



Berlin, 16.08.2014

**Stellungnahme der
Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)
und ihrer
Arbeitsgemeinschaft für Diabetologische Technologie
(AGDT)
und
diabetesDE (Deutsche Diabetes Hilfe)**

zum CGM-Vorbericht des IQWiG

Prof. Dr. Lutz Heinemann, Prof. Dr. Norbert Hermanns, Dr. Thorsten Siegmund

Einleitung

Am 21.7.2014 hat das IQWiG den Vorbericht zum dem Auftrag D12-01 „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) publiziert. Es gilt dem IQWiG Respekt und Anerkennung zu zollen für die intensive, systematische und gründliche Analyse der Publikationen, die als Grundlage für die Bewertung herangezogen wurden. Zur Abklärung von Fragen hat das IQWiG Kontakt mit Autoren der entsprechenden Publikationen sowie drei Herstellerfirmen von CGM-Systemen aufgenommen.

In der Presserklärung zu dem Vorbericht steht: *„...mit der Kombination von Blutglukoseselbstmessung (BGSM) und Real-Time-CGM (lässt sich) der HbA1c-Wert besser einstellen als mit einer reinen BGSM, ohne dass schwere und schwerwiegende Hypoglykämien nachweislich häufiger auftreten“*. Dies bedeutet, dass die Meta-Analyse der Studien, die berücksichtigt wurden, einen Beleg für einen Nutzen von CGM ergeben hat. Die Aussagesicherheit reicht dabei - je nach Altersgruppe (über/unter 18 Jahre) und Schwere der Hypoglykämien - von einem Beleg bis zu einem Anhaltspunkt. Für die meisten anderen untersuchten Endpunkte und Fragestellungen fehlen nach dieser Auswertung Daten oder die Studienergebnisse sind nicht statistisch signifikant oder ergeben kein klares Bild. Dies gilt auch für die Kombination von CGM mit einer Insulinpumpe. Dabei sollte nach unserer Ansicht darauf geachtet werden, dass die Aussagen in der Presseerklärung und im Fazit des Vorberichts (S. xviii und xix) gleich sind.

Ziel dieser Stellungnahme

Wir begrüßen die positive Bewertung der Studienevidenz zur Nutzung von CGM zur Verbesserung des HbA1c-Wertes und/oder der Reduzierung der Häufigkeit von schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes über und unter 18 Jahren als eine wichtige Erkenntnis, die aus den eingeschlossenen Studien unter strengen wissenschaftlichen Kriterien ermittelt werden konnte. Aus Sicht des Gesamt-Gesundheits-Systems bedarf der Einsatz von CGM, unserer Ansicht nach, aber einer umfassenderen Betrachtung. Der vom IQWiG verfolgte systematische Ansatz (s. Homepage des IQWiG) ist im Sinne des Auftrages des IQWiG durch den G-BA korrekt, es fehlt aber eine würdige

Bewertung anderer Faktoren / Studienergebnisse aus dem klinischen Blickwinkel – also eine, die über eine reine Betrachtung der Studien hinausgeht, die die höchste Evidenzklasse aufweisen. Wir wünschen uns eine Ergänzung im Abschlussbericht um die von uns im Folgenden angesprochenen Aspekte. Auf eine Reihe davon haben wir schon in unserer Stellungnahme und im Anhörungsverfahren zu dem vorläufigen Berichtsplan hingewiesen.

Unterschied diagnostischer und therapeutischer Einsatz von CGM

Beim diagnostischen Einsatz von CGM wertet der Diabetologe vorliegende CGM-Profile aus, die über ein bis zwei Wochen verblindet oder nicht verblindet registriert wurden, und passt entsprechend die Therapie bei dem individuellen Patienten an. Im Kontrast dazu passt beim therapeutischen Einsatz von CGM der Patient selber unmittelbar aufgrund der angezeigten Werte und Trends seine Therapie eigenständig an, wobei er zur Absicherung vor einer Therapieanpassung, z. B. durch Änderung der Insulingabe / Kohlenhydrataufnahme, die Glykämie durch eine konventionelle kapillare Blutzuckermessung bestätigen soll. Dabei gibt es in einem gewissen Maß Überschneidungen: So kann der Arzt bei der nächsten Visite die gespeicherten Daten aus dem CGM-Gerät herunterladen, mit dem Patienten besprechen und gegebenenfalls etwas an der Therapie ändern.

In dem Vorbericht wird klar dargelegt, mit welchem methodischen Vorgehen die insgesamt 12 RCTs mit zusammen 1.779 Patienten (fast alle mit Typ 1-Diabetes) identifiziert wurden, auf denen die Nutzenbewertung basiert. Berücksichtigt wurden nur Studien, die bis zum 7.5.2013 publiziert wurden und die recht strenge Kriterien erfüllten. Bedingt dadurch gibt es diverse Studien, die nicht berücksichtigt wurden (S. 9ff/18ff und Liste von ausgeschlossenen Publikationen / Studien auf S. 196 bis 238 im Vorbericht).

Rapide Weiterentwicklung der CGM-Messtechnik

In dem IQWiG-Vorbericht wird mit keinem Wort auf die eigentliche CGM-Messtechnik und deren rapide Weiterentwicklung in den letzten Jahren eingegangen. Die Leistungsfähigkeit des CGM-Systems, das bei der ältesten der berücksichtigten Publikationen aus dem Jahr 2008 eingesetzt wurde, kann mit der von aktuellen CGM-Systemen nicht verglichen werden! Während sich bei einem Medikament üblicherweise im Laufe der Jahre wenig an dessen

Eigenschaften ändert, wurde in den letzten zehn Jahren eine ganze Reihe von neuen CGM-Gerätegenerationen auf den Markt gebracht. Diese weiterentwickelten Systeme weisen nicht nur eine deutlich verbesserte analytische Leistungsfähigkeit auf, d. h. sie sind genauer geworden in der Glukosemessung und nutzen deutlich weiterentwickelte Algorithmen zur Umrechnung vom Sensormesssignal in den angezeigten Glukosewert, sie sind auch einfacher in der Bedienung, dem Tragekomfort etc. Wir hatten bei der wissenschaftlichen Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan angeregt, eine zusätzliche Auswertung durchzuführen, in der nur die Studien der letzten Jahre berücksichtigt werden. Eine entsprechende Aussage hierzu im Abschlussbericht wäre wünschenswert.

Die angesprochenen Aspekte sind für eine Nutzenbewertung von Belang, da ältere CGM-Systeme einen schlechten Tragekomfort aufwiesen. Deshalb haben insbesondere Kinder / Jugendliche diese CGM-Systeme ungern und nicht intensiv genutzt. Die hohe Bedeutung des möglichst kontinuierlichen Tragens des CGM-Systems in Hinsicht auf eine Optimierung der Stoffwechselkontrolle wurde in anderen Meta-Analysen deutlich: Je höher diese ist (= längere Nutzungsdauer), desto stärker zeigt sich eine Verbesserung im HbA1c-Wert (1). Dies ist aus unserer Sicht für die Diskussion im Abschlussbericht wichtig, da sieben der berücksichtigten Studien sowohl mit Kindern/ Jugendlichen als auch mit Erwachsenen durchgeführt wurden und zwei ausschließlich mit Kindern/Jugendlichen (Tabelle 12). Wir gehen davon aus, dass die CGM-Ergebnisse bei Kindern / Jugendlichen besser ausgefallen wären, wäre der Tragekomfort der älteren CGM-Systeme, die in einem guten Teil dieser Studien verwendet wurden, höher gewesen. Die geringe Compliance (= Tragedauer) bei Kindern hat hier die Ergebnisse zu Ungunsten der Kinder verzerrt, z. B. bei der sogenannten JDRF-Studie (2). Dies erklärt unserer Meinung nach auch den Hinweis auf die Bedeutung des Alters als Effektmoderator (mit einem p-Wert von 0,051; Abbildung 5, S. 82). Die hier angesprochenen Aspekte sollten bei der Diskussion im Vorbericht (S. 166) berücksichtigt werden.

Art der Insulintherapie

Im gleichen Sinne sollte festgehalten werden, dass bei den meisten Studien entweder alle oder fast alle Patienten eine Insulinpumpentherapie durchführten (Tabelle 12). Daher ist es

unserer Einschätzung nach nicht verwunderlich, dass die Auswertung keine Unterschiede z. B. beim Erreichen des HbA1c-Wertes beim Studienende bedingt durch die Art der Insulinbehandlung gefunden hat (S. 84). Dies sollte in der Diskussion noch klarer dargestellt werden (S. 166).

Verzerrungspotential

Eine Betrachtung der analysierten Studien hinsichtlich der Aspekte mit Verzerrungspotential ist bestimmt sinnvoll. Bei einer Methode wie dem CGM macht allerdings die Verblindung keinen Sinn, wenn das angezeigte Messergebnis zur eigenen Therapie genutzt werden soll (s. kritische Diskussion dazu auf S. 54). Einige Aspekte, die beim Verzerrungspotential der Ergebnisse betrachtet wurden (Tabelle 27, S. 76), erscheinen bei Studien, die weitgehend im akademischen Umfeld (und nicht als Pharmastudien entsprechend GCP) durchgeführt wurden, als irrelevant für die therapeutische Realität.

Mindestdauer von 24 Wochen

Der Ansatz, grundsätzlich nur RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen einzuschließen (Kriterien E1-E7 S. 9 und Grafik auf S. 19), schließt 41 Publikationen aus, in denen wissenschaftlich wichtige, aber kürzere Studien dargestellt werden. Der Ausschluss von 496 „potentiell relevanten Dokumenten“ erscheint hoch. Wir sehen die Gefahr, dass durch diese hohe Hürde relevante Informationen nicht berücksichtigt werden (s. u.), da insbesondere bei Kindern Studien mit langer Dauer schwierig durchzuführen sind. Dies gilt es ebenfalls bei schwangeren Frauen zu bedenken, da diese in der Praxis vielfach erst im Laufe der Schwangerschaft nach der Initiierung einer Insulinpumpentherapie zu einer CGM-Nutzung kommen (s. u.).

Studien, die wir als wichtig erachten, die jedoch wegen der Studiendauer oder aus anderen Gründen ausgeschlossen wurden sind z. B.:

- Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006;29:2730-2732. (Kontinuierlicher

Einsatz von CGM ist besser als intermittierender Einsatz)

- Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. BMJ. 2011 343:d3805.

(HbA1c verbessert sich, je höher Ausgangs-HbA1c-Wert; Compliance = Anwendungskontinuität ist bedeutender Faktor, Metaanalyse wird bei gesichteten Übersichten auf S. 239 gelistet)

- O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52:1250-1257.
(Patientenkontrollierte Nutzung von CGM bei Insulinpumpentherapie)
- Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Hamblin PS et al. An algorithm guiding patient responses to real-time-continuous glucose monitoring improves quality of life. Diabetes Technol Ther 2011;13:105-109.
(Therapiealgorithmen sind wichtig)
- Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1947-1953.
(Faktoren, um Patienten zu selektieren, die von CGM profitieren)
- Benassi K, Drobny J, Aye T. Real-time continuous glucose monitoring systems in the classroom/school environment. Diabetes Technol Ther 2013;15:409-412. (Integration von CGM im Alltag)

Aus Sicht des praktisch tätigen Diabetologen fehlen weiterhin nach dem 17.5.2013 publizierte Studien wie:

- Bergenstal RM, Klonoff D, Garg S, Bode B, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-232.
(Kombination von CGM mit Insulinpumpe)
- Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, Amiel SA, Pickup JC. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe

hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2013;36:4160-4162.

(Reduktion von schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Hypo-
Wahrnehmungsstörungen)

Diese unserer Ansicht nach wichtigen Studien werden von uns zur Information mit übermittelt.

Endpunkte

Unserer Ansicht nach sind einige der Endpunkte, die für die CGM-Bewertung gewählt wurden, nicht adäquat bei dem chronischen und damit langfristigen Verlauf eines Diabetes mellitus. Folgeschäden (z. B. Verhinderung von Herzinfarkt) oder Entwicklungsschäden bei Kindern (z. B. Entwicklung einer psychiatrischen Komorbidität bei Typ 1-Diabetes wie eine Angststörung in Bezug auf Hypoglykämien, soziale Ängste oder eine Bindungsstörung) sind Endpunkte, die nur durch Langzeitstudien (d. h. Studien die über mehrere Jahre laufen) mit einer großen statistischen Power beurteilt werden können. Den dahintersteckenden Denkansatz wendet das IQWiG ansonsten in nachvollziehbarer Weise zur Bewertung des Nutzens von Pharmaka an.

Eine Auswertung von CGM-Studien in Hinsicht auf Endpunkte wie Mortalität etc. macht unserer Ansicht nach keinen Sinn, weil bisher keine Studien durchgeführt wurden, die für solche Endpunkte ausgelegt waren. Daher ist die „Landkarte der Beleglage“ (Tabelle 69, S. 161) eindrücklich, weil weitgehend ohne Einträge (bedingt auch durch das weitgehende Fehlen von Studien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes oder Gestationsdiabetes). Gleichzeitig überzeichnet die Tabelle aber, da solche Endpunkte bei praktisch allen CGM-Studien nicht untersucht wurden (diese Aussage bezieht sich auch auf nicht im Vorbericht berücksichtigte Studien).

Kombination von CGM-System und Insulinpumpe

Die angesprochene Verbesserung in der CGM-Technologie in den letzten Jahren ermöglicht eine Kombination zwischen dem CGM-System und einer Insulinpumpe. Dabei geht diese „Kombination“ vom reinen Datentransfer von dem CGM-System zur Pumpe zur Anzeige des

Messergebnisses auf dem Display der Pumpe, über die automatische Abschaltung der basalen Insulininfusion, wenn ein Glukose-Schwellenwert erreicht wurde durch einen in der Pumpe implementierten Algorithmus (low glucose suspend; LGS), bis hin zur Abschaltung der Insulininfusion, wenn ein Algorithmus das Eintreten von niedrigen Glukosewerten vorhersagt obwohl diese aktuell noch nicht erniedrigt sind.

In dem Vorbericht wird eine Reihe von Studien nicht berücksichtigt, bei denen solche Kombinationen untersucht wurden. Während der erste Bewertungsauftrag des G-BA an das IQWiG sich auf eine Nutzenbewertung von CGM beschränkte, führte zu unserer Kenntnis die schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan – unter anderem durch uns – und die wissenschaftliche Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan, zu einer Erweiterung des Auftrages in Hinsicht auf die Kombination von CGM und Insulinpumpen durch den G-BA. Es ist erstaunlich, dass von den diversen Studien zu dieser Kombination nur eine einzige berücksichtigt wurde und andere aktuelle Studien nicht (s. o.). Es wäre unserer Ansicht nach wünschenswert, dies im Abschlussbericht zu begründen und zu kommentieren.

Die einzige im Vorbericht berücksichtigte Studie wurde in einer angesehenen amerikanischen Fachzeitschrift publiziert Sie fand deshalb viel Beachtung, weil darin eine vollständige Vermeidung (!) von schweren Hypoglykämien bei Verwendung der Kombination von CGM mit Insulinpumpe und LGS berichtet wird (3). Es ist beeindruckend, wie gründlich das IQWiG diese Studie analysiert hat, jedoch zu dem Schluss kommt, dass diese Studie keine Evidenz für die Kombination im Vergleich zur reinen Blutglukoseselbstmessung (BGSM) aufweist: „...für keine der Behandlungsoptionen (lässt) sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich des Auftretens schwerer Hypoglykämien ableiten.“ (S. 156)

Pragmatisch betrachtet stellt die LGS-Option allerdings keinen zusätzlichen Kostenfaktor dar, denn für die Kostenträger entstehen die Kosten durch die Nutzung der Insulinpumpe *per se*. In der im Vorbericht nicht berücksichtigten ASPIRE-Studie (s.o.) wies LGS einen deutlichen Effekt auf (4).

Die Bewertung durch das IQWiG zeigt zwar keine Evidenz für den Nutzen der Kombination von CGM und Insulinpumpe, gut geschulte und selektierte Patienten profitieren unserer Ansicht nach, und auch aus diabetologischer Erfahrung, aber deutlich von dieser Option.. Die umfangreiche praktische Erfahrung mit LGS – in Deutschland ist diese Kombination seit dem Jahr 2009 als zugelassenes Produkt verfügbar – spricht ebenfalls für diese.

Die Zusammenführung der besten diagnostischen Option mit der flexibelsten Therapieform ist naheliegend und führt in der letzten Entwicklungsstufe zur Option der künstlichen Bauchspeicheldrüse (Artificial Pancreas; AP). Die klinische Entwicklung solcher AP-Systeme ist mittlerweile so weit fortgeschritten, dass klinische Studien mit einer Nutzung unter Alltagsbedingungen über Monate hinweg durchgeführt werden (unter anderem in einem großen Europäischen Projekt; www.apathome.org) und z. B. die zuständige regulatorische Behörde in den USA (FDA) eine Zulassung in naher Zukunft als realistisch ansieht. Wenn eine solche „technische Heilung“ des Diabetes in absehbarer Zeit möglich wird, stellt sich die Frage der Bewertung von CGM / AP-Systemen erneut. Entsprechend seiner Aufgabe kann das IQWiG solche Aspekte zwar nicht „bewerten“, unserer Ansicht nach gehören sie aber zu einer umfassenden Betrachtung von CGM unabdingbar dazu und sollten in der Diskussion im Abschlussbericht angesprochen werden.

3. Verweise auf andere, qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragenstellungsbezogene Eignung und Validität

Es erfolgt bei den Verweisen auf die Fachgesellschaften (S. 171) kein Verweis auf die internationale CGM-Stellungnahme der Kinderdiabetologen der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD); diese verfolgt einen breiteren Ansatz für die Nutzung von CGM im Kindesalter (s. u.) (5).

Es wäre wünschenswert, wenn aus dem Abschlussbericht hervor ginge, in welchem Ausmaß die externen Sachverständigen (S. ii) an der Erstellung des Vorberichtes beteiligt waren und was deren praktische Erfahrung beim Einsatz von CGM ist. Unklar ist, ob diese Sachverständigen identisch sind mit den beiden Reviewern, die die Auswahl der Studien getroffen haben; in der Kurzzusammenfassung werden beide Begriffe verwendet (S. xvi).

Hypoglykämien und HbA1c

Nach Ansicht des IQWiG können die beiden wichtigsten Zielgrößen – Hypoglykämien und HbA1c-Wert – nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Für den praktisch tätigen Diabetologen (und seine Patienten) können dies jedoch zwei getrennt zu betrachtende Kernparameter sein: Im individuellen Fall kann es sehr wohl das Ziel sein, die Anzahl von Hypoglykämien zu reduzieren und gleichzeitig den HbA1c-Wert konstant zu halten, oder umgekehrt den HbA1c-Wert abzusenken und die Hypoglykämie-Frequenz konstant zu halten bzw. nicht zu erhöhen. Es sollte nicht nur die Betrachtung aus einer Richtung erfolgen, sondern aus beiden Richtungen (S. 165 und 168): wenn es um die Absenkung der Hypoglykämierate beziehungsweise Verhinderung von Hypoglykämien geht, werden die Hypoglykämien in der Tat isoliert betrachtet.

Nach Aussage vieler Studien kann vom HbA1c-Wert alleine nicht auf die Hypoglykämiefrequenz geschlossen werden: Durch eine hohe Variabilität der Glukosewerte (viele niedrige und hohe Glukosewerte) kann trotzdem ein HbA1c-Wert im Zielbereich vorliegen, der aber mit vielen Hypoglykämien assoziiert ist. Schwere Hypoglykämien gilt es streng zu vermeiden, unabhängig davon, wie der aktuelle HbA1c-Wert aussieht. Aus Sicht des Patienten ist es wichtig, dass der Diabetologe im Konsens mit dem Patienten individuelle und relevante (Teil-) Ziele für die Therapie formuliert und durch die passende Therapieform zu erreichen versucht.

HbA1c-Zielwert

Bei einer Reihe der publizierten CGM-Studien war ein Einschlusskriterium ein hoher HbA1c-Wert und es war nicht Studienziel, einen definierten HbA1c-Zielwert zu erreichen - was in 24 Wochen auch nicht immer erreichbar ist – sondern eine Verbesserung des HbA1c-Wertes *per se* zu erreichen. Frühere Metaanalysen haben gezeigt, dass je höher der HbA1c-Ausgangswert ist, desto mehr Absenkung wird durch eine CGM-Nutzung erreicht (1). Auch wenn ein Leitlinien-Zielwert von z. B. <7,5% bei einem gegebenen Patienten in der jeweiligen Studie nicht erreicht werden konnte, führt eine deutliche Verbesserung der Stoffwechselkontrolle zu einer relevanten Verringerung des Risikos von Folgeerkrankungen.

Leider beinhaltet der Vorbericht keine Auswertung einer HbA1c-Absenkung insgesamt bei den berücksichtigten Studien, sondern nur eine Darstellung der Mittelwertsdifferenzen (Tabelle 70, S. 251). Dabei war eine solche HbA1c-Absenkung bei sechs der zehn Studien der primäre Endpunkt.

HbA1c-Trennwert

Der zur Auswertung verwendete HbA1c-Trennwert von 7,0% entspricht zwar den Vorgaben der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA), z. B. bei Kindern und Jugendlichen ist der offizielle Leitwert der ISPAD aber 7,5%. Auch die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 und für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 geben einen Zielwert von < 7,5% vor. Es wäre interessant zu wissen, wie das Ergebnis der IQWiG-Auswertung bei dem Trennwert von 7,5% ausgesehen hätte, auch wenn dies nur durch Rückfragen bei den Autoren/Herstellern hätte erfolgen können (was zu anderen Fragen geschehen ist) (S. 75).

Definition von Hypoglykämien

Es gibt weder national noch international eine einheitliche Definition von Hypoglykämien, z. B. durch die diabetologischen Fachgesellschaften. Ziel einer optimalen Diabetestherapie ist es, jede Form einer schweren Hypoglykämie zu vermeiden, bei gleichzeitiger Vermeidung von Hyperglykämien. Bei den vom IQWiG ausgewerteten CGM-Studien wurden recht unterschiedliche Hypoglykämie-Definitionen verwendet, auch von schweren Hypoglykämien (s. Auflistung in Tabelle 69 S. 161). In dem IQWiG-Vorbericht wird nun eine weitere Definition / Begrifflichkeit eingeführt: „Schwerwiegende Hypoglykämien“ (S. 65). Dies ist eine schwere Hypoglykämie bei der gleichzeitig mindestens ein Kriterium für „Schwere Unerwünschte Ereignisse“ (SUE) erfüllt wurde. Dabei ist dies ein Begriff, der bei klinischen Studien verwendet wird, aber nicht im klinischen Alltag.

Es wird im Vorbericht nicht ausgeführt, wie ein SUE definiert wird. Möglicherweise hat das IQWiG die Definition für SUE entsprechend dem BfArM verwendet (http://www.gesetze-im-internet.de/mpsv/___2.html): ein SUE ist: „Jedes in einer genehmigungspflichtigen klinischen Prüfung oder einer genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung auftretende ungewollte Ereignis, das unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer

schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Probanden, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte ohne zu berücksichtigen, ob das Ereignis vom Medizinprodukt verursacht wurde; das Vorgesagte gilt entsprechend für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die in einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung, für die eine Befreiung von der Genehmigungspflicht nach § 20 Absatz 1 Satz 2 des Medizinproduktegesetzes erteilt wurde, aufgetreten sind. (§ 2 Nr. 5 MPSV).“

Vielleicht hat das IQWiG die Definition für SUE entsprechend dem Arzneimittelgesetz verwendet: „Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen.“ (Gesetz über den Verkehr von Arzneimitteln AMG § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen. (http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html)).

Unserer Ansicht nach wird durch die Nutzung von SUEs nicht klar festgelegt, was eine schwerwiegende Hypoglykämie bedeutet; selbst ein lebensbedrohliches Ereignis hat keine eindeutige Definition. Unsere Frage ist, was durch die „Steigerung“ von schweren auf schwerwiegende Hypoglykämien erreicht wird? Wir möchten auf die Problematik einer „überschneidenden/verdoppelten“ Definition hinweisen: schwere Hypoglykämien (z. B. mit Bewusstlosigkeit und z. B. lebensbedrohliches Ereignis (AMG) = schwerwiegende Hypoglykämien. Wie soll dies in der Praxis gehandhabt werden?

Klinische Betrachtung von Hypoglykämien

Wie die Darstellung der vom IQWiG ausgewerteten Studien in Hinsicht auf die Erfassung von schweren Hypoglykämien zeigt (Tabelle 31, S. 86), ist die Erfassung dieses Endpunktes nicht trivial und mit einem hohen Verzerrungspotential (Tabelle 30) behaftet. Aus klinischer Sicht muss der Äußerung von „Zweifeln am Vorliegen eines Effektes“ bei Hypoglykämien (S. 93) deutlich widersprochen werden, hier gibt es mehr als einen Anhaltspunkt. So ermöglicht die statistische Auswertung der berücksichtigten Studien zwar keine Aussagen zu

Hypoglykämien insgesamt (S. 99) und zu nächtlichen Hypoglykämien (S. 84), allerdings zeigt die diabetologische Erfahrung etwas Gegenteiliges. Es ist klinisches und durch Studien belegtes Fachwissen, dass sich mit zunehmender Häufigkeit von Hypoglykämien (<65 mg/dl) das Risiko für eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung erhöht mit der Folge einer Erhöhung des Risikos von schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien (6,7). Pathophysiologische Studien zeigen eindeutig, dass rezidivierende milde Hypoglykämien über eine Absenkung der glykämischen Schwelle für eine endokrine Glukosegegenregulation das Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien erhöhen (8). Das Erreichen einer möglichst normnahen Stoffwechselkontrolle wird durch das Risiko von Hypoglykämien begrenzt, CGM stellt aber eine wirksame Option dar, dieses Risiko deutlich zu reduzieren.

Die Auswertung des IQWiG bestätigt aus unserer Sicht den Mangel an qualitativ guten Studien zu Hypoglykämien auch bei Patientengruppen mit einer unterschiedlichen Art der Insulintherapie. Es gibt bisher nur wenige Daten zu einer Patientengruppe, die im ganz besonderen Maße von schweren Hypoglykämien und deren Folgen (Sturz, Unfall mit Folgeschäden und Auswirkungen z. B. auf Berufs-/Fahrtauglichkeit, Tod) bedroht sind, wie beispielsweise Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung. Sie können Hypoglykämien gar nicht mehr wahrnehmen oder erst so spät, dass sie sich selbst nicht mehr helfen können (S. 167 und 169). Solche Patienten wurden bisher üblicherweise von CGM-Studien systematisch ausgeschlossen, obwohl gerade diese besonders von der CGM-Nutzung profitieren würden (Ausnahme ist z. B. die Studie von Ly bei der der Nutzen von LGS untersucht wurde (3)).

Studien zu schweren Hypoglykämien

Da schwere Hypoglykämien (dies gilt verstärkt für schwerwiegende Hypoglykämien) seltene Ereignisse sind, treten diese in Studien mit einer niedrigen Probandenanzahl / kurzen Studiendauern so selten auf, dass eine Auswertung zwischen Behandlungsgruppen nicht mit einer ausreichenden statistischen Sicherheit möglich ist. Nach unserer Kenntnis weisen alle bisher durchgeführten CGM-Studien keine ausreichende statistische „Power“ auf, um die Fragestellung zur Reduktion der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien durch CGM-

Nutzung eindeutig zu beantworten, erst Meta-Analysen, d. h. die Berücksichtigung von mehreren Studien, ermöglichen entsprechende Auswertungen.

Die Frage ist, ob es überhaupt realistisch möglich ist, eine CGM-Studie durchzuführen, die diese klinisch wichtige Fragestellung eindeutig beantwortet? Prinzipiell ist eine solche Studie natürlich möglich, dies würde aber eine randomisierte kontrollierte Studie mit Hunderten von Patienten bedingen, die über eine Reihe von Jahren hinweg läuft. Eine solche Studie würde das koordinierte Zusammenarbeiten von akademischen Zentren und Herstellern im internationalen Rahmen mit großem finanziellem Aufwand verlangen. Während der Laufzeit der Studie würde sich die Messtechnik (s. o.) in einem solchen Ausmaß weiterentwickeln, dass es fraglich ist, ob die Aussagen der Studie, die mit einem dann veralteten CGM-System erhalten wurden, noch relevant sind. Die Problematik einer sicheren Erfassung des Endpunktes „schwere Hypoglykämien“ bei einer solchen Studie wurde schon angesprochen.

Unserer Einschätzung nach sind unter solchen pragmatischen Gesichtspunkten nur Studien durchführbar, die diese Fragestellung unter Verwendung Glukosewerten untersuchen, die mit CGM gemessen wurden; d. h. CGM-Messwerte unterhalb einer Schwelle von z. B. 55mg/dl über 20 min hinweg werden als Marker für eine schwere Hypoglykämie betrachtet. Aktuell bereitet die AGDT die sogenannte HypoDE-Studie (als Investigator Initiated Trial) vor, die bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von niedrigen Glukosewerten den Nutzen von CGM mit diesem Ansatz untersuchen soll (ein entsprechendes Methodenpapier wurde erstellt und wird kurzfristig zur Publikation eingereicht, bei Bedarf kann das Manuskript vertraulich zur Verfügung gestellt werden).

Dabei steht das IQWiG der Verwendung solcher Surrogat-Parameter skeptisch gegenüber (S. 99). Unserer Ansicht nach gilt es abzuwägen was für die Behandlung von Patienten wichtiger und zielführender ist: die theoretisch nachvollziehbare Forderung nach der „idealen“ Studie, die aber vermutlich konkret nie durchgeführt wird, oder die Beantwortung einer klinisch wichtigen Fragestellung durch eine praktisch machbare Studie (S. 168)?

CGM bei Kindern

Bedenkt man den Nutzen von CGM bei Kindern, dann wird die unterschiedliche Herangehensweise des IQWiG im Vergleich zur Arbeit des praktisch tätigen Kinderdiabetologen schon auf der ersten Seite des Vorberichtes deutlich. Bei der Aussage „Die Insulintherapie verfolgt hauptsächlich folgende Ziele: schwere Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden (z. B. ketoazidotisches Koma)“ fehlt die Ergänzung, dass eine schwere Hypoglykämie (mit Bewusstseinstörung, Bewusstlosigkeit, Krampfanfall, Koma, Fremdhilfe [mit und ohne intravenöser Glukosegabe oder intramuskulärer Glukagon-Injektion]) auch eine schwere Stoffwechselentgleisung darstellt, bei der ein massiver Glukosemangel im Gehirn besteht. Solch eine Situation muss beim wachsenden Gehirn – analog zur konsequenten Vermeidung von Hypoglykämien beim Früh- und Neugeborenen – unbedingt vermieden werden. Dabei stellten körperliche und psychosoziale Entwicklungsstörungen bei Kindern – bedingt durch die zu kurze Studiendauer – keinen patientenrelevanten Endpunkt bei den bisherigen CGM-Studien dar.

Nutzen von CGM bei Kindern

Die Bewertung durch das IQWiG hat nur einen Hinweis bei gemeinsamer Betrachtung des HbA1c und von schweren Hypoglykämien auf einen Nutzen von CGM bei Kindern gefunden (S. 98), und nur einen Anhaltspunkt bei Berücksichtigung schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA1c. Wir sehen aber gerade Kinder und Jugendliche als eine wichtige Gruppe von (potentiellen) CGM-Nutzern an, bei der es unserer Ansicht nach gilt, Nachteile auf die psychische und physische Entwicklung durch Schwankungen in der Glykämie zu vermeiden. Dies gilt vor allem für die kognitive Entwicklung und Vermeidung neuroanatomischer Veränderungen durch den dysglykämischen Stoffwechsel (9-11).

Der Vorbericht macht auch keine Aussagen zum Nutzen von CGM als diagnostisches Instrument, z. B., bei Jugendlichen mit Mukoviszidose zur Festlegung der notwendigen Insulintherapie.

Daher sehen wir die Indikation zur Nutzung von CGM bei dieser Patientengruppe deutlich positiver, als es die Evaluierung der Evidenz durch das IQWiG nahelegt. Wie schon ausgeführt

sind gerade bei Kindern Aspekte wie z. B. einfache Nutzung, hoher Tragekomfort etc. der verwendeten CGM-Systeme extrem wichtig, sonst nutzen sie diese Möglichkeit im Alltag nicht (= niedrige Nutzungsintensität). In Anbetracht der langen Lebensdauer, die diese Kinder mit der Erkrankung Diabetes vor sich haben, sollten in der Bewertung auch Studien berücksichtigt werden, die das Kriterium Studiendauer nicht erfüllt haben, aber wichtige Hinweise in dem hier diskutierten Sinne liefern (z. B. Reduktion der Glykämievariabilität).

Klinisch bedeutsame Aspekte der CGM-Nutzung bei Kindern und deren Eltern

In einer Gesamtbetrachtung, welche kurz- und langfristige Effekte eine CGM-Nutzung bei Kindern mit Typ-1-Diabetes haben kann, halten wir es für unerlässlich, dass neben den RCTs mit Schwerpunkt „Einfluss auf HbA1c oder schwere Hypoglykämien“ einige andere Aspekte im Bericht benannt und betrachtet werden, selbst wenn eine ausreichende Studienlage dazu fehlt, der Nutzen aber klinisch gut fassbar ist:

- o Reduktion der Blutzuckermessfrequenz:

Vor allem bei Klein- und Vorschulkindern sind täglich oft weit mehr als zehn Blutzuckermessungen notwendig, da der Glukoseverlauf nicht vorhersehbar ist und die Kinder Hypoglykämien entwicklungsbedingt weder spüren noch artikulieren können. Diese häufige Messfrequenz belastet die Kinder erheblich, da Kinder keine Einsicht darin haben können, dass diese schmerzhafteste Prozedur notwendig ist. Besonders belastend sind die nächtlichen Blutzuckermessungen, die über Jahre hinweg erfolgen müssen, um Hypoglykämien zu erkennen und zu behandeln. Diese Kontrollmessungen werden zumeist gegen 22.00 Uhr, vor Mitternacht und gegen 3.00 Uhr durchgeführt. Sie sind notwendig, da sich der nächtliche Insulinbedarf bei Kindern ständig verändert und durch die vorhergehenden wechselnden Tagesaktivitäten beeinflusst wird. Dazu kommen typische Infekte des Kinderalters.

Nächtliche Hypoglykämien stellen eine große Sorge der Eltern dar, da die Kinder in dieser Situation schlecht erweckbar und damit auch mit oraler Glukose nur mit Mühe behandelbar sind. Die Eltern erleiden durch diese nächtlichen Blutzuckermessungen ein stetiges Schlafdefizit / Schlafunterbrechungen. Diese beeinflussen die körperliche und psychische Gesundheit der Eltern langfristig negativ. Falls es zwei Kinder mit Diabetes in einer Familie gibt, potenziert sich der Betreuungsaufwand. Wenn die Eltern noch weitere

Kinder haben (ohne Diabetes), stehen diese schnell im Hintergrund bei der Betreuungsaufmerksamkeit.

Der positive Nutzen eines CGM-Systems für die Sicherheit und Lebensqualität von betroffenen Kindern und ihren Eltern sowie Betreuungspersonen (z. B. Großeltern, Lehrpersonal in Kindergärten und Schulen) ist evident.

- Reduktion von starken Glykämieschwankungen sowohl mit Phasen von Hyper- und Hypoglykämien:

Wir verstehen, dass die von uns bereits in der Kommentierung zum vorläufigen Berichtsplan genannten Studien zum Einfluss von Glykämieschwankungen auf die Gehirnentwicklung nicht im Vorbericht berücksichtigt werden konnten, weil bei diesen CGM nicht als langfristige Intervention bei erkrankten Kindern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe überprüft wurde. Wir möchten aber darauf hinweisen, dass aktuell vermehrt Studien publiziert wurden, die mit neuen bildgebenden Verfahren den negativen Einfluss von Glykämieschwankungen auf die Gehirnentwicklung und auf kognitive Funktionen bestätigen und in größeren Studiengruppen von Kindern mit Typ-1-Diabetes nachweisen (12).

Die Ergebnisse der aktuellen Studien lassen aus unserer Sicht nur folgende Schlussfolgerung zu: an Typ-1-Diabetes erkrankte Kinder mit noch nicht ausgereiftem Gehirn müssen durch die für sie optimierte Insulintherapie, unterstützt durch ein CGM, die Möglichkeit erhalten, von Anfang an eine stabile normoglykämische Stoffwechsellage zu erreichen, um ihre Gehirnentwicklung nicht zu gefährden. Die Ergebnisse der angesprochenen Studien legen nahe, dass nur so neuroanatomische Veränderungen, die sich auch auf kognitive Funktionen niederschlagen, verhindert werden können (9,13).

- Inklusion, d. h. Eingliederung in Kindergarten/Kindertagesstätten und Regelschule sowie Teilhabe an altersentsprechenden Aktivitäten:

Je jünger ein Kind mit Typ-1-Diabetes ist, desto weniger ist es in der Lage, seinen

Diabetes zu verstehen oder zu steuern. Kinder sind über viele Jahre auf die Hilfe von Erwachsenen bei der Berechnung von Insulin und beim Erkennen einer Hypoglykämie angewiesen. Pädagogen in Schulen und Kindergärten sorgen sich häufig, dass sie eine Hypoglykämie beim Kind nicht bemerken, da vor allem jüngere Kinder oft gar keine Anzeichen zeigen und erst mit sehr niedrigen Blutzuckerwerten und Bewusstseinsstrübung auffallen. Es fehlt diesen Betreuungspersonen an Zeit und Aufmerksamkeit für das einzelne Kind in einer großen Gruppe. Entsprechend problematisch ist die Inklusion bei den – abgesehen vom Typ-1-Diabetes – sonst völlig gesunden und körperlich wie geistig normal leistungsfähigen Kindern. Die Verfügbarkeit eines CGM-Systems erleichtert die Inklusion der Kinder im besonderen Maße, da schon bei sinkenden Glukosewerten gehandelt werden kann, bevor überhaupt eine Hypoglykämie entsteht.

Schwangere Frauen mit Typ 1-Diabetes

Schwangere Frauen mit Diabetes sind eine weitere Patientengruppe, bei der die praktische Nutzung von CGM erfahrungsgemäß zu erheblichen Vorteilen in der Stoffwechselführung während der Schwangerschaft (und der Stillzeit) führt; bei der es aber schwierig ist, gute randomisierte und kontrollierte Studien (s. u.) durchzuführen (= hohe drop-out-Rate in der Kontrollgruppe). Es gilt kritisch zu diskutieren, ob es ethisch vertretbar ist, solche Studien durchzuführen.

Entsprechend konnte das IQWiG nur zwei Studien auswerten, bei denen schwangere Frauen mit Diabetes eingeschlossen wurden. Die Auswertung der Daten einer Studie (S. 137) zeigte keinen Vorteil für CGM. Dabei sollte nicht nur in der Tabelle 10 (S. 48) erwähnt werden, dass die Patienten bei dieser Studie CGM nicht kontinuierlich nutzten, sondern nur intermittierend (ca. 15% Tragezeit!). Es ist nachvollziehbar, dass das IQWiG bei der schlechten Studienlage zu keiner anderen Bewertung kommen kann; wir würden uns aber wünschen, dass bei Frauen die besondere und häufig einmalige Situation einer Schwangerschaft in ihrem Leben bei einer CGM-Kostenübernahme entsprechend gewürdigt wird, bis weitere Studiendaten vorliegen. Aktuell läuft in Kanada eine größere Studie zum Nutzen von CGM bei Schwangeren (Concept-Studie, Zitat 50 im Vorbericht).

Für den praktisch tätigen Diabetologen hat die Option der CGM-Nutzung eine hohe Bedeutung bei der Betreuung von Frauen die schwanger werden wollen, die aber schon vorher Aborte hatten. Zur Evidenz solcher zusätzlichen patientenrelevanten Endpunkte fehlen allerdings Studienergebnisse.

Es gilt unserer Ansicht nach zu erwähnen, dass der Medizinische Dienst der Krankenversicherungen (MDK) bisher bei schwangeren Frauen mit Diabetes die Nutzung von CGM in vielen Fällen bewilligt hat unter dem Eindruck der besonderen Lebenssituation, die eine Gefahr für das Leben von Mutter und ungeborenes Kind darstellen kann (s. „Nikolausurteil“).

Studie zum Nutzen von CGM bei Schwangeren

CGM hat unserer Ansicht nach bei adäquater Anwendung das Potential, Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften bei präkonzeptionell bekanntem Diabetes zu verbessern; dies stellt eine zentrale Forderung der St. Vincent-Deklaration von 1989 (IDF und WHO Europa) und des Programms GESUNDHEIT21 von 1999 (WHO Europa) dar.

Die derzeitige Datenlage belegt:

1. Ein 3-5-fach erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe bei Risikogruppen von Frauen mit Typ-1-Diabetes.
2. Erhöhte Risiken klinisch relevanter Endpunkte bei Frauen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, und zwar perinatale Mortalität 4-8-fach, Frühgeburtlichkeit 2-5-fach, Fehlbildungen 4-fach, Präeklampsie 4-10-fach, Makrosomie bzw. Large for Gestational Age (LGA) 2-4-fach.

Nach neuesten Studiendaten auf Bevölkerungsebene sind die Raten von Fehlbildungen und die Frequenzen der perinatalen Mortalität von der Einstellungsqualität der Stoffwechselkontrolle perikonzeptionell abhängig. Darüber hinaus zeigt sich ein klarer Zusammenhang zwischen einer LGA-Geburt und dem HbA1c-Niveau im 3. Trimenon.

Untersuchungen an glukosetoleranten Schwangeren belegen, dass die Blutglukosewerte niedriger liegen als momentan Zielwerte für die Betreuung bei diabetischen Schwangeren in internationalen Leitlinien formuliert werden. An gesunden Schwangeren orientierte Zielwerte ergeben Zielwerte von:

- <85 mg/dl Nüchtern vor dem Frühstück
- <120 mg/dl eine Stunde postprandial
- <110 mg/dl zwei Stunden postprandial
- HbA1c perikonzeptionell <6,5%
- HbA1c im 3. Trimenon <5,5%

Die Behandlung von Schwangeren sollte sich daher in Studien mit Einsatz verschiedener CGM-Varianten an diesen Zielen orientieren. Hierbei ist es wichtig, dass CGM bei CSII oder ICT bereits etwa drei Monate vor der Konzeption beginnt und kontinuierlich bis etwa drei Monate postpartal angewendet wird, da vorübergehende oder wiederholt intermittierende Ansätze nach Studienlage ineffektiv sind.

Zwei Zielgruppen zur CGM-Anwendung können definiert werden:

1. alle Schwangeren mit Typ-1-Diabetes oder Typ-2-Diabetes mit Insulintherapie zur Reduzierung der oben beschriebenen Endpunkte auf das Niveau des allgemeinen geburtshilflichen Kollektivs
2. alle Schwangerschaften mit erhöhten mütterlichen Hypoglykämie-Risiken. Hierzu zählen
 - a) Frauen mit mindestens einer schweren Hypoglykämie im Jahr vor der Schwangerschaft und der Notwendigkeit von Fremdhilfe oral, mit Glukagon s.c. oder Glukose i.v.,
 - b) Frauen mit eingeschränkter oder fehlender Hypoglykämie-Wahrnehmung und
 - c) Frauen mit beiden Kriterien a) und b).

In Anbetracht der Bedeutung einer optimalen Stoffwechselkontrolle bei diesem Patientenkollektiv und dem Beitrag den CGM dazu beisteuern kann, muss die Durchführung einer ethisch vertretbaren klinischen Studie in Deutschland diskutiert werden.

Lebensqualität

Laut IQWiG-Vorbericht liefern die wenigen klinisch relevanten Studienergebnisse bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) kein einheitliches Bild, sodass sich aus ihnen kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil ableiten lässt. Die LQ wurde mit verschiedenen Instrumenten erhoben (in acht eingeschlossenen Studien; Übersicht S. 110 und detaillierte Auflistung der Instrumente S. 243). Das Grundproblem ist, dass alle Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur LQ als mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden (Erklärung in Tabelle 44 S. 113). Ausschlaggebend für diese Einschätzung des IQWiG ist u.a. die fehlende Verblindung der Patienten und Behandler. Eine solche wird jedoch wegen der Subjektivität des Endpunktes als problematisch eingestuft.

Unserer Ansicht nach ist hier das Vorgehen des IQWiG zu rigide und nicht praxis-bezogen. So ist die Forderung von Doppelblindstudien für die Erfassung der gesundheitsbezogenen LQ, in der weder Patient noch Behandler wissen, wer mit CGM bzw. BGSM misst, jedoch deren Ergebnisse für ihre Diabetestherapie nutzen, mit der hier zu bewertenden Methode nicht zu vereinen. Der positive Effekt auf die LQ ergibt sich aus dem Wissen um den zukünftigen Verlauf des Glukosewerts und der damit verbundenen Sicherheit, reduzierter Angst und dem wachsenden Gefühl von Selbstwirksamkeit. Die Diabetestherapie unterscheidet sich von vielen anderen Therapien dadurch, dass sie primär auf ein kompetentes Selbstmanagement der Patienten setzt. Damit sind die Patienten bewusst und verantwortlich handelnde Subjekte und nicht – wie in RCTs postuliert und gefordert – „Passive Objekte“. Zur Problematik der RCT in diesem Feld sei auf die methodenkritische Arbeit von Kriz verwiesen (14). Auch wären Ergebnisse solcher Studien wegen ihrer Praxisferne nicht verallgemeinerbar. Hier „opfert“ das IQWiG die externale Validität einem überhöhten Anspruch an internale Validität. Relevante Verzerrungspotentiale bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen LQ, die als sog. „patient reported outcomes (PRO)“ per definitionem subjektiv sind, entstehen eher durch die Verwendung unstandardisierter Messinstrumente. Dieses Verzerrungspotential ist nicht erkennbar.

Ebenso erscheint es uns als problematisch, wenn das IQWiG aus einem fehlenden Vermerk auf eine Validierung in der Landessprache oder in einer Altersgruppe in einer Publikation schließt, dass diese nicht stattgefunden habe. Denn für das Fehlen des Vermerks können auch andere Ursachen (z. B. das Einhalten von Wortbegrenzungen des Journals) ausschlaggebend sein. Ein sich hierauf gründendes Verzerrungspotential ist u. E. auch eher limitiert, solange Interventions- und Kontrollgruppe mit den gleichen Fragebogeninstrumenten befragt wurden.

Eine mangelnde Erkennbarkeit einer Intention-to-Treat-Auswertung (ITT) begründet alleine noch kein Verzerrungspotential bei sog. Drop Out-Fällen. Zwar ist dem IQWiG zuzustimmen, dass immer die Gefahr eines selektiven Drop-outs besteht, dies könnte im konkreten Fall bedeuten, dass besonders unzufriedene oder belastete Patienten bevorzugt aus einer Studie ausscheiden. Allerdings würde ein solcher selektiver Drop Out bei den gängigen IIT-Auswertungen (Mittelwertersetzung, last-observation-carried-forward-Methode oder baseline-carried-forward-Methode) ebenfalls nicht identifiziert. Solange die Anzahl der Drop Out-Fälle eine kritische Anzahl nicht überschreiten und sich nicht einseitig auf CGM- oder BGSM-Gruppe verteilen, ist von einem bloßen Nichtberichten einer ITT-Auswertung noch nicht auf ein hohes Verzerrungspotential zu schließen.

Insgesamt ist das Vorgehen des IQWiG zur Überprüfung der Effektivität einer CGM-Messung auf die generische LQ nicht unproblematisch. Denn es gibt zwei Ursachen, warum die Effekte auf die generische LQ das Signifikanzniveau verfehlen:

- 1) die große Heterogenität der Instrumente und der Stichproben (Kinder und Erwachsene) und
- 2) die Tatsache, dass alle vom IQWiG einbezogenen Studien die generische LQ als sekundären Endpunkt bestimmt haben.

Dies bedeutet aber auch, dass diese Studien nicht auf den Endpunkt generische LQ gepowert waren. Einen Effekt des CGM auf die generische oder allgemeine LQ nachzuweisen ist deutlich schwieriger, da im Gegensatz zu einem spezifischen Outcome (z.B. glykämische Kontrolle) die generische LQ durch eine Vielzahl anderer Faktoren (z.B.

familiäre und berufliche/schulische Situation, Vorhandensein anderer körperlicher Beschwerden) beeinflusst wird als die Methode der Blutglukose- bzw. Glukosemessung. Hierdurch ist der Effekt der Glukose- bzw. Blutglukosemessung auf die generische LQ deutlich schwächer als auf einen direkt beeinflussbaren klinischen Parameter.

Ist nun die Teststärke einer Studie auf einen klinischen Endpunkt und nicht auf die generische LQ abgestimmt, so ist eine solche Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines signifikanten Effektes auf die generische LQ unterpower. Würde man jedoch umgekehrt die Power einer Studie auf den Nachweis eines signifikanten Effektes auf die generische LQ abstellen, so hätte sie wahrscheinlich für den Nachweis eines positiven Effektes auf einen klinischen Endpunkt eine (zu) hohe Teststärke, so dass auch ein klinisch unbedeutender Effekt ein Signifikanzniveau erreichen würde. Hierdurch würden sich die Studienautoren wiederum dem Vorwurf aussetzen, klinisch eher kleine und unbedeutende Effekte durch zu große Stichprobengrößen auf ein Signifikanzniveau zu heben. Insgesamt ist somit durch das vom IQWiG gewählte Vorgehen der Nachweis eines signifikanten Vorteils einer neuen Technologie auf die generische LQ aus strukturellen Gründen fast unmöglich.

Es gilt zu beachten, dass die in den Studien beobachteten mittleren Effekte (auf Einzelfacettenebene der LQ) durchaus beachtlich sind, angesichts folgenden Aspekts: LQ war (wie ausgeführt) nie Gegenstand der Einschlusskriterium der Patienten (da sekundäres Outcome). Daher ist davon auszugehen, dass durchaus einige/viele Patienten mit „normaler“ LQ in die Studien aufgenommen wurden, bei denen kein Effekt auf die LQ durch CGM-Nutzung erwartet werden kann. Die deutlichsten Effekte gibt es bei den Patienten, die mit einer reduzierten LQ starten. Die LQ-heterogenen Stichproben „verwässern“ also den LQ-Effekt - dafür sind die Befunde für die Gesamtstichproben beachtlich.

Wie in der Stellungnahme erwähnt, ist ein Effekt auf die Ebene der aggregierten LQ kaum zu erwarten (angesichts der Idiosynkrasie) und die erwähnten LQ-unselektierten/stratifizierten Stichproben machen eine Betrachtung auf Facettenebene nochmals notwendiger.

Methodisch wäre dies ganz klar ein Fall für post hoc-Subgruppenanalysen (Patienten mit zu t0 reduzierter Lebensqualität) anhand anfordernder Rohdaten.

Bei einer von zwei Studien, welche den SF 12 benutzt haben, zeigt sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Summenskala (PCS) mit einer Effektstärke von 0.60 (Hedges g). Es ist nicht erkennbar, dass in der Abbildung 12 keine gleichgerichteten Effekte vorlagen. Es ist ebenso nicht ersichtlich, warum die Heterogenität bei der MCS-Skala geringer sein soll als bei der PCS. Beide Skalen sind Z-Wert bzw. T-Wert-transformiert, so dass eine Heterogenität beider Skalen auch aus diesen Gründen unwahrscheinlich ist. Die Heterogenität der MCS Skala wird nicht berichtet, sondern nur ein p-Wert für „Mangelnde Homogenität“ ($p=.073$) der PCS. Wahrscheinlich würde eine Aggregation der beiden Studien mit PCS einen signifikanten Overall-Effekt zeigen, der einer moderaten oder sogar großen Effektstärke entsprechen würden.

Die Studie von Kordonouri zeigt darüber hinaus in zehn von elf Subskalen des KIDSCREEN-27 bzw. DIABKIDS-CGM-37 zum Studienende einen Vorteil des CGM-Arms gegenüber dem BGSM-Arm, der sogar in der Skala „Social exclusion“ signifikant wird.

Die Ergebnisse der Studie von Markowitz basieren zwar nur auf wenigen Erwachsenen oder Kindern, aber auch hier zeigen sich zum Studienende signifikant geringere Angst-Scores bei Erwachsenen in der State und Trait-Version des State-Trait-Angst-Inventars.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse des CGM bezüglich der generischen LQ eher positiv. Auch wenn nur Einzelskalen signifikante Effekte zeigen und diese bei Aggregation wieder verschwinden, zeigt sich doch ein Muster, nach dem die Effekte von CGM auf die allgemeine LQ eher positiv als negativ sind. Der G-BA sollte bei seiner Entscheidungsfindung berücksichtigen, dass z. B. für die Sozialgerichte Aspekte der LQ und Patientenzufriedenheit einen hohen Stellenwert haben. So ist die Einschränkung der Teilhabe am Leben (ein Aspekt des Grads der Behinderung) für diese oft wichtiger als medizinische Aspekte.

Hautreaktionen

Die Auswertung durch das IQWiG zu Schäden, die durch die Nutzung von CGM-Systemen bewirkt werden, findet dafür einen Anhaltspunkt bei Hautreaktionen (bei zwei Studien, die beide ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen) (S. 169). Dies ist aus der klinischen Erfahrung heraus verständlich. In der Praxis wird durch Verwendung anderer Pflaster / Hautschutzprodukte zur Fixierung der Sensoren im individuellen Fall eine Hautreaktion meistens rasch gemildert. Im Rahmen einer strukturierten Schulung (s. u.) müssen solche praktisch sehr wichtigen Aspekte adäquat abgedeckt werden. Es gibt bisher nur wenige Publikationen zu Pflastern, Hautreaktionen etc. und wenige systematische Evaluierung des Alltags mit CGM-Systemen.

Unerwünschte Ereignisse

Der Hinweis auf wenige Angaben zu unerwünschten Ereignissen bei der Nutzung von CGM-Systemen und dass diese in den Publikationen nicht ausreichend detailliert beschrieben werden, ist aus dem klinischen Blickwinkel heraus absolut korrekt. Für die Autoren der Publikationen ergibt sich häufig das Problem, alle relevanten Aspekte und Daten einer Studie mit einer recht beschränkten Anzahl von zugelassenen Wörtern zu beschreiben; dabei kommen zwangsläufig eine Reihe von Aspekten zu kurz. In Zukunft sollten die Autoren entsprechende Angaben im Appendix zu der Publikation hinterlegen.

Systematische Übersichten

Die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse anderer systematischer Übersichten zum Thema wird im Vorbericht ebenfalls kurz dargestellt (S. 170). Dabei wäre ein detaillierter Vergleich der Gründe für die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen „Meta-Analysen“ (und warum diese kritisch zu sehen sind), für die Einordnung der anderen Übersichten ausgesprochen hilfreich (15,16).

Beispielhaft könnte mehr im Detail betrachtet werden, warum eine Studie, die bei der Meta-Analyse im IQWiG-Vorbericht Verwendung findet, nur in sechs von den anderen elf systematischen Übersichten berücksichtigt wurde. Durch Anschreiben der Autoren der anderen Meta-Analysen könnte geklärt werden, ob die in der Fußnote geäußerte

Vermutung richtig ist („Die Angaben zum Screeningzeitraum dieser sechs systematischen Übersichten zeigen, dass Kordonouri 2010 erst nach dem Screeningzeitraum publiziert wurde, beziehungsweise lassen vermuten, dass Kordonouri 2010 noch nicht in den durchsuchten Datenbanken eingetragen war.“).

Schulung

Die Indikationsstellung und Initiierung einer CGM-Therapie (mit ICT oder Insulinpumpe kombiniert) setzt eine adäquate Schulung von Behandlern und Patienten voraus. Für die Langzeitbetreuung sind diabetologisch qualifizierte Behandlungsteams notwendig. Daher stimmen wir dem IQWiG eindeutig zu in Hinsicht auf die Bedeutung einer optimalen Schulung der Patienten und des sie betreuenden Diabetes-Teams in der Nutzung von CGM (S. 166).

Die technische Einweisung in das jeweilige CGM-System durch die Herstellerfirma reicht unserer Ansicht nach für einen optimalen Einsatz von CGM nicht aus. Vielmehr ist für diese Technologie eine fachliche (d. h. diabetologisch / kinderdiabetologisch qualifizierte) und telefonische / telemedizinische Betreuung notwendig, wobei die telemedizinische Auswertung der CGM-Daten mit Rückruf des Patienten und Beratung unserer Ansicht nach ein notwendiger Behandlungsbaustein in der Diabetologie werden wird. Eine entsprechende Abrechnungsziffer, auch für die telemedizinische Betreuung, ist dafür notwendig.

Die AGDT hat zusammen mit der AGPD ein Hersteller-unabhängiges Schulungsprogramm (SPECTRUM) entwickelt, welches im Laufe des Jahres 2015 zur Verfügung stehen wird. Die notwendige Evaluierung des Schulungsprogrammes ist ebenfalls in Vorbereitung.

Wir sind einer Meinung mit dem IQWiG in Hinsicht auf die Notwendigkeit einer Testphase vor Beginn einer längerfristigen CGM-Nutzung (S. 170). Dies ist ein integraler Bestandteil des Vorgehens, wie er nach dem AGDT/AGPD-CGM-Antrag empfohlen wird. Die AGDT/AGPD haben einen Leitfaden für diesen Antrag entwickelt, der die notwendige Dokumentation und

medizinische Begründung, für die Nutzung von CGM durch geeignete Patienten erleichtert (17).

Andere Diabetesformen

Dieser Vorbericht macht keine Aussagen zum Nutzen vom CGM bei Patienten mit Typ-2-Diabetes oder anderen Diabetesformen, bei denen eine ICT oder Pumpentherapie durchgeführt wird und die potentiell von einer CGM-Nutzung profitieren können. Dies gilt auch für Menschen mit Diabetes, die zusätzliche Therapien erhalten, die die Diabeteseinstellung erschweren z. B. eine Cortison-Therapie. Zwar gibt es zu diesen Diabetesformen keine oder nur wenige Studien, es wäre aus unserer Sicht sinnvoll diese Patientengruppen in der Diskussion im Abschlussbericht zu erwähnen.

- Die gründliche Arbeit des IQWiG stellt einen Meilenstein für die Bewertung des Nutzens von CGM dar!
- Zusammenfassend erachten wir das Ergebnis des IQWiG-Vorberichtes als positiv, d. h. der Beleg für einen Nutzen der Verwendung von CGM bei Erwachsenen und der Hinweis bei Kindern liefert unserer Ansicht nach die Basis für eine Kostenübernahme für die CGM-Systeme bei all denjenigen Patienten, bei denen eine Indikation besteht und bei denen nachweislich eine Verbesserung ihrer Situation durch den Einsatz von CGM erfolgt. Im Gegensatz zur bisherigen Praxis soll die Kostenübernahme auch langfristig erfolgen.
- Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass die Kosten für eine adäquate Betreuung der CGM-Nutzer durch das Diabetes-Team und eine geeignete Schulung übernommen werden müssen. Die Investition in die „Hardware“ alleine reicht unserer Ansicht nach für eine optimale Nutzung von CGM nicht aus und diese zusätzlichen Kosten müssen den „materiellen Systemkosten“ eines rtCGM hinzugerechnet werden. Dabei sollte auch eruiert werden, in welchem Ausmaß andere Sozialleistungsträger als Krankenversicherungen sich an den Kosten für die CGM-Nutzung beteiligen. Als Beispiele seien hier die Bereiche Unfallverhütungsvorschriften, berufliche Belange und drohende Berentungen genannt.
- Wir betrachten CGM als Grundlage für die rasch weitergehende technische Entwicklung

in Hinblick auf eine automatisierte Insulintherapie. Die positive Bewertung durch den IQWiG-Vorbericht bestätigt diesen Ansatz und seine Position in der Diabetologie.

- Wir sehen Bedarf an weitere Studien, um Hinweise und Anhaltspunkte bei bestimmten Patientengruppen (Kinder/Schwangere) besser zu untersuchen und den Stellenwert von CGM bei speziellen Fragestellungen / Indikationen abzuklären. Dabei sollten diese Studien auch in Deutschland durchgeführt werden, möglicherweise in Zusammenarbeit mit dem G-BA (Erprobungsregel).
- Die Daten derjenigen Patienten, bei denen die Kosten für CGM-Systeme von den Kostenträgern übernommen werden, sollten in einem Register erfasst werden. Im Sinne der Forschung zur Versorgung soll dadurch die Realität der CGM-Nutzung erfasst werden. Zu diesem Register sollen alle interessierten Parteien Zugang haben, unter Berücksichtigung aller datenschutzrechtlichen Aspekte.
- Der G-BA sollte bei seiner Entscheidung die in dieser Stellungnahme angesprochenen Hinweise auf den diabetologischen Versorgungsalltag und besonders vulnerable Patientengruppen berücksichtigen: Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes, Schwangere und Patienten mit einer Wahrnehmungsproblematik für Hypoglykämien. Gerade bei einem diagnostischen/therapeutischen Hilfsmittel wie real-time CGM gilt es andere Kriterien anzuwenden als bei einem Medikament, um eine langfristige und positive Krankheitsbewältigung zu bewirken, insbesondere vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung mit potentiell sich verschlimmernden Folgenerkrankungen. Diese haben eine erhebliche Bedeutung in Hinsicht auf stationäre Aufenthalte, Aspekte der Arbeitssicherheit und nicht zuletzt der Lebensqualität. Solche Aspekte sollte der G-BA im Verfahren zur Bewertung von CGM für die vertragsärztliche Versorgung berücksichtigen.
- Unsere Forderung lautet: Die in unserer Stellungnahme angeführten Aspekte sollten in einer wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht des IQWiG diskutiert werden und Eingang in den Abschlussbericht finden.

Literatur

1. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ: Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 343:d3805, 2011
2. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo- Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359:1464-1476, 2008
3. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW: Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1240-1247, 2013
4. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR: Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369:224-232, 2013
5. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T, for the Consensus Forum Participants. Consensus statement: Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 13:215-228, 2012.
6. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 91:819-828, 1993
7. Cryer P: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 350:2272-2279, 2004
8. Cryer PE: Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39:641-654, 2010
9. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W, Mauras N, White NH, Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Cheng P, Reiss AL:

Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes.

Diabetes 63:343-353, 2014

10. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, Finney K, Neil JJ, Wellard RM, Mackay M, Inder TE: Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 37:1554-1562, 2014
11. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, White NH, Hershey T: Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 9:87-95, 2008
12. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, Aye T, Buckingham B, Mauras N, White NH, Fox LA, Tansey M, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Cheng P, Reiss AL: Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 37:332-340, 2014
13. Cato MA, Mauras N, Ambrosino J, Bondurant A, Conrad AL, Kollman C, Cheng P, Beck RW, Ruedy KJ, Aye T, Reiss AL, White NH, Hershey T: Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J Int Neuropsychol Soc* 20:238-247, 2014
14. Kriz, J. Methodologische Aspekte von "Wissenschaftlichkeit" in der Psychotherapieforschung. *Psychotherapie und Sozialwissenschaft* 6:6-31, 2004
15. Pickup JC: The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 7:1567-1574, 2013
16. Heinemann L, DeVries JH: Evidence for continuous glucose monitoring: sufficient for reimbursement? *Diabet Med* 31:122-125, 2014
17. Heinemann L, Deiss D, Karch A, Kubiak T, May A, Mattig-Fabian N, Messer R, Naudorf M, Schmitz-Losem I, Siegmund T, Thurm U, Twachtmann J, and Wagner W: Standardisierter CGM-Antrag der AGDT. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* (in press). 2014.