h postprandiale BG < 140 mg/dl ▪ Blutglukosekontrolle erreicht, wenn ≤ 20 % der Messungen oberhalb der Grenzwerte liegen	Mischinsulin (intermediär wirksames NPH-Insulin und kurzwirksames Insulin) (Verhältnis 70% / 30%) <u>Applikationsform:</u> ▪ subkutan <u>Dosierung (initial):</u> ▪ 0,7 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> ▪ Dosiserhöhung um 1 IE pro 10 mg/dl Blutglukose über dem Zielwert ▪ bei Bedarf Gabe von kurzwirksamem Insulin

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Dasari 2023	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 1500–2250 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Titration entsprechend dem BG-Profil 72h nach der Initialdosis bis zu einer Maximaldosis von 2250 mg/Tag <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG ≤ 95 mg/dl 1-h postprandiale BG ≤ 140 mg/dl 2-h postprandiale BG ≤ 120 mg/dl	Mischinsulin (Verhältnis 70% / 30%) oder kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung:</u> - nach Körpergewicht und Gestationsalter <u>Titrationsschema:</u> - Titration entsprechend dem BG-Profil 72h nach der Initialdosis bis zur Erreichung der Blutglukosezielwerte
Eid 2018	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500–2500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 500 mg/Tag - wöchentliche Titration auf max. 2500 mg/Tag <u>Therapiewechsel zu Insulin:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin innerhalb von 2 Wochen <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 90 mg/dl 2-h postprandiale BG < 120 mg/dl	intermediär wirksames NPH-Insulin und kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,5 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Dosisanpassung bei jedem Vorsorgetermin (alle 2 Wochen)

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Galal 2019	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500–2000 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 500 mg/Tag - wöchentliche Titration auf max. 2000 mg/Tag bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte <u>Therapiewechsel:</u> - Wechsel zu Insulin bei Nichterreichen des Blutglukosezielwerts unter maximaler Dosierung von Metformin <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 95 mg/dl 1-h postprandiale BG < 140 mg/dl 2-h postprandiale BG < 120 mg/dl	intermediär- und kurz wirksames humanes Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,8 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Titration bis zum Erreichen der Blutglukosezielwerte - zusätzliche Gabe von kurzwirksamem Insulin (1 IE/30 mg/dl) bei hoher postprandialer BG
Ijäs 2011	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 750–2250 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 750 mg/Tag (1. Woche) 1500 mg/Tag (2. Woche) 2250 mg/Tag (3. Woche) - Therapieabbruch bei schweren Nebenwirkungen <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin in 1–2 Wochen <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 96 mg/dl - postprandiale BG < 121 mg/dl	lang- und kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung:</u> - gemäß Klinikvorgaben <u>Titrationsschema:</u> - gemäß Klinikvorgaben

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Moore 2007	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 1000–2000 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 1000 mg/Tag - Titration auf max. 2000 mg/Tag <u>Therapiewechsel:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin in 2 Wochen <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG 60–90 mg/dl 2-h postprandiale BG < 120 mg/dl <u>Begleittherapie</u> - diätische Beratung - tägliche Nahrungsaufnahme von 30 kcal/kg - tägliche Nahrungsaufnahme von 25 kcal/kg bei Frauen mit einem BMI > 30 kg/m²	intermediär wirksames NPH-Insulin und kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,7 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Steigerung der Dosis bei Bedarf
Muhsen 2022	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 850–2550 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 850 mg/Tag (1. Woche) 1700 mg/Tag (2. Woche) 2550 mg/Tag (ab 3. Woche) - Therapieabbruch bei schweren Nebenwirkungen <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen eines normalen Blutglukosespiegels unter maximaler Dosierung von Metformin in 1–2 Wochen <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 96 mg/dl - postprandiale BG < 121 mg/dl	lang- und kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung:</u> k. A. <u>Titrationsschema:</u> k. A.

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Niromanesh 2012	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 1000–2500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 1000 mg/Tag - Titration auf 500–1000 mg bis max. 2500 mg/Tag <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG ≤ 95 mg/dl - postprandiale BG ≤ 120 mg/dl	intermediär wirksames NPH-Insulin und kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,2–0,7 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 0,2 IE/kg pro Tag - Gabe von kurzwirksamem Insulin bei hohen postprandialen BG (1 IE pro 10 mg/dl über dem Blutglukosezielwert) 0,7 IE/kg pro Tag bei hoher Nü-BG und postprandialer BG
Picon-Cesar 2021	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 425–2550 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 425–850 mg/Tag - Titration auf 2550 mg/Tag <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG 70–95 mg/dl 1-h postprandiale BG ≤ 140 mg/dl	Insulin detemir (langwirksam) und / oder Insulin aspart (kurzwirksam) <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> - langwirksames Insulin: 0,2 IE/kg/Tag - kurzwirksames Insulin: 0,1 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Steigerung des langwirksamen Insulins um 2–6 IE bei mehrfacher Überschreitung des Nü-BG von ≥ 95 mg/dl - Steigerung des kurzwirksamen Insulins um 2 IE bei einer 2-h postprandialer BG von ≥ 140 mg/dl

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Rowan 2008	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500–2500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 500–1000 mg/Tag für 1–2 Wochen - Titration auf 2500 mg/Tag - Therapieabbruch bei Entwicklung von Kontraindikationen und fetalen Wachstumsverzögerungen <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen des Blutglukosezielwerts <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 99 mg/dl 2-h postprandiale BG < 126 mg/dl	kurzwirksame Insulinanalogon und intermediär wirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung:</u> - nach üblicher klinischer Praxis <u>Titrationsschema:</u> - nach üblicher klinischer Praxis
Ruholamin 2014	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500–1500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 500–1000 mg/Tag - Titration auf 1500 mg/Tag - Therapieabbruch bei Entwicklung von Kontraindikationen, schwangerschaftsbedingter Hypertonie oder Präeklampsie <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen des Blutglukosezielwerts <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 95 mg/dl 2-h postprandiale BG < 120 mg/dl	Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,2 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Titration bis zur Erreichung des Blutglukosezielwerts

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Saraswat 2022	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500–2000 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> k. A. <u>Blutglukosezielwert:</u> k. A.	kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung:</u> k. A. <u>Titrationsschema:</u> k. A.
Sarwat 2022	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 1000–2500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 1000 mg/Tag (1. Woche) - Titration auf 2500 mg/Tag bis zum Erreichen der Blutglukosezielwerte <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG <95 mg/dl 1-h postprandiale BG < 140 mg/dl	intermediär wirksames NPH-Insulin kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,7 IE/kg/Tag im 2. Trimenon 0,8 IE/kg/Tag im 3. Trimenon <u>Titrationsschema:</u> k. A.
Somani 2016	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500–2000 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Titration bis zur Erreichung der Blutglukosezielwerte <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin und Lebensstilinterventionen <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG ≤ 95 mg/dl 2-h postprandiale BG ≤ 120 mg/dl	intermediär wirksames NPH-Insulin oder / und kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung:</u> 4–42 IE/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Titration bis zur Erreichung der Blutglukosezielwerte

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Spaulonci 2013	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 1700–2550 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 1700 mg/Tag - Titration auf 2550 mg/Tag bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte nach 1 Woche <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG ≤ 95 mg/dl 2-h postprandiale BG ≤ 120 mg/dl - In 1 Woche sollen weniger als 30 % der gemessenen BG oberhalb der Grenzwerte liegen	intermediär wirksames NPH-Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,4 IE/kg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - wöchentliche Anpassung der Titration bis zur Erreichung der Blutglukosezielwerte - zusätzliche Gabe von regulärem Insulin bei hoher postprandialer BG
Tertti 2013	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 500–2000 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 500 mg/Tag für 2 Tage 1000 mg/Tag (1. Woche) - Titration auf maximal 2000 mg/Tag - Therapieabbruch bei schweren Nebenwirkungen <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte <u>Metformin Begleittherapie:</u> - Vitamin-B-Komplex mit 0,4 mg Folsäure <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG < 99 mg/dl 1-h postprandiale BG < 141 mg/dl	intermediär wirksames NPH-Insulin und / oder Insulin lispro oder Insulin aspart <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung:</u> k. A. <u>Titrationsschema:</u> - Titration in Abhängigkeit von den Blutglukosewerten

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Wasim 2019	Metformin <u>Applikationsform:</u> - oral <u>Dosierung:</u> 1000–2500 mg/Tag <u>Titrationsschema:</u> - Initialdosis 1000 mg/Tag (1. Woche) - Titration auf 2500 mg/Tag bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte <u>Insulinsupplementierung:</u> - bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter maximaler Dosierung von Metformin <u>Blutglukosezielwert:</u> - Nü-BG <95 mg/dl 1-h postprandiale BG <140 mg/dl	intermediär wirksames NPH-Insulin und kurzwirksames Insulin <u>Applikationsform:</u> - subkutan <u>Dosierung (initial):</u> 0,7 IE/kg/Tag im 2. Trimenon 0,8 IE/kg/Tag im 3. Trimenon <u>Titrationsschema:</u> - Titration bis zur Erreichung der Blutglukosezielwerte
BG: Blutglukose-Konzentration; IE: Internationale Einheit; k. A.: keine Angaben; Nü-BG: Nüchtern-Blutglukose-Konzentration ; NPH: Neutrales Protamin-Hagedorn		

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ahmed 2021	- Alter: 21 bis 35 Jahre - Frauen mit GDM zwischen der 20. und 28. SSW - Einlingsschwangerschaft - Nichterreichung der glykämischen Kontrolle durch körperliche Aktivität und Ernährung innerhalb einer Woche - GDM-Diagnose^a: - zweistufiger Test: 50-g-GCT 3-h-oGTT: nach einem positiven GCT-Ergebnis (BG ≥ 140 mg/dl) - Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT): - Nü-BG (≥ 95 mg/dl), 1-h-BG (≥ 180 mg/dl), 2-h-BG (≥ 155 mg/dl), 3-h-BG (≥ 140 mg/dl)	- Schwangere mit vorbestehendem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ2 - Nü-BG > 125 mg/dl oder 2-h postprandiale BG > 200 mg/dl - Kontraindikationen für Metformin, z. B. Leberzirrhose oder eingeschränkte Nierenfunktion - Erkrankungen, die sich auf die Geburt auswirken - bestehende fetale Anomalien

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ali 2018	- Frauen mit GDM > 24. SSW - Einlingsschwangerschaft - Nichterreichung der glykämischen Kontrolle durch körperliche Aktivität und Ernährung innerhalb einer Woche - GDM-Diagnose^a: 2 oder mehr abweichende Ergebnisse bei einem 100-g oder 75-g-oGTT	- Risikofaktoren für Laktatazidose - Grunderkrankungen, die das fetale Wachstum oder die Arzneimittel-Clearance beeinträchtigen - anatomische und chromosomale Anomalien - Hypersensitivität oder Kontraindikation für Metformin - Einnahme von Antikoagulanzen - fehlende Compliance
Ashoush 2016	- Einlingsschwangerschaft - GDM-Diagnose gemäß ADA-Kriterien^a: - einstufiger Test: 2-h-75-g-oGTT - Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch körperliche Aktivität und Ernährung innerhalb einer Woche	- fetale Anomalien - Schwangerschaftskomplikationen - bekannte Unverträglichkeit gegenüber Metformin - Risikofaktoren für Laktatazidose
Dasari 2023	- schwängere Frauen mit diagnostiziertem GDM und Indikation für eine medikamentöse Therapie - GDM-Diagnose nach IADPSG-Kriterien^a	- bestehende Insulintherapie - prägestationeller Diabetes mellitus - Insulinpflichtiger Diabetes mellitus - früher vorzeitiger Blasensprung - Nierenerkrankungen
Eid 2018	- Alter: 18 bis 42 Jahre 22.–30. SSW - Einlingsschwangerschaft - GDM-Diagnose gemäß ADA-Kriterien^a: - einstufiger Test: 75-g-oGTT - Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT): - Nü-BG (≥ 95 mg/dl), 1 h (≥ 180 mg/dl), 2 h (≥ 155 mg/dl), 3 h (≥ 140 mg/dl) - Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch körperliche Aktivität und Ernährung innerhalb einer Woche	- fetale kongenitale Anomalie - renale, hepatische, hämatologische, Malabsorptions- oder gastrointestinale Erkrankungen - hypoxische kardiorespiratorische Erkrankungen - vorzeitiger Blasensprung, starke Blutungen - bestehender Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 - bestehende Metformineinnahme
Galal 2019	28.–34. SSW - BMI: 25–35 kg/m² - Einlingsschwangerschaft - GDM-Diagnose^a: - einstufiger Test: 75-g-oGTT - Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT): - Nü-BG (≥ 92 mg/dl), 1 h (≥ 180 mg/dl), 2 h (≥ 153 mg/dl) - Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch die Ernährung	- prägestationeller Diabetes mellitus - Nieren- oder Leberfunktionsstörungen - bestehende fetale kongenitale Anomalien - Unverträglichkeit von Metformin

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ijäs 2011	▪ 12.–34. SSW ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ GDM-Diagnose^a: ▫ einstufiger Test: 2-h-75-g-oGTT ▫ Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT): - Nü-BG (≥ 96 mg/dl), 1-h-BG (≥ 198 mg/dl), 2-h-BG (≥ 173 mg/dl) ▪ Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch die Ernährung und Lebensstilinterventionen	▪ Präeklampsie (Blutdruck über 140/90 mmHg und Proteinurie über 0,3 g pro Tag nach 20 Wochen Schwangerschaft) ▪ essentielle Hypertonie mit Indikation für antihypertensive Medikation ▪ fetale Wachstumsrestriktion
Moore 2007	▪ 24.–30. SSW ▪ GDM-Diagnose^a: ▫ zweistufiger Test: - 50-g-GCT - 3-h-oGTT: nach einem positiven GCT-Ergebnis (BG ≥ 140 mg/dl) ▫ Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT) nach ADA-Kriterien^a: - Nü-BG (≥ 105 mg/dl), 1-h-BG (≥ 190 mg/dl), 2-h-BG (≥ 165 mg/dl), 3-h-BG (≥ 145 mg/dl) ▪ Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch die Ernährung	▪ Bestehende Nieren- oder Lebererkrankungen, Hypertonie oder Substanzmissbrauch
Muhsen 2022	▪ 12.–34. SSW ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ GDM-Diagnose^a: ▫ einstufiger Test: - Nü-BG (< 96 mg/dl), 1,5-h (> 121 mg/dl) ▪ Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch die Ernährung	▪ Präeklampsie ▪ essentielle Hypertonie mit Indikation für antihypertensive Medikation
Niromanesh 2012	▪ Alter: 18–40 Jahre ▪ 20.–34. SSW ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ GDM-Diagnose^a: ▫ zweistufiger Test: - 50-g-GCT - 3-h-100 g-oGTT (1-h-BG im GCT ≥ 130 mg/dl) nach Carpenter-Coustan-Kriterien ▪ Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach medizinischer Ernährungstherapie innerhalb einer Woche	▪ bestehende systemische Grunderkrankungen (kardiovaskuläre, renale, hepatische und Autoimmunerkrankungen) ▪ Substanzmissbrauch ▪ in der Schwangerschaft festgestellter Typ-2-Diabetes mellitus ▪ schwere fetale Anomalien

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Picon-Cesar 2021	- Alter: 18–45 Jahre 14.–35. SSW - Einlingsschwangerschaft - GDM-Diagnose^a: - zweistufiger Test: 50-g-oGTT (O'Sullivan-Test) 100 g-oGTT nach NDDG-Kriterien - ein isolierter Nü-BG von ≥ 100 mg/dl führte ebenfalls zur Diagnosestellung - Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch Lebensstilinterventionen	- Sprachbarrieren - Nü-BG > 120 mg/dl - chronische gastrointestinale Erkrankungen
Rowan 2008	- Alter: 18–45 Jahre 20.–33. SSW - Einlingsschwangerschaft - GDM-Diagnose gemäß ADIPS-Kriterien^a - Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach Lebensstilintervention - Voraussetzungen für Insulinbehandlung	- prägestationaler Diabetes mellitus - Kontraindikation für Metformin - fetale Anomalie - Gestationshypertonie - Präeklampsie - fetale Wachstumsrestriktion - vorzeitiger Blasensprung
Ruholamin 2014	- Alter: 18–45 Jahre 24.–33. SSW - Einlingsschwangerschaft - GDM-Diagnose gemäß ADIPS-Kriterien^a - Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach Lebensstilintervention (Ernährung und Training) nach 1 Woche	- Kontraindikationen für Metformin - bestehender Diabetes mellitus vor der Schwangerschaft - Vorgeschichte einer schweren Arzneimittelreaktion in einer Studie - schwerwiegende medizinische Gründe, die sichere Teilnahme an der Studie beeinträchtigen
Saraswat 2022	- Alter: 26–35 Jahre 11.–32. SSW - GDM-Diagnose nach WHO-Kriterien^a: - einstufiger Test: 2-h-75-g-oGTT - Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT): - Nü-BG (> 120 mg/dl), 1-h-BG (> 180 mg/dl), 2-h-BG (> 160 mg/dl) - Nichterreichung der Blutglukosekontrolle durch körperliche Aktivität und Ernährung	- Typ-1-Diabetes mellitus - Mehrlingsschwangerschaften - Gestationsalter > 20 Wochen - bekannte fetale und chromosomale Defekte - Kontraindikationen für Metformin - Insulinbehandlung zu Beginn der Schwangerschaft - HbA1c > 9 %

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Sarwat 2022	▪ 22.–34. SSW ▪ GDM-Diagnose nach IADPSG-Kriterien^a: ▫ einstufiger Test: 75-g-oGTT ▫ Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT): - Nü-BG (> 92 mg/dl), 1-h-BG (> 180 mg/dl), 2-h-BG (> 153 mg/dl) ▪ Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach Lebensstilintervention nach 2 Wochen	▪ systemische Erkrankungen, wie Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus, bekannte arterielle Hypertonie oder fetale Anomalien
Somani 2016	▪ Alter: 18–35 Jahre ▪ 24.–34. SSW ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ GDM-Diagnose nach IADPSG-Kriterien^a ▪ Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach Ernährungsmodifikation nach 2 Wochen	▪ bestehender Diabetes mellitus ▪ Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz ▪ diabetische Ketoazidose ▪ Mehrlingsschwangerschaft ▪ fetale Wachstumsrestriktion ▪ Blasensprung ▪ fetale Anomalie ▪ Präeklampsie und Eklampsie ▪ chronische Hypertonie ▪ andere schwere Begleiterkrankungen ▪ plazentare Anomalien oder Plazenta praevia ▪ Oligohydramnion oder Polyhydramnion ▪ Schwangerschaftshypertonie
Spaulonci 2013	▪ Einlingsschwangerschaft ▪ GDM-Diagnose nach ADA-Kriterien^a: ▫ einstufiger Test: 75-g-oGTT oder 100-g-oGTT ▫ Zeitpunkt (Trennwert für positiven oGTT): - Nü-BG (> 95 mg/dl), 1-h-BG (> 180 mg/dl), 2-h-BG (> 155 mg/dl), 3-h-BG (> 140 mg/dl) ▪ Nichterreichen der Blutglukosekontrolle nach Diät und Training nach 1 Woche	▪ Risikofaktoren für Laktatazidose ▪ anatomische und/oder chromosomale Anomalien ▪ fehlende Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Tertti 2013	▪ Einlingsschwangerschaft ▪ GDM-Diagnose gemäß nationalen finnischen Kriterien^a: ▫ einstufiger Test: 75-g-oGTT ▫ Testzeitpunkte und Cut-Offs: - bis Dezember 2008: Nü-BG (≥ 86 mg/dl), 1-h-BG (≥ 180 mg/dl), 2-h-BG -BG (≥ 157 mg/dl) - ab Dezember 2008: Nü-BG (≥ 96 mg/dl), 1-h-BG (≥ 180 mg/dl), 2-h-BG (≥ 155 mg/dl) ▪ Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach Diät	▪ kardiale oder renale Insuffizienz ▪ Lebererkrankung ▪ Metformineinnahme innerhalb von 3 Monaten vor der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft vor dem oGTT ▪ selbstgemessener Nü-BG > 126 mmol/l oder 1-h postprandialer BG > 198 mmol/l
Wasim 2019	▪ 22.–34. SSW ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ GDM-Diagnose gemäß IADPSG-Kriterien^a: ▫ einstufiger Test: 75-g-oGTT ▫ Testzeitpunkte und Cut-Offs: - Nü-BG (> 92 mg/dl), 1-h-BG (≥ 180 mg/dl), 2-h-BG (> 153 mg/dl) ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Nichterreichen des Blutglukosezielwerts nach Lebensstilinterventionen nach 2 Wochen	▪ systemische Erkrankung, einschließlich Typ-1- und Typ-2-Diabetes ▪ bekannte Hypertonie ▪ fetale Fehlbildungen
a. Diagnosekriterien entsprechen nicht den Diagnosekriterien der Mutterschaftsrichtlinie [57]: zweistufiger Test 50-g-GCT, nicht nüchtern (Trennwert: 1-h-BG: ≥ 135 mg/dl und ≤ 200 mg/dl) + 75-g-oGTT (Trennwerte: Nüchtern: ≥ 92 mg/dl), 1-h-BG: ≥ 180 mg/dl, und/oder 2-h-BG: ≥ 153 mg/dl). ADA: American Diabetes Association; ADIPS: Australasian Diabetes in Pregnancy Society; BG: Blutglukose-Konzentration; BMI: Body-Mass-Index; GCT: Glukose-Challenge-Test; GDM: Gestationsdiabetes mellitus; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; NDDG: National Diabetes Data Group; Nü-BG: Nüchtern-Blutglukose-Konzentration; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; SSW: Schwangerschaftswoche; WHO: World Health Organization		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin
Ahmed 2021		
N ^a	94	100
Alter [Jahre] MW (SD)	30 (4)	30 (4)
Gestationsalter zu Studienbeginn [SSW] MW (SD)	23,7 (1,9)	24,2 (2,0)
BMI zu Studienbeginn [kg/m ²] MW (SD)	28,0 (4,1)	28,3 (4,9)
Nü-BG zum Diagnosezeitpunkt [mg/dl] MW (SD)	110,1 (6,4)	108,7 (6,6)
Primigravida n (%)	28 (30)	41 (41)
Therapiewechsel zu Insulin n (%)	5 (5)	n. z.
Ali 2018		
N ^a	47	47
Alter [Jahre] MW (SD)	30 (4)	31 (4)
Gestationsalter zum Diagnosezeitpunkt [SSW] MW (SD)	27,9 (1,7)	28,0 (1,5)
BMI zum Diagnosezeitpunkt [kg/m ²] MW (SD)	30,1 (2,7)	30,9 (2,4)
Nü-BG [mg/dl] MW (SD)	113,6 (9,7)	115,1 (9,7)
Parität MD (Min; Max)	2 (0; 6)	2 (0; 5)
zusätzliche Insulingabe n (%)	10 (24)	n. z.
Ashoush 2016		
N ^a	47	48
Alter [Jahre] MW (SD)	32 (3)	32 (3)
Gestationsalter zum Diagnosezeitpunkt [SSW] MW (SD)	28,2 (1,3)	27,8 (1,4)
BMI zum Diagnosezeitpunkt [kg/m ²] MW (SD)	31,1 (1,3)	31,4 (1,5)
Nü-BG zum Diagnosezeitpunkt [mg/dl] MW (SD)	105,7 (4,7)	106,4 (4,4)
Parität MW (SD)	2 (2)	2 (1)
zusätzliche Insulingabe n (%)	11 (23)	n. z.
Dasari 2023		
N	80	80
Alter [Jahre] MW (SD)	29 (5)	29 (4)
Diagnosezeitpunkt im 2. Trimenon n (%)	31 (39)	23 (29)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	28,7 (6,6)	29,2 (14)
Primigravida n (%)	35 (44)	23 (29)
zusätzliche Insulingabe n (%)	13 (16)	n. z.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin
Eid 2018		
N ^a	113	116
Alter [Jahre] MW (SD)	32 (4)	30 (4)
Gestationsalter vor Therapiebeginn [SSW] MW (SD)	27,4 (3,9)	28,1 (3,1)
BMI vor Therapiebeginn [kg/m ²] MW (SD)	29,4 (4,5)	30,5 (4,2)
Nü-BG vor Therapiebeginn [mg/dl] MW (SD)	114,4 (19,9)	116,8 (24,5)
Parität MW (SD)	2,6 (1,4)	2,7 (1,3)
Therapiewechsel zu Insulin n (%)	2 (2)	n. z.
Galal 2019		
N	56	50
Alter [Jahre] MW (SD)	32 (3)	33 (3)
Gestationsalter [SSW] MW (SD)	30,6 (2,1)	30,8 (2,2)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	30,7 (2,4)	30,52 (2,5)
Parität MD (Min; Max)	2 (0; 6)	2 (0; 6)
Therapiewechsel zu Insulin n (%)	4 (7)	n. z.
Ijäs 2011		
N ^a	47	50
Alter [Jahre] MW (SD)	32 (6)	32 (6)
Gestationsalter zum Diagnosezeitpunkt [SSW] MW (SD)	23 (5,7)	23 (5,4)
BMI zum ersten Vorsorgetermin [kg/m ²] MW (SD)	31,5 (6,5)	30,8 (5,4)
Nü-BG zum Diagnosezeitpunkt [mmol/l] MW (SD)	5,6 (0,9)	5,4 (0,6)
Parität MW (SD)	1,6 (2,4)	1,6 (1,8)
zusätzliche Insulingabe n (%)	15 (32)	n. z.
Moore 2007		
N	32	31
Alter [Jahre] MW (SD)	27 (5)	28 (7)
Gestationsalter zu Studienbeginn [SSW] MW (SD)	27,8 (6,5)	28,9 (5,0)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	39,7 (9,0)	35,3 (6,7)
Nü-BG [mg/dl] MW (SD)	92,6 (10,0)	96,8 (12,2)
Parität MW (SD)	1,4 (1,3)	2,3 (2,3)
Therapiewechsel zu Insulin n (%)	0	n. z.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin
Muhsen 2022^b		
N	50	50
Alter [Jahre] MW (SD)	34 (5)	33 (5)
Gestationsalter zu Studienbeginn [SSW] MW (SD)	30,2 (3,3)	30,1 (3,2)
BMI zum ersten Vorsorgetermin [kg/m ²] MW (SD)	32,2 (6,5)	30,8 (1,2)
Nü-BG [mmol/l] MW (SD)	6,2 (0,9)	5,7 (0,6)
Parität MW (SD)	2,1 (1,8)	2,4 (1,2)
zusätzliche Insulingabe n (%)	15 (30)	n. z.
Niromanesh 2012		
N ^a	80	80
Alter [Jahre] MW (SD)	31 (6)	32 (5)
Gestationsalter zum Diagnosezeitpunkt [SSW] MW (SD)	26,0 (3,5)	26,0 (3,7)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	28,1 (4,0)	27,1 (2,1)
Nü-BG [mg/dl] MW (SD)	104,7 (8,6)	107,1 (9,2)
Multipara n (%)	12 (15)	16 (20)
zusätzliche Insulingabe n (%)	11 (14)	n. z.
Picon-Cesar 2021		
N	100	100
Alter [Jahre] MW (SD)	35 (5)	35 (5)
Gestationsalter zum Diagnosezeitpunkt [SSW] MW (SD)	23,0 (6,4)	22,5 (11,5)
BMI vor der Schwangerschaft [kg/m ²] MW (SD)	29,9 (5,7)	30,4 (5,4)
Nü-BG [mg/dl] MW (SD)	92,6 (10,5)	95,3 (10,3)
Anzahl vorheriger Geburten MW (SD)	1,2 (0,9)	1,0 (0,9)
zusätzliche Insulingabe n (%)	24 (24)	n. z.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin
Rowan 2008		
N ^a	363	370
Alter [Jahre] MW (SD)	34 (5)	33 (5)
Gestationsalter zu Studienbeginn [SSW] MW (SD)	30,2 (3,3)	30,1 (3,2)
BMI zu Studienbeginn [kg/m ²] MW (SD)	35,1 (8,3)	34,6 (7,2)
Nü-BG vor Interventionsbeginn [mg/dl] MW (SD)	102,6 (21,6)	102,6 (19,8)
Nullipara n (%)	115 (32)	118 (32)
zusätzliche Insulingabe n (%)	168 (46)	n. z.
Ruholamin 2014		
N ^a	50	50
Alter [Jahre] MW (SD)	25 (6)	23 (3)
Gestationsalter [SSW] MW (SD)	27,6 (3,3)	26,7 (3,5)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	26,4 (2,8)	25,1 (3,4)
Saraswat 2022		
N	50	50
Alter [Jahre] MW (SD)	30 (6)	30 (6)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	32,5 (6,3)	32,2 (6,9)
Sarwat 2022		
N	50	50
Alter [Jahre] MW (SD)	30 (5)	30 (5)
Gestationsalter zu Studienbeginn [SSW] MW (SD)	28,4 (3,0)	28,7 (2,9)
Parität MW (SD)	2,6 (1,2)	2,6 (1,1)
Somani 2016		
N ^a	32	33
Alter [Jahre] MW (SD)	26 (5)	26 (4)
Gestationsalter bei Randomisierung [SSW] MW (SD)	27,8 (2,5)	28,33 (2,6)
BMI ≥ 30 n (%)	7 (22)	10 (30)
Nü-BG [mg/dl] MW (SD)	100,0 (10,8)	102,67 (9,61)
zusätzliche Insulingabe n (%)	8 (25)	n. z.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Metformin mit und ohne Insulin	Insulin
Spaulonci 2013		
N	47	47
Alter [Jahre] MW (SD)	32 (6)	33 (5)
Gestationsalter zum Diagnosezeitpunkt [SSW] MW (SD)	30,4 (3,7)	30,6 (3,4)
BMI zum Diagnosezeitpunkt [kg/m ²] MW (SD)	31,9 (4,7)	31,3 (5,8)
Nü-BG vor Interventionsbeginn [mg/dl] MW (SD)	102,2 (22,0)	100,9 (15,1)
Parität MD (Min; Max)	1 (0; 5)	1 (0; 6)
zusätzliche Insulingabe n (%)	12 (26)	n. z.
Tertti 2013		
N ^a	110	107
Alter [Jahre] MW (SD)	32 (5)	32 (5)
Gestationsalter bei Randomisierung [SSW] MW (SD)	30,3 (2,0)	30,4 (1,8)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	29,4 (5,9)	28,9 (4,7)
Nü-BG bei Diagnose [mmol/l] MW (SD)	5,5 (0,5)	5,6 (0,4)
Primipara n (%)	42 (38)	48 (45)
zusätzliche Insulingabe n (%)	23 (21)	n. z.
Wasim 2019		
N ^a	137	141
Alter [Jahre] MW (SD)	30 (5)	30 (5)
Gestationsalter zu Studienbeginn [SSW] MW (SD)	28,9 (2,9)	28,6 (3,1)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	26,5 (5,1)	27,1 (5,3)
Nü-BG zu Studienbeginn [mg/dl] MW (SD)	117 (18,1)	120 (22,4)
Parität MW (SD)	2,5 (1,2)	2,7 (1,1)
zusätzliche Insulingabe n (%)	34 (24)	n. z.
a. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten, sondern auf die analysierten Patientinnen. b. Die Tabelle der Baseline-Charakteristika der Publikation ist unzureichend beschriftet, sodass die Zuteilung der Daten zur Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe aus dem Kontext der Publikation erfolgte. BG: Blutglukose-Konzentration; BMI: Body-Mass-Index; Max: Maximum; MD: Median; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; n: Anzahl an Patientinnen mit Merkmal; n. z.: nicht zutreffend; Nü-BG: Nüchtern-Blutglukose-Konzentration; SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 19 Studien wurden ausschließlich Daten zu kritischen Endpunkten extrahiert. Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Übersicht der dargestellten Daten zu den von den Leitlinienkoordinierenden definierten Endpunkten aus den berücksichtigten Studien. Zum kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (fetal / neonatal) wurden keine verwertbaren Daten in den Studien berichtet. Zu den wichtigen Endpunkten (maternal und fetal / neonatal) wurden gemäß der Festlegung in Tabelle 1 (E4) keine Daten für den Evidenzbericht herangezogen.

Tabelle 8: Matrix der einbezogenen maternalen Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte				Wichtige Endpunkte			
	Gestationshypertonie / Prä-eklampsie	Kaiserschnitt	Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft	SUE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Postpartaler Diabetes mellitus Typ 2	Therapiepräferenz der Schwangeren	Angst
Ahmed 2021	–	•	•	–	–	–	–	–
Ali 2018	•	•	–	–	–	–	–	–
Ashoush 2016	–	•	•	–	–	–	–	–
Dasari 2023	–	•	–	–	–	–	–	–
Eid 2018	•	•	•	–	–	–	–	–
Galal 2019	–	•	•	–	–	–	–	–
Ijäs 2011	•	•	•	–	–	–	–	–
Moore 2007	–	–	–	–	–	–	–	–
Muhsen 2022	•	–	–	–	–	–	–	–
Niromanesh 2012	•	•	•	–	–	–	–	–
Picon-Cesar 2021	–	•	•	–	–	–	–	–
Rowan 2008	•	•	•	•	–	–	–	–
Ruholamin 2014	–	•	–	–	–	–	–	–
Saraswat 2022	•	•	–	–	–	–	–	–
Sarwat 2022	–	–	–	–	–	–	–	–
Somani 2016	–	•	•	–	–	–	–	–
Spaulonci 2013	•	•	•	–	–	–	–	–
Tertti 2013	•	•	•	–	–	–	–	–
Wasim 2019	•	•	–	–	–	–	–	–
•: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. –: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in den Studien nicht berichtet. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis								

Tabelle 9: Matrix der einbezogenen fetalen / neonatalen Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte										Wichtige Endpunkte				
	Fehlbildungen bei Geburt	Körpergewichtsentwicklung	Mortalität	Schulterdystokie	Frühgeburt	Neonatale Hypoglykämie	Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation	LGA	SGA	SUE	Fraktur	Plexusparese	Entwicklung eines metabolischen Syndroms (Arterielle Hypertonie, Insulinresistenz / Diabetes mellitus Typ 2, viszerale Adipositas)	Psychosoziale Entwicklung	Motorische Entwicklung
Ahmed 2021	–	–	–	–	–	•	•	–	–	–	–	–	–	–	–
Ali 2018	•	–	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ashoush 2016	•	–	•	–	•	•	•	–	–	–	–	–	–	–	–
Dasari 2023	•	–	•	–	•	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–
Eid 2018	•	–	•	–	•	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–
Galal 2019	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ijäs 2011	–	•	•	–	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–	–
Moore 2007	–	–	•	•	–	•	•	–	–	–	–	–	–	–	–
Muhsen 2022	–	–	•	–	–	•	•	–	–	–	–	–	–	–	–
Niromanesh 2012	•	–	•	•	•	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–
Picon-Cesar 2021	•	–	•	–	•	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–
Rowan 2008	•	–	•	•	•	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–
Ruholamin 2014	–	–	•	•	–	•	•	–	•	–	–	–	–	–	–
Saraswat 2022	–	–	–	–	•	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sarwat 2022	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Somani 2016	•	–	•	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–	–	–
Spaulonci 2013	–	–	–	–	•	•	–	•	•	–	–	–	–	–	–
Tertti 2013	•	–	•	•	•	•	•	•	•	–	–	–	–	–	–
Wasim 2019	–	–	•	–	•	•	•	–	–	–	–	–	–	–	–
•: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. –: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in den Studien nicht berichtet. LGA: Large for Gestational Age; SGA: Small for Gestational Age; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis															

5.4 Ergebnisse zu maternalen Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Gestationshypertonie / Präeklampsie

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Gestationshypertonie / Präeklampsie (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Präeklampsie (Metaanalyse: Abbildung 2)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 10 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	90/1038	108/1053	9	0,83 [0,58; 1,18]	-1 [-4; 1]	hoch
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. d. 10 RCT: [7,10,12,21,22,27,39,42,44,53] e. Das Ergebnis auf Basis der Studien zu diesem Endpunkt entspricht dem Ergebnis bei Beschränkung auf die 2 Studien [22,27] mit niedrigem Verzerrungspotenzial und einer Patientinnenanzahl von n = 893, weshalb keine Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen erfolgt. C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

Präeklampsie

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

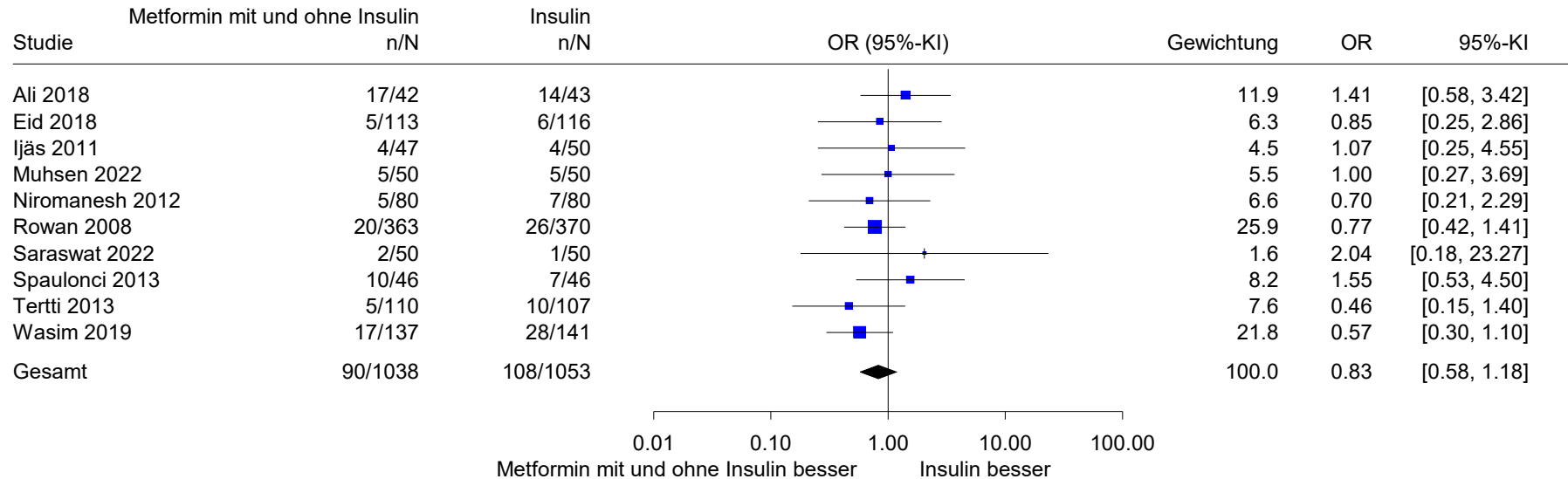
Heterogenität: $Q=5.86$, $df=9$, $p=0.754$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-1.23, $p=0.251$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 2: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Präeklampsie – Effektmaß: OR

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Kaiserschnitt

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Kaiserschnitt (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Kaiserschnitt (Gesamtrate) (Metaanalyse: Abbildung 3)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 16 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	682/1437	774/1465	53	0,81 [0,64; 1,03]	–5 [–11; 1]	moderat
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)											
b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.											
c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.											
d. 16 RCT: [6-12,22,23,27,37,39,41,42,44,53]											
e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 7 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 12 Studien unklar. Alle Studien waren nicht verblindet, das ITT-Prinzip war in 5 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials in Dasari 2023 und Saraswat 2022 durch erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen und unzureichenden Angaben zu Patientinnencharakteristika.											
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

Kaiserschnitt

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

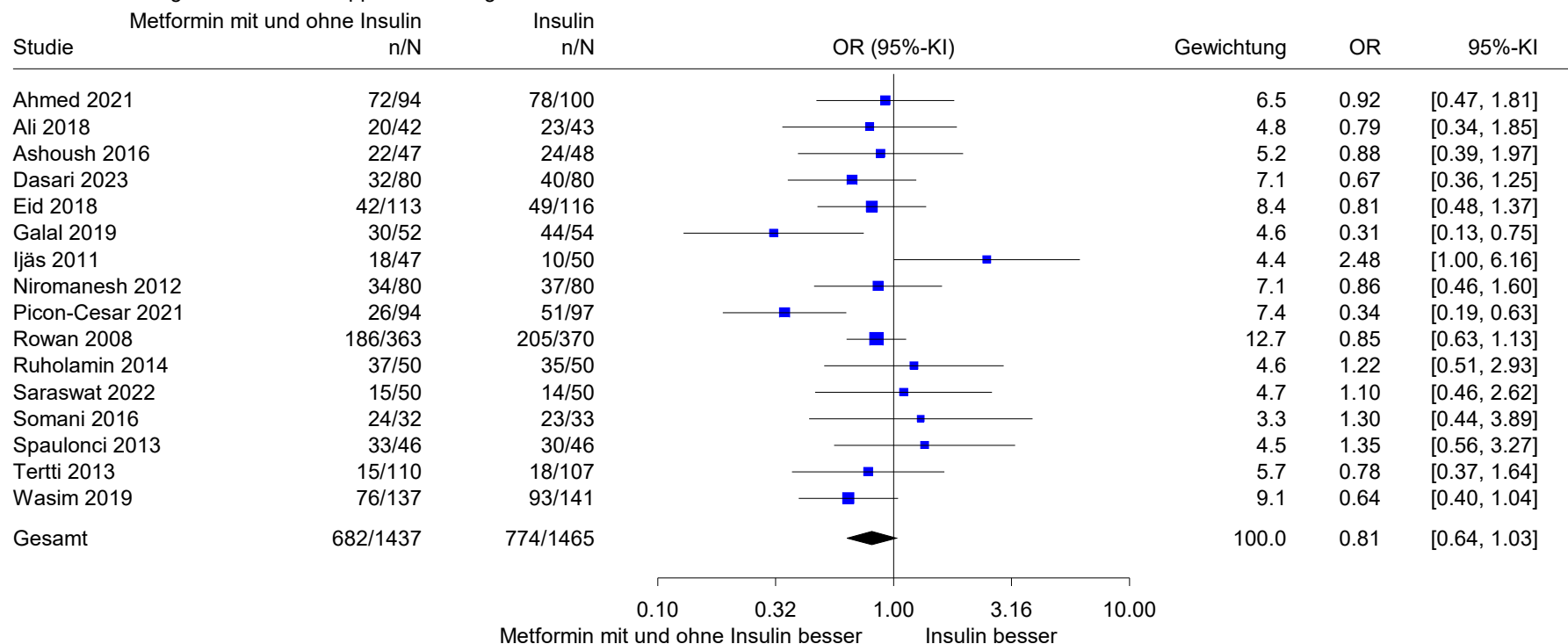
Heterogenität: $Q=23.00$, $df=15$, $p=0.084$, $I^2=34.8\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.88$, $p=0.080$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.280$

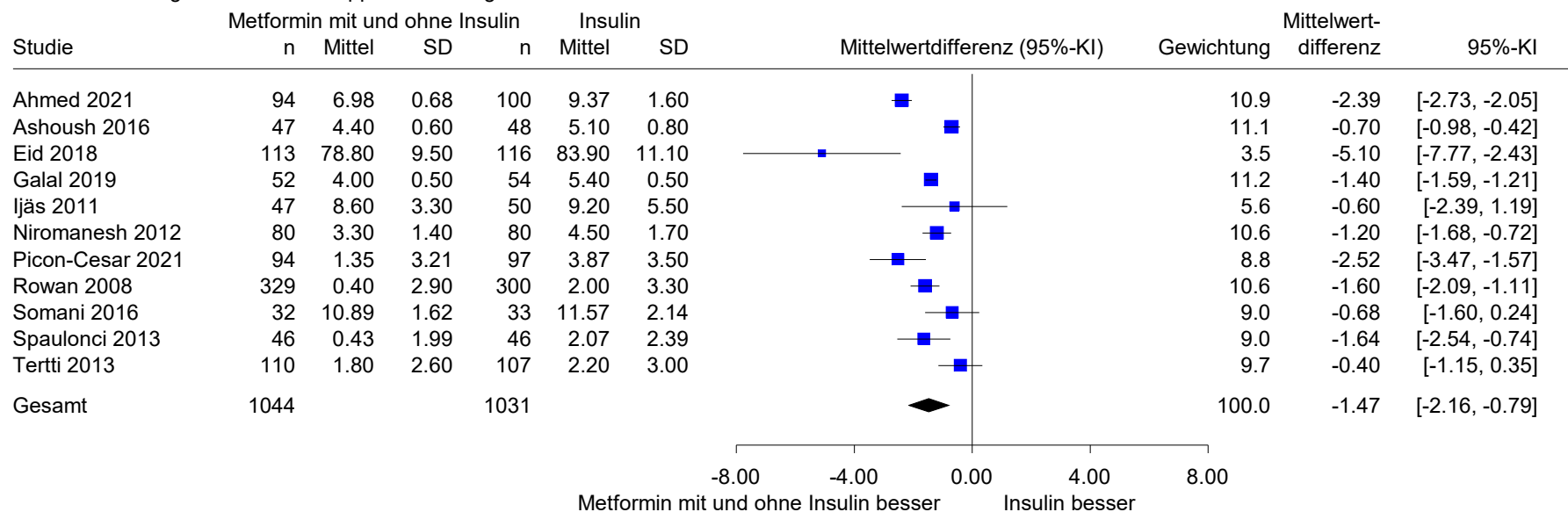
Abbildung 3: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Kaiserschnitt – Effektmaß: OR

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen I; C	Effekt Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit			
Körpergewichtszunahme während der Schwangerschaft (in kg) (Metaanalyse: Abbildung 4)								
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.								
RCT; 11 ^c	schwerwiegend ^d	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt ^f	nicht schwerwiegend	1044; 1031	-1,47 [-2,16; -0,79]	hoch
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. 11 RCT: [6,8,10-12,22,23,27,41,42,44] d. Das Ergebnis auf Basis der Studien zu diesem Endpunkt entspricht dem Ergebnis bei Beschränkung auf die 2 Studien [22,27] mit niedrigem Verzerrungspotenzial und einer Patientinnenanzahl von n=789, weshalb keine Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen erfolgt. e. Die bedeutsame Heterogenität in der Metaanalyse führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da alle Studien einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehens eines Vorteils bezieht. f. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus einem Registereintrag ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 5,4 %. Dies führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da der Anteil an fehlenden Ergebnissen gering ist und die untere Grenze des 95 %-KI nicht nah am Nulleffekt liegt. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin
 Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=79.62$, $df=10$, $p<0.001$, $I^2=87.4\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-4.82$, $p<0.001$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.908$

Abbildung 4: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft – Effektmaß: MWD

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt SUE

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt SUE (maternal) (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Patientinnen mit infektiöser Hospitalisierung (Zeitraum: antenatal / postnatal) (Gesamtrate)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformin-Gruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 1 [27]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^d	3/363	2/370	1	1,53 [0,26; 9,23]	0 [-1; 2]	niedrig
Patientinnen mit Operationen infolge eines SUE (Zeitraum: antenatal / postnatal) (Gesamtrate)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformin-Gruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 1 [27]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^d	2/363	1/370	0	2,04 [0,19; 22,64]	0 [-1; 2]	niedrig
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der berücksichtigten Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. d. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis											

5.5 Ergebnisse zu fetalen / neonatalen Endpunkten

5.5.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Fehlbildungen bei Geburt (Gesamtrate) (Forest Plot: Abbildung 5)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 9 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	27/961	35/974	3	0,89 [0,37; 2,14] ^g	0 [-3; 2] ^g	niedrig
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)											
b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.											
c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.											
d. 9 RCT: [7-10,22,23,27,41,44]											
e. Das Ergebnis auf Basis der Studien zu diesem Endpunkt entspricht dem Ergebnis bei Beschränkung auf die 2 Studien [22,27] mit niedrigem Verzerrungspotenzial und einer Patientinnenanzahl von n=893, weshalb keine Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen erfolgt.											
f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflntervention ausgeschlossen werden.											
g. Ergebnis aus Beta-Binomial-Modell											
C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

Fehlbildungen bei Geburt

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.) (zur Darstellung der Gewichte)

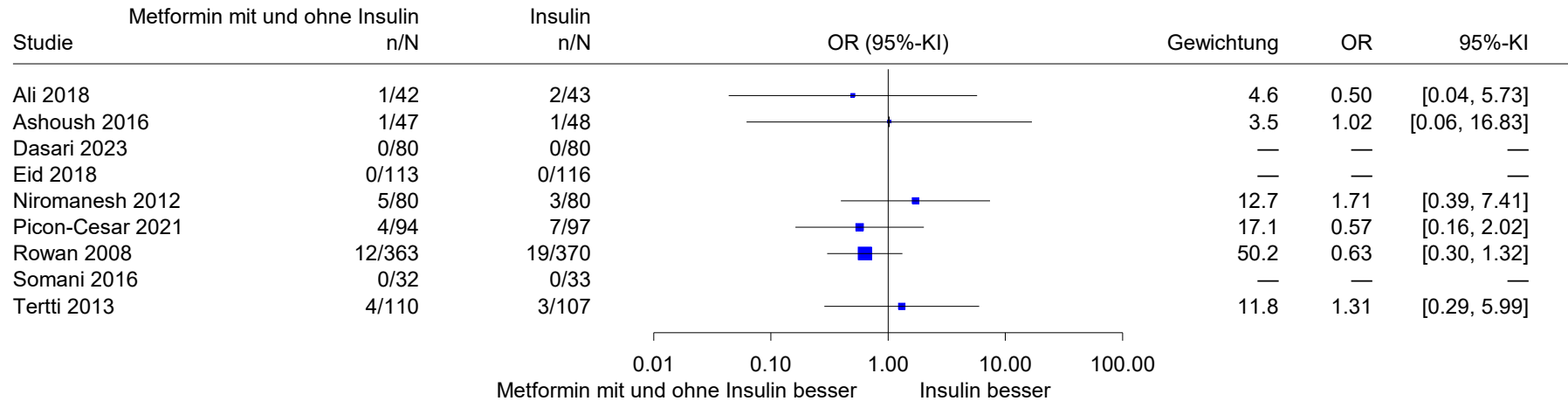
Heterogenität: $Q=2.26$, $df=5$, $p=0.813$, $I^2=0\%$

Abbildung 5: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt – Effektmaß: OR – Gesamtschätzung aus Beta-Binomial-Modell: 0,89 [0,37; 2,14]

5.5.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Körpergewichtsentwicklung

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Körpergewichtsentwicklung (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen I; C	Effekt MWD [95 %-KI]	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit			
Körpergewichtsentwicklung (in kg) – Erhebungszeitpunkt: 18 Monate nach Geburt								
Interpretation der Effektschätzung: Eine positive Effektschätzung bedeutet ein höheres Körpergewicht in der Metformingruppe mit und ohne Insulin.								
RCT; 1 [13]	schwerwiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	45; 48	0,73 [0,05; 1,42]	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.								
b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.								
c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war unklar. Das ITT-Prinzip war in nicht adäquat umgesetzt.								
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

5.5.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität

Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Mortalität (fetal / neonatal) (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
fetale oder neonatale Mortalität (Gesamtrate) (Forest Plot: Abbildung 6)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 14 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	5/1277	8/1296	0	0,87 [0,22; 3,44] ^g	0 [-1; 1] ^g	niedrig

a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)

b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.

c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.

d.14 RCT: [7-10,12,20-23,27,37,41,44,53]

e. Das Ergebnis auf Basis der Studien zu diesem Endpunkt entspricht dem Ergebnis bei Beschränkung auf die 2 Studien [22,27] mit niedrigem Verzerrungspotenzial und einer Patientinnenanzahl von n=893, weshalb keine Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen erfolgt.

f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflntervention ausgeschlossen werden.

g. Ergebnis aus Beta-Binomial-Modell

C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

Mortalität (fetal oder neonatal)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.) (zur Darstellung der Gewichte)

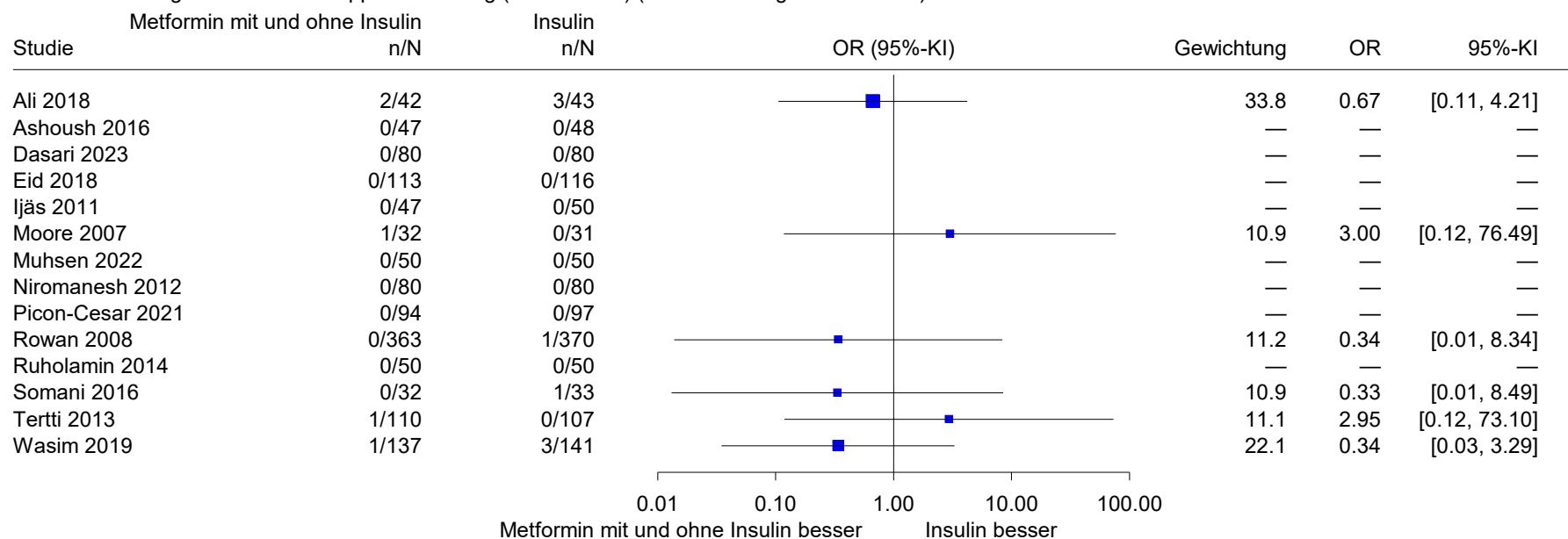
Heterogenität: $Q=2.34$, $df=5$, $p=0.801$, $I^2=0\%$

Abbildung 6: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Mortalität (fetal / neonatal) – Effektmaß: OR –
Gesamtschätzung aus Beta-Binomial-Modell: 0,87 [0,22; 3,44]

5.5.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schulterdystokie

Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Schulterdystokie (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Schulterdystokie (Metaanalyse: Abbildung 7)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 6 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^f	10/667	19/671	2	0,55 [0,21; 1,47]	−1 [−2; 1]	moderat
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)											
b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.											
c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.											
d. 6 RCT: [20,22,27,37,41,44]											
e. Das Ergebnis auf Basis der Studien zu diesem Endpunkt entspricht dem Ergebnis bei Beschränkung auf die 2 Studien [22,27] mit niedrigem Verzerrungspotenzial und einer Patientinnenanzahl von n=893, weshalb keine Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen erfolgt.											
f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.											
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

Schulterdystokie

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

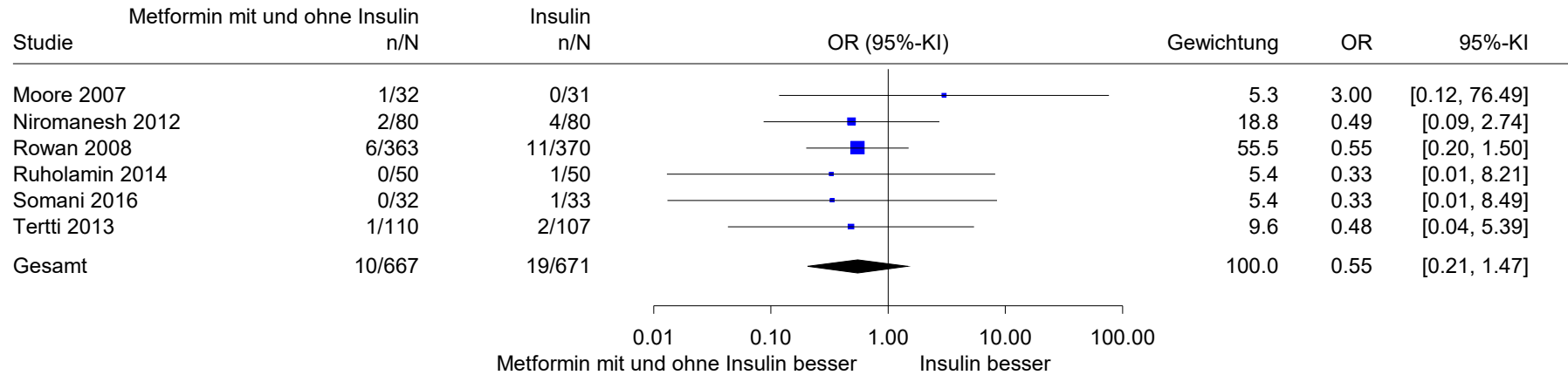
Heterogenität: $Q=1.28$, $df=5$, $p=0.937$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.57$, $p=0.178$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 7: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Schulterdystokie – Effektmaß: OR

5.5.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Frühgeburt

Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Frühgeburt (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Frühgeburt (< 37. SSW) (Gesamtrate) (Metaanalyse: Abbildung 8)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 14 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	137/1301	129/1322	9	1,09 [0,82; 1,46]	1 [-1; 4]	moderat
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. d. 14 RCT: [8-12,22,23,27,39-42,44,53] e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 7 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 11 Studien unklar. Alle Studien waren nicht verblindet, das ITT-Prinzip war in 3 Studien nicht adäquat umgesetzt. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials in Dasari 2023 durch erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen und in Saraswat 2022 durch unzureichende Angaben der Patientinnencharakteristika. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; SSW: Schwangerschaftswoche											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

Frühgeburt

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

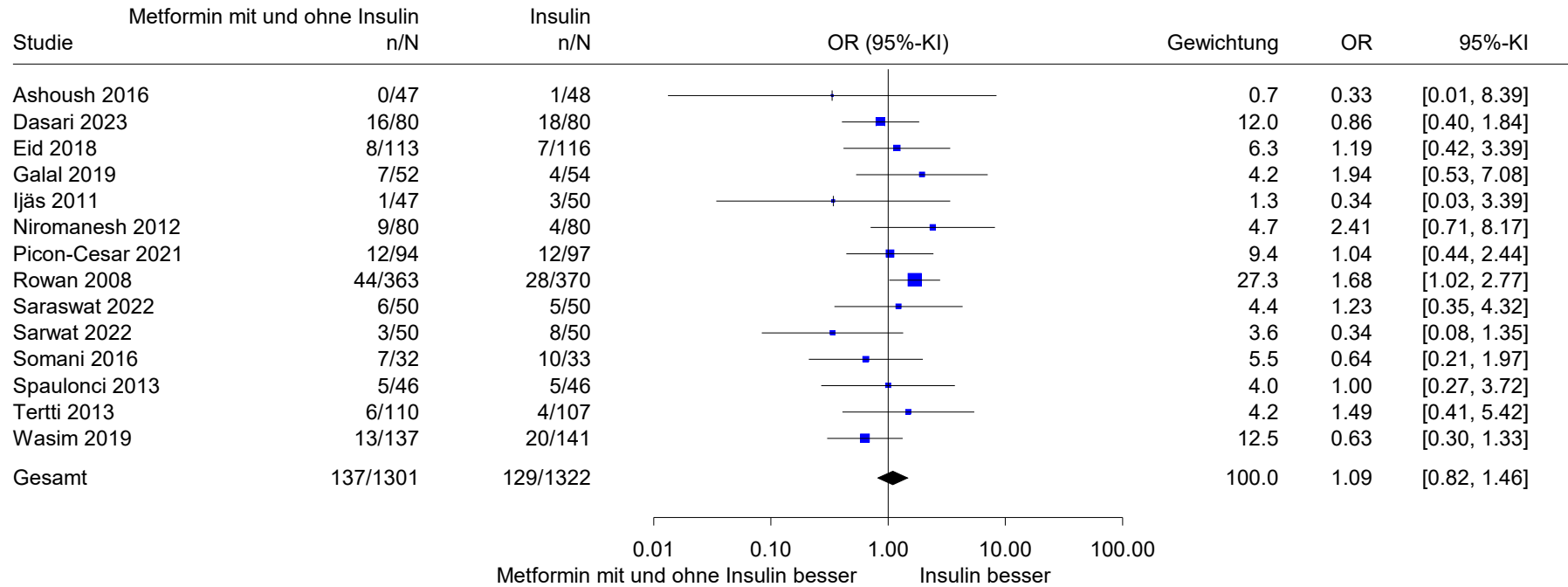
Heterogenität: $Q=13.17$, $df=13$, $p=0.435$, $I^2=1.3\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.67$, $p=0.515$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.047$

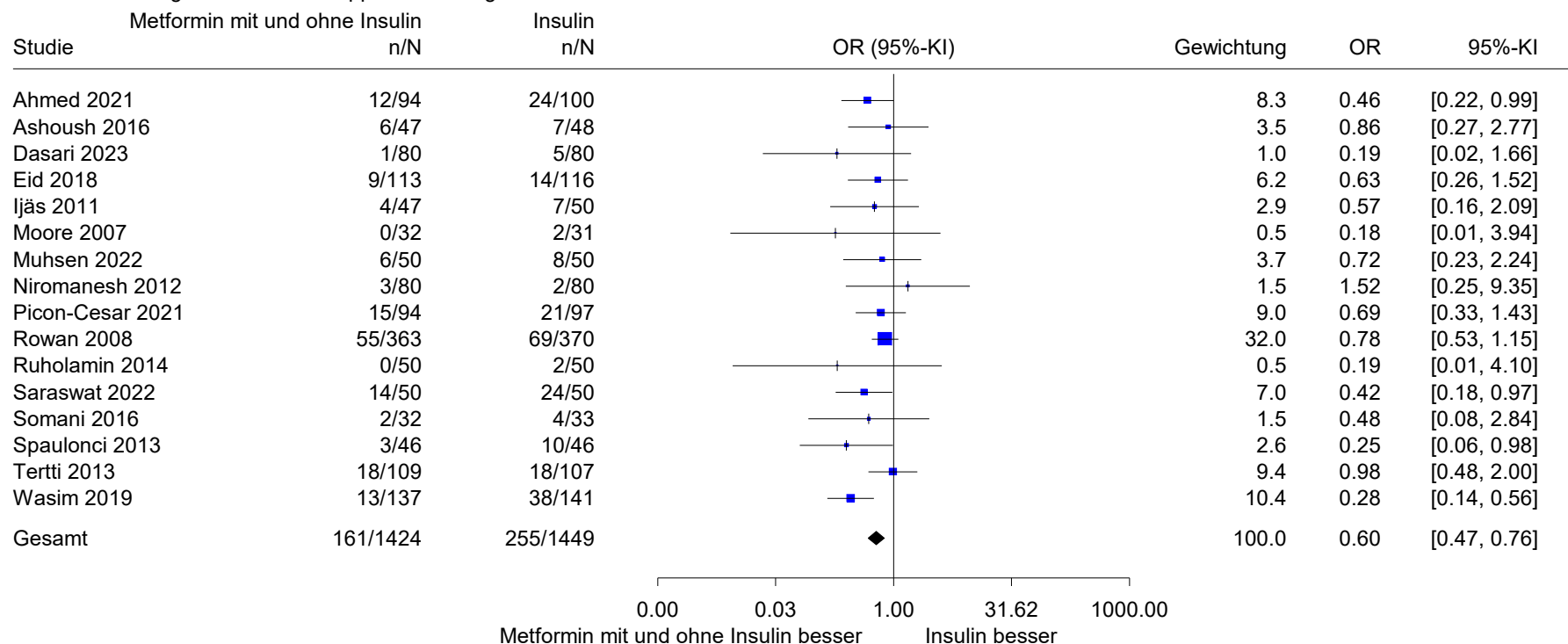
Abbildung 8: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Frühgeburt – Effektmaß: OR

5.5.6 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt neonatale Hypoglykämie

Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt neonatale Hypoglykämie (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
neonatale Hypoglykämie (Gesamtrate) (Metaanalyse: Abbildung 9)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 16 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt ^f	nicht schwer-wiegend	161/1424	255/1449	15	0,60 [0,47; 0,76]	−5 [−7; −3]	moderat
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. d. 16 RCT: [6,8-10,12,20-23,27,37,39,41,42,44,53] e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 8 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 11 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 4 Studien nicht adäquat umgesetzt. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials in Dasari 2023 durch erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen, in Moore 2007, da lediglich eine Interimsanalyse der Studie vorlag und erhebliche Unterschiede in den Baseline-Werten zum BMI zwischen den Gruppen bestanden und in Saraswat 2022 durch unzureichende Angaben der Patientinnencharakteristika. f. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus Registereinträgen ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 4,0 %. Dies führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da der Anteil an fehlenden Ergebnissen gering ist und die untere Grenze des 95 %-KI nicht nah am Nulleffekt liegt. BMI: Body-Mass-Index; C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin
neonatale Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=14.73$, $df=15$, $p=0.471$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-4.58$, $p<0.001$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

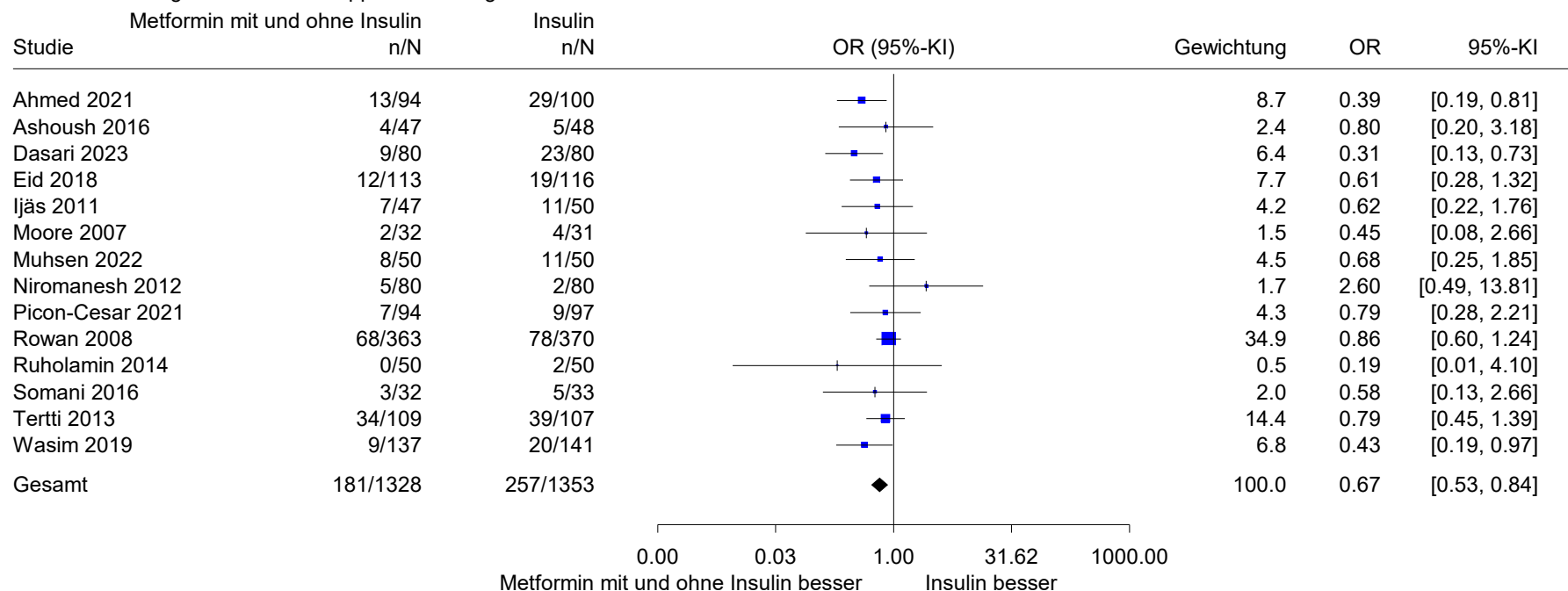
Abbildung 9: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt neonatale Hypoglykämie – Effektmaß: OR

5.5.7 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation

Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation (Metaanalyse: Abbildung 10)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 14 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	181/1328	257/1353	16	0,67 [0,53; 0,84]	–5 [–7; –2]	moderat
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)											
b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.											
c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.											
d. 14 RCTs: [6,8-10,12,20-23,27,37,41,44,53]											
e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 7 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 9 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 4 Studien nicht adäquat umgesetzt. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials in Dasari 2023 durch erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen und in Moore 2007, da lediglich eine Interimsanalyse der Studie vorlag und erhebliche Unterschiede in den Baseline-Werten zum BMI zwischen den Gruppen bestanden.											
BMI: Body-Mass-Index; C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin
 Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=12.15$, $df=13$, $p=0.516$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.84$, $p=0.002$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 10: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation – Effektmaß: OR

5.5.8 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt LGA

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt LGA (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
LGA (Metaanalyse: Abbildung 11)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 8 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt ^f	nicht schwer-wiegend	147/928	179/946	17	0,81 [0,62; 1,06]	-3 [-6; 1]	hoch
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. d. 8 RCT: [9,10,12,22,23,27,42,49] e. Das Ergebnis auf Basis der Studien zu diesem Endpunkt entspricht dem Ergebnis bei Beschränkung auf die 2 Studien [22,27] mit niedrigem Verzerrungspotenzial und einer Patientinnenanzahl von n=893, weshalb keine Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen erfolgt. f. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus Registereinträgen ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 6,0 %. Dies führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da der Anteil an fehlenden Ergebnissen gering ist. Zudem wird davon ausgegangen, dass unter der Annahme, dass die unveröffentlichten Ergebnisse nicht statistisch signifikant oder negativ für die Metformingruppe mit und ohne Insulin sind, kein Einfluss auf die fehlende statistische Signifikanz der Gesamtschätzung vorliegt. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; LGA: Large for Gestational Age; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

LGA

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

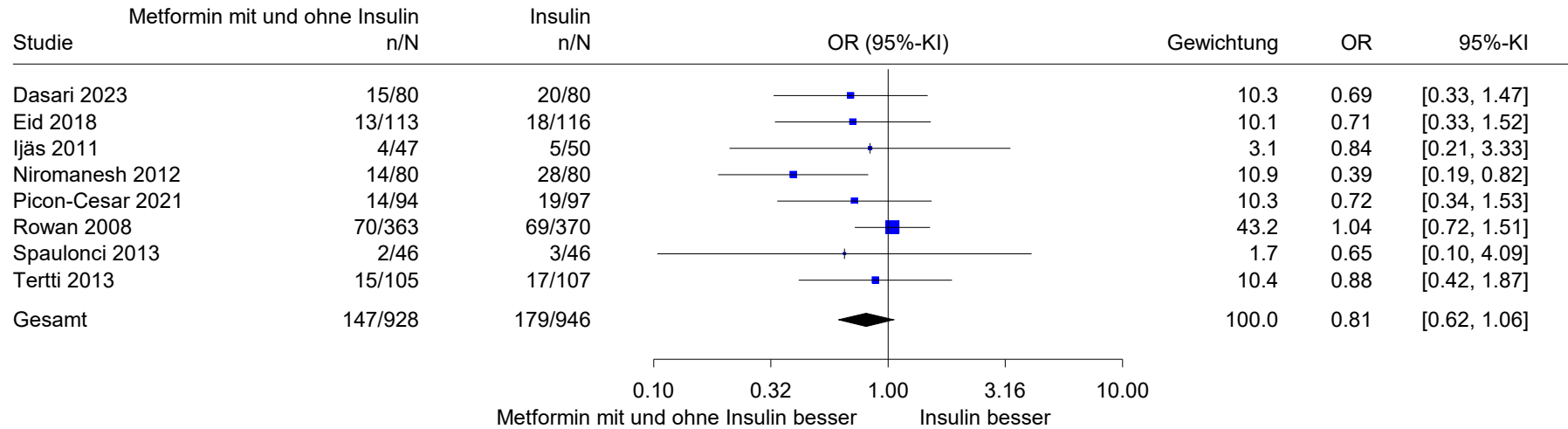
Heterogenität: $Q=5.95$, $df=7$, $p=0.546$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.89$, $p=0.101$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 11: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt LGA – Effektmaß: OR

5.5.9 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt SGA

Tabelle 22: Evidenzprofil für den Vergleich Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin für den kritischen Endpunkt SGA (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
SGA (Metaanalyse: Abbildung 12)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative / Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Metformingruppe mit und ohne Insulin.											
RCT; 8 ^d	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	64/931	66/946	6	0,99 [0,64; 1,53]	0 [-2; 3]	hoch
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)											
b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.											
c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.											
d. 8 RCT: [9,10,22,23,27,37,42,49]											
e. Das Ergebnis auf Basis der Studien zu diesem Endpunkt entspricht dem Ergebnis bei Beschränkung auf die 2 Studien [22,27] mit niedrigem Verzerrungspotenzial und einer Patientinnenanzahl von n=893, weshalb keine Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen erfolgt.											
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz, SGA: Small for Gestational Age											

Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin

SGA

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

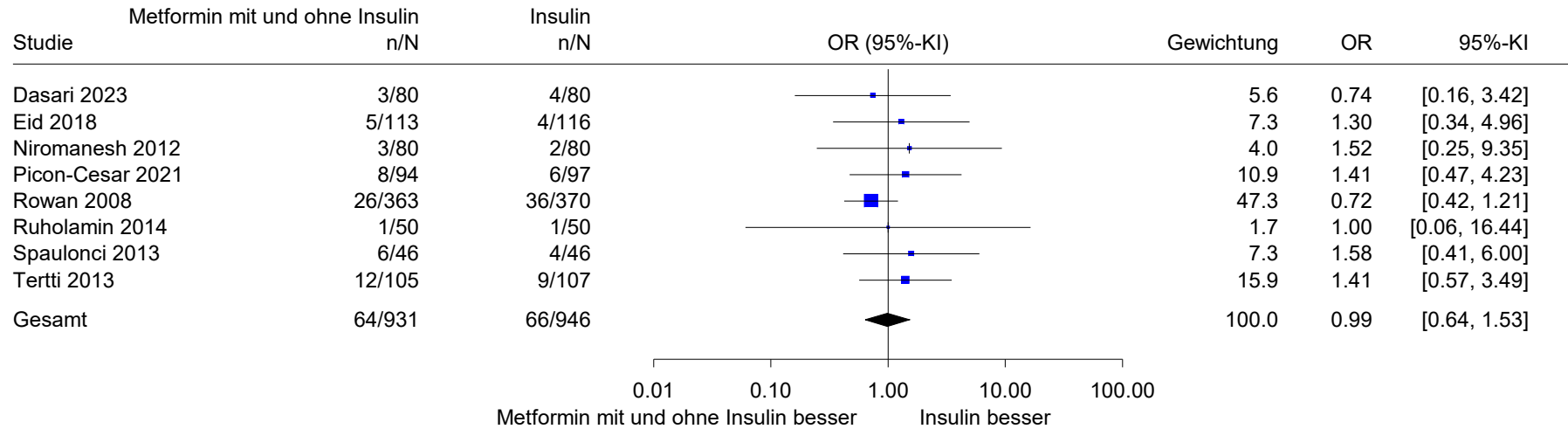
Heterogenität: $Q=3.40$, $df=7$, $p=0.846$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.08$, $p=0.938$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 12: Metaanalyse, Metformin mit und ohne Insulin vs. Insulin, Endpunkt SGA – Effektmaß: OR

6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte von Metformin mit und ohne Insulin im Vergleich zu Insulin bei schwangeren Frauen mit GDM und Indikation zu medikamentöser Therapie wurden insgesamt 23 Studien identifiziert. Von diesen waren in 19 Studien verwertbare Daten zu 13 kritischen Endpunkten enthalten. Gemäß der Festlegung in Tabelle 1 erfolgte keine Darstellung von wichtigen Endpunkten.

Zu den maternalen Endpunkten zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gruppe der Patientinnen unter Anwendung von Metformin mit und ohne Insulin für den kritischen Endpunkt Körpergewichtszunahme während der Schwangerschaft: Frauen, die mit Metformin mit oder ohne Insulin behandelt wurden, nahmen weniger Körpergewicht während der Schwangerschaft zu als Patientinnen unter alleiniger Insulintherapie.

Bezüglich der fetalen / neonatalen Endpunkte zeigten sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten neonatale Hypoglykämie, Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation und Körpergewichtsentwicklung: In der Gruppe der Patientinnen unter Anwendung von Metformin mit und ohne Insulin traten, im Vergleich zu Patientinnen unter alleiniger Insulintherapie, weniger neonatale Hypoglykämien auf, weniger Neugeborene wurden auf die neonatologische Intensivstation verlegt und die Nachkommen wiesen 18 Monate nach der Geburt ein höheres Körpergewicht auf.

Für die maternalen Endpunkte Gestationshypertonie / Präeklampsie, Kaiserschnitt, SUE und die fetalen / neonatalen Endpunkte Fehlbildungen bei Geburt, Mortalität, Schulterdystokie, Frühgeburt, Large for Gestational Age (LGA) und Small for Gestational Age (SGA) zeigten sich bei niedrigem bis hohem Vertrauen in die Effektschätzung keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Hinweise auf Predatory Publishing

Im Zuge der Festlegung des Studienpools zeigten sich bei einigen Artikeln zu Studien Bedenken hinsichtlich der Integrität der wissenschaftlichen Fachzeitschriften, in denen die Artikel veröffentlicht wurden. Daraufhin fand eine strukturierte Prüfung aller eingeschlossenen Volltexte von Studien auf Predatory Publishing statt. Die Prüfung der Publikationsqualität umfasste folgende Kriterien auf Ebene der Fachzeitschrift: Listung auf der Beall's List (Fachzeitschrift / Verlagsgruppe) [58], Integrität des Webauftritts und der Herausgeberschaft der Fachzeitschrift sowie vermehrte Rücknahmen bereits veröffentlichter Artikel (Prüfung

über Retraction Watch Database [59]). Im Zuge dieser Prüfung konnte in 5 Studienartikeln zu den Studien Galal 2019 [11], Mesdaghinia 2013 [60], Saraswat 2022 [39], Somani 2016 [41] und Zawiejska 2016 [61] Predatory Publishing nicht zweifelsfrei ausgeräumt werden: Eine Listung auf der Beall's List (Fachzeitschrift/Verlagsgruppe) lag in 2 Fällen vor [11,39] und vermehrte Rücknahmen bereits veröffentlichter Artikel in der Fachzeitschrift in 1 Fall [60]. Bei 3 Artikeln standen die Integrität des Webauftritts und der Herausgeberschaft im Zweifel [11,39,41].

Die 3 in der Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien Galal 2019 [11], Saraswat 2022 [39] und Somani 2016 [41] wiesen auf inhaltlicher Ebene in der Gesamtbetrachtung des Studienpools keine auffälligen Unterschiede hinsichtlich der Verwertbarkeit der Daten, Studienlimitationen und Richtung und Größe der Effektschätzungen auf. Die beiden weiteren Studien Mesdaghinia 2013 [60] und Zawiejska 2016 [61] wurden aufgrund fehlender Werte und ungeeigneter Operationalisierungen nicht für die Evidenzdarstellung herangezogen (siehe Abschnitt 8.3).

Unterschiede in den Diagnosekriterien und Therapien

Die für die Evidenzdarstellung herangezogenen Studien unterschieden sich teilweise deutlich hinsichtlich der Diagnosekriterien für GDM, der Studienpopulationen und der angewendeten medikamentösen Therapien.

Keine der berücksichtigten Studien verwendete die Diagnosekriterien der aktuellen Mutterschaftsrichtlinie [57]. In 4 Studien wurden zweistufige und in 10 Studien einstufige Tests durchgeführt. Die übrigen 5 Studien führten keine detaillierten Diagnosekriterien auf (Tabelle 6).

In 2 Studien [20,27] wiesen die Schwangeren einen durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 34 \text{ kg/m}^2$ zwischen der 27. und 35. Schwangerschaftswoche auf. Es besteht daher die Möglichkeit, dass die betroffenen Frauen bereits vor der Schwangerschaft übergewichtig waren.

Die verabreichten Dosierungen des in Deutschland für GDM nicht zugelassenen oralen Antidiabetikums Metformin lagen in den Studien zwischen 425 mg/Tag und 2550 mg/Tag, je nach Blutglukosewert. Eine Insulinsupplementierung bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter alleiniger Gabe von Metformin wurde in 14 der 19 Studien vorgenommen (Tabelle 5). Der Anteil der Patientinnen, die eine Insulinsupplementierung benötigten, lag zwischen 14 % und 46 % in den Studien, die entsprechende Angaben bereithielten (Tabelle 7). In 4 Studien fand ein Therapiewechsel zu Insulin bei Nichterreichen der Blutglukosezielwerte unter alleiniger Gabe von Metformin statt (Tabelle 5). Der Anteil an Patientinnen mit einem Therapiewechsel zu Insulin lag in den Studien mit entsprechenden Angaben zwischen 0 % und 7 % (Tabelle 7).

Die Informationen zur begleitenden Insulintherapie in den Interventionsgruppen und zur alleinigen Insulintherapie in den Vergleichsgruppen unterschieden sich deutlich. Zum einen waren die Angaben zur Insulintherapie in einigen Studien intransparent, zum anderen unterschieden sich die verabreichten Insulinarten und die Durchführung der Insulintherapie zwischen den Studien (Tabelle 5).

Die unterschiedlichen Diagnosekriterien, Patientinnencharakteristika und Therapieverfahren führten nicht zu einer Inkonsistenz der Ergebnisse. Die vorliegende bedeutsame Heterogenität beim maternalen Endpunkt Körpergewichtszunahme während der Schwangerschaft konnte nicht durch die vorliegenden Unterschiede oder weitere Unterschiede in den Studien- und Patientinnencharakteristika erklärt werden.

Keine Langzeitbeobachtungen über mehrere Jahre verwertbar

Zu den Studien Rowan 2008, Tertti 2013 und Ijäs 2011 liegen Follow-up-Untersuchungen der Nachkommen über mehrere Jahre vor. Insbesondere aufgrund des zu hohen Anteils fehlender Werte während der Nachbeobachtung lag ein kritisches Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, weshalb diese Auswertungen nicht herangezogen wurden. Lediglich eine Auswertung aus der Studie Ijäs 2011 über einen Nachbeobachtungszeitraum der Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen von 18 Monaten nach Geburt wurde für die Evidenzdarstellung berücksichtigt. In dieser wiesen die Nachkommen der Patientinnen in der Metformingruppe mit und ohne Insulin ein statistisch signifikant höheres Körpergewicht auf als die Nachkommen der Patientinnen der Insulingruppe.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2022 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-008#anmeldung>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen, generische Projektskizze [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.iqwig.de/printprodukte/generische-projektskizze-fuer-evidenzberichte-mit-fragestellungen-zu-interventionen_v1-0.pdf.
4. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
5. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
6. Ahmed A, Galal S, Abdelaziz EA. Metformin versus Insulin in Gestational Diabetes. Med J Cairo Univ 2021; 89(6): 2525-2532. <https://doi.org/10.21608/mjcu.2021.217389>.
7. Ali AE, Mohamed ME, Ahmed MA. Oral metformin versus insulin in treatment of gestational diabetes mellitus. Zagazig University Medical Journal 2018; 24(5): 437-448. <https://doi.org/10.21608/zumj.2018.13270>.
8. Ashoush S, El-Said M, Fathi H et al. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol Res 2016; 42(6): 640-647. <https://doi.org/10.1111/jog.12950>.
9. Dasari P, Gundagurti B, Karthikeyan K. Comparison of metformin and insulin therapy for the treatment of gestational diabetes mellitus; a randomised controlled trial. Int J Diabetes Dev Ctries 2023; 43(4): 523-528. <https://doi.org/10.1007/s13410-022-01048-5>.
10. Eid SR, Moustafa RSI, Salah MM et al. Is metformin a viable alternative to insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM)? Comparison of maternal and neonatal outcomes. Egyptian pediatric association gazette 2018; 66(1): 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.epag.2018.01.002>.

11. Galal M, El Bassioune WM, Sherif L. Metformin versus insulin in treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Research journal of obstetrics and gynecology 2019; 12(1): 23-27. <https://doi.org/10.3923/rjog.2019.23.27>. [Hinweise auf Predatory Publishing: Begründung hierzu dargestellt in Abschnitt 6.2]
12. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. BJOG 2011; 118(7): 880-885. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x>.
13. Ijas H, Vaarasmaki M, Saarela T et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. BJOG 2015; 122(7): 994-1000. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12964>.
14. Huhtala M, Nikkinen H, Paavilainen E et al. Comparison of glucose metabolism and anthropometry in women with previous gestational diabetes treated with metformin vs. insulin: 9-year follow-up of two randomized trials. Acta Obstet Gynecol Scand 2022; 101(5): 514-523. <https://doi.org/10.1111/aogs.14343>.
15. Paavilainen E, Niinikoski H, Parkkola R et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes: Adiposity variables and adipocytokines in offspring at age of 9 years. Diabetes Res Clin Pract 2023; 202: 110780. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110780>.
16. Paavilainen E, Nyman A, Niinikoski H et al. Metformin Versus Insulin for Gestational Diabetes: Cognitive and Neuropsychological Profiles of Children Aged 9 years. J Dev Behav Pediatr 2023; 44(9): e642-e650. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000001233>.
17. Paavilainen E, Tertti K, Nikkinen H et al. Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2022; 24(3): 402-410. <https://doi.org/10.1111/dom.14589>.
18. University of Oulu. Metformin Versus Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus [online]. 2010 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01087866>.
19. Turku University Hospital. Late Metabolic Effects of Metformin Therapy in Gestational Diabetes (DIARA2) [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02417090>.
20. Moore LE, Briery CM, Clokey D et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. J Reprod Med 2007; 52(11): 1011-1015.
21. Muhsen N, Al Rubai S, Qahtan H. Metformin Versus Insulin in then Managment of Gestational Diabetes Mellitus. Indian journal of forensic medicine and toxicology 2022; 16(3): 275-279. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v16i3.18297>.

22. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98(3): 422-429. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.031>.
23. Picon-Cesar MJ, Molina-Vega M, Suarez-Arana M et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(5): 517.e1-17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.229>.
24. Fernandez-Valero A, Pena-Montero N, Lima-Rubio F et al. Changes in Oxidative Stress and Intestinal Permeability during Pregnancy in Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin or Insulin and Healthy Controls: A Randomized Controlled Trial. *Antioxidants* 2023; 12(11). <https://doi.org/10.3390/antiox12111981>.
25. Molina-Vega M, Picon-Cesar MJ, Gutierrez-Repiso C et al. Metformin action over gut microbiota is related to weight and glycemic control in gestational diabetes mellitus: A randomized trial. *Biomed Pharmacother* 2022; 145: 112465. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112465>.
26. Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud. Efficacy of metformin in gestational diabetes not controlled by diet compared to the use of insulin [online]. [Zugriff: 04.06.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000361-31.
27. Rowan JA, Hague WM, Gao W et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 2003-2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>.
28. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2279-2284. <https://doi.org/10.2337/dc11-0660>.
29. Rowan JA, Rush EC, Plank LD. Metformin in Gestational Diabetes The Offspring Follow Up (MiGTOFU): Associations between maternal characteristics and size and adiposity of boys and girls at nine years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023; 63(6): 825-828. <https://doi.org/10.1111/ajo.13739>.
30. Rowan JA, Rush EC, Plank LD et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2018; 6(1): e000456. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000456>.
31. Barrett HL, Dekker Nitert M, Jones L et al. Determinants of maternal triglycerides in women with gestational diabetes mellitus in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) study. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1941-1946. <https://doi.org/10.2337/dc12-2132>.

32. Barrett HL, Gatford KL, Houda CM et al. Maternal and neonatal circulating markers of metabolic and cardiovascular risk in the metformin in gestational diabetes (MiG) trial: responses to maternal metformin versus insulin treatment. *Diabetes Care* 2013; 36(3): 529-536. <https://doi.org/10.2337/dc12-1097>.
33. Battin MR, Obolonkin V, Rush E et al. Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatr* 2015; 15: 54. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0372-1>.
34. Gatford KL, Houda CM, Lu ZX et al. Vitamin B12 and homocysteine status during pregnancy in the metformin in gestational diabetes trial: responses to maternal metformin compared with insulin treatment. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(7): 660-667. <https://doi.org/10.1111/dom.12080>.
35. Woudes TA, Battin M, Coat S et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2016; 101(6): F488-F493. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309602>.
36. Human Research Council. Metformin in gestational diabetes: follow up of offspring of mothers treated with insulin compared with metformin [online]. 2005 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12605000311651.aspx>.
37. Ruholamin S, Eshaghian S, Allame Z. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin in compare with insulin: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2014; 19(10): 970-975.
38. Isfahan University of Medical Sciences Vice-Chancellery for Research. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomized clinical trial [online]. [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/8287>.
39. Saraswat D, Chhabra K. Study on Evaluation of Met for Minversusinsul in Therapyinthe Management of Gestational Diabetes. *European journal of molecular and clinical medicine* 2022; 9(3): 1654-1658. *[Hinweise auf Predatory Publishing: Begründung hierzu dargestellt in Abschnitt 6.2]*
40. Sarwat A, Perveen N, Saleem A et al. Comparison of Efficacy of Metformin and Insulin in management of Gestational Diabetes. An experience in Social Security Teaching Hospital, Ferozepur Road Lahore. *Pakistan journal of medical and health sciences* 2022; 16(5): 242-244. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22165242>.

41. Somani PS, Sahana PK, Chaudhuri P et al. Treatment of gestational diabetes mellitus: insulin or metformin? J Evol Med Dent Sci 2016; 5(63): 4423-4429.
<https://doi.org/10.14260/jemds/2016/1011>. [Hinweise auf Predatory Publishing: Begründung hierzu dargestellt in Abschnitt 6.2]
42. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2013; 209(1): 34.e1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.022>.
43. Sao Paulo University. Comparision metformin and insulin for treatment of diabetes gestational [online]. 2011 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006403.
44. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P et al. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. Diabetes Obes Metab 2013; 15(3): 246-251. <https://doi.org/10.1111/dom.12017>.
45. Tertti K, Eskola E, Ronnema T et al. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. J Dev Behav Pediatr 2015; 36(9): 752-757. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000230>.
46. Tertti K, Toppari J, Virtanen HE et al. Metformin Treatment Does Not Affect Testicular Size in Offspring Born to Mothers with Gestational Diabetes. The Review of Diabetic Studies 2016; 13(1): 59-65. <https://doi.org/10.1900/RDS.2016.13.e2015013> 10.1900/rds.2016.13.59.
47. Huhtala MS, Ronnema T, Pellonpera O et al. Cord serum metabolome and birth weight in patients with gestational diabetes treated with metformin, insulin, or diet alone. BMJ Open Diabetes Research & Care 2021; 9(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-002022>.
48. Huhtala MS, Tertti K, Juhila J et al. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 - secondary analysis of a randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth 2020; 20(1): 401.
<https://doi.org/10.1186/s12884-020-03077-6>.
49. Huhtala MS, Tertti K, Pellonpera O et al. Amino acid profile in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin. Diabetes Res Clin Pract 2018; 146: 8-17.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.014>.
50. Huhtala MS, Tertti K, Ronnema T. Serum lipids and their association with birth weight in metformin and insulin treated patients with gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2020; 170: 108456. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108456>.
51. Pellonpera O, Ronnema T, Ekblad U et al. The effects of metformin treatment of gestational diabetes on maternal weight and glucose tolerance postpartum--a prospective follow-up study. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95(1): 79-87.
<https://doi.org/10.1111/aogs.12788>.

52. Turku University Hospital. Metformin Versus Insulin in Gestational Diabetes [online]. 2014 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01240785>.
53. Wasim T, Shaukat S, Javaid L et al. Comparison of metformin and insulin for management of gestational diabetes mellitus: a randomized control trial. Pakistan journal of medical and health sciences 2019; 13(3): 823-827.
54. Services Institute of Medical Sciences Pakistan. Comparison of Metformin and Insulin for Management of Gestational Diabetes Mellitus [online]. 2017 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03320694>.
55. Ain Shams University. Maternal Weight Gain in Gestational Diabetes Controlled by Metformin Versus Insulin [online]. 2019 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841591>.
56. Women Infants Hospital of Rhode Island. Comparison of Insulin Alone to Insulin With Metformin to Treat Gestational Diabetes Mellitus [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651531>.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt – Mu-RL (in der Version mit Inkrafttreten vom 03.03.2012) [online]. 2012 [Zugriff: 19.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/historie/591/>.
58. Beall's List of Potential Predatory Journals and Publishers [online]. 2021 [Zugriff: 10.07.2024]. URL: <https://beallslist.net>.
59. Center for Scientific Integrity. The Retraction Watch Database [online]. [Zugriff: 10.07.2024]. URL: <http://retractiondatabase.org/>.
60. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z et al. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. Int J Prev Med 2013; 4(3): 327-333.
61. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Grewling-Szmit K et al. Short-term antidiabetic treatment with insulin or metformin has a similar impact on the components of metabolic syndrome in women with gestational diabetes mellitus requiring antidiabetic agents: results of a prospective, randomised study. J Physiol Pharmacol 2016; 67(2): 227-233.
62. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K et al. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: CD012037. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012037.pub2>.
63. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

64. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv64-final-200224>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bao LX, Shi WT, Han YX. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(16): 2741-2753. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670804>.
2. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K et al. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD012037. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012037.pub2>.
3. Feng Y, Yang H. Metformin - a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(15): 1874-1881. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1228061>.
4. Liang HL, Ma SJ, Xiao YN et al. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(38): e7939. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000007939>.
5. Musa OAH, Syed A, Mohamed AM et al. Metformin is comparable to insulin for pharmacotherapy in gestational diabetes mellitus: A network meta-analysis evaluating 6046 women. *Pharmacol Res* 2021; 167: 105546. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105546>.
6. Shah MK, Shah MA, Shah SD et al. Comparison of neonatal and maternal outcomes of anti-diabetic drugs in the treatment of gestational diabetes mellitus: Findings from Bayesian network meta-analysis. *Journal of Family Medicine & Primary Care* 2022; 11(5): 1610-1618. https://doi.org/10.4103/jfmpc.ifmpc_1319_21.
7. Sheng B, Ni J, Lv B et al. Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2023; 60(5): 595-608. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-02016-5>.
8. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16(8): e1002848. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>.
9. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Comparative impact of pharmacological treatments for gestational diabetes on neonatal anthropometry independent of maternal glycaemic control: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17(5): e1003126. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003126>.

10. Wang X, Liu W, Chen H et al. Comparison of Insulin, Metformin, and Glyburide on Perinatal Complications of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2021; 86(3): 218-230. <https://doi.org/10.1159/000515893>.

11. Yu DQ, Xu GX, Teng XY et al. Glycemic control and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2021; 21(1): 199. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00865-9>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E1

1. Beyuo T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK et al. Metformin versus Insulin in the Management of Pre-Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125712>.
2. Boggess KA, Valint A, Refuerzo JS et al. Metformin Plus Insulin for Preexisting Diabetes or Gestational Diabetes in Early Pregnancy: The MOMPOD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(22): 2182-2190. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.22949>.
3. Hamadani A, Zahid S, Butt ZB. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy and their effects on neonatal birthweight. *Pakistan journal of medical and health sciences* 2017; 11(3): 914-916.
4. Hashaad A, Raafat T, Kamal A et al. Neonatal outcomes in case of euglycemic control in gestational diabetes using insulin vs. metformin: randomized controlled trial. *Ginekologia i poloznictwo* 2021; 16(4): 1-9.
5. Hickman MA, McBride R, Boggess KA et al. Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013; 30(6): 483-490. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326994>.
6. Ibrahim MI, Hamdy A, Shafik A et al. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(5): 959-965. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3090-7>.
7. Jahanshahi M, Shahmirzadi AR, Kashani E et al. Effects of metformin and insulin therapy regimens on postpartum oral glucose tolerance test results in pregnant women with gestational diabetes mellitus: a comparative study. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2020; 41(4). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0018>.
8. Jiao Y, Qiao Z, Han R et al. Effects of metformin and insulin on gestational diabetes mellitus: A dual drugs therapy approach. *Pak J Pharm Sci* 2022; 35(1): 161-164.

9. Khan RMA, Mukhtar A, Khawar A. Comparison of metformin with insulin in the management of gestational diabetes. Medical forum monthly 2017; 28(11): 105-109.
10. Li X, Li G, Liu Y et al. Analysis on the Effect of Metformin Hydrochloride Combined with Insulin Pump for Gestational Diabetes Mellitus. Iran J Public Health 2022; 51(1): 96-104.
<https://doi.org/10.18502/ijph.v51i1.8298>.
11. Mir S, Saleem R, Saghir F et al. To Compare Metformin Vs Insulin in Gestational Diabetes in Terms of Neonatal Hypoglycemia. Pakistan journal of medical and health sciences 2021; 15(11): 2928-2929. <https://doi.org/10.53350/pjmhs2115112928>.
12. Roy SB, Roy SB, Alam H et al. The use of metformin versus insulin in the management of diabetes mellitus in pregnancy; a randomized control trial. J Indian Med Assoc 2018; 116(6): 18-20.
13. Sadaf J, Abbas A, Ara S et al. Comparison of the fetal outcome between metformin and insulin in gestational diabetes mellitus. Medical forum monthly 2021; 32(5): 2-5.
14. Saleh HS, Abdelsalam WA, Mowafy HE et al. Could Metformin Manage Gestational Diabetes Mellitus instead of Insulin? International Journal of Reproductive Medicine 2016; 2016: 3480629. <https://doi.org/10.1155/2016/3480629>.
15. Waheed S, Malik FP, Mazhar SB. Efficacy of metformin versus insulin in the management of pregnancy with diabetes. Journal of the College of Physicians & Surgeons - Pakistan 2013; 23(12): 866-869. <https://doi.org/12.2013/jcpsp.866869>.
16. Wang W, Fan Y, Lin Q. Metformin combined with insulin aspart for ameliorating blood glucose levels and maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus and chronic hypertension. American journal of translational research 2021; 13(5): 5596-5602.

Nicht E3

1. Dempsey A, Mumby C, Bernatavicius G et al. Metformin treatment vs a diabetes model of prenatal care in women with mild fasting hyperglycemia diagnosed in pregnancy: a feasibility study. J Matern Fetal Neonatal Med 2022; 35(23): 4469-4477.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1852209>.
2. Dunne F, Newman C, Devane D et al. A randomised placebo-controlled trial of the effectiveness of early metformin in addition to usual care in the reduction of gestational diabetes mellitus effects (EMERGE): study protocol. Trials 2022; 23(1): 795.
<https://doi.org/10.1186/s13063-022-06694-y>.
3. Jasim SK, Al-Momen H, Wahbi MA. Treatment options of Adolescent Gestational Diabetes: Effect on Outcome. Pakistan Journal of Medical Sciences 2021; 37(4): 1139-1144.
<https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3966>.

Nicht E4

1. Ali S, Perveen S, Sadaf F et al. Metformin or Insulin in Gestational Diabetes-a Conundrum. Journal of postgraduate medical institute 2022; 36(3): 191-194. <https://doi.org/10.54079/jpmi.36.3.3019>.
2. Rowan JA. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). Diabetes Care 2007; 30 Suppl 2: S214-219. <https://doi.org/10.2337/dc07-s219>.
3. Rowan JA, Gao W, Hague WM et al. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. Diabetes Care 2010; 33(1): 9-16. <https://doi.org/10.2337/dc09-1407>.
4. Siddique N, Shakil M, Anwar S et al. Comparison of mean birth weight of neonates born to females having gestational diabetes on metformin versus insulin. Journal of postgraduate medical institute 2018; 32(3): 246-250.
5. Tertti K, Laine K, Ekblad U et al. The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus. Acta Diabetol 2014; 51(5): 731-738. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0570-6>.

Nicht E5

1. Banerjee P, Jahan A, Pasula S. Metformin Versus Insulin in Treatment of Gestational Diabetes Mellitus - a Randomised Controlled Trial. International journal of academic medicine and pharmacy 2022; 4(5): 363-368. <https://doi.org/10.47009/jamp.2022.4.5.73>.
2. Hassan JA, Karim N, Sheikh Z. Metformin prevents macrosomia and neonatal morbidity in gestational diabetes. Pakistan journal of medical sciences 2012; 28(3): 384-389.
3. Hyer SL. Therapeutics. Metformin is not significantly different from insulin for preventing fetal macrosomia in women with gestational diabetes. Evidence based medicine 2012; 17(3): 88-89. <https://doi.org/10.1136/ebm.2011.100121>.
4. Marnal BAA, Ajjammanavar V, Sumuk MS et al. Efficacy of metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a comparative study. Journal of krishna institute of medical sciences university 2023; 12(3): 104-112.
5. Rowan JA, Rush EC, Plank LD et al. Metformin in Gestational Diabetes: the Offspring Follow-up (MiG TOFU): body Composition and Metabolic Outcomes at 7-9 Years of Age. Obstet Gynecol Surv 2018; 73(10): 565-567. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000547170.99000.49>.
6. Thom EA. A randomised study of metformin versus insulin in gestational diabetes: early childhood outcomes. BJOG 2015; 122(7): 1001. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13092>.

Nicht E7

1. de Wit L, Rademaker D, Voormolen DN et al. SUGAR-DIP trial: oral medication strategy versus insulin for diabetes in pregnancy, study protocol for a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019; 9(8): e029808.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029808>.

2. Hague WM, Davoren PM, Oliver J et al. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ* 2003; 326(7392): 762.

3. Martinez P, Abdulhaj Martinez M, Andres Nunez P et al. A randomized study comparing metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus. Interim results. *Journal of maternal fetal & neonatal medicine* 2010; 23(S1): 381.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

Zu hoher Anteil fehlender Werte (der Unterschied der Anteile an Patientinnen mit fehlenden Werten in der Auswertung lag bei > 15 % zwischen den Gruppen oder der Gesamtanteil fehlender Werte lag bei > 30 %):

1. Busarira MO, Getlawi OH, Hawda SM et al. Impact of Treatment with Metformin in Comparison with Insulin in Gestational Diabetes in Libyan Population a Randomized Controlled Study. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2021; 13(4): 394-400.

https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_168_21.

2. Ghomian N, Vahed SHM, Firouz S et al. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Cell Physiol* 2019; 234(4): 4695-4701. <https://doi.org/10.1002/jcp.27238>.

3. Kashan University Of Medical Sciences. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin [online]. [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/2509>. *[Studienregistereintrag bei dem der zugehörige Studienartikel Hinweise auf Predatory Publishing aufweist: Begründung hierzu dargestellt in Abschnitt 6.2]*

4. Mashhad University of Medical Sciences. Compare the effect of metformin versus insulin in controlling blood sugar of gestational diabetes mellitus [online]. [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/23521>.

5. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z et al. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 2013; 4(3): 327-333. *[Hinweise auf Predatory Publishing: Begründung hierzu dargestellt in Abschnitt 6.2]*

Es lagen keine geeigneten Operationalisierungen für die Evidenzdarstellung vor:

1. K. Marcinkowski University of Medical Sciences. Metformin in Gestational Diabetes Mellitus (MetGDM) [online]. 2015 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00681460>. *[Studienregistereintrag bei dem der zugehörige Studienartikel Hinweise auf Predatory Publishing aufweist: Begründung hierzu dargestellt in Abschnitt 6.2]*
2. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Grewling-Szmit K et al. Short-term antidiabetic treatment with insulin or metformin has a similar impact on the components of metabolic syndrome in women with gestational diabetes mellitus requiring antidiabetic agents: results of a prospective, randomised study. J Physiol Pharmacol 2016; 67(2): 227-233. *[Hinweise auf Predatory Publishing: Begründung hierzu dargestellt in Abschnitt 6.2]*

Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

A.1 Kriterien des Verzerrungspotenzials zu maternalen Endpunkten

Tabelle 23: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt
Gestationshypertonie / Präeklampsie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ali 2018	ja	unklar	nein	ja	nein	ja
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Muhsen 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^a	nein	ja	unklar	ja
Saraswat 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	unklar ^b
Spaulonci 2013	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Wasim 2019	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
a. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. b. unzureichende Angaben zu Patientinnencharakteristika ITT: Intention to treat; SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 24: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Kaiserschnitt

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ahmed 2021	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja
Ali 2018	ja	unklar	nein	ja	nein	ja
Ashoush 2016	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Galal 2019	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^b	nein	ja	unklar	ja
Ruholamin 2014	ja	ja	nein	nein	unklar	ja
Saraswat 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	unklar ^c
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Spaulonci 2013	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Wasim 2019	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. c. unzureichende Angaben zu Patientinnencharakteristika ITT: Intention to treat; SSW: Schwangerschaftswoche, SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 25: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Körpergewichtszunahme während Schwangerschaft

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ahmed 2021	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja
Ashoush 2016	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Galal 2019	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^a	nein	nein	unklar	ja
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Spaulonci 2013	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
a. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62].						
ITT: Intention to treat, SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 26: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt SUE (maternal)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Rowan 2008	ja	ja ^a	nein	ja	unklar	ja
a. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62].						
ITT: Intention to treat; SÜ: systematische Übersicht						

A.2 Kriterien des Verzerrungspotenzials zu fetalen / neonatalen Endpunkten

Tabelle 27: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Fehlbildungen bei Geburt

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ali 2018	ja	unklar	nein	ja	nein	ja
Ashoush 2016	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^b	nein	ja	unklar	ja
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. ITT: Intention to treat, SSW: Schwangerschaftswoche, SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 28: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Körpergewichtsentwicklung

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 29: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Mortalität (fetal / neonatal)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ali 2018	ja	unklar	nein	ja	nein	ja
Ashoush 2016	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Moore 2007	ja	ja	nein	ja	unklar	nein ^b
Muhsen 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^c	nein	ja	unklar	ja
Ruholamin 2014	ja	ja	nein	nein	unklar	ja
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Wasim 2019	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Ergebnisse aus Interimsanalyse (Einschluss von 63 von 128 geplanten Patientinnen). Es ist unklar, ob der Zeitraum für den Einschluss von Studienteilnehmerinnen a priori geplant war. Es wurden keine finalen Ergebnisse der Studie veröffentlicht. Darüber hinaus bestehen erhebliche Unterschiede in den Baseline-Werten zum BMI zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe lag der mittlere BMI der Frauen bei 35,3 kg/m² (SD 6,7) und in der Metformingruppe bei 39,7 kg/m² (SD 9,0). c. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche; SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 30: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Schulterdystokie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Moore 2007	ja	ja	nein	ja	unklar	nein ^a
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^b	nein	ja	unklar	ja
Ruholamin 2014	ja	ja	nein	nein	unklar	ja
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
a. Ergebnisse aus Interimsanalyse (Einschluss von 63 von 128 geplanten Patientinnen). Es ist unklar, ob der Zeitraum für den Einschluss von Studienteilnehmerinnen a priori geplant war. Es wurden keine finalen Ergebnisse der Studie veröffentlicht. Darüber hinaus bestehen erhebliche Unterschiede in den Baseline-Werten zum BMI zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe lag der mittlere BMI der Frauen bei 35,3 kg/m² (SD 6,7) und in der Metformingruppe bei 39,7 kg/m² (SD 9,0). b. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 31: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Frühgeburt

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ashoush 2016	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Galal 2019	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^b	nein	ja	unklar	ja
Saraswat 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	unklar ^c
Sarwat 2022	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Spaulonci 2013	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Wasim 2019	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. c. unzureichende Angaben zu Patientinnencharakteristika ITT: Intention to treat; SSW: Schwangerschaftswoche; SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 32: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt neonatale Hypoglykämie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ahmed 2021	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja
Ashoush 2016	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Moore 2007	ja	ja	nein	ja	unklar	nein ^b
Muhsen 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^c	nein	ja	unklar	ja
Ruholamin 2014	ja	ja	nein	nein	unklar	ja
Saraswat 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	unklar ^d
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Spaulonci 2013	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Wasim 2019	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Ergebnisse aus Interimsanalyse (Einschluss von 63 von 128 geplanten Patientinnen). Es ist unklar, ob der Zeitraum für den Einschluss von Studienteilnehmerinnen a priori geplant war. Es wurden keine finalen Ergebnisse der Studie veröffentlicht. Darüber hinaus bestehen erhebliche Unterschiede in den Baseline-Werten zum BMI zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe lag der mittlere BMI der Frauen bei 35,3 kg/m² (SD 6,7) und in der Metformingruppe bei 39,7 kg/m² (SD 9,0). c. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. d. unzureichende Angaben zu Patientinnencharakteristika BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche; SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 33: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Ahmed 2021	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja
Ashoush 2016	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Moore 2007	ja	ja	nein	ja	unklar	nein ^b
Muhsen 2022	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^c	nein	ja	unklar	ja
Ruholamin 2014	ja	ja	nein	nein	unklar	ja
Somani 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Wasim 2019	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Ergebnisse aus Interimsanalyse (Einschluss von 63 von 128 geplanten Patientinnen). Es ist unklar, ob der Zeitraum für den Einschluss von Studienteilnehmerinnen a priori geplant war. Es wurden keine finalen Ergebnisse der Studie veröffentlicht. Darüber hinaus bestehen erhebliche Unterschiede in den Baseline-Werten zum BMI zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe lag der mittlere BMI der Frauen bei 35,3 kg/m² (SD 6,7) und in der Metformingruppe bei 39,7 kg/m² (SD 9,0). c. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche; SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 34: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt LGA

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Ijäs 2011	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^b	nein	ja	unklar	ja
Spaulonci 2013	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. ITT: Intention to treat; SSW: Schwangerschaftswoche; SÜ: systematische Übersicht						

Tabelle 35: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt SGA

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Dasari 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	nein ^a
Eid 2018	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Niromanesh 2012	ja	ja	nein	ja	unklar	ja
Picon-Cesar 2021	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Rowan 2008	ja	ja ^b	nein	ja	unklar	ja
Ruholamin 2014	ja	ja	nein	nein	unklar	ja
Spaulonci 2013	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Tertti 2013	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
a. erhebliche Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen: In der Insulingruppe wurde Gestationsdiabetes mellitus bei 29 % und in der Metformingruppe mit und ohne Insulin bei 9 % der Frauen im späten 3. Trimenon (> 36. SSW) diagnostiziert. b. Die Informationen zur Beurteilung der verdeckten Gruppenzuteilung stammen aus einer Autorenanfrage einer SÜ [62]. ITT: Intention to treat; SSW: Schwangerschaftswoche; SÜ: systematische Übersicht						

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 01, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [63] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Diabetes, Gestational/
2	*Pregnancy in Diabetics/
3	(Glucose Intolerance/ or Prediabetic State/ or Hyperglycemia/) and Pregnancy/
4	((gestational* or pregnan*) adj5 diabet*).ti,ab.
5	or/1-4
6	metformin.mp.
7	and/5-6
8	Cochrane database of systematic reviews.jn.
9	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
10	(meta analysis or systematic review).pt.
11	or/8-10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	and/7,12
14	13 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
15	../ 14 yr=2017-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	((metformin[title] or metformin[abs]) AND ((((((gestational* OR pregnan*) AND diabet*)[title]) OR ((gestational* OR pregnan*) AND diabet*)[abs]))) OR (("Glucose Intolerance"[mh] OR "Prediabetic State"[mh] OR Hyperglycemia[mh]) AND Pregnancy[mh]) OR ("Pregnancy in Diabetics"[mh]) OR ("Diabetes Gestational"[mh])))) FROM 2017 TO 2024

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 12, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [64] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	Diabetes, Gestational/
2	*Pregnancy in Diabetics/
3	(Glucose Intolerance/ or Prediabetic State/ or Hyperglycemia/) and Pregnancy/
4	((gestational* or pregnan*) adj5 diabet*).ti,ab.
5	or/1-4
6	metformin*.mp.
7	and/5-6
8	exp Randomized controlled Trial/
9	controlled clinical trial.pt.
10	(randomized or placebo or randomly).ab.
11	clinical trials as topic.sh.
12	trial.ti.
13	or/8-12
14	exp animals/ not humans.sh.
15	13 not 14
16	and/7,15
17	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
18	hi.fs. or case report.mp.
19	or/17-18
20	16 not 19
21	20 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2024

#	Searches
#1	[mh ^"Diabetes, Gestational"]
#2	[mh ^"Pregnancy in Diabetics"]
#3	[(mh ^"Glucose Intolerance"] OR [mh ^"Prediabetic State"] OR [mh ^"Hyperglycemia"])] AND [mh ^Pregnancy]
#4	((gestational* OR pregnan*) NEAR/5 diabet*):ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	metformin*:ti,ab,kw
#7	#5 AND #6
#8	#7 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#9	#8 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#10	#9 in Trials

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Condition/disease: (gestational diabetes) Other terms: (metformin) Studies with results

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
("gestational diabetes") AND (metformin)

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie
gestational diabetes

B.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

G-BA-Website und IQWiG-Website

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
Gestationsdiabetes

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
Gestationsdiabetes