

Die Medizin ist ständig in Bewegung, die Forschung geht weiter. Das bedeutet auch, dass sich die Erfahrungsvielfalt weiterentwickelt. Umso wichtiger ist der Austausch der Experten untereinander und das Weitergeben

von Ansichten, Meinungen und Erfahrungen.

Diese Möglichkeit bieten wir Ihnen, den Lesern, in „Diabetes, Stoffwechsel und Herz“ – in den drei Rubriken „Blickpunkt“, „Standpunkt“ und „Kommen-

tar“: Nutzen Sie die Gelegenheit – teilen Sie Ihr Wissen mit anderen.

Wir freuen uns, wenn Sie uns Artikel schicken, in denen Sie Beobachtetes darstellen, Ihren Standpunkt deutlich machen oder Ihre Meinung sagen.

CGM-Bericht des IQWiG: Stellungnahme der AGDT und AGPD und DGKED

Grundaussage des Berichts: Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von CGM bei bestimmten Patientengruppen.

L. Heinemann¹, R. Ziegler², N. Hermanns³, T. Siegmund⁴, S. von Sengbusch⁵



L. Heinemann

Einleitung

Am 21.5.2015 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seinen Bericht zum Auftrag D12-01 „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf seiner Homepage öffentlich zugänglich gemacht. 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. Dieser Bericht wurde vom IQWiG an den G-BA weitergeleitet, der nun entscheiden wird, in welchen Fällen eine Kostenerstattung bei CGM in Deutschland erfolgen kann.

Jeder klinisch tätige Diabetologe erlebte in den letzten Jahren, dass die so lange erhofften CGM-Systeme mit Alarmen vor oder bei einer Unterzuckerung in immer patientenfreundlicheren Lösun-

gen auf den Markt kommen und zumindest von einigen Patienten genutzt werden. Den Zugewinn an Sicherheit und Lebensqualität mitzuerleben, die vor allem Eltern mit sehr jungen Kindern und Erwachsene mit nächtlichen Unterzuckerungen durch diese Systeme gewinnen, ist für den betreuenden Arzt ein bewegendes Erlebnis in der Langzeitbetreuung. Die Vermeidung von schweren Hypoglykämien mit möglicherweise Notarzteinsatz ist in jedem Einzelfall eine Vermeidung einer schweren Komplikation der Diabetestherapie. Auch die Anpassung der Insulintherapie und Stoffwechselführung im Normalbereich wird für den Arzt und seine Patienten deutlich einfacher, wenn die Gefahr von Unterzuckerungen eine untergeordnete Rolle spielt, da das CGM-System kontinuierlich quasi mit „aufpasst“. Die Erfahrung, wie weitreichend diese Technologie die Sicherheit, die Gesundheit und Leistungsfähigkeit von Menschen mit Typ-1-Diabetes verbessern kann und wie wichtig sie in Bezug auf die Entwicklung von weiterführenden CGM-/AP-Systemen ist, haben uns motiviert, an dem aufwendigen Nutzenbewertungsprozess des IQWiG mitzuarbeiten.

Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie (AGDT) der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) der DDG zusam-

men mit einem Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) haben im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft ausführliche Stellungnahmen zu dem (Vor-)Bericht geschrieben (die eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der Erörterungen sind auf der IQWiG-Homepage publiziert). Unserer Ansicht nach haben eine Reihe von Aspekten in dem IQWiG-Bericht eine weitreichende Bedeutung, die eine Diskussion in Form eines solchen Kommentars rechtfertigt. Die Struktur unserer Stellungnahme bezog sich direkt auf den IQWiG-Bericht; an dieser Stelle wird davon abgewichen, um die zentralen Punkte unabhängig davon darzustellen. Um nicht alle Aussagen im Bericht hier zu wiederholen, wird an entsprechenden Stellen auf die Seiten im Bericht verwiesen. Einige Aspekte der Stellungnahme wurden bei zwei Hearings mit dem IQWiG besprochen und wurden zum Teil im finalen Bericht des IQWiG kommentiert und berücksichtigt (S. 191 ff.).

Beleg für einen Nutzen von CGM bei bestimmten Patientengruppen

Die Metaanalyse der 13 Studien, die vom IQWiG für den Vergleich von Real-Time-CGM (rtCGM) plus Blutglu-

1) Science & Co, Düsseldorf

2) Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster

3) Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim

4) Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Klinikum München Bogenhausen, Städt. Klinikum München GmbH, München

5) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck

koseselbstmessung (BGS) vs. BGS für seine Nutzenbewertung berücksichtigt wurde, ergibt einen Beleg für einen Nutzen von CGM bei gemeinsamer Betrachtung von schweren Hypoglykämien und HbA_{1c}-Wert (s. Fazit auf S.204 im Bericht). Die Aussagesicherheit reicht dabei je nach Altersgruppe (über/unter 18 Jahre) und Schwere der Hypoglykämien von einem Beleg bis zu einem Anhaltspunkt. Dabei stellt ein Beleg die höchste Kategorie dar, d.h. es gibt eine eindeutige Evidenz, während ein Hinweis oder Anhaltspunkt bedeutet, dass es nur eine schwache oder sehr schwache Evidenz dafür gibt. 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.

Ziel der AGDT-/AGPD-Stellungnahme

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG betrachten wir als eine wichtige Erkenntnis, die aus den eingeschlossenen Studien unter strengen wissenschaftlichen Kriterien ermittelt wurde. Aus Sicht des Gesamtgesundheitssystems bedarf unserer Ansicht nach der Einsatz von CGM aber einer umfassenderen Betrachtung. Der vom IQWiG verfolgte systematische Ansatz (s. Homepage des IQWiG) ist im Sinne des Auftrags an das IQWiG durch den G-BA korrekt, es fehlt unserer Ansicht nach aber eine würdige Bewertung anderer Faktoren/Studienergebnisse aus dem klinischen Blickwinkel – also eine, die über eine reine Betrachtung der Studien, die die höchste Evidenzklasse aufweisen, hinausgeht. Im Folgenden werden solche Aspekte dargestellt.

Unterschied diagnostischer und therapeutischer Einsatz von CGM

Weil es immer wieder Missverständnisse hinsichtlich des Einsatzes von CGM gibt, zuerst unsere Definition davon:

- Beim diagnostischen Einsatz von CGM wertet der Diabetologe vorliegende CGM-Profile, die über eine

oder mehrere Wochen verblindet oder nichtverblindet registriert wurden, aus und passt entsprechend die Therapie zusammen mit dem Patienten individuell an.

- Beim therapeutischen Einsatz von CGM passt der Patient selbst 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 zwischen diesen Definitionen: 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.

Bewertung und Interpretation der analysierten Studien

In dem IQWiG-Bericht wird klar dargelegt, mit welchem methodischen Vorgehen die insgesamt 15 RCTs (randomized controlled trials) mit zusammen 1952 Patienten (fast alle mit Typ-1-Diabetes) identifiziert wurden, auf denen die Nutzenbewertung basiert. Berücksichtigt wurden nur Studien, die bis zum 13.8.2014 publiziert wurden und die recht strenge Kriterien erfüllten. Bedingt dadurch gibt es diverse Studien, die nicht berücksichtigt wurden (S.9 ff./S.20 ff., Abb.1 auf S.21 sowie Liste von ausgeschlossenen Publikationen/Studien auf S.233–294). Dabei wurde bei 13 Studien ein Vergleich rtCGM plus BGS vs. BGS analysiert (mit 1832 Patienten), bei zwei Studien Varianten von rtCGM und bei einer Studie eine zusätzliche automatisierte Funktion (Low Glucose Suspend, LGS, „Hypo-Abschaltung“) (Tab.8, S.29).

Rapide Weiterentwicklung der CGM-Messtechnik

Ein grundsätzliches Problem für eine solche Nutzenbewertung ist die rasche Weiterentwicklung der eigentlichen CGM-

Messtechnik in den letzten Jahren. 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, wurden in den letzten 10 Jahren eine ganze Reihe von neuen CGM-Gerätegenerationen auf den Markt gebracht. Diese weiterentwickelten Systeme weisen eine deutlich verbesserte analytische Leistungsfähigkeit auf, d.h. sie sind genauer geworden in der eigentlichen Glukosemessung. Weiterhin nutzen sie wesentlich weiterentwickelte Algorithmen zur Umrechnung vom Sensormesssignal in den angezeigten Glukosewert, bei der Eliminierung von Artefakten etc. Weiterhin sind sie einfacher in der Bedienung geworden und wesentlich angenehmer beim Tragekomfort.

Die genannten 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 Metaanalysen deutlich: je länger die Nutzungsdauer und höher die Nutzungsfrequenz, desto größere Verbesserung im HbA_{1c}-Wert (1). Dies ist aus unserer Sicht wichtig, da sieben der vom IQWiG berücksichtigten Studien sowohl mit Kindern/Jugendlichen als auch mit Erwachsenen durchgeführt wurden und zwei ausschließlich mit Kindern/Jugendlichen (Tab.13, S.61). 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 zuungunsten der Kinder verzerrt, z.B. bei der JDRF-Studie (2). Dies erklärt unserer Meinung nach auch den Hinweis auf die Bedeutung des Alters als Effektmotor (mit einem p-Wert von 0,051; Abb.5, S.95).

Insgesamt führt der eigentlich erfreuliche Aspekt einer raschen Weiterentwicklung und damit Verbesserung der CGM-Systeme zu der Problematik, dass Ergebnisse, die mit älteren CGM-Generationen in klinischen Studien erhalten wurden, nur eingeschränkt mit denen verglichen werden können, die mit aktuellen CGM-Systemen erhalten werden. Das IQWiG kommentiert diese Thematik (S.201), hat aber keine entsprechenden Analysen durchgeführt oder Lösungsvorschläge erarbeitet.

Art der Insulintherapie

Im gleichen Sinne sollte festgehalten werden, dass bei den meisten Studien entweder alle oder fast alle Patienten eine Insulinpumpentherapie durchführten (Tab.11, S.47). Daher ist es unserer Einschätzung nach nicht verwunderlich, dass die Auswertung des IQWiG keine Unterschiede z.B. beim Erreichen des HbA_{1c} -Werts beim Studienende bedingt durch die Art der Insulinbehandlung gefunden hat (S.97).

Kombination von CGM-System und Insulinpumpe

Die genannte 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 mit Anzeige der Messergebnisse auf dem Display der Pumpe über die automatische Abschaltung der basalen Insulininfusion, wenn ein Glukoseschwellenwert erreicht wurde durch einen in der Pumpe implementierten Algorithmus (LGS), bis hin zur Abschaltung der Insulininfusion, wenn ein Algorithmus das Eintreten von niedrigen Glukosewerten vorhersagt, obwohl diese aktuell noch nicht erniedrigt sind.

In der Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde aus unterschiedlichen Gründen eine ganze 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 beschränk-

te, führte zu unserer Kenntnis die schriftliche Stellungnahme der AGDT/AGPD zu dem vorläufigen Berichtsplan (nicht zu verwechseln mit dem endgültigen Bericht) und die wissenschaftliche Erörterung zu einer Erweiterung des Auftrags in Hinsicht auf die Kombination von CGM und Insulinpumpen durch den G-BA. Die einzige im Bericht berücksichtigte Studie wurde in einer angesehenen amerikanischen Fachzeitschrift publiziert und sie fand deshalb viel Beachtung, weil darin eine vollständige Vermeidung (!) von schweren Hypoglykämien bei Verwendung der Kombination CGM plus Insulinpumpe plus LGS berichtet wird (3). Es ist beeindruckend, wie gründlich das IQWiG diese Studie analysiert hat (nach Kontaktierung der Autoren und der Durchführung eigener Analysen), 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.172)

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 von dieser Option aber deutlich. Die umfangreiche praktische Erfahrung mit LGS – in Deutschland ist diese Kombination seit dem Jahr 2009 als zugelassenes Produkt verfügbar – spricht ebenfalls für diese Therapieoption.

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 Mona-

te hinweg durchgeführt werden (unter anderem in einem großen europäischen Projekt – www.apathome.eu – oder dem DREAM-Projekt) und z.B. die zuständige regulatorische Behörde in den USA (Food and Drug Administration; FDA) eine Zulassung in naher Zukunft als realistisch ansieht. Wenn eine solche „technische Heilung“ des Diabetes in absehbarer Zeit möglich wird, wird sich die Frage der Bewertung des Nutzens von CGM-/AP-Systemen durch das IQWiG erneut stellen.

Verzerrungspotential

Eine Betrachtung der analysierten Studien hinsichtlich von Aspekten mit Verzerrungspotential ist bestimmt sinnvoll, allerdings ist bei einer Methode wie dem CGM eine geforderte Verblindung nicht sinnvoll, wenn das angezeigte Messergebnis zur eigenen Therapie genutzt werden soll (s. kritische Diskussion dazu auf S.65). Einige Aspekte, die beim Verzerrungspotential der Ergebnisse betrachtet wurden (Tab.28, S.89), erscheinen bei Studien, die weitgehend im akademischen Umfeld (und nicht entsprechend den Vorgaben von Good Clinical Practice) durchgeführt wurden, als irrelevant für die therapeutische Realität (z.B. Intention-to-Treat-Prinzip adäquat umgesetzt oder Fehlen sonstiger Aspekte).

Studienmindestdauer von 24 Wochen

Der Ansatz, grundsätzlich nur RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen einzuschließen (Kriterien E1–E7, S.10, und Graphik auf S.21), schließt 117 Publikationen aus, in denen wissenschaftlich wichtige, aber kürzere Studien dargestellt werden! Der Ausschluss von insgesamt 728 „potentiell relevanten Dokumenten“ erscheint hoch und birgt die Gefahr, dass durch diese hohe Hürde bei der Länge von Studien relevante Informationen nicht berücksichtigt werden, 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.).

Wir haben in unserer Stellungnahme eine Reihe von Studien aufgelistet, die wir als wichtig erachten, die jedoch wegen der Studiendauer oder aus anderen Gründen ausgeschlossen wurden (S. 192). Interessanterweise listet das IQWiG in dem Bericht bei den Verweisungen auf die Fachgesellschaften (S. 190 und 195) auch nicht die internationale CGM-Stellungnahme der Kinderdiabetologen der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) auf; diese verfolgt einen breiteren Ansatz für die Nutzung von CGM im Kindesalter (s. u.) (5).

Endpunkte

Unserer Ansicht nach sind einige der Endpunkte, die für die CGM-Bewertung gewählt wurden, nicht adäquat gemessen an 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; dies ist auch in Studien von 24 Wochen nicht möglich. Eine Auswertung von CGM-Studien in Hinsicht auf Endpunkte wie Mortalität etc. ist unserer Ansicht nach auch nicht sinnvoll, weil bisher keine Studien durchgeführt wurden, die für solche Endpunkte ausgelegt waren. Daher ist die „Landkarte der Beleglage“ (Tab. 73, S. 179) 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 Bericht berücksichtigte Studien).

Hypoglykämien und HbA_{1c}

Nach Ansicht des IQWiG können die beiden wichtigsten Zielgrößen – Hypoglykämien und HbA_{1c}-Wert – nicht un-

abhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen (s. Fußnote auf S. XV). Für den praktisch tätigen Diabetologen (und seine Patienten) können dies jedoch zwei getrennt zu betrachtende Kernparameter sein: Beim individuellen Patienten kann es sehr wohl das Ziel sein, die Anzahl von Hypoglykämien zu reduzieren und gleichzeitig den HbA_{1c}-Wert konstant zu halten oder umgekehrt den HbA_{1c}-Wert abzusenken und die Hypoglykämiefrequenz konstant zu halten bzw. nicht zu erhöhen. Unserer Ansicht nach sollte so eine Betrachtung nicht nur aus einer Richtung erfolgen, sondern aus beiden Richtungen (S. 183 und 194): 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 HbA_{1c}-Wert allein nicht auf die Hypoglykämiefrequenz geschlossen werden: Durch eine hohe Variabilität der Glukosewerte (viele niedrige und hohe Glukosewerte) kann trotzdem ein HbA_{1c}-Wert im Zielbereich vorliegen, der aber mit vielen Hypoglykämien assoziiert ist. Schwere Hypoglykämien gilt es streng zu vermeiden, unabhängig davon, wie der aktuelle HbA_{1c}-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.

HbA_{1c}-Zielwert

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

trolle zu einer relevanten Verringerung des Risikos von Folgeerkrankungen. Der IQWiG-Bericht beinhaltet keine Auswertung einer HbA_{1c}-Absenkung insgesamt bei den berücksichtigten Studien, sondern nur eine Darstellung der Mittelwertsdifferenzen (Tab. 75, S. 308). Aus der Kommentierung auf S. 195 wird nicht recht klar, warum das IQWiG dies nicht getan hat; eine solche HbA_{1c}-Absenkung war bei 8 der 13 analysierten Studien der primäre Endpunkt.

HbA_{1c}-Trennwert

Der vom IQWiG zur Auswertung verwendete HbA_{1c}-Trennwert von 7,0 % entspricht nicht mehr den Vorgaben der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA), seit dem Juni 2014 empfiehlt diese für alle Altersgruppen 7,5 % als Zielwert. Bei Kindern und Jugendlichen ist der offizielle Leitwert der ISPAD ebenfalls 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. 194).

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 Hypoglykämiedefinitionen verwendet, auch von schweren Hypoglykämien (Tab. 32, S. 99).

In dem IQWiG-Vorbericht wird nun eine weitere Definition/Begrifflichkeit eingeführt: „Schwerwiegende Hypoglykämien“ (S. 77 und 99). 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. Wir haben darauf verwiesen, dass im Vorbericht nicht ausgeführt wurde, welche Definition einer SUE verwendet wird, im Abschlussbericht wird nun eine zitiert (S. 101). 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 wird durch die „Steigerung“ von schweren auf schwerwiegende Hypoglykämien erreicht? Wir möchten auf die Problematik einer „überschneidenden/verdoppelten“ Definition hinweisen: schwere Hypoglykämien (z. B. mit Bewusstlosigkeit) + 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 (Tab. 32, S. 99), ist die Erfassung dieses Endpunkts nicht trivial und mit einem hohen Verzerrungspotential (Tab. 31, S. 98) behaftet. Aus klinischer Sicht muss der Äußerung von „Zweifeln am Vorliegen eines Effektes“ bei CGM-Nutzung bei Hypoglykämien (S. 108) widersprochen werden, hier gibt es mehr als einen Anhaltspunkt. So ermöglicht die statistische Auswertung der berücksichtigten Studien zwar keine Aussagen zu Hypoglykämien insgesamt (S. 104) und zu nächtlichen Hypoglykämien (S. 97), allerdings zeigt die diabetologische Erfahrung etwas Gegenteiliges. Es ist klinisches und durch Studien belegtes Fachwissen, dass, je häufiger Hypoglykämien (< 65 mg/dl) auftreten, desto höher das Risiko für eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung mit der Folge einer Erhöhung für das Risiko von schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien ist (6, 7). Pathophysiologische Studien zeigen eindeutig, dass

rezidivierende milde Hypoglykämien über eine Absenkung der glykämischen Schwelle für eine endokrine Glukoseregulation 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 Maß von schweren Hypoglykämien und deren Folgen (Sturz, Unfall mit Folgeschäden und Auswirkungen z. B. auf Berufs-/Fahrtauglichkeit, Tod) bedroht sind, wie Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Sie können Hypoglykämien gar nicht mehr wahrnehmen oder erst so spät, dass sie sich selbst nicht mehr helfen können (S. 184 und 186). 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 Studiendauer 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 Metaanalysen, d. h. die Berücksichtigung von mehreren Studien, ermöglichen entsprechende Auswertungen.

Die Frage ist, ob es überhaupt realistisch möglich ist, eine CGM-Studie durchzu-

führen, 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 Endpunkts „schwere Hypoglykämien“ bei einer solchen Studie wurde schon erwähnt.

Unserer Einschätzung nach sind unter solchen pragmatischen Gesichtspunkten nur Studien durchführbar, die diese Fragestellung unter Verwendung von mit CGM gemessenen Glukosewerten untersuchen; d. h. CGM-Messwerte unterhalb einer Schwelle von z. B. 55 mg/dl über 20 Minuten hinweg werden als Marker für eine schwere Hypoglykämie betrachtet. Dabei steht das IQWiG der Verwendung solcher biochemischen Surrogatparameter skeptisch gegenüber (S. 114). 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?

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 Berichts deutlich. Bei der Aussage „Die Insulintherapie verfolgt hauptsächlich folgende Ziele: schwere Stoffwechselentgleisungen vermeiden (z. B. ketoazidotisches Koma)“ fehlt die Ergänzung, dass eine schwere Hypoglykämie (mit Bewusstseinsstrübung,

Bewusstlosigkeit, Krampfanfall, Koma, Fremdhilfe (mit intravenöser Glukosegabe und ohne oder intramuskulärer Glukagoninjektion)) auch eine schwere Stoffwechsellage 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 konnten körperliche und psychosoziale Entwicklungsstörungen bei Kindern – bedingt durch die zu kurze Studiendauer – keinen patientenrelevanten Endpunkt bei den bisherigen CGM-Studien darstellen.

Nutzen von CGM bei Kindern

Die Bewertung durch das IQWiG hat nur einen Hinweis bei gemeinsamer Betrachtung des HbA_{1c} und von schweren Hypoglykämien auf einen Nutzen von CGM bei Kindern gefunden (S.204) und nur einen Anhaltspunkt bei Berücksichtigung schwerwiegender Hypoglykämien und des HbA_{1c}. 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). Das IQWiG diskutiert solche Aspekte (S.199), bezweifelt allerdings den Kausalzusammenhang. Der Bericht 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 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 langfristigen 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 HbA_{1c} oder schwere Hypoglykämien“ einige andere Aspekte betrachtet werden, selbst wenn eine ausreichende Studienlage dazu fehlt, der Nutzen aber klinisch gut fassbar ist:

- Reduktion der Blutzuckermessfrequenz:
Vor allem bei Klein- und Vorschulkindern sind täglich oft weit mehr als 10 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, welche 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 Kindesalters.

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/stetiges Schlaf-

unterbrechungen. 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), dann 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 Studien zum Einfluss von Glykämieschwankungen auf die Gehirnentwicklung nicht im Bericht 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 genannten 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, umso 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 in besonderem Maß, da schon bei sinkenden Glukosewerten gehandelt werden kann, bevor überhaupt eine Hypoglykämie entsteht.

Das IQWiG geht in seinem Bericht auf solche praktisch relevanten Aspekte nur kurz ein (S.200).

Schwangere 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.154) zeigte keinen Vorteil für CGM. Dabei verwendeten die Patienten bei dieser Studie CGM nicht kontinuierlich, sondern nur intermittierend (ca. 15 % Tragezeit!). Es ist nachvollziehbar, dass das IQWiG bei der schlechten Studienlage zu keiner anderen Bewertung kommen kann; wir wür-

den 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 55 im Bericht). 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 ungeborenem 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- bis 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- bis 8-fach, Frühgeburtlichkeit 2- bis 5-fach, Fehlbildungen 4-fach, Präeklampsie 4- bis 10-fach, Makrosomie bzw. Large for Gestational Age (LGA) 2- bis 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 HbA_{1c}-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,
- HbA_{1c} perikonzeptionell < 6,5 %,
- HbA_{1c} 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 Insulinpumpentherapie (CSII) oder intensiver Insulintherapie (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 Hypoglykämierisiken. 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 Hypoglykämiewahrnehmung 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-Bericht liefern die wenigen klinisch relevanten Studienergebnisse bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) kein einheitliches Bild, so dass sich aus ihnen kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil ableiten lässt. Die LQ wurde mit verschiedenen Instrumenten erhoben (in 9 eingeschlossenen Studien; Übersicht S. 126 und detaillierte Auflistung der Instrumente S. 300). Das Grundproblem ist, dass alle Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur LQ als mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden (Erklärung in Tab. 45, S. 129). Ausschlaggebend für diese Einschätzung des IQWiG ist u. a. die fehlende Verblindung der Patienten und Behandler. Eine solche wird jedoch wegen der Subjektivität des Endpunkts als problematisch eingestuft.

Unserer Ansicht nach ist hier das Vorgehen des IQWiG zu rigide und nicht praxisbezogen. 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, reduzierten 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 RCTs 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 externe Validität einem überhöhten Anspruch an interne Validität. Relevante

Verzerrungspotentiale bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen LQ, die als „patient reported outcomes (PRO)“ per definitionem subjektiv sind, entstehen eher durch die Verwendung unstandardisierter Messinstrumente. Dieses Verzerrungspotential ist nicht erkennbar. Im Abschlussbericht des IQWiG wird auf unsere Anmerkungen eingegangen (S. 192). D. h. die Hinweise, dass wegen eines fehlenden Vermerks auf eine Validierung in der Landessprache oder in einer Altersgruppe in einer Publikation nicht unbedingt darauf geschlossen werden kann, dass diese nicht stattgefunden haben, wurden nun berücksichtigt. Für das Fehlen des Vermerks können auch andere Ursachen (z. B. das Einhalten von Wortbegrenzungen des Journals) ausschlaggebend sein. Ein hierauf sich 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 allein noch kein Verzerrungspotential bei 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 ITT-Auswertungen (Mittelwertersatzung, Last-observation-carried-forward-Methode oder Baseline-carried-forward-Methode) ebenfalls nicht identifiziert. Solange die 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 Effekts auf die generische LQ unterpowert. Würde man jedoch umgekehrt die Power einer Studie auf den Nachweis eines signifikanten Effekts auf die generische LQ abstellen, so hätte sie wahrscheinlich für den Nachweis eines positiven Effekts 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 Einzeldimensionen der LQ) durchaus beachtlich sind, angesichts folgenden Aspekts: LQ war (wie ausgeführt) nie Gegenstand der Einschlusskriterien 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 konnte. 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 homogener 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 t_0 reduzierter Lebensqualität) anhand anfordernder Rohdaten.

Bei einer von zwei Studien, welche den Short Form Health Survey (SF)-12 benutzt haben, zeigt sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Summenskala (Physical Composite Score; PCS) mit einer Effektstärke von 0,60 (Hedges' g). Auf eine metaanalytische Zusammenfassung dieser beiden Studien hinsichtlich des PCS wurde anders als bei der MCS verzichtet. Ausschlaggebend hierfür war ein in der Bewertung des IQWiG zu hoher Heterogenitätsindex ($I^2 = 67,5\%$, $p = 0,079$). Nach einem Beitrag von Guido Skipka (15) wird die Heterogenität von Studienergebnissen mit dem I^2 -Maß gewertet. Das IQWiG verlangt ein Signifikanzniveau von $p = 0,20$, um eine genügend geringe Heterogenität anzunehmen, die eine Zusammenfassung der Ergebnisse rechtfertigt (1). Das IQWiG beruft sich bei der Festsetzung dieses Heterogenitätskriteriums auf eine Publikation von Higgins et al. (16). Interessanterweise enthält diese Publikation das vom IQWiG gewählte Heterogenitätskriterium $p > 0,20$ nicht, es werden dort lediglich I^2 -Werte von $> 75\%$ als indikativ für eine zu große Heterogenität eingestuft. Somit wirkt das vom IQWiG herangezogene Heterogenitätskriterium etwas willkürlich definiert. Sieht man von der durch das IQWiG gewählten Heterogenitätsgrenze einmal ab (der I^2 liegt mit $67,5\%$ unter der von Higgins et al. (16) vorgeschlagenen Schwelle von 75%) und aggregiert wie bei der MCS beide Studien, welche die PCS benutzt haben, so ergibt sich aggregiert ein z-Wert von 3,7. Dies ent-

spricht einem signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zwischen BGSM und rtCGM plus BGSM zugunsten der rtCGM plus BGSM im Hinblick auf die körperliche Lebensqualität. Die Effektgröße liegt bei 0,38, was nicht nur für einen statistischen, sondern auch für einen klinisch signifikanten Effekt der CGM auf den körperlichen Summenscore der Lebensqualität spricht. Erst durch die Nichtaggregation der PCS infolge des etwas willkürlich gewählten Heterogenitätskriteriums wird dieser relevante Aspekt für die Nutzenbewertung des CGM übersehen.

Die Studie von Kordonouri (17) zeigt darüber hinaus in 10 von 11 Subskalen des KIDSCREEN-27 bzw. DIABKIDSCGM-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 (18) 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 einen Anhaltspunkt dafür bei Hautreaktionen (bei zwei Studien, die beide ein hohes Verzerrungspotential aufweisen) (S. 120). 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 wenig 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 kommt 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 IQWiG-Bericht kurz dargestellt (S. 189). Dabei wäre ein detaillierter Vergleich der Gründe für die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen „Metaanalysen“ (und warum diese kritisch zu sehen sind), für die Einordnung der anderen Übersichten ausgesprochen hilfreich (19, 20). Beispielhaft könnte mehr im Detail betrachtet werden, warum eine Studie, die bei der Metaanalyse im IQWiG-Vorbericht Verwendung findet, nur in sechs von den anderen 11 systematischen Übersichten berücksichtigt wurde.

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 der sie betreuenden Diabetesteams in der Nutzung von CGM (S.185). In den meisten der analysierten Studien fehlen genaue Angaben zu den Schulungsinhalten (S.32).

Die technische Einweisung in das jeweilige CGM-System durch das Herstellerunternehmen 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 herstellerunabhängiges Schulungs- und Behandlungsprogramm für eigenständiges kontinuierliches Glucose-Monitoring) entwickelt, welches Ende des Jahres 2015 zur Verfügung stehen wird. Die notwendige Evaluierung des Schulungsprogramms ist ebenfalls in Vorbereitung.

Wir sind ebenfalls einer Meinung mit dem IQWiG in Hinsicht auf die Notwendigkeit einer Testphase vor Beginn einer längerfristigen CGM-Nutzung (S.189). Dies ist ein integraler Bestandteil des Vorgehens, wie er nach dem AGDT/AGPD-CGM-Antrag empfohlen wird. AGDT und AGPD haben einen Leitfadens für diesen Antrag entwickelt, der die notwendige Dokumentation und medizinische Begründung für die Nutzung von CGM durch geeignete Patienten erleichtert (21).

Andere Diabetesformen

Der IQWiG-Bericht macht keine Aussagen zum Nutzen vom CGM bei Patienten mit Typ-2-Diabetes oder anderen Diabetesformen, bei denen eine ICT

oder Insulinpumpentherapie durchgeführt wird und die potentiell von einer CGM-Nutzung profitieren können. Dies gilt auch für Menschen mit Diabetes, die zusätzliche Therapien erhalten, die die Diabeseinstellung erschweren, z.B. eine Kortisontherapie. Zwar gibt es zu diesen Diabetesformen keine oder nur wenige Studien; es wäre aus unserer Sicht sinnvoll, diese Patientengruppen bei der Umsetzung des IQWiG-Berichts im G-BA zu erwähnen.

Fazit

- Die gründliche Arbeit des IQWiG stellt einen Meilenstein für die Bewertung des Nutzens von CGM dar!
- Zusammenfassend erachten wir das Ergebnis des IQWiG-Berichts als ausgesprochen 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 Diabetesteam und eine geeignete Schulung übernommen werden müssen. Die Investition in die „Hardware“ allein 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-Bericht bestätigt diesen Ansatz und seine Position in der Diabetologie.

- Wir sehen Bedarf an weiteren 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.
- 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 genannten 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 rtCGM 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 Folgeerkrankungen. 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.

Danksagung

Bei Helmut Kleinwechter bedanken wir uns herzlich für seine Unterstützung bei der Erstellung der Kommentare beim Teil CGM und Schwangerschaft.

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* 2011; 343: d3805
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* 2008; 359: 1464-1476
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* 2013; 310: 1240-1247
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* 2013; 369: 224-232
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* 2012; 13: 215-228
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* 1993; 91: 819-828
7. Cryer P: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2272-2279
8. Cryer PE: Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 641-654
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* 2014; 63: 343-353
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* 2014; 37: 1554-1562
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* 2008; 9: 87-95
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* 2014; 37: 332-340
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* 2014; 20: 238-247
14. Kriz J: Methodologische Aspekte von „Wissenschaftlichkeit“ in der Psychotherapieforschung. *Psychoth Soz* 2004; 6: 6-31
15. Skipka G: Biometrische Verfahrensweise mit Heterogenität im IQWiG – aktueller Stand und Ausblick (IQWiG im Dialog, 17.06.2011, Köln). https://www.iqwig.de/download/11-06-17_Guido_Skipka.pdf (Zugriff: 18.05.2015)
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560
17. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T: Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53: 2487-2495
18. Markowitz JT, Pratt K, Aggarwal J, Volkening LK, Laffel LM: Psychosocial correlates of continuous glucose monitoring use in youth and adults with type 1 diabetes and parents of youth. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 523-526
19. Pickup JC: The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 1567-1574
20. Heinemann L, DeVries JH: Evidence for continuous glucose monitoring: sufficient for reimbursement? *Diabet Med* 2014; 31: 122-125
21. 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, Wagner W: Standardisierter CGM-Antrag der AGDT. *Diabetes Stoffw Herz* 2014; 23: 229-235

Interessenkonflikte

Lutz Heinemann ist Berater einer Reihe von Unternehmen, die neue diagnostische und therapeutische Optionen für die Diabetestherapie entwickeln. Er ist Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie der DDG und Managing Editor der Zeitschrift „Journal of Diabetes Science & Technology“. Er ist Anteilseigner bei dem Profil Institut für Stoffwechselforschung in Neuss und dem Profil Institute for Clinical Research, San Diego (USA).

Norbert Hermanns ist Mitglied in einem Advisory Board des Unternehmens Abbott und erhielt Forschungsunterstützung von den Unternehmen Roche Diagnostics, Abbott Diabetes Care, Berlin-Chemie und AstraZeneca.

Ralph Ziegler ist Mitglied in Advisory Boards der Unternehmen Roche Diagnostics, Abbott und Animas und erhielt Forschungsunterstützung von Roche Diagnostics.

Simone von Sengbusch hat einen Beratervertrag mit dem Unternehmen Medtronic. In den letzten Jahren hat sie von vielen verschiedenen Unternehmen Vortragshonorare sowie Forschungsunterstützung vom Unternehmen Medtronic erhalten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Lutz Heinemann
Kehler Straße 24
40468 Düsseldorf
E-Mail: l.heinemann@science-co.com