

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: D12-01
Version: 1.0
Stand: 25.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.11.2012

Interne Auftragsnummer:

D12-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen¹	3
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	7
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	7
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	7
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	8
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Vergleich Real-Time-CGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM: Auswertung der Studie Ly 2013.....	9
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Real-Time-CGM-Geräte	12
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Auswertung des HbA1c-Werts	22
4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	27
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ASD	Arbeitsgemeinschaft für strukturierte Diabetestherapie
ASPIRE	Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response
BGSM	Blutglukoseselbstmessung
CE	Verwaltungszeichen der Europäischen Union zur Kennzeichnung der Freiverkehrsfähigkeit von Industrieerzeugnissen (z. B. von Medizinprodukten)
CGM	continuous glucose monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
EASD	European Association for the Study of Diabetes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAMA	Journal of the American Medical Association
JDRF	Juvenile Diabetes Research Foundation
LGS	low glucose suspend
PET/CT	Integration von Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) in einem Untersuchungsgerät
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Dokumentation der Anhörung

Am 21.07.2014 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.07.2014 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.08.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 23.10.2014 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zum Beratungsverfahren der rtCGM im G-BA, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen¹

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Abbott GmbH & Co. KG	Goeke, Christian	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Resch, Ansgar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Schlaeger, Christof	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.	Heinemann, Lutz	nein	ja	ja	nein	ja	ja
	Hermanns, Norbert	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Siegmund, Thorsten	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.	Ziegler, Ralph	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V.	von Sengbusch, Simone	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	Westermann, Sabine	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Forschergruppe Diabetes e. V.	Schnell, Oliver	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Medtronic GmbH	Beyer, Tim	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Frisch, Wolfgang	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Nintamed GmbH & Co. KG	Messer, Rudolf	ja	ja	nein	nein	nein	ja

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen¹

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biermann, Eberhard	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Striegel, Klaus	nein	nein	nein	nein	nein	nein

¹ Version 11/2013

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)²

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Loeff, Peter	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Richter, Bernd	nein	nein	nein	nein	nein	nein

² Version 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung⁴, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Beyer, Tim	Medtronic GmbH
Biermann, Eberhard	privat
Ernst, Stefan	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Frisch, Wolfgang	Medtronic GmbH
Goeke, Christian	Abbott GmbH & Co. KG
Grüner, Sebastian	IQWiG
Heinemann, Lutz	Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.
Hermanns, Norbert	Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.
Loeff, Peter	Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal, Köln
Messer, Rudolf	Nintamed GmbH & Co. KG
Paschen, Ulrike	IQWiG
Richter, Bernd	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schlaeger, Christof	Abbott GmbH & Co. KG
Schulz, Anke	IQWiG
Siegmund, Thorsten	Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.
Striegel, Klaus	privat
von Pluto Prondzinski, Markus	IQWiG
von Sengbusch, Simone	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und diabetologie e. V.
Westermann, Sabine	Deutscher Diabetiker Bund e. V.
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Ziegler, Ralph	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Forscherguppe Diabetes e. V.

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Vergleich Real-Time-CGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM: Auswertung der Studie Ly 2013
TOP 2	Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Real-Time-CGM-Geräte
TOP 3	Auswertung des HbA1c-Werts
TOP 4	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 23.10.2014, 13:00 bis 14:45 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zur Erörterung zu dem Bericht zum Projekt D12-01 “Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus”. Ich freue mich, dass Sie alle den Weg hierhin gefunden haben. Ich habe schon geschaut: Alle Personen von der Teilnehmerliste sind anwesend. Niemand ist auf der Reise. Niemand hat Verspätung, steckt in nicht angekündigten Streiks oder ist in sonstigen Dingen unterwegs.

Für diejenigen, für die dies die erste Erörterung ist – ich weiß nicht, ob alle von Ihnen schon bei der Erörterung des Berichtsplans dabeigewesen sind –, möchte ich einige Vorbemerkungen machen. Das Erste ist, dass die Erörterung aufgezeichnet wird. Sie wird mitstenografiert, auf Tonband aufgenommen und im Originalwortlaut veröffentlicht. Indem Sie darauf hingewiesen worden sind und sich trotzdem hierher bemüht haben, erklären Sie sich mit dieser Veröffentlichung einverstanden.

Der zweite Punkt ist, dass Sie bei dieser Erörterung bitte jedes Mal, wenn Sie sprechen, Ihren Namen nennen, damit der Stenograf und das Band das richtig zuordnen können.

Zum Inhalt: Wir haben Ihnen eine Tagesordnung vorgelegt, in der wir einige Punkte, die uns in den Stellungnahmen diskussionswürdig vorkamen bzw. unklar geblieben sind, thematisiert haben. Diese Erörterung dient im Gegensatz zu anderen Stellungnahmeverfahren oder Erörterungen nicht dem Zweck, noch einmal die schriftlichen Stellungnahmen in extenso vorzulesen. Gehen Sie davon aus: Wir haben das alles gelesen. Wir glauben, alles, was wir jetzt nicht thematisieren, verstanden zu haben. Insofern werden wir in diesen Tagesordnungspunkten nur diejenigen Dinge thematisieren, die für uns offengeblieben sind. Das eröffnet Ihnen trotzdem die Möglichkeit, unter TOP 4 “Verschiedenes” andere Dinge

anzusprechen, die wir nicht genannt haben und die Sie unbedingt anbringen wollen oder zu denen Sie Fragen stellen möchten.

Das waren die wesentlichen Punkte. Gibt es Fragen zum Ablauf? Wir haben 2 Stunden für die Erörterung vorgesehen. Schauen wir einmal, wie viel wir davon in Anspruch nehmen müssen. – Falls es keine Fragen gibt, steigen wir direkt in die Tagesordnung ein.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Vergleich Real-Time-CGM plus LGS-Funktion plus BGSM versus BGSM: Auswertung der Studie Ly 2013

Ulrike Paschen: Sie brachten zum Ausdruck, dass Sie mit der Auswertung der Studie Ly 2013 im Vorbericht nicht einverstanden sind. Sie haben jedoch keine konkrete Kritik vorgebracht. Deshalb bitte ich Sie, Ihre konkreten Kritikpunkte zu erläutern. Vielleicht können Sie beginnen, Herr Heinemann.

Lutz Heinemann: Vielen Dank. – Wir haben an sich keine Kritikpunkte. Wir stimmen mit der kritischen Würdigung und der detaillierten Analyse – gerade auch von der statistischen Seite – überein. Wir können sie nachvollziehen. Ich wurde auch von Frau Ly und Herrn Jones darauf angesprochen, dass Sie überhaupt die Daten angefordert haben. Davon waren sie ziemlich beeindruckt; so etwas kannten sie noch nicht.

Wir – vielleicht kann Frau von Sengbusch etwas dazu sagen – haben natürlich ... Das ist der direkte Kommentar, aber vielleicht kann man das ein bisschen in einen anderen Kontext stellen: von der klinischen Seite, Simone.

Simone von Sengbusch: Von der klinischen Seite her ist das Besondere an dieser Studie, dass sie eine Gruppe von Patienten, Kinder wie Erwachsene, einbezogen hat, die eine Unterzuckerungswahrnehmungsstörung haben. Das ist eine Hochrisikogruppe in der Diabetologie, weil schwere Hypoglykämien zur Verunfallung und zu vielen anderen Komplikationen führen können. Üblicherweise werden diese Patienten von Studien ausgeschlossen. Das Besondere an dieser Studie war, dass sie sie eingeschlossen hat und dass sie sogar Zielgruppe dieser Studie gewesen sind. Das ist auch der Grund, warum wir sie in unseren Initialbericht aufgenommen haben. Das ist das, was diese Studie für uns als Kliniker so interessant macht. Denn Kinder und Erwachsene, die Unterzuckerung gar nicht spüren, sind ganz besonders schwierig zu behandeln und einzustellen, da wir trotzdem Therapieziele erreichen müssen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Paschen.

Ulrike Paschen: In welcher Form sollten wir das jetzt berücksichtigen? Es ist richtig: Das ist eine besondere Patientengruppe. Aber die Daten der Studie müssen wir genauso auswerten wie bei allen anderen Studien auch. In welcher Form können bzw. sollten wir irgendetwas an der Auswertung ändern?

Lutz Heinemann: Ich glaube: Wir haben in dem Sinne, wenn ich mich recht erinnere, in unserer Stellungnahme keine konkrete Kritik oder Hinweise dazu gemacht. Es wundert mich

etwas in Richtung Pressemitteilung, dass in dem Satz auf Seite 2 unter der Überschrift "Real-Time-CGM-Varianten und Verbindung mit LGS-Funktion" von „Studien“ gesprochen wird. Eine vorsichtige Frage: Haben Sie nur die Ly-Studie oder auch andere Studien – Stichwort: ASPIRE-Studie – ausgewertet? Das wäre für uns von Interesse. Aber ich glaube, Herr Hermanns möchte auch etwas dazu sagen – von seiner Körpersprache her.

Moderator Jürgen Windeler: Dann darf Herr Hermanns das natürlich, bitte schön.

Norbert Hermanns: Wie Herr Heinemann bereits gesagt hat, teilen wir ein bisschen die kritische Einstellung, die Sie der Ly-Studie gegenüber haben. Wenn wir das richtig verstanden haben, ist der zentrale Kritikpunkt, dass Sie bei der Auswertung nicht die Ausgangswertkorrektur mitgehen, die offensichtlich die JAMA-Editoren und die Reviewer jetzt zugelassen haben. Vielleicht könnten Sie sich dazu noch einmal äußern. Denn es ist schon so, dass, wenn man sich die absoluten Wahrscheinlichkeiten anschaut, die CGM-Gruppe mehr Hypoglykämien hat als die Gruppe ohne CGM. Auf der anderen Seite: Wenn man die Ausgangswerte mit hineinrechnet, dreht sich das um. Das ist ein bisschen eigenartig, aber man muss es auch nicht nicht berücksichtigen.

Anke Schulz: Genauso, wie Sie das gesagt haben, sehen wir das erst einmal in der Merkwürdigkeit der Herumdrehung auch. Das haben wir auch so in den Bericht hineingeschrieben. Wir halten aber diese 180-Grad-Herumdrehung für sehr unzuverlässig und sehr merkwürdig gerade in der Konstellation mit einer randomisierten Studie. Dazu kommt aber auch noch, dass für uns erst einmal der Endpunkt „Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie“ der wichtigere ist, bei dem auch eine Nichtsignifikanz herausgekommen ist. In dieser Zusammenfassung haben wir uns dazu entschieden, da nichts abzuleiten.

Ulrike Paschen: Es kommt in diesem Zusammenhang immer auch darauf an, wie sicher wir uns des Ergebnisses sind. Wir sind uns in diesem Fall eben nicht sicher. Das ist der Punkt. Natürlich stellen wir fest, dass es mit der adjustierten Auswertung ein hochsignifikantes Ergebnis gegeben hat. Aber ob das dann wirklich bedeutet, dass die Patienten davon profitieren, ist für uns fraglich.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hermanns.

Norbert Hermanns: Es mag sicher sein, dass das nicht zu 100 % klar ist, aber es ist sicher nicht zwingend, dass man jetzt nur den Anteil der Patienten, die gebessert sind, auswertet. Denn jede schwere Unterzuckerung, die weniger auftritt, ist ein wichtiger klinischer Hinweis, dass es eine Verbesserung gegeben hat – auch von der Kostenseite: jedes Mal, wenn ein Notarzt weniger ausrücken muss, auch wenn möglicherweise weniger Patienten prozentual rezidivfrei waren. Aber sie haben sich vielleicht in der absoluten Frequenz der schweren Unterzuckerungen reduziert. Also so ganz muss man Ihre Einschätzung nicht teilen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Heinemann.

Lutz Heinemann: Wir haben hier den Fall, dass das Einschlossene – Sie müssen irgendwo einen Zeitpunkt machen – für Studien Mitte 2013 lag. Ich hatte gerade schon auf die ASPIRE-Studie bzw. auf Studien, die jetzt laufen, hingewiesen - quasi mit der nächsten Stufe von Low Glucose Suspend und Predictive Low Glucose Suspend.

Ich greife quasi schon auf den nächsten Tagesordnungspunkt über. Da ist eben sehr viel in der Entwicklung. Da wird noch einiges kommen, auch in Richtung Artificial Pancreas usw. Ihre Rückfrage finde ich sehr gut, um das klar zu sagen. Ich möchte diese Dimension und diesen sehr schwierig für Sie zu handhabenden Aspekt einer sich verändernden Situation – das ist wirklich auch für mich und für uns ein Problem – darstellen. Deshalb wäre es mir wichtig, dass man sagt: An dieser Studie haben wir die Kritik; das kann ich nachvollziehen. – Mit einer generellen Aussage zu diesem Ansatz hätte ich persönlich aber eine Schwierigkeit.

Ulrike Paschen: Es gibt keine generelle Aussage dazu, dass wir das prinzipiell ablehnen, die Inzidenzraten zu vergleichen. Es müssen allerdings bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Es ist unklar, ob die Voraussetzungen hier erfüllt sind. Man muss das immer im Einzelfall beurteilen. Uns liegen die Rohdaten nicht vor – trotz Studienbericht. Wir haben immer noch Auswertungen vorliegen und keine Rohdaten. Daran kann man das schlecht überprüfen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Ziegler.

Ralph Ziegler: Wir hatten auch noch einmal gefragt, ob es einen Vorteil für Patienten gibt. Wenn man die klinischen Aspekte sieht, kann man das als Kliniker ganz eindeutig nur bestätigen, auch wenn man das in dieser Studie vielleicht nicht nachvollziehen kann. Wenn Sie fragen: Hat das einen echten Erfolg und einen Sinn für die Patienten, kann man das aus klinischer Sicht sicherlich ganz eindeutig nur bestätigen: nicht nur im Hinblick auf Kostenverminderung beim Notfalleinsatz, sondern auch auf ganz andere Dinge wie Ängste und Sorgen, die sowohl die Patienten als auch die Betreuer – sprich: Eltern usw. – haben. Ihre Frage, ob das einen Nutzen für die Patienten habe, können wir aus klinischer Sicht eindeutig bestätigen: ja.

Ulrike Paschen: Ich glaube, dass sich das Ihnen so darstellt. Das Problem ist nur: In der Studie wurde das nicht gezeigt. Die Frage ist: Woran liegt das?

Ralph Ziegler: Da ist auch die Frage, welche Studien Sie einschließen. Es gibt inzwischen weitere Studien, die gezeigt haben: Wenn die Häufigkeit der Hypoglykämien oder der schweren Hypoglykämien auf 0 gesenkt wird, ist das ein Zeichen dafür.

Ulrike Paschen: Das war selbst in dieser Studie zumindest für die schwerwiegenden Hypoglykämien der Fall. Jedoch reden wir dann wieder über die Anzahl der Hypoglykämien, nicht über die Anzahl der Patienten. Das ist das Vornehmliche.

Es ist aber so – Sie alle wissen das –: Hypoglykämien treten nicht nur einmal auf, sondern mehrfach. Wie man das dann angemessen berücksichtigt, ist die Frage. Wie gesagt: Die Rohdaten liegen uns nicht vor. Wir können nicht beurteilen, wie die Verteilung ausgesehen hat.

Es ist so: In der Studie gab es 2 Ausreißer. Im Studienbericht konnte ich sehen, dass ein Patient von diesen beiden allein 65 Hypoglykämien hatte. Wenn man sieht – rein fiktiv, weil ich nicht die aktuellen Daten im Kopf habe –, dass es in der einen Gruppe 100 gab und in der anderen Gruppe, könnte es sein, dass alle 100 Hypoglykämien von einem einzigen Patienten erlitten wurden. Man weiß es nicht. Es könnte auch anders sein. Es könnte auch sein, dass der Durchschnittswert 5 war - bei einer angenommenen Anzahl der Patienten von 20. Das ist das Problem, das wir haben.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht sollten wir – ich habe eine Wortmeldung gesehen – sortieren: Wir sollten entweder über die Studie oder über etwas anderes reden. Wenn wir über die Studie reden, reden wir nicht darüber, ob andere Studien das gezeigt haben. Wir reden, wenn wir über die Patientenrelevanz eines konkreten Endpunktes bzw. einer Messung eines konkreten Endpunktes sprechen, nicht darüber, ob die Studie ein Ergebnis gehabt hat, sondern über die Relevanz des Endpunktes als solchem.

Ich möchte nur gern diese Punkte sortieren. Ich habe ein bisschen den Eindruck: Die Studie ist ein bisschen – so will ich mal sagen – abgehakt. Es ist so, wie wir es dargestellt haben. Dazu scheint es relativ wenige Gegenmeinungen zu geben. Jetzt gibt es weitere Studien; darauf kommen wir gleich zu sprechen. Man kann sicherlich über die Messung dieses Endpunktes auch noch diskutieren, wobei Frau Paschen, glaube ich, den entscheidenden Punkt beschrieben hat: Uns interessieren patientenbezogene und nicht eventbezogene Informationen – aus inhaltlichen, aber vor allen Dingen auch aus methodischen Gründen.

Jetzt habe ich die Wortmeldungen von Herrn Heinemann und von Ihnen gesehen.

Lutz Heinemann: Der Vorteil einer Studie wie der ASPIRE-Studie, die leider nach dem Stichdatum nachpubliziert worden ist, wäre, dass das mit Blick auf die Datendokumentation eine sicherere Studie für solche Auswertungen wäre. Das wäre eine Anregung, sich so etwas anzuschauen, um damit bessere Dinge machen zu können als bei der eher akademisch angesiedelten Ly-Studie.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, wir nehmen das erst einmal als Anregung auf. – Da gab es noch eine zweite Wortmeldung, die sich inzwischen erledigt hat. Wortmeldungen zu diesem Thema sehe ich im Moment nicht mehr. Frau Paschen möchte auch nichts mehr dazu sagen. Dann möchte ich diesen Tagesordnungspunkt mit Blick auf Vergangenheit, Perspektive und Zukunft abschließen. Wir kommen damit zu Tagesordnungspunkt 2.

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Real-Time-CGM-Geräte

Ulrike Paschen: Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass die Weiterentwicklung der Real-Time-CGM-Geräte berücksichtigt werden müsse, zum Beispiel in Form einer Subgruppenanalyse, die die Ergebnisse alter Studien den Studien der letzten Jahre gegenüberstellt. Verstehen wir Sie richtig, dass wir eine Subgruppenanalyse nach Publikationsdatum durch-

führen sollen? Falls ja: Wo soll der Schnitt gemacht werden? Falls nein: Nach welchen anderen von Ihnen genannten Merkmalen sollen wir die Subgruppen einteilen?

Lutz Heinemann: Wir haben bei der letzten Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan mit Ihnen dieses Thema beleuchtet. Ich sage: Wir können das gleich handgreiflich dokumentieren. Wir glauben, dass sich die Technik in den letzten 10 bis 15 Jahren massiv weiter entwickelt hat. Ich möchte Frau von Sengbusch bitten, Ihnen die Sensoren – wir haben von 2 verschiedene Formen von Sensoren hier – zu zeigen, um Ihnen die Entwicklung beim Durchmesser und bei der Härte der Sensoren zu verdeutlichen. Fühlen Sie bitte.

(Frau von Sengbusch reicht zwei unterschiedliche Paare von Sensoren herum.)

Ich glaube, dass das nachvollziehbar macht, dass sich auf dieser Ebene, aber auch auf der Ebene der Messtechnik, also auf Ebene der Glukosemessqualität, Dinge geändert haben. Das ist der Grund, warum wir glauben, dass man zwischen älteren und neueren Studien unterscheiden muss. Vergleicht man unter Umständen Äpfel mit Birnen, nur weil „CGM“ darüber steht? Wir haben beim letzten Mal darüber diskutiert, ob es eine Möglichkeit wäre, zum Beispiel eine Analyse, wie Sie sie gemacht haben, durchzuführen, und dann eine Analyse über die letzten 4 oder 5 Jahre. Damit könnte man schauen, ob diese Weiterentwicklung einen signifikanten Fortschritt gebracht hat. Ich sehe natürlich, dass die Anzahl von Studien und deren Zeitverteilung begrenzt ist, um es vorsichtig zu formulieren.

Ich kann Sie ganz klar abholen und auch meine Verwunderung darüber ein bisschen äußern, dass zum Beispiel eine Reihe von Herstellern mehr hätten bei der Dokumentation tun können. Wie sind denn wirklich die patientenorientierten Vorteile der älteren im Vergleich zu neueren Generation? Wenn ich ein Gerät neu auf den Markt bringe, sage ich: Das ist nicht nur bunter, kleiner oder sonst irgendwie anders, sondern es hat wirklich nachweisbare Vorteile. – Das ist etwas, was von den Herstellern bisher nicht gefordert war. Sie scheuen natürlich die Kosten. Ich denke aber: Es wäre aber in dem Sinne, in dem wir hier diskutieren, sehr relevant, so etwas zu dokumentieren, dass zum Beispiel – ich gehe gedanklich auf eine Studie wie die JDRF-Studie – natürlich für die Patienten – Sie sehen die Sensoren – und gerade für die Kinder die Sensoren störend oder unangenehm – wie auch immer Sie das nennen wollen – waren. Heute ist bei den deutlich besseren Sensoren – mit Blick auf Tragekomfort und Messtechnik – die Wahrscheinlichkeit, dass man so etwas nutzt und dadurch einen Vorteil hat, sehr viel größer.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerland. – Wir nehmen zu Protokoll, dass die Sensoren hier herungereicht werden und wir uns vom Fortschritt bei den Sensoren überzeugt haben. – Jetzt kommt Stefan Sauerland an die Reihe.

Stefan Sauerland: Ich kann bestätigen, dass, wenn ich die beiden Sensoren anfasse, durchaus einen Unterschied verspüre. – Sie haben gesagt, die Studien der letzten fünf Jahre seien die relevanten in Abgrenzung zu den älteren Studien. Wir haben primär auf die Sensoren Bezug

genommen, also auf den Tragekomfort der Sensoren. Aber gleichzeitig gibt es auch Entwicklungen in anderen Bereichen, etwa bei der Messgenauigkeit oder ähnlichen Punkten. Uns interessiert, ob das hier Konsens ist, dass 5 Jahre einen geeigneten Grenzwert darstellen, um alte Studien mit alten Geräten von neuen Studien mit neuen Geräten zu unterscheiden.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Siegmund, bitte schön.

Thorsten Siegmund: Ich möchte noch 2 Aspekte erwähnen. Bei 5 Jahren, vielleicht auch bei 4 Jahren – jedenfalls in dieser Richtung – würde ich den Cutoff sehen. Aber es ist nicht die Technik, die hier Unterschiede zwischen alten und neuen Studien macht; es ist auch das Verständnis der Diabetologen, die Fähigkeit, die Technik, die Anwendung und die Nutzung des Sensors an den Patienten weiterzugeben, ein ganz entscheidender Punkt. Bei den ersten Studien hat niemand wirklich Erfahrung gehabt. Niemand hat gewusst, wie wir mit Onlinedaten tatsächlich umgehen sollen. Wie vermittele ich meinen Patienten, wie ich mit einem Trend umgehe? Das sind Dinge, die man in den ersten wenigen Jahren der Verfügbarkeit dieser neuen Technik noch nicht wissen konnte. Das heißt: Das Know-how der Diabetologie ist heute ganz anders. Deswegen hätte ich gesagt, dass ich abgesehen von den technischen Innovationen, auch wenn man die Schulung und das Vermitteln von Wissen mit einbezieht, bei 3 bis 4 Jahren den Cutoff setzen würde. Innerhalb der Gemeinschaft der Diabetologen müsste man diskutieren, ob das 3, 4 oder 5 Jahre beträgt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Heinemann.

Lutz Heinemann: Eine kurze Anmerkung zu Herrn Sauerland, weil Sie eine konkrete Frage gestellt haben: Ein wesentlicher Fortschritt bei der aktuellen Generation ist die Zuverlässigkeit der Glukosemessung im Bereich von unter 80 mg/dl. Gerade in diesem Bereich, in dem wir Hypoglykämien haben, ist es wichtig, dass die modernen Sensoren deutlich besser sind als die Sensoren früherer Generationen. Auch Effekte wie das nächtliche Darauffliegen haben in der ersten Generation zu vielen Hypoglykämien geführt, die gar keine realen Hypoglykämien waren, sondern sie wurden durch solche Druckphänomene verursacht. Das ist bei den Geräten moderner Generationen deutlich reduziert – auch durch andere Algorithmen. Das sind, wie Herr Siegmund gerade gesagt hat, Weiterentwicklungen in der Technik und in den dahintergeschalteten Algorithmen plus Verständnis.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Ziegler.

Ralph Ziegler: Diese ganze Diskussion geht vor allen Dingen auch darum, zu hinterfragen, warum es so viele Therapieabbrüche gibt. Sie haben in Ihrem Bericht angegeben, dass viele Studien abgewertet oder gar nicht gewertet wurden, wenn es eine hohe Anzahl von Therapieabbrüchen gab. In dem Sinne ist es sowohl wichtig, die reine Kathetertechnik, als auch die Patienten, die das interpretieren ... Ob sie einen Sinn in dem Tragen sehen oder nicht.

Die Frage nach der Zeit zu beantworten, ist sehr schwierig. Da müsste man im Zweifel bei den Studienautoren nachfragen, welche Sensoren getragen wurden. Ob das mit einer reinen Jahresangabe zu erreichen ist, ist eher fraglich.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Paschen, vielleicht können Sie zu diesem Punkt noch etwas sagen.

Ulrike Paschen: Das möchte ich gern aufgreifen. Der Punkt ist, dass wir die Daten gar nicht haben. Die Frage ist auch: Nehmen wir das Publikationsdatum, oder nehmen wir den Zeitraum, in dem die Studie durchgeführt wurde? Ich denke: Zweiteres ist plausibler. Aber die Frage ist, ob womöglich mehrere Sensoren verwendet wurden. Wir wissen es nicht. Die Sensoren, die gerade herumgegeben wurden, zeigen: Wo „Sof-Sensor“ draufsteht, sind verschiedene Sachen gemeint. Dies ist die einzige Angabe, die wir haben. Zum Enlite-Sensor haben wir nur eine einzige Studie. Da erübrigt sich das leider aus diesem Grunde.

Dann haben wir auch noch Studien, in denen verschiedene Geräte verschiedener Hersteller eingesetzt wurden. Inwiefern sind diese miteinander vergleichbar? Wenn wir jetzt eine Studie des einen Herstellers haben, mit welcher Version eines Geräts eines anderen Herstellers ist das dann vergleichbar? Aufgrund welcher Basis: nach dem, was die Patienten sagen, aufgrund der Anwenderfreundlichkeit, aufgrund der Testgenauigkeit im hypoglykämischen Bereich? Das alles sind sehr plausible Ideen, aber man muss sich für eine Sache entscheiden. Denn sonst haben wir wieder das Problem des multiplen Testens. Darüber hinaus haben wir, wie gesagt, die Daten gar nicht. Man kann sie zwar alle erfragen, aber die Frage ist immer noch: Für welche dieser Varianten entscheidet man sich?

Dann haben wir noch Studien, in denen tatsächlich mehrere Systeme verwendet wurden. Darunter sind auch die hochrangig publizierte JDRF-Studie und eine weitere. Wie man die einsortiert, weiß man gar nicht. Das sind die Probleme, die es schwierig machen, eine solche Subgruppenanalyse durchzuführen.

Lutz Heinemann: Ich möchte erst einmal sagen, dass ich Ihr Dilemma gut nachvollziehen kann. Das Problem ist auch für uns klar, wenn man darauf schaut und verschiedene Studien aus unterschiedlichen Gesichtspunkten miteinander vergleichen will. Ich würde bei der JDRF-Studie den Punkt ein bisschen anders sehen. Ich sehe den großen Vorteil, dass das eine Klassenstudie ist. Es gibt bisher – das finde ich einen klaren Vorteil – keine Analyse der Ergebnisse nach verwendetem CGM-System, sondern da wurden alle 3 verschiedenen Systeme genutzt. Man hat geschaut: Was macht CGM per se? Es wurde nicht geschaut: Wurde es jetzt der Sensor der Firma, oder das Sensorsystem einer anderen Firma? Für mich ging es erst einmal darum: Weiter was bringt CGM insgesamt? Ich finde das Ergebnis – wir hatten über Tragekomfort, Subgruppen usw. geredet – ... Aber Sie haben natürlich das Problem, dass Sie, wenn Sie jetzt einen Sensor einer Firma in verschiedenen Studien miteinander vergleichen wollen, die Daten aus einer solchen JDRF-Studie nicht herausziehen können. Das kann ich nachvollziehen. Wir können das auch nicht.

Wir haben das Problem: Die Lebens- bzw. Generationszyklen dieser CGM-Systeme sind so kurz, dass klinische Studien, die wir bisher hinbekommen, immer sozusagen hintendran sind. Das ist eine Hase-und-Igel-Situation. Wir sind auf der einen Seite erfreut, dass es bessere und neuere Generationen gibt. Die Vorteile sind handgreiflich. Aber sie liegen auch in den Studien und in der klinischen Erfahrung vor. Aber wenn Sie das in den Studien dokumentieren wollen, ist das natürlich ein Problem. Sie fangen heute etwas an. Bis Sie die Studie publiziert haben, sind Sie 2 Jahre älter. Dann gibt es das Gerät gar nicht mehr auf dem Markt. Da besteht ein Dilemma.

Also noch einmal: Das kann ich verstehen, es widerspricht aber den Gesamtansatz meiner Meinung nach jedoch nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt habe ich Herrn Richter, Herrn Frisch, und dann kommen Sie dran.

Bernd Richter: Solche technologischen Fortschritte und die sich abspielenden sehr rasanten Veränderungen haben wir praktisch überall, ob wir PET/CT untersuchen oder die Untersuchung von Biologicals bei rheumatoider Arthritis in diesem Haus oder andere Projekte durchführen. Das ist ein generelles Problem. Man könnte fast böse sagen, dass, wenn Herr Heinemann eben dargestellt hat, dass in neuerer Zeit erst die Geräte zuverlässig unter 80 mg/dl die Hypoglykämien erfassen, alles davor mehr oder minder Spielzeug war.

Das Problem ist aber: Man muss erst einmal die Daten haben. Das hat Frau Paschen schon dargestellt. Wenn wir einen patientenrelevanten Parameter haben – das würde ich auch so sehen – wie Tragekomfort – den müsste man genauer definieren –, und er erfasst werden würde, wäre es gut. Dann würde sich das auch in den Ergebnissen widerspiegeln. Dabei sehe ich ehrlich gesagt kein Problem prinzipieller Art, das nach Zeitabschnitten zu untersuchen, weil der Bericht entweder in narrativer Art im Sinne einer Best-Evidence-Synthese die Daten wiedergibt oder in optimierter Art, wenn möglich mit einer Metaanalyse. Dort macht man es klassischerweise so, dass, wenn man es gut macht, man die Daten so anordnet, dass man sie nach Jahren sortiert. Wenn dann die Effektstärken schon rein visuell bei der Metaanalyse im Forest Plot differieren, sehe ich das natürlich sofort – oder auch mit einer einfachen Betrachtung in einer guten Tabelle. Das Problem ist bloß, dass wir häufig diese Daten nicht haben. Wenn wir sie hätten, könnten wir die Effektstärken sofort wunderbar abschätzen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Frisch.

Wolfgang Frisch: 2 Punkte: zunächst einmal möchte ich auf Ihre Frage, Herr Dr. Sauerland, eingehen, wann dort eine Linie gezogen werden kann, was die Jahre betrifft. Das kann, glaube ich, keine feste Linie sein. Denn immer in dem Augenblick, wenn ein neues Produkt zu einer zu evaluierenden Therapie auf den Markt kommt, kann es passieren, dass die alten Studien quasi nicht mehr für die Realität relevant wären. Dieser Punkt muss sicherlich zumindest bei den auf Medizintechnik basierenden Verfahren berücksichtigt werden.

Der zweite Punkt: Wenn solche Weiterentwicklungen auf dem Markt sind und von Ihnen als IQWiG identifiziert werden, wissenschaftlich aber nicht bewertet werden können, würden wir uns wünschen, dass das zumindest in Ihrem Bericht in Form einer Anmerkung für denjenigen Würdigung findet, dem der Bericht dann zugeht und der eine Entscheidung treffen muss. Er könnte gegebenenfalls abweichend von Ihren Vorgaben auch einmal nicht wissenschaftlich, sondern auf einer Grundlage entscheiden, die nicht notwendigerweise durch die Wissenschaft belegt ist.

Moderator Jürgen Windeler: Die Möglichkeitsform will ich jetzt nicht kommentieren. – Bitte schön.

Klaus Striegel: Ich möchte die Situation einmal aus Patientensicht darstellen. Ich bin seit rund 15 Jahren an Diabetes erkrankt und habe einige Diabetologen hinter mir. Daraus möchte ich den Schluss ziehen, Studien aus nicht allzu weiter Vergangenheit heranzuziehen. Die Qualität der Studien hängt immer davon ab, wen man fragt. Dabei habe ich schon einige schlechte Erfahrungen gemacht, wie sehr Leute aufgeschlossen sind und wie sehr nicht. Es hat bei mir bis zum Jahr 2011 gedauert, bis ich einen Diabetologen gefunden habe, der allerdings 500 km von meinem Wohnsitz entfernt wohnt und der solchen Dingen eher aufgeschlossen gegenübersteht.

Wir haben schon einige Sachen ausprobiert, auch medikamentös, die noch keine Zulassung hatten. Unterm Strich ist mir das sehr wohl bekommen. So bin ich auch zum CGM-Gerät gekommen. Wir haben das schon recht frühzeitig ausprobiert, und ich habe mir das auf eigene Kosten beschafft. Ich muss hinzufügen: Ich bin beruflich weltweit unterwegs und damit auch ernährungstechnisch allen möglichen Schwierigkeiten unterworfen, weil ich meine Essensqualität nicht immer auswählen kann. Wenn ich in Japan, den USA oder Mexiko bin, hänge ich von den landestypischen Ernährungsgepflogenheiten ab.

Ich hatte immer einen relativ schlecht eingestellten HbA1c-Wert, bin mit den Augen immer ziemlich unter Druck geraten und habe im Jahr 2011 etwa 800 Laserschüsse in jedes Auge bekommen, um das Ganze in den Griff zu bekommen. Ich habe dann im Juli 2012 mit dem Einsatz des CGM-Geräts begonnen. Bereits ein Vierteljahr später hatte ich einen recht guten HbA1c-Wert von 6,3 erreicht, den ich seither dauerhaft gehalten habe. Vorher lag er immer zwischen 8 und 9 – egal, was ich gemacht habe. Der wesentliche Vorteil war, dass man den Trend feststellen kann, dass man weiß, ob es nach oben oder nach unten geht, wo man liegt und dass man die Grenzwerte, die man selbst einstellen kann, dabei mit einem Signal erfährt, sodass man rechtzeitig reagieren kann. Das wird – ich muss dazu sagen, dass ich seit 2 Jahren im Rechtsstreit mit der Techniker Krankenkasse liege, weil ich wenigstens die Kosten für die Sensoren übernommen haben möchte – permanent verzögert. Ich habe jetzt Strafantrag gestellt; schauen wir mal, ob das hilft.

Ich finde die Art und Weise, wie man dieses Thema behandelt – man kann insbesondere Langzeitschäden verhindern –, nicht gerecht. Das wird auch in keiner Studie aufgezeigt. Es ist

schwierig, Prognosen zu machen, aber die Krankenkassen könnten damit herausrücken und sagen, wie viele Langzeitschäden derzeit in Behandlung sind. Daraus lässt sich schon ein Trend errechnen – nicht nur, wie viele Leute an Diabetes erkranken, sondern wie viele Leute Langzeitschäden nach einem gewissen Zeitraum haben. Diese kann das CGM-Gerät sehr gut verhindern.

Deshalb noch einmal mein Hinweis: Vergessen Sie die alten Studien. Die Leute sind nicht aufgeschlossen genug gewesen. Ich glaube, dass bei den Diabetologen etwa 10 % ... Ich lese sehr viel auf diesem Sektor, habe mir einen Google Alert eingerichtet und bekomme alle 3 bis 4 Tage Meldungen über neueste Entwicklungen. Es gibt jede Menge Dissertationen, die das Ganze auswerten und die wesentlich hilfreicher als uralte, 5 bis 6 Jahre alte Studien sind, die dem Krieg hinterherschließen und letztlich von Leuten gefüttert werden – nichts gegen die Studien und die Ersteller, sondern dagegen, woher die Informationen kommen –, die den Dingen a) nicht aufgeschlossen sind und b) derzeit hinterherhinken.

Moderator Jürgen Windeler: Wir scheinen uns alle relativ einig zu sein, dass es, je besser, je aktueller und je neuer die CGM-Technik ist, desto besser ist, und dass die Studien, je neuer sie sind, umso bessere Ergebnisse liefern.

Es gab noch die Frage nach der Grenze. Herr Frisch hat sie klar beantwortet: keine Grenze. Sie schwanken noch zwischen 3 und 5 Jahren. Wir würden am liebsten hingehen und uns die Geräte sowie die entsprechend zugeordneten Informationen anschauen. Das scheint so gut wie gar nicht möglich zu sein oder nur mit extremem Aufwand, den auch wir nicht treiben können. Also, was schlagen Sie vor?

Lutz Heinemann: 4 Jahre.

Moderator Jürgen Windeler: Ich nehme das nicht mit, haben Sie keine Sorge. Ich finde, das ist eine wichtige, wenn nicht sogar gewichtige Aussage. Wir werden allerdings nicht nur deswegen 4 Jahre bei uns machen. Wir werden allerdings auch nicht alles ausprobieren, um zu schauen: Wo ist sozusagen der größte Unterschied, und wo sieht es am besten aus? Insofern bräuchten wir eine sehr deutliche und dezidierte Orientierung. 4 Jahre wären für mich eine Orientierung; das wäre sozusagen der erste und vernünftige Versuch. Dann könnte man nach links und nach rechts schauen. Noch etwas vereinfacht ausgedrückt: Sie würden nicht 8, 6, 2, sondern 4 Jahre sagen?

Lutz Heinemann: Ich war mit meiner Aussage von 4 Jahren gerade etwas provokant. Aber wie Frau Paschen – meiner Meinung nach: völlig zu Recht – gesagt hat: Sie bekommen nicht heraus, wann die Studie durchgeführt worden ist, mit welcher Generation von welchem Sensor usw. Man kann das beliebig lang und detailliert machen – im Endeffekt werden Sie irgendein Maß nehmen und schauen müssen: Was passiert da? Sie haben völlig recht: Es kann sein, dass es bei 3 Jahren anders als bei 5 Jahren ist, aber so ist es leider – ich betone: leider –,

dass wir bei vielen Dingen – Herr Richter hatte das auch gesagt – nicht an die Daten herankommen und dass die Dinge nicht in einer Datenbank oder in einem Register vorliegen.

Klare Aussage auch von mir und von uns: Wir hätten dabei einige Dinge auch gern anders.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte schön.

Eberhard Biermann: Einige oder viele von Ihnen kennen vielleicht die Metaanalyse von Pickup. Er hatte verschiedene Baseline-HbA1c-Werte und verschiedene Tragedauern hergenommen und einen Verlauf dargestellt. Vielleicht kann man es auch so machen, dass man auch hierbei sagt: 5 Jahre, 4 Jahre, 3 Jahre, und man sieht dann einen typischen Verlauf.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde jetzt – gleich kommen Sie mit Ihrer Wortmeldung dran – im Moment noch als konsensualen Hinweis – so will ich das einmal nennen – 4 Jahre als Orientierung nehmen, was – damit das auch deutlich ist – bedeutet, dass unter Umständen, wenn wir uns für so etwas entscheiden sollten, alte Studien auch nicht mehr herangezogen werden, was – ich kenne die Datenlage nicht, was mir die Moderation immer relativ einfach macht – bedeuten würde, dass unter Umständen für irgendein Gerät, zu dem es nur alte Studien gibt, diese in letzter Konsequenz nicht berücksichtigt würden. – Jetzt hatten Sie sich gemeldet.

Tim Beyer: Ich habe 2 Anmerkungen. Zur Unterstützung von Herrn Frisch: Wir sehen eine Zeitbegrenzung als kritisch. Denn mit welchem Ziel wird sie verfolgt? Für die Endpunkte, für die wir Studien haben – für Morbidität, Mortalität gibt es leider keine, für hypoglykämiepatientenrelevante Endpunkte haben wir Studien –, sind wir für einige Patientengruppen auf Belegstatus. Wie viel Evidenzverbesserung und für welche Subgruppen erwarten wir uns durch die Trennung einer Zeitlinie bei den Geräten?

Auf Ihre Anmerkung, Herr Windeler, hin frage ich: Was macht man, wenn Studien herausfallen? Ich habe es immer so verstanden, dass das IQWiG beauftragt ist, eine Klasse oder eine Methode, nämlich die CGM-Methode zu bewerten. Wir würden dann eine Situation schaffen, in der wir nicht mehr bei der Methodenbewertung von CGM sind, sondern bei der Methodenbewertung von einzelnen Produkten.

Moderator Jürgen Windeler: Jein. Ich würde nur zu bedenken geben, dass es sein kann, dass ich eine Methode zwar immer noch „CGM“ heißt, aber sich grundsätzlich so geändert hat, dass man, weil sich die erste Generation so deutlich von der zweiten und dritten und vierten Generation unterscheiden kann, sagen könnte: Die Daten zur ersten Generation sind für eine Bewertung der heutigen dritten und vierten Generation nicht mehr relevant. – Ich sage nicht, dass das so ist. Dafür verstehe ich davon zu wenig. Aber das wäre eine durchaus tragfähige Argumentation, sich auf eher neuere Daten zu stützen. – Herr Hermanns.

Norbert Hermanns: Ich finde das Herausfallen ein bisschen hart. Wir reden über ein Problem, das der Medizintechnik inhärent ist, dass wir nämlich immer wieder Verbesserungen haben und dass wir, wenn wir sie alle in einen Topf werfen, Äpfel mit Birnen vergleichen.

Die Möglichkeit, die Publikationsdauer oder den Publikationszeitpunkt als Stratifizierungs- oder Modulatorvariable zu nehmen, sollte man ernsthaft prüfen, weil das vielleicht eine Möglichkeit wäre, sich diesem Moving Target, das man hat, anzunähern, ohne das Kind mit dem Bade auszuschütten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Richter.

Bernd Richter: Ich hatte eben schon gesagt: Ich bin eigentlich nicht der Meinung, dass man irgendeinen Cut machen sollte. Denn erst einmal stellt das eine Informationsreduktion dar, die nicht so gut ist. Zweitens: Wenn wir die Effekte haben und wenn wir sie abgebildet haben, sehen wir den Zeitverlauf. Man könnte sich überlegen, ob es Parameter patientenrelevanter Art gibt, die man, wenn vorhanden, aufnehmen könnte.

Ich wollte einen anderen Punkt erwähnen. Das ist eine persönliche Stellungnahme von meiner Position als externer Sachverständiger. Ich würde sowohl dem IQWiG als auch dem G-BA raten, in solchen Situation einer sich rasant entwickelnden Informationslage so etwas wie ein Current Awareness Program zu etablieren, sodass man die vorhandene Evidenz – wir wissen aus den verschiedenen Studienregistern, dass es einige Ongoing Trials gibt – mehr oder minder schnell in wissenschaftlicher Art und nach den Kriterien des Instituts zusammenfassen könnte, während man zwischen einem vermeintlichen Zeitpunkt und dann durch 1000 Peer-Review-Verfahren, Besprechungen, Publikationen und das ganze Gesums, was sehr lange dauert, vielleicht vorhandene Evidenz übersieht, die diverse Konklusionen in der einen oder anderen Hinsicht konterkarieren kann. Ich weiß: Das ist eine ganz grundsätzliche Art und Weise. Nebenbei könnte man das auch extern verlagern, an uns zum Beispiel.

(Heiterkeit)

So könnte man die vorhandene Evidenz schneller und nach wie vor transparent bearbeiten. Dadurch könnte man sich der Situation der veränderten Wissenschaft besser anpassen.

Moderator Jürgen Windeler: Wir nehmen natürlich alle Angebote in dieser Angelegenheit gern entgegen.

Der Punkt ist natürlich der, dass wir bei anderen Verfahren auch schon und absehbar auch bei sehr dynamischen Entwicklungen, wie es bei CGM der Fall sein könnte, im Laufe des weiteren Beratungsprozesses vom G-BA mit einer Aktualisierungsbewertung und Aktualisierungsrecherche absehbar beauftragt werden könnten, es sei denn, der G-BA ist in seiner Beschlussfassung so schnell, dass eine Aktualisierung nicht nötig ist. Aber es gibt eine Reihe von Beispielen dafür, dass die Beratungen im G-BA doch etwas langwieriger sind und dass sich dann unter Umständen der Kenntnisstand, den wir heute aufbereitet haben, überholt hat, was bei so

einem Verfahren vielleicht besonders naheliegend ist. Insofern würde ich jetzt ein bisschen zusichern können, dass sich der G-BA absehbar auf einer relativ aktuellen Datenlage bewegen wird, wenn er seine Richtlinien-Entscheidung trifft. Wir werden auch unseren Teil dazu beitragen, dass diese Datenlage dann aktuell bewertet worden ist.

Frau Paschen, wir werden überlegen, was wir damit machen. Wir haben eine Vierjahresgrenze genannt bekommen. Es gibt einen Grund und ein Argument dafür. Es gibt ein Argument dafür, dass man natürlich durch eine Einbeziehung von älteren, vielleicht schlechteren Geräten – Sie haben, glaube ich, „Spielzeug“ gesagt – die neueren Geräte möglicherweise schlechter aussehen lassen könnte. Das wäre ein Grund dafür, sich eher auf aktuelle Geräte oder einen aktuellen Bereich zu konzentrieren. Die relative Vollständigkeit der Studienlage und der Evidenz sind ein Argument dagegen; das ist ganz klar. Wir werden noch einmal überlegen, was wir damit machen können. Wir werden uns aber die Unterschiede von vor 4 Jahren und nach 4 Jahren anschauen, um zu prüfen, ob wir schlauer werden. – Jetzt kommt Herr Biermann dran, danach sind Sie an der Reihe.

Eberhard Biermann: Ganz kurz: Man muss sich darüber im Klaren sein, wenn man die Vierjahresgrenze setzt, dass die wichtige Klassen-Studie, die wirklich groß und gut war, die JDRF-Studie, herausfallen würde.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte schön.

Rudolf Messer: Welchen Einfluss hätte es, wenn man sagt, man ziehe eine Grenze oder man bewerte jüngere Generationen, auf den Zeitplan? Würde das wieder zu einer Verzögerung führen, oder kann man sagen, dass der Zeitplan eingehalten wird?

Ich möchte auch anmerken, dass es von der vorletzten Generation auf die letzte Generation geschafft wurde, dass die Sensoren, also die Dexcom-Sensoren, sehr stabil sind. Nahezu alle erreichen die Laufzeit von 7 Tagen, was sehr relevant in den Studien ist, die gezeigt haben: Je länger die Tragedauer, desto besser ist der Outcome. Vielleicht kann man sich einen Faktor überlegen, mit dem man das einrechnen könnte. Das wäre eine Idee.

Moderator Jürgen Windeler: Wir sind bemüht und werden das auch absehbar schaffen, den Zeitplan einzuhalten und nicht wieder zu verzögern. Ich sehe bisher auch keine Verzögerung, speziell bei CGM nicht.

Klaus Striegel: Ich will noch eine Anmerkung zu den Studien machen: am 12. August hat Frau Annette Reuter ein Buch mit dem Titel „Ärztliche Verordnungspraktiken“ veröffentlicht. Darin geht es hauptsächlich um Diabetes. Das ist im Springer Verlag herausgekommen. Sie ist wissenschaftliche Mitarbeiterin beim G-BA. Ich weiß nicht, ob jemand das Buch kennt. Sie bezieht ihre Erkenntnisse aus den Jahren ab 1994. Sie schießt lang dem gesamten Krieg hinterher. Das ist die neueste Stellungnahme des G-BA zu diesem Thema. Das zeigt eigentlich, wie wertlos so etwas ist. Ich empfehle jedem, einmal nachzulesen, was die Dame da von sich gibt.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. - Frau Westermann, Sie hatten sich noch gemeldet.

Sabine Westermann: Ich hatte nur eine kurze Anmerkung. Ich sehe generell das Problem im G-BA-Auftrag, dass wir das Problem haben, dass der technische Fortschritt nicht richtig berücksichtigt werden kann bzw. eigentlich kontinuierlich alle 2 bis 3 Jahre eine Nutzenbewertung durchgeführt werden muss.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Punkt? – Dann möchte ich das jetzt abschließen. Wir haben gewisse Hinweise bzw. Wegweisungen bekommen, wie wir mit diesem Umstand umgehen können.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Auswertung des HbA1c-Werts

Ulrike Paschen: Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass statt des gewählten HbA1c-Trennwerts von 7 % der HbA1c-Trennwert von 7,5 % sinnvoller wäre, da dieser dem Therapieziel der deutschen Leitlinien sowohl für Kinder als auch für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ I entspreche. Weiterhin fragten mehrere Stellungnehmende, weswegen neben der Responderanalyse nur die HbA1c-Mittelwertdifferenzen berichtet wurden, aber keine HbA1c-Absenkung insgesamt.

Zum Ersten: Was spricht gegen den Trennwert von 7,0 %, abgesehen davon, dass er niedriger als das in den Leitlinien angegebene Therapieziel ist?

Zum Zweiten: Was genau meinen Sie mit HbA1c-Absenkung insgesamt?

Ralph Ziegler: Die Frage des Trennwertes ist, denke ich, schon etwas Relevantes. Wenn wir die Kinderstudien betrachten und berücksichtigen, dass die Empfehlungen z. B. der ADA, auf die sie sich beziehen, sogar noch viel höher sind: für kleine Kinder 8,5 %, für noch kleinere Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren 8,0 % und für Jugendliche im Alter von 13 bis 19 Jahren 7,5 %. Wenn man sich auf publizierte Daten bezieht, haben wir die Frage, warum Sie 7,0 % gewählt haben, wenn alle publizierten Daten einen anderen Trennwert nehmen. Die Frage an Sie lautet, was Sie bewogen hat, diesen Wert zu nehmen.

Ulrike Paschen: Das ist ganz einfach: Das ist der Wert, der in den meisten Studien berichtet wurde. Für diesen Wert gab es die Responderanalysen. Zum Teil haben wir sie auch von anderen Studien nachgefragt – genau zu dem gleichen Trennwert natürlich –, um ein einheitliches Bild zu bekommen. Bei einer einzigen Studie mussten wir einen anderen Trennwert nehmen, weil dabei die Autorenanfrage leider erfolglos war.

Ralph Ziegler: Noch eine Nachfrage: Man hätte auch nach den Werten von 7,5 % fragen können, weil das die publizierten Werte sind.

Ulrike Paschen: Das ist prinzipiell richtig. Das hätte etwas länger gedauert und erschien uns nicht plausibel, weil wir schon mehrere Daten zum anderen Trennwert hatten. Ein HbA1c-Wert von 7,0 % ist auch nicht schlecht. Ich denke, es ist allgemeiner Konsens, dass die Pati-

enten damit eine gute Blutzuckereinstellung haben. Insofern erschien es uns nicht sinnvoll, allein wegen der Empfehlung von 7,5 %, wo nicht dabei steht, 7,0 % sei schlecht, nach diesen Daten zu fragen. Das hätte einfach etwas länger gedauert.

Ralph Ziegler: Noch eine Nachfrage: Man könnte sich auch vorstellen, dass die Werte oder die Ergebnisse anders ausgesehen hätten, dass – bezogen auf die Kinder – mehr Kinder einen Trennwert von 7,5 % erreicht hätten, im Gegensatz zu denjenigen, die kein CGM gemacht hätten, die Daten anders gewesen wären als bei einem Trennwert von 7,0 %. Wir wissen aus der klinischen Erfahrung, dass es für viele Kinder und auch für Jugendliche extrem schwierig ist, einen HbA1c-Wert von 7,0 zu erreichen – vor allem unter Vermeidung von Hypoglykämien. Aus solchen Gründen sind auch die Trennwerte von 7,5 % als angestrebter Wert der Stoffwechseleinstellung für Kinder und Jugendliche angesetzt worden. Insofern lautet unsere Frage, inwieweit man das nicht berücksichtigt und ob das nicht einen Einfluss auf das Ergebnis hätte.

Moderator Jürgen Windeler: Lassen Sie uns noch ein paar Fragen sammeln. – Herr Heinemann.

Lutz Heinemann: Wir hatten die Frage nach der HbA1c-Absenkung gestellt. Eine Verbesserung des HbA1c-Wertes von 0,5 Prozentpunkten ist ein wichtiger Wert. Aber die Frage ist, welchen Ausgangswert Sie haben. Wenn Sie einen Ausgangswert von 9 haben, bedeutet eine Verbesserung um 0,5 Prozentpunkte etwas anderes als bei einem HbA1c-Wert von 7. Es gibt auch gute Grafiken dazu, zum Beispiel aus dem Hause Medtronic. Daran kann man sehr gut erkennen, was eine solche Verbesserung wirklich bedeutet. Da war die Frage, in einem Bericht deutlich zu machen, worüber wir reden. Die Frage ist auch: Wo sind wir? Wenn man nur die 0,5-Prozent-Verbesserung sieht, ist das für mich etwas von der Kliniksituation und von der Studiensituation Losgelöstes.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Paschen, Sie hatten sich gemeldet.

Ulrike Paschen: Herr Heinemann, um ehrlich zu sein: Ich verstehe das nicht ganz. Worauf beziehen Sie sich mit den 0,5 Prozentpunkten? Auf den Effekt, also auf den Unterschied zwischen den Gruppen? Sie sagten, das sei etwas von der Studie Losgelöstes. Was genau hätten Sie gern? Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe.

Lutz Heinemann: Dann versuche ich, mich besser auszudrücken. - Frau Paschen, Sie können von uns gern eine Darstellung bekommen bzw. habe ich schon gesagt, woher sie kommt, nämlich von Herrn Thomas aus dem Hause Medtronic. Darin ist für die verschiedenen Studien dargestellt worden: Wie war in einer Studie zum Beispiel die Ausgangslage in den beiden Gruppen in der Studie und wie viel Absenkung wurde dabei erreicht – sowohl beim HbA1c-Wert als auch bei Hypoglykämien? Das, wie gesagt, gibt einem einen guten Eindruck davon, was durch CGM machbar ist, auch in verschiedenen Patientengruppen usw. usf. Auch dabei gibt es einen anderen Blickwinkel auf die Daten, die Sie haben. Das ist nur eine

Anregung zu einer weiteren Auswertung, durch die man noch besser die Verbesserung von 0,5 %, um bei der Zahl zu bleiben ... Wenn man sie bei einer Ausgangslage von 7,5 % erreicht, ist das ein deutlicherer Hinweis, als wenn man sie bei einer Ausgangslage von 9,0 % erreicht.

Ulrike Paschen: Dazu habe ich eine Frage. Wir sind an Effekten interessiert. Was Sie ansprechen, scheinen mir die Vorher-Nachher-Unterschiede zu sein. Sie sagen, wir sollten uns anschauen, wie sich der HbA1c-Wert über die gesamte Studienpopulation oder meinetwegen auch in jeder Gruppe im Studienverlauf verändert hat. Aber das hat mit einem Effekt nichts zu tun. Uns interessiert: Wie verhält es sich zwischen den Gruppen? Welche Intervention ist besser als die andere? Die Vorher-Nachher-Unterschiede geben uns darüber keinen Aufschluss.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt ist Herr Richter dran, dann Herr Heinemann.

Bernd Richter: Hier geht es um die Unterscheidung zwischen Common-Sense-Beurteilung und Statistik, die in der Medizin generell eine Rolle spielt. Wir können wunderschöne Grafiken haben, die sehr interessant sind, um den Verlauf zu sehen – möglichst noch individuell, nicht über gemittelte Werte, sondern über alle Patienten zusammen. Das würde wahrscheinlich eine mehr oder minder wirre Kurve ergeben, die, wenn ich die beiden – das ist, glaube ich, das Argument von Frau Paschen – miteinander kontrastieren will, mich dann letztlich doch bei der Statistik landen lassen. Dann muss ich Differenzeffekte beobachten. Ich kann natürlich interessante Dinge sehen, zum Beispiel eine generelle Richtung, also eine Art Muster bei allen Patienten, die mit CGM versorgt worden waren, im Gegensatz zu einem vielleicht mehr oder minder wirren Muster des nur mit einer Pumpe versorgten Patienten. Das Problem ist bloß: Wie interpretiere ich das am Schluss? Was für eine Aussage bekomme ich außer einer visuellen Beurteilung eines Kurvenverlaufs?

Lutz Heinemann: Bernd, wenn du in die JDRF-Studie hineingehst, gibt es eine sehr interessante Aufstellung, wo die Veränderung des HbA1c-Wertes bei den Patienten sortiert dargestellt worden ist. Da siehst du dann in beiden Gruppen, wie sie sich klar differenzieren. Was man dabei für meine Begriffe auch gut sieht, ist, dass es eben nicht einzelne Patienten sind, die sich wahnsinnig verbessern, sondern viele Patienten erreichen eine mehr oder weniger starke Verbesserung.

Natürlich sind das verschiedene Blickwinkel; da stimme ich dir völlig zu. Trotzdem sage ich noch einmal: Das war als Anregung gedacht, das hinzuzunehmen, dass Sie das in dieser Auswertung zu machen. So haben wir auch in der Stellungnahme nicht widersprochen, sondern haben gesagt: Vielleicht hilft das dem Betrachter zu sagen, vielleicht gebe es auch einen Benefit über den gesamten Bereich hinweg und nicht nur in einem schmalen Bereich.

Moderator Jürgen Windeler: Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Ich glaube, wir reden ein bisschen aus 2 verschiedenen Blickwinkeln. Das eine ist die Situation: Wo steht der Patient aktuell mit seinem HbA1c-Wert? Das interessiert uns eigentlich im Moment eher weniger. Uns interessiert im Moment viel mehr: Wo geht der Patient hin? Was für einen HbA1c-Wert erreicht er? Wir sind uns einig darüber, dass die reine Mittelwertdifferenz im Gruppenvergleich wenig aussagekräftig ist und dass man irgendwo einen Ankerpunkt braucht. Nach unserer Ansicht ist es wichtiger, zu schauen, wohin der Patient geht, als zu schauen, woher der Patient mit seinem HbA1c-Wert kommt. Da wüsste ich gerne einmal, welchen Informationsgewinn Sie aus diesen Startwerten ziehen wollen, wenn uns eigentlich die Zielwerte, die am Ende der Patient erreicht und die wir in den Responderanalysen nach meiner Einschätzung besser abbilden können, ... Wenn wir diese Analysen zusätzlich vorliegen hätten.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte schön.

Thorsten Siegmund: Wenn man sich die DCCT-Daten anschaut, sieht man, dass mit steigendem HbA1c-Wert die Folgeerkrankungen exponentiell zunehmen. Das ist unser klinischer Blick, der jedem Diabetologen sagt: Wenn ich eine HbA1c-Verbesserung von 9,5 auf 7,7 habe, profitiert der Patient erheblich – wahrscheinlich noch viel mehr als jemand, der nur von 7,5 auf 7,0 profitiert. Daher dieser zusätzliche Blickwinkel: Wo komme ich her? Wo gehe ich hin? Das Delta des HbA1c-Werts hat in unterschiedlichen HbA1c-Bereichen eine klinische Relevanz. Das ist die klinische Betrachtung und nicht die rein statistisch wissenschaftliche, wie Sie sie hier jetzt angewendet haben.

Moderator Jürgen Windeler: Ich weiß, ehrlich gesagt, nicht, ob uns diese Differenzierung zwischen Common Sense und Statistik so wahnsinnig viel weiterhilft. Ich glaube, dass das etwas ist, das die Methodiker und uns genauso interessieren könnte. Wenn es patientenrelevant für die Bewertung des Nutzens ist, können solche mittleren HbA1c-Abfälle, wie wir dazu sagen würden, aus klinischer und aus methodischer Sicht genauso sinnvoll sein. Wenn sie nicht patientenrelevant sind, sind sie aus beider Sicht nicht so sehr vernünftig. Ich glaube, dazwischen gibt es ziemlich wenig. Vielleicht tun wir ganz gut daran, die Gräben oder die kleinen Dellen nicht so sehr zu vertiefen. – Bitte schön.

Klaus Striegel: Ich möchte meine persönlichen Erlebnisse und Erfahrungen dazu sagen. Ich kam von 8 bis 9 auf jetzt 6,5 – seit 2 Jahren konstant – nur mittels der CGM-Messung, weil ich rechtzeitig reagieren kann und damit eine Blutzuckereinstellung bekomme, die mir weiterhilft. Seitdem war auch keine Augenbehandlung mehr bei mir notwendig.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. –Herr Hermanns.

Norbert Hermanns: Noch einige Worte zur Responderanalyse: Ich denke, man braucht beide Sichtweisen – sowohl die Mittelwertveränderungen, die das Gerät absolut bringt, als auch die Treatment-as-usual-, die CGM-Methode und eine Responderanalyse. Die Werte von 7,5 oder 7,0 sind deswegen nicht trivial, weil man möglicherweise, auch wenn man den Richtwert von

7,5 als Arzt für den Patienten im Kopf hat, keine Anstrengungen mehr unternimmt, wenn er 7,4 beträgt, ihn weiter abzusenken. Wenn Sie aber 7,0 als Cutoff als Response des Treatments reflektieren, würde dieser Patient keine Chance haben, irgendwie als Responder aufzuschlagen, weil er leitliniengerecht behandelt wird. Er wäre dann okay, und man würde ihn nicht weiter absenken. Deshalb ist diese Grenze von 7,0 oder 7,5 nicht trivial.

Ich erkenne an, dass es schwierig sein mag, aus den publizierten Daten die beliebigen Cutoffs, die man gerne hätte, herauszufinden.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe sie so verstanden, dass es nicht nur schwierig sein mag, sondern dass es nicht geht, ohne dass man sozusagen noch einmal nachfragt, was die angesprochenen Zeitverzögerungen möglicherweise mit sich bringen würden. Wir werden noch einmal überlegen, ob wir an dieser Stelle noch etwas tun können.

Die wesentliche Frage wäre, ob wiederum – Frau Paschen hat es schon beschrieben – die Therapieeffekte, also die Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem anderen Cutoff, erwartungsgemäß unterschiedlich sein würden. Dabei würde man sich dann sofort die Frage stellen: Ist der Wert von 7,5 wirklich der Weisheit letzter Schluss? Vielleicht sind die Effekte bei 8 noch größer. Man muss mit diesen Nachbewertungen ein bisschen aufpassen, dass wir – glücklich oder unglücklich, aber jedenfalls als Herausforderung – irgendwann gezwungen sind, Farbe zu bekennen, irgendetwas Konkretes festzulegen und eine Bewertung durchzuführen.

Meine Befürchtung ist, dass wir mit weitreichenden Differenzierungen, die berücksichtigen, ob es vielleicht noch etwas anders ist, schließlich nirgendwo landen. Wir werden also noch einmal schauen müssen, was da geht. Wir werden vielleicht die Leitlinienempfehlung ernst nehmen müssen. Das ist ein wichtiger Ankerpunkt. Aber wie gesagt: Wenn da der Aufwand unvertretbar hoch wird, werden wir es bei 7,0 belassen müssen.

Bernd Richter: Auf den Leitlinien-Ankerpunkt, würde ich mich, ehrlich gesagt, nicht verlassen. Die Erfahrung lehrt etwa bei einem bei Typ-2-Diabetes anzustrebenden HbA1c-Wert, dass die Fachgesellschaften weltweit mehr oder minder willkürlich ihre Thresholds geliefert haben und die vorhandene Evidenz das eben nicht abbilden konnte, sodass es zu kontraproduktiven Ergebnissen kam, was mehr oder minder die Diabetologie, jedenfalls ihren selbstkritischen Part, etwas erschüttert hat. Man müsste bei jedem Threshold, den man ansetzt, prüfen, wie gut die Evidenz für diesen Threshold überhaupt ist. Dass allein die ADA, die EASD oder wer auch immer auf der Welt so etwas festsetzt, heißt nicht, dass das die Gralshüter der Weisheit sind. Dann müsste man sich schon die Mühe machen, das aufgrund der vorhandenen Literatur abzuklären. Ob das dann zu wesentlich neuen Erkenntnissen führt, weiß ich nicht.

Ich finde allerdings ihren Einwand, Herr Ziegler, interessant. Speziell für Kinder in einem bestimmten Altersbereich, für Pubertäre usw. denkt man sich natürlich etwas dabei, dass man großzügiger Werte toleriert, einfach aufgrund der Erkenntnis, dass die Einstellung generell

wegen pubertärer Veränderungen zum Beispiel schwieriger ist. Dann muss man sich überlegen, wie lange man solche Werte eigentlich toleriert. Das ist auch ein schwieriger Punkt. Denn wenn Sie einen Wert von etwa 8,5 für 5 oder 6 Jahre akzeptieren würden, was niemand macht, hätten Sie wahrscheinlich negative Implikationen für Spätkomplikationen, Retinopathie oder so etwas.

Ich wollte nur darauf hindeuten: Die Schwellenwerte generell sind natürlich schwierig zu definieren.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Heinemann.

Lutz Heinemann: Vielleicht nur als kleine Ergänzung: ich finde diese Diskussion deshalb wichtig, weil sehr viele der berücksichtigten Studien Studien mit Kindern und einem sehr hohen Kinderanteil sind. Deshalb ist das keine Diskussion im luftleeren Raum, sondern sie hat hier konkrete Bedeutung.

(Zustimmung von Bernd Richter)

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Dann habe ich jetzt den Eindruck, dass es zu diesem Tagesordnungspunkt keine weiteren Wortmeldungen gibt. Dann kommen wir jetzt zu TOP 4 „Verschiedenes“.

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Was brennt Ihnen hierbei auf der Seele?

Wolfgang Frisch: Ich möchte noch einmal auf die automatische Abschaltung (LGS) eingehen und anregen, die ASPIRE-Studie in die Auswertung hineinzunehmen. Die Argumentation ist Folgende: Bei der automatischen Abschaltung handelt es sich nicht um ein eigenes theoretisches wissenschaftliches Konzept, sondern sie ist letztlich eine Sicherheitsfunktion, die auf der Erfahrung basiert.

Sie hatten in ihrem vorläufigen Bericht einen Hinweis, dass es sich um einen Beleg für die CGM-Messung handele. Denn wenn festgestellt wird, dass aufgrund der Tatsache, dass ein Patient im Trend sieht, wie sich seine Werte verändern, er dann reagieren kann und dass er, wenn ein Alarm auftritt, die Dosierung entsprechend verändert, ist es nachvollziehbar, dass, wenn er das, warum auch immer, nicht kann – ob das die gestörte Wahrnehmung oder nachts während des Schlafes ist –, die Abschaltung eine Sicherheitsfunktion ist. Die ASPIRE-Studie, die das Kriterium der Länge nicht erreicht hat und deswegen nicht mit eingeschlossen werden konnte, sollte aber deswegen mit eingeschlossen werden, weil es nicht darauf ankommt, wie lang eine Studie durchgeführt wird, sondern ob diese Funktion auch zuverlässig funktionieren kann.

Insofern wiederhole ich die Anregung von unserer Seite, sich diese Studie noch einmal anzuschauen und in die Bewertung mit aufzunehmen.

Moderator Jürgen Windeler: Möchte das jemand kommentieren? – Bitte.

Stefan Sauerland: Sie sagten am Ende, dass man mit dieser Studie vor allen Dingen beurteilen könne, ob eine Funktion funktioniere. Das ist mir eine sehr technische Betrachtungsweise. Die technische Betrachtungsweise mag für die CE-Kennzeichnung relevant sein, aber uns interessieren hier die klinischen Daten. Da ist es leider so, wie Sie zu Recht sagen: Die Studie ist mit Blick auf ihre Studiendauer zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können. Aber wir werden uns diese Studie natürlich genau anschauen; das kann ich Ihnen in diesem Fall zusichern.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hermanns.

Norbert Hermanns: Vielleicht noch eine weitere Anmerkung: Man sollte möglicherweise einmal schauen, wie sich die leichten symptomatischen Unterzuckerungen unter beiden Therapieformen verhalten.

Das hat 2 Gründe. Zum einen sind natürlich die leichten symptomatischen Hypoglykämien ein Punkt, der Lebensqualität negativ beeinflusst, weil er den Alltag irgendwie unterbricht: Man muss sich um den Zucker kümmern. Er kann sogar Alltagstätigkeiten wie Autofahren, selbst wenn nicht ein schwerer epileptischer Anfall resultiert, riskanter machen, weil da neuroglykopenische Effekte auftreten.

Zum anderen wissen wir auch, dass die schweren Unterzuckerungen nicht vom Himmel fallen, sondern sehr häufig durch leichte biochemische Unterzuckerungen, die länger dauern, mitverursacht werden, weil dadurch die Wahrnehmungsschwelle abgesenkt wird. Die CGM hat die Möglichkeit - zumindest objektiv, wenn man mal von den Messungenauigkeiten abieht -, den Blutzucker kontinuierlich und über eine ganze Zeit zu erfassen. Auch bei Kontrollgruppen wird zumindest eine Stichprobe erhoben, wie der Blutzuckerlauf ist. Daher die Anregung, ob man nicht auch zusätzlich die biochemischen Unterzuckerungen als Outcome aufnimmt – sowohl aus Patientensicht, weil das aversiv erlebt wird, als auch als Risikomarker für schwere Unterzuckerungen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Paschen.

Ulrike Paschen: Zunächst hatte ich verstanden, Sie meinten die leichten symptomatischen. Jetzt hatten Sie aber zum Schluss die leichten biochemischen gemeint.

Norbert Hermanns: Sie sind zwar nicht identisch, aber eigentlich kann man mit der CGM-Methode die biochemischen einfach objektiv messen. Das sind meistens auch die symptomatischen. Also: Die biochemischen meinte ich.

Ulrike Paschen: Okay. – Wir sind nicht nur an den schweren interessiert. Wir hätten die nicht schweren Hypoglykämien erfasst – allerdings nur dann, wenn wir gewusst hätten: Sie sind aufgefallen, das heißt, der Patient hat es tatsächlich gespürt, denn nur dann ist es patien-

tenrelevant – und wenn gleichzeitig eine bestätigende Blutzuckermessung vorliegt, damit wir dann auch wissen, dass es sich um eine Hypoglykämie und nicht um andere Symptome handelt. Wir wollen hier die Hypoglykämien erfassen. Solche sind in den Studien nicht berichtet worden – jedenfalls nicht in einer Form, in der wir sie hätten verwenden können. Das war in keiner der Studien der Fall.

Zu den biochemischen Hypoglykämien: Wahrscheinlich sprechen Sie auf die mit der CGM gemessenen an. In allen Studien – abgesehen davon, dass die Symptome dazu nicht berichtet worden sind – hat es diese Messungen zum Studienbeginn und vielleicht noch zur Studienmitte bzw. zum Studienende gegeben – aber nicht über den gesamten Studienverlauf. Das heißt, zusätzlich stellt sich noch die Frage: Wie repräsentativ sind denn diese Messungen für den gesamten Studienzeitraum?

Moderator Jürgen Windeler: Bitte schön.

Thorsten Siegmund: Ich möchte eine Anmerkung dazu machen. Was die symptomatischen Hypoglykämien angeht, sind wir völlig d'accord. Was man aber extrem unterschätzt, sind die inapparenten, die nicht wahrgenommen werden und die keinen direkten primären Effekt auf die Patienten haben, die aber das Glukoseprofil zum Teil erheblich in Schwankung versetzen können. Das ist ein wissenschaftliches Gebiet, das leider noch in den Kinderschuhen steckt, für das wir aber sicherlich in den nächsten wenigen Jahren ganz spannende neue Daten sehen werden. Gerade diese inapparenten, nicht wahrgenommenen Hypoglykämien sind ein großer Risikofaktor, der das gesamte Blutzuckersystem in sich instabil macht.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt eine Bemerkung da, dann kommt noch einmal Herr Hermanns, dann Stefan Sauerland dran.

Tim Beyer: Eine Nachfrage zu den Berichten: Bei Hypoglykämien ist für Sie erforderlich, dass der Patient sie bemerkt hat und eine Blutzuckermessung dokumentiert ist, um die wahrgenommene Hypoglykämiesymptomatik zu bestätigen?

Ulrike Paschen: Ja, das ist richtig.

Tim Beyer: Dann noch die Bitte der Konkretisierung: Sie haben eben über die Messungen im Studienverlauf gesprochen: zu Beginn, in der Mitte und am Ende. Was genau meinen Sie damit? Was soll da Ihrer Meinung nach kontinuierlicher gemessen werden?

Ulrike Paschen: Ich sage gar nicht, dass da etwas kontinuierlicher gemessen werden müsste. Aber wenn gesagt wird, dass die CGM-Messungen geeignet seien, um festzustellen, ob weniger Hypoglykämien auftreten, sage ich: Wenn das gewollt ist, müsste diese Messung über den gesamten Studienverlauf erfolgen. Denn ansonsten weiß man nur etwas über diese engen Zeiträume.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hermanns.

Norbert Hermanns: Zum einen gibt zum Beispiel es den Vorteil der CGM, dass die nächtlichen Unterzuckerungen, die vom Patienten per se häufig überschlafen werden, identifiziert werden können. Deswegen würde ich jetzt nicht so weit gehen, dass das immer nur vom Patienten bemerkt werden muss.

Zum anderen bin ich ein bisschen skeptisch zu sagen, dass man eine valide Aussage nur dann treffen kann, wenn man den gesamten Zeitraum abdeckt. Denn das sind vergleichbare Zeiträume, in denen im Prinzip das CGM und die Blutzuckermethode miteinander verglichen werden. Auch wenn ich einen Cholesterinsenker untersuche, habe ich keinen kontinuierlichen Cholesterinwert, sondern ich habe auch nur einmal im Quartal einen Cholesterinwert und kann damit eine Risikostratifizierung vornehmen.

Ulrike Paschen: Um noch einmal darauf zurückzukommen: Sie sind tatsächlich auch nicht automatisch symptomatisch gewesen. Es ist nicht berichtet worden, ob die Patienten Symptome verspürten. Das ist das Hauptkriterium. Das andere kommt lediglich noch dazu. Da könnte man womöglich tatsächlich so argumentieren, wie Sie es tun, obwohl ich dem nicht per se zustimmen würde. Mein Hauptproblem mit diesen Messungen liegt darin, dass unklar ist, ob Symptome vorgelegen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt habe ich Herrn Sauerland, Herrn Biermann und dann Herrn Siegmund auf der Liste.

Stefan Sauerland: Ich frage mich gerade, ob wir nicht hier schon wieder Dinge diskutieren, die wir bereits in der Erörterung zum Berichtsplan besprochen hatten, nämlich die Relevanz von asymptomatischen Schwankungen des Blutzuckerspiegels, die natürlich dann mit der CGM besser erfasst werden können, sowie den gesamten Komplex asymptomatischen Endpunkte, also reiner Blutzuckerspiegelveränderungen. Ich dachte, das Thema sei eigentlich erledigt. Denn etwas, was der Patient nicht spürt, hat für ihn keine Relevanz. Da müsste es schon sehr gute Daten geben, die zeigen, dass Entgleisungen des Blutzuckerspiegels tatsächlich zu Symptomen oder im langfristigen Verlauf zu Folgeschäden führen. Mit Blick auf diese Daten wird es sehr schwierig, das sicher zu beweisen, gerade wenn Sie von Blutzuckerinstabilitäten oder -schwankungen sprechen.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt Herr Biermann.

Eberhard Biermann: Ich habe mich als Kliniker gefragt, was ihre Untersuchung dazu aussagt und wie es die konventionelle Therapie abbildet, die ich jahrzehntelang als Kliniker gemacht habe. Ich habe nämlich die Stoffwechsel bei Typ-1-Diabetikern optimiert. Da bin ich zu dem Ergebnis gekommen, dass die Studien, die Sie eingeschlossen haben, das sehr wohl abbilden – bis auf eine einzige Studie. Ich rede jetzt vom Vergleichskollektiv der Kontrollgruppe. Das war eine einzige Studie aus Frankreich, nämlich diejenige von Riveline, bei der diese Usual Care, die man eigentlich in der Vergleichsgruppe herausarbeiten soll ...

Das ist eine relativ große und gute Studie. Sie ist sogar doppelt so lang wie alle anderen. Man hat also ausreichend Zeit, etwas zu machen. In dieser Studie gehen die Patienten mit einem Baseline-HbA1c von 8,8 in dieses Jahr Usual Care und kommen mit einem Wert von 8,8 heraus. Da habe ich mir als Kliniker gesagt: Das darf doch nicht sein. – Dann habe ich ein paar Kollegen angerufen, die auch gesagt haben: So etwas geht eigentlich nicht; dafür muss es irgendeine Erklärung geben. - Ich habe nach Gründen gesucht – vielleicht haben sie andere Leitlinien, vielleicht haben sie nicht das Material etwa wie in der Dritten Welt, also keine Teststreifen oder kein Insulin, oder vielleicht handelt es sich um eine therapieresistente Subgruppe. Das wäre eine sehr interessante Gruppe für die Anwendung von CGM. Aber wenn es eine solche Subgruppe wäre, müsste man das in den Methoden oder in der Diskussion zumindest herausarbeiten. Ich habe kein Argument gefunden, dass sozusagen diese Kontrollgruppe mit Usual Care, also mit üblicher Behandlung, so hoch bleibt und sich überhaupt nicht in Richtung Absenkung bewegt. Vielleicht haben Sie sich darüber Gedanken gemacht, was der Grund dafür sein könnte, oder eine Autorenanfrage nach Frankreich gestartet.

Ich möchte jetzt nicht den Eindruck erwecken, dass ich Sie auffordern will, diese Studie herauszunehmen, sondern ich möchte vielmehr anregen, dass Sie darüber nachdenken, welche Einschlusskriterien man bei diesen Kontrollgruppen benutzen sollte.

(Wortmeldung Ulrike Paschen)

Moderator Jürgen Windeler: Frau Paschen, vielleicht machen wir es so, dass Sie einen kurzen Moment nachdenken, was Sie zu dieser Studie sagen. Jetzt hören wir erst einmal Herrn Siegmund.

Thorsten Siegmund: Ich möchte doch noch einmal bei den Hypoglykämien einhaken. Auf der einen Seite ist es verständlich, wenn Sie sagen, Sie zählen sie bzw. Sie schauen sich die Hypoglykämien an, die den Patienten betreffen, die er spürt und die ihn stören. Aber aus diabetologischer Sicht sind diese Hypoglykämien erst einmal noch weniger gefährlich als die, die eben nicht gespürt werden.

Gerade für die Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ist CGM geradezu prädestiniert, die Hypoglykämien, die nicht wahrgenommen werden, zu erfassen. Jeder Diabetologe wird Ihnen sagen, er habe vor den Hypoglykämien, die nicht wahrgenommen werden, einen viel größeren Respekt, weil dahinter ein viel größeres Gefahrenpotenzial steckt. Da mag es „harmlose“ geben; das ist richtig. Aber die nicht wahrgenommene Hypoglykämie ist aus Sicht des Diabetologen vielfach gefährlicher als eine, die wahrgenommen wird und die zwar das Befinden stört, aber gegen die man aktiv vorgehen kann. Das wollte ich nur noch einmal dazu bemerken.

Moderator Jürgen Windeler: Das Institut wird in diesem Jahr 10 Jahre alt, wie Sie alle wissen. Ich glaube, dass das Thema der Hypoglykämien sowie ihrer Symptome und Nichtsymp-

tome in der Diskussion etwa auch 10 Jahre alt ist. Insofern befinden wir uns auf einem guten Wege bzw. in gutem und bekanntem Fahrwasser. - Herr Hermanns.

Norbert Hermanns: Dann noch ein Beitrag zu Traditionspflege.

(Heiterkeit)

Ich glaube, dass es schon eine ganz gute Evidenz aus physiologischen Studien gibt, dass häufige Unterzuckerungen die Schwelle für die endokrine Gegenregulation absenken. Wenn man eine Hypoglykämievermeidung klinisch induziert, erholen sich diese Schwellen wieder. Das sind zwar keine großen populationsbezogenen Studien, auf denen diese Evidenzen fußen, aber es sind kleine Kollektive, die mit einer hochpräzisen Methodik, Stepwise Clamp, untersucht worden sind. Deshalb würde ich sie nicht – ähnlich wie Herr Siegmund das gesagt hat – als völlig irrelevant hintanstellen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Frau von Sengbusch.

Simone von Sengbusch: Ich wollte noch einmal zum Ausdruck bringen, dass wir sehr ob der Detailanalyse der Studien beeindruckt waren, die in dieser Auswertung eingeschlossen worden sind. Wir haben uns natürlich als Kinderdiabetologen genau angeschaut, wie die Ergebnisse darin gewesen sind.

Der Grund, weshalb ich heute diese Sensoren mitgebracht habe, liegt tatsächlich darin, dass immer mal wieder erwähnt worden ist – das wussten wir auch vorher schon –, dass Kinder in den älteren Studien – ich kann kein Jahr oder keinen Zeitraum festmachen oder eine Einzelstudie nennen, in denen wir erahnen können, dass es das längere Modell war –, Schwierigkeiten hatten, einen spürbaren langen Fremdkörper tagelang in ihrem Körper zu tragen. Kinder, deren Gehirn sich entwickelt, sind ebenfalls eine Gruppe, die prädestiniert ist, ein CGM-System zu tragen und davon zu profitieren.

Wir haben Studien genannt, von denen ich verstehe, dass Sie sie nicht in die Analyse einschließen können, weil sie Kriterien nicht erfüllen. Wir haben sie trotz allem genannt, weil es hierbei auch um den klinischen Versorgungsalltag von Kindern und Jugendlichen geht. Viele Kinder sind heute unter 5 Jahre alt, wenn sie Typ-1-Diabetes bekommen. Die Gehirnentwicklung ist dann nicht abgeschlossen. Wir haben Studien genannt, die zeigen, dass sowohl die anatomische Entwicklung des Gehirns als auch seine Funktion offensichtlich durch Schwankungen beeinflusst werden. Das sind doch nicht genug Studien, das sind nicht Studien, die die Kriterien erfüllen. Trotz allem weisen immer mehr Studien darauf hin.

Diesen Punkt wollte ich anbringen. Ich weiß zwar, dass Sie dadurch in der Analyse nichts verändern können, aber wir finden diesen Punkt wichtig, weil es 3 besonders vulnerable Patientengruppen gibt. Kinder und Jugendliche unter 18 zählen sicherlich dazu.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Ziegler.

Ralph Ziegler: Direkt dazu: Das Merken einer Hypoglykämie ist gerade bei Kindern oftmals nicht der Fall. Sie merken Hypoglykämien oftmals nicht. Viele berichten, dass die Kinder mit einem Wert von 23 ganz prima herumlaufen, und wenn sie nicht entdeckt würden, würden sie auf einmal „umfallen“. Sie merken es eben nicht. Dafür wäre dann der Nachweis einer sogenannten biochemischen Hypoglykämie gut, der etwa aus Trend- oder Alarmmeldungen bestehen könnte. Wir können uns nicht immer nur auf erlebbare Symptome bei den Kindern verlassen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Frau Paschen, möchten Sie noch etwas zum französischen Usual Care sagen?

Ulrike Paschen: Dazu ist festzuhalten, dass diese Studie denselben Vergleich wie die anderen versucht hat, also die übliche Behandlung mit Blutzuckerselbstmessung versus Realtime-CGM-Messung. Es mag sein, dass sie sich in diesem Punkt unterscheidet. Es ist nicht wünschenswert – das ist klar –, dass sich bei Patienten der HbA1c-Wert nicht verändert bzw. verbessert.

Sie haben gesagt, Sie würden nicht darauf hinaus wollen, diese Studie unbedingt auszuschließen. Wollten Sie das einfach zur Kenntnis bringen, oder haben Sie noch einen anderen Vorschlag dazu?

Eberhard Biermann: Ich hätte den Vorschlag, dass ... Oder macht es Ihnen keine Bauchschmerzen, dass ein Wert, der extrem hoch ist und mehr Spätkomplikationen macht ... Es ist unethisch, eine Nichtbehandlung oder ein Placebo ein Jahr lang zu belassen. Ich hätte da Bauchschmerzen und würde der Sache nachgehen. Sie geben manchen Studien ein sogenanntes Verzerrungspotenzial bei; auch darüber kann man nachdenken.

Aber mich schmerzt als Kliniker – vielleicht können Sie das verstehen –, wenn so ein hoher Wert ... Ich habe jahrelang solche Werte immer nach unten drücken können – nicht bei jedem, aber es geht. Da gibt es die Qualitätsinitiative ASD, in der ganz viele deutsche Diabetiker in Kliniken behandelt wurden und man nach einem Jahr gesehen hat, was da herauskam. Ich habe Ihnen diese Studie zugeschickt. Da kam auch heraus, dass die Werte von 8,2 auf 7,3 gedrückt werden konnten. Alle anderen Studien, die Sie eingeschlossen haben, zeigen auch Veränderungen. Man müsste mit einer solchen Studie etwas anders umgehen, denke ich.

Moderator Jürgen Windeler: Erst einmal ist es nachvollziehbar, dass man insbesondere bei Werten von 8,8 im Laufe eines Jahres irgendetwas erreichen sollte. Wir werden an dieser Studie und den darin behandelten Patienten nichts mehr ändern können. Insofern stellt sich uns das ethische Argument nicht – auch in einer wahrscheinlich gewissen zeitlichen Latenz.

Der Punkt, auf den Sie hinweisen, ist aber natürlich – Stichwort: Verzerrungspotenzial – nicht unerheblich, weil diese Studie unter Umständen den Effekt einer CGM massiv überschätzt. Denn wir würden natürlich erwarten, dass die CGM eine Verbesserung zum im Moment bes-

ten Standard of Care bietet, und nicht zu gar keinem Standard of Care; ich will den Franzosen bei den Studien nicht zu nahe treten. Aber man muss jedenfalls den Eindruck haben, dass sich da nichts tut. Das wäre der einzige Punkt, bei dem man noch einmal auch ohne Autorenanfrage darüber nachdenken müsste, ob eine Studie – das gilt nicht nur für diese Studie, sondern das würde auch für andere Studien gelten –, bei der in der Vergleichsgruppe Therapien gemacht worden sind, die entweder als Therapien inferior sind – das will ich mal allgemein sagen – oder von den Ergebnissen offensichtlich nicht den Standards entsprechen, eigentlich als adäquate Vergleichstherapien heranziehen kann. Ich denke, diesen Punkt können wir noch einmal aufnehmen. – Herr Sauerland.

Stefan Sauerland: Kurz dazu: Ich stelle mir auch eine Autorenanfrage relativ schwierig vor, da man im Prinzip die Autoren nur fragen kann: Hatten Sie schwierige Patienten, und deswegen ist der HbA1c-Wert nicht abgefallen, oder hatten Sie eine schlechte medizinische Versorgung, und deswegen ist der HbA1c-Wert nicht abgefallen? Da kann ich mir die Antwort der Autoren fast schon denken.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, aber Ihr Hinweis wird bei uns in die richtige Schiene einsortiert. Wir schauen einmal, was wir daraus machen. - Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Biermann, Herr Heinemann und Herr Ziegler.

Eberhard Biermann: Ich habe eine andere Frage, und zwar geht es um die Frequenz schwerer Hypoglykämien. 90 % aller Autoren solcher Studien messen die Frequenz in Ereignisse pro Jahr oder pro 10 Jahre. Aber Sie machen etwas anderes. Sie zählen die Patienten, die zum ersten Mal eine schwere Hypoglykämie haben, weil Sie offenbar glauben, dass die Ereignisse offenbar statistisch nicht unabhängig sind. Was veranlasst Sie dazu, zu glauben, dass sie statistisch nicht unabhängig sind? Gibt es dafür irgendwelche Beweise?

Ulrike Paschen: Letztlich wurde von anderen Stellungnehmenden schon etwas dazu gesagt, und zwar, dass, wenn einmal Hypoglykämien aufgetreten sind, weitere Hypoglykämien folgen können. Abgesehen davon ist es natürlich am relevantesten, wie vielen Patienten man helfen kann, und nicht, wie viele Hypoglykämien man gegebenenfalls bei einem einzigen Patienten verhindern kann. Es ist vor allen Dingen wichtig: Wie vielen Patienten kann ich helfen? Nützt die Realtime-CGM den Patienten? Und nicht: Verhindert sie Hypoglykämien? – Dass sie Hypoglykämien verhindert, sorgt dafür, dass sie Patienten hilft.

Moderator Jürgen Windeler: Das war nur der Versuch, die Abhängigkeit ... Man braucht typischerweise keine Beweise dafür, und zwar deshalb nicht, weil man davon ausgeht, dass sich ein Patient selbst ähnlicher ist als seinem Nachbarn. Die Ereignisse, die bei einem Patienten auftreten, sind voneinander abhängig, weil sie im gleichen Patienten stattfinden. Die Ereignisse, die bei verschiedenen Patienten stattfinden, sind voneinander unabhängig, weil sie in verschiedenen Patienten stattfinden.

Ein Wert, den Frau Paschen vorhin beschrieben hat, von einem Patienten, der 65 Hypoglykämien in einem relativ kurzen Zeitraum hat, wäre unter Unabhängigkeit beinahe gar nicht vorstellbar. Insofern ist es ein nicht beweisnotwendiges, sondern ein allgemeines Prinzip, dass abhängige Beobachtungseinheiten so nicht ausgewertet werden können, wie Sie es gerade beschrieben haben. Da muss man eben Tricks finden. Die Tricks sind: Mittelwerte bilden, Responder bilden, das erste Ereignis zählen, die Patienten zu zählen, die mindestens 3 haben usw. – Jedenfalls sollte man die Daten, die man für einen Patienten hat, für einen Patienten in einer einzigen Zahl aggregieren. Da gibt es ganz verschiedene Möglichkeiten.

Eberhard Biermann: Das hieße doch in letzter Konsequenz: Sobald der Patient die erste schwere Hypoglykämie hat, fällt er aus der Studie heraus, nimmt sein Köfferchen und geht. Ist das so richtig?

Stefan Sauerland: Nein, natürlich wünschen wir uns, dass die Studien ihre Patienten möglichst lange nachbeobachten. Gerade, wenn man sich eine solche Auswertung wie jetzt vorstellen will, in der Patienten allein dann gezählt werden, wenn sie 2 oder 3 Hypoglykämien haben, würde es gerade sinnvoll sein, diese Patienten weiter nachzubeobachten.

Das Problem ist einfach, dass wir im schlimmsten Fall eine Studie mit nur 2 Patienten signifikant bekämen, wenn wir allein die Ereignisse zählten. Dann hätte der eine Patient 60 Hypoglykämien, der andere nur 10. 60 gegen 10 wäre dann signifikant.

Da sehen Sie: Wenn man das ad absurdum führt, wird es sehr plakativ, dass solche Studien mit ihrer Abhängigkeit der Daten keine sicheren Aussagen generieren können.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Heinemann.

Lutz Heinemann: Ich wollte noch einmal auf Ihre Eingangsbemerkung zurückkommen, Herr Windeler, dass Sie gesagt haben, Sie wollen nur Fragen klären, die Sie in den Stellungnahmen nicht verstanden haben. Wir haben uns relativ dezidiert 3 Bereiche angeschaut – Stichworte: Lebensqualität, Kinder und Schwangere. Wir haben versucht, konstruktiv – das ist mir wichtig – kritisch darauf zu schauen und die Themen aus verschiedenen Blickwinkeln anzusprechen. Da sehen Sie uns hoffentlich auch als konstruktiven Counterpart.

Ich möchte fragen: Sind all diese Aspekte für Sie klar, oder gibt es Interesse, da noch mal hinzuschauen?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerland.

Stefan Sauerland: Diese Aspekte sind uns klar. Sie müssen nur verstehen, dass sich vieles, was dort ausgedrückt wird, nicht direkt im Bericht verwenden lässt. Natürlich kann man Dinge im Bericht diskutieren; das ist relativ einfach möglich.

Aber Sie haben auch verschiedene Punkte angesprochen, die vielleicht eher darauf zielen, eine spätere Entscheidungsfindung im G-BA zu beeinflussen. Dafür haben wir Verständnis. Aber Sie müssen dann auch Verständnis dafür haben, dass wir diese Punkte in unserem Bericht dann nicht eins zu eins umsetzen können.

Moderator Jürgen Windeler: Und auf eine Reihe von Punkten hinzuweisen, die hier und auch in der Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan thematisiert worden sind. Sie haben noch einmal auf die Kinder hingewiesen. Wir können immer auch 1 Satz oder 2 Sätze schreiben, dass die Situation bei Kindern besonders ist – Klammer auf: Quelle, Quelle, Quelle –, werden dann aber immer ein Komma machen und sagen müssen: Das sind leider keine Daten, die wir verwenden können. Wenn Sie mit so einer Verwendung Ihrer Argumente zufrieden oder einverstanden sind, können wir Ihnen sagen: Das werden wir in geeigneter Weise machen.

Aber dass wir aus solchen Daten natürlich keine Nutzenempfehlungen ableiten können, ist Ihnen, glaube ich, sowieso klar. – Jetzt kommt erst Herr Ziegler, dann kommt Herr Siegmund dran.

Ralph Ziegler: Bloß als Antwort – das kann ich, glaube ich, für uns alle hier sagen –: Ja, damit wären wir schon sehr zufrieden, damit es eben nicht so aussieht, als wenn es gar keinen Einfluss nimmt oder gar keinen Bezug hat, zum Beispiel mit Blick auf die Kinder in dieser Beurteilung.

Wir haben noch eine ganz konkrete Frage, die auch wieder auf die Hypoglykämien bezogen ist, nämlich woher Sie die Unterscheidung zwischen „schwer“ und „schwerwiegend“ nehmen und wie Sie dann bei schwerwiegenden Hypoglykämien sagen, wo ein Symptom der SUE ist. Wir hatten auch darauf hingewiesen, dass uns nicht klar ist, wie Sie wiederum die SUE definieren, weil wir das zumindest nicht finden konnten. Könnten Sie uns dazu sagen, wie Sie dabei vorgegangen sind?

Ulrike Paschen: Ja, die Definition der SUE werden wir nachreichen; das will ich Ihnen jetzt nicht im einzelnen aufzählen. Sie können sich denken, dass unter anderem ein lebensbedrohliches Ereignis etc. dazu gehört. Sie haben verschiedene Definitionen vorgeschlagen. Das deckt sich mit einer von diesen.

Zu Ihrer Frage, inwiefern sie noch zusätzlich relevant sind: Erstens sind sie berichtet worden, und wir haben sie als relevant betrachtet, weil alle SUE relevant sind. Dadurch sind natürlich Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium dafür erfüllen, auch relevant.

Zweitens ist das auch deswegen interessant, weil man nicht davon ausgehen kann, dass, wenn bei schweren nichts herauskommt, auch bei schwerwiegenden kein Unterschied zwischen den Gruppen zu erwarten ist.

Ihre Frage war gewesen: Welche Konsequenzen hat das für die klinische Praxis? Es hätte sein können, dass genau bei schwerwiegenden ein Unterschied zwischen den Gruppen herauskommt und bei den schweren nicht. Dann hätten wir gesagt: Patienten, die ständig solche schwerwiegenden Hypoglykämien haben, kann man ein Realtime-CGM-Gerät empfehlen, den anderen, die nur schwere haben, womöglich nicht, weil da die CGM keinen Unterschied macht.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte, Herr Ziegler.

Ralph Ziegler: Darf ich da vielleicht gleich nachhaken? Es ist aber dabei herausgekommen, dass bei schweren von Ihnen ein Unterschied gesehen wurde, bei schwerwiegenden jedoch nicht. Das ist gerade andersherum, als Sie es eben dargestellt haben.

Wenn ich das vergleiche – das ist vielleicht nicht ganz wissenschaftlich –, würde das bedeuten: Wenn jemand bei Gelb über die Straße fährt, ist das Risiko, dass er einen Unfall baut, da; dafür gibt es Daten. Wenn jemand bei Rot über die Straße fährt, wissen wir nicht genau, ob das ein Risiko ist, denn das tun zu wenige.

(Heiterkeit)

Das wäre eine etwas komische Darstellung.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Paschen hat nur eine Konstellation dargestellt, aus der sich eine bestimmte Interpretation ergibt. Die Konstellation ist hier anders, was nicht bedeutet, dass es sozusagen eine umgekehrte Interpretation gibt. Ich glaube, dass man bei Rot Punkte bekommt, bei Gelb jedoch nicht. Das ist doch ein feiner Unterschied. – Darf ich jetzt erst Herrn Siegmund dran nehmen, dann Herrn Richter?

Thorsten Siegmund: Meine Frage ist schon beantwortet, danke.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Richter.

Bernd Richter: Ich möchte beim Autobispiel bleiben. Es ist nicht die Frage nach Gelb oder Rot, sondern danach, ob Audi oder VW, wenn beide bei Rot fahren, unterschiedlich sind. Wir wollen hier Differenzen zwischen den Gruppen sehen. Dass eine schwere oder eine schwerwiegende Hypoglykämie bedrohlich ist, daran bestehen keine Zweifel. Aber ob es in den Gruppen Unterschiede gab, das wollen wir wissen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich schaue mich noch einmal um. – Herr Hermanns zögerte noch, aber jetzt hat er sich gemeldet, bitte.

Norbert Hermanns: Ein Wort zur Lebensqualitätsmessung: Ich gebe Ihnen recht, dass die Studien und die Instrumente, die wir haben, sehr heterogen sind. Da ist sehr viel gemessen worden: Angst vor Unterzuckerungen, Belastungen, generische Lebensqualität usw. Das ist ein gewisser Gemischtwarenladen, was ein Problem darstellt, um diesen wichtigen Parameter

zu fassen. Eine Frage wäre natürlich: Haben Sie vielleicht eine Idee, wie man konstruktiv für weitere Planungen insbesondere auf CGM bezogen solche Patient Reported Outcomes erheben sollte? Das ist eine perspektivische Frage, weil mit der jetzigen Situation, glaube ich, niemand ganz zufrieden sein kann, weil dieser wichtige Parameter irgendwie sehr unstandardisiert erhoben wird.

Eine zweite Bemerkung zu Lebensqualität: Mir ist beim Nachlesen aufgefallen, dass Sie ein sehr konservatives Kriterium für Heterogenität und Homogenität der Studien anlegen, zum Beispiel, dass der P-Wert über 0,40 sein soll beim Q-Wert, also beim Chi-Quadrat-Wert, bevor Sie Daten aggregieren. Wenn Sie die generische Lebensqualität anschauen, gibt es auch andere Heterogenitätskriterien wie zum Beispiel i -Quadrat $> 70\%$, und er liegt jetzt unter 70% . Wenn man das dann aggregieren würde, wäre zum Beispiel auch die generische Lebensqualität, was die physische Komponente angeht, signifikant. Aber Sie verzichten darauf, weil Sie ein sehr konservatives Heterogenität- oder Homogenitätskriterium anlegen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Schulz.

Anke Schulz: Ich habe eine kurze Korrektur, damit wir über dasselbe reden. Ich habe Sie eben so verstanden, dass Sie gesagt haben, der P-Wert, ab dem wir poolen würden, wäre 0,4.

(Norbert Hermanns: 0,2!)

- Genau, okay.

Norbert Hermanns: Das ist relativ konservativ. Es gibt von Higgins und anderen Autoren durchaus andere Empfehlungen. Das ist ein konservativer Wert. Mir ist aufgefallen, dass, wenn man das etwas liberaler nehmen würde – Higgins sagt etwa, ab 70% oder 75% vom i -Quadrat –, wäre zum Beispiel dieser Punkt ein gewisser Hinweis dafür, dass die CGM Lebensqualität positiv beeinflusst.

Moderator Jürgen Windeler: Kommentierend dazu Herr Richter.

Bernd Richter: Bloß ganz kurz: Erstens. Wenn Sie auf Chi-Quadrat-Niveau bei Metaanalysen gehen – darüber reden wir im Moment –, ist es bei der Cochrane Collaboration $0,1$, was aber bewusst nicht angesetzt wird, wenn wir zu wenige Studien haben. Das ist hierbei der Fall. Chi-Quadrat können wir vergessen, denn das ist absolut nicht aussagekräftig. Bei i -Quadrat gibt es keine Schwellenwerte. Es gibt Überlappungswerte: $> 50\%$: substanziell, $> 75\%$: considerable. Das sind also schwammige Formulierungen, sodass man sich letztlich anschauen muss, wenn man eine vernünftige Metaanalyse hat, und man hätte eine so hohe Heterogenität und man hätte mit dem richtigen Modell gearbeitet und angenommen, wir könnten ein Prediction Interval anwenden, wenn wir 4 oder mehr Studien hätten, würden wir natürlich Subgruppenanalysen machen und versuchen, das zu erklären. Aber normalerweise wird nicht so vorgegangen, dass das, wenn irgendein Schwellenwert erreicht wird, von vornherein weg ist. Ich glaube, das wäre eine Fehlinterpretation, oder?

Anke Schulz: Wir haben auch die Möglichkeit, bei heterogenen Ergebnissen noch etwas abzuleiten.

Norbert Hermanns: In diesem Fall ist zum Beispiel mit Verweis darauf, dass der P-Wert bei 0,76 lag, keine Aggregation bei der physischen Komponente vorgenommen worden. Bei der mentalen Komponente, die mit dem gleichen Fragebogen erhoben wurde, hat man das gemacht. Das steht im Bericht auf den Seiten 125 und 126. Könnten Sie bei Gelegenheit noch einmal darauf schauen? Beim einen haben Sie es gemacht, beim anderen nicht.

Ich gebe Ihnen recht: Dieser i-Quadrat-Wert ist schwammig. Ein P-Wert von 0,2 ist auch nicht vom Himmel gefallen.

Anke Schulz: Soweit ich das sehen kann, haben wir eine ganze Kommastelle Unterschied in den Heterogenitäts-P-Werten in diesen beiden Skalen. Das ist schon ein deutlicher Unterschied.

Moderator Jürgen Windeler: Ich verstehe im Moment die Diskussion nicht richtig, muss ich gestehen. Denn ich war eben irritiert. Wir machen doch einen Heterogenitätstest, um festzustellen, dass wir Dinge nicht zusammenführen können. Also nicht: Wir führen sie abhängig vom Heterogenitätstest nicht zusammen, sondern wir führen sie zusammen, machen dann einen Heterogenitätstest und schauen, ob wir das nicht dürfen. – Dass man dafür einen gewissen gravierenden Anhaltspunkt macht, um nicht bei jeder kleinen Abweichung ... Das geht aber genau die gegenteilige Richtung von dem, was Sie sagen, wie ich das jetzt verstehe. Wir haben eine vergleichsweise – im Vergleich zum normalen Signifikanztest – liberale Schranke von 0,2, bei der wir sagen: Wenn die erst erreicht ist, haben wir Anhaltspunkte dafür, dass wir die Ergebnisse nicht zusammenfassen sollten. Aber es geht nicht darum, eine Entscheidung zu treffen, sie zusammenzuführen, sondern es geht darum, eine Entscheidung zu treffen, sie nicht zusammenführen zu dürfen.

Bernd Richter: Es ist letztlich die Frage, ob man einen gepoolten Effektschätzer angeben kann. Deswegen machen wir die ganzen Untersuchungen – übrigens nicht nur zur statistischen, sondern auch der klinischen Heterogenität, die immer locker vergessen wird.

Aber wenn wir ein bestimmtes Maß erreichen – das ist Ziel der ganzen Übung – und wir nicht sicher sein können, dass wir einen gemeinsamen Effektschätzer angeben können, weil er vielleicht ein sehr weites Konfidenzintervall hat, bleibt uns nichts anderes übrig, als sozusagen die Variabilität der Gesamtergebnisse darzustellen, um das vielleicht in weiteren Untersuchungen abklären zu können.

Insofern ist das, was Herr Windeler sagt, genau richtig: Man wird zuerst aggregieren, dann anschauen, wie das aussieht, und wenn das optisch sozusagen schon wild schwankt und schon optisch die Forest Plots von rechts nach links gehen, hätte man Bauchschmerzen, einen gepoolten Effektschätzer abzugeben.

Moderator Jürgen Windeler: Ich schaue mich um, ob noch jemand weitere Wortmeldungen loswerden möchte. Ich lasse immer etwas Bedenkzeit, damit sich niemand überfahren fühlt. – Jetzt scheinen aber die Diskussions-, Informations- und Beitragsbedürfnisse befriedigt zu sein.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Ihnen allen für Ihre Teilnahme, Ihre Anwesenheit und Ihre Beiträge. Sie dürfen sicher sein, dass ihre Beiträge ernstgenommen werden und – natürlich nach Abwägung, etwa von Machbarkeit oder von der Überlegung, wie viel Zeit wir für bestimmte Dinge brauchen – in den Bericht einfließen werden.

Ich bedanke mich noch einmal und wünsche Ihnen allen einen schönen Heimweg.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Abbott Diabetes Care, Abbott GmbH & Co. KG.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und diabetesDE (Deutsche Diabetes-Hilfe) und Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT) der DDG.....	A 8
A.1.3 – Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED).....	A 36
A.1.4 – Deutscher Diabetiker Bund (DDB)	A 63
A.1.5 – Forschergruppe Diabetes	A 69
A.1.6 – Dexcom (Nintamed GmbH & Co. KG).....	A 74
A.1.7 – Medtronic GmbH	A 78
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 85
A.2.1 – Biermann, Eberhard	A 85
A.2.2 – Striegel, Klaus	A 89

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Abbott Diabetes Care, Abbott GmbH & Co. KG

Autoren:

- Goeke, Christian
- Resch, Ansgar
- Schlaeger, Christof

STELLUNGNAHME ZUM IQWIG VORBERICHT

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus (D12-01)

Wiesbaden, 15. August 2014

Abbott Diabetes Care

Dr. Christof Schlaeger
Senior Medical Manager, Abbott Diabetes Care

Dr. Christian Goeke
Senior Manager Market Access, Abbott Diabetes Care

Dr. Ansgar Resch
General Manager, Abbott Diabetes Care

Abbott GmbH & Co. KG
65205 Wiesbaden
Deutschland

ADC 2014-0259, 15 Aug 2014

1

Wir möchten uns für die Gelegenheit bedanken, den Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) für die „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ (D12-01) zu sichten und dazu Stellung zu nehmen.

Wir begrüßen das positive Ergebnis, zu dem der Vorbericht für Menschen mit Typ 1 Diabetes hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien und des HbA1c Wertes kommt. Wir sind überzeugt davon, dass ein verbesserter Zugang zur kontinuierlichen Glukosemessung für definierte Patientengruppen eine deutliche Verbesserung in der Bewältigung ihrer Krankheit bedeuten wird.

Als Hersteller der rtCGM-Geräte FreeStyle Navigator und FreeStyle Navigator II möchten wir den Autoren des Vorberichtes einige Kommentare und Änderungsvorschläge für den Abschlussbericht unter Angabe der Gründe für die vorgeschlagenen Änderungen mitteilen:

1. Bewertung und Interpretation der eingeschlossenen Studien

Zu 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien sowie 5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

AKTUELLER STAND: Die zu prüfende Intervention besteht laut Abschnitt 4.1.2 des Vorberichts in der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten. Aus den Bedienungsanleitungen der Hersteller in Verbindung mit den meisten eingeschlossenen Studien leitet der Vorbericht rtCGM *plus* BGSM als zu bewertende Prüfintervention ab. Bewertet wird rtCGM also letztendlich als add-on zum BGSM.

KOMMENTAR: Wir haben Verständnis dafür, dass das IQWiG aufgrund der vorliegenden Informationen eine Notwendigkeit sieht, die beauftragte Prüfintervention der „interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time Messgeräten“ näher zu charakterisieren. Wir möchten die Frage stellen, ob die Charakterisierung der bewerteten Intervention als „rtCGM plus BGSM“ das Kriterium der Replizierbarkeit erfüllt, also ob es bei erneuter Projektbearbeitung zu einer ähnlichen Entscheidung kommen würde. Dieser Aspekt ist insofern relevant, da die parallele BGSM-Messung ja auch einen Kostenfaktor für die Therapie darstellt.

Der Vorbericht stützt sich bezüglich des Zusatzes „plus BGSM“ zum Teil auf Vermutungen:

„In den meisten Publikationen war explizit erwähnt, dass die Patienten die Therapie nicht allein anhand der rtCGM-Daten vornehmen sollten, sondern ausschließlich in Verbindung mit einer bestätigenden BGSM. Nur in Battelino 2011 und Battelino 2012 fehlte diese Angabe. **Allerdings ist es wahrscheinlich, dass auch die Patienten dieser Studien bestätigende BGSMs durchführten, da ein entsprechender Hinweis in den Bedienungsanleitungen der Hersteller enthalten ist. Zumindest müssen die Patienten dieser Studien BGSMs zur Kalibrierung der rtCGM-Geräte durchgeführt haben.** Die rtCGM diene vor allem dazu, die Patienten über Glukoseverläufe zu informieren sowie zu alarmieren, sobald eine Hypo- oder Hyperglykämie drohte.“
(S. 28 des Vorberichts, Hervorhebungen durch die Stellungnehmer)

In diesem Zusammenhang möchten wir auf die Benutzerhandbücher der von uns vertriebenen Geräte FreeStyle Navigator bzw. FreeStyle Navigator II hinweisen. Die Indikation beider Geräte enthält nicht regelhaft eine bestätigende BGSM. Eine bestätigende BGSM ist hier im Abschnitt „Warnungen“ für Ausnahmefälle vorgesehen. Das sind schnelle Änderungen des

Blutzuckerspiegels, zur Bestätigung einer gemeldeten bzw. bevorstehenden Hypoglykämie, oder bei bemerkten Symptomen, die nicht zum Messwert des FreeStyle Navigator passen. [1, 2]

Die Kalibrierung der Geräte mittels BGSM erfolgt in festen Zeitabständen nach Einsetzen des Sensors (im Falle unserer FreeStyle Navigator Geräte: 1, 2, 10, 24 und 72 Stunden). [1, 2] Die Kalibrierung des Sensors ist dabei als Voraussetzung für die korrekte Funktionsweise des Systems zu betrachten und wird üblicherweise nicht mit einer therapeutisch notwendigen Glukosemessung zusammenfallen.

Wir bitten Sie daher, die Charakterisierung der bewerteten Prüfintervention vor dem Hintergrund der Replizierbarkeit zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

- keine Anmerkungen -

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

- keine Anmerkungen –

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Zu 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

AKTUELLER STAND: Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan blieb die Liste der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte im Vorbericht unverändert. Betrachtet werden:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Erblindung
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotisches bzw. hyperosmolares Koma
- gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes¹
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- sonstige unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

ÄNDERUNGSVORSCHLAG: Darüber hinausgehende Bewertung der „Glykämischen Kontrolle“ und damit Aufnahme von Time-in-Target / Time-in-Range und HbA1c als separate unabhängige Endpunkte.

BEGRÜNDUNG: Wir vermissen in der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan einen angemessenen Umgang mit anderen, aus unserer Sicht bedeutsamen, methodischen Anmerkungen hinsichtlich der Berücksichtigung der glykämischen Kontrolle. Insbesondere die Endpunkte Time-in-Target / Time-in-Range sowie den HbA1c-Wert als separatem unabhängigem Endpunkt möchten wir in diesem Zusammenhang erneut in Erinnerung rufen.

Time-in-target / Time-in-Range (TIR):

Time-in-target / Time-in-Range (TIR) ist ein CGM-spezifischer Parameter zur Bewertung der glykämischen Kontrolle. In der TIR schlägt sich prinzipiell die glykämische Kontrolle eines Patienten nieder, die sowohl die Blutzuckereinstellung im oberen Bereich („Dauer der Phasen ohne Hyperglykämie“) als Orientierungspunkt für Verbesserungen des HbA1c Wertes, als auch die „Dauer der Phasen ohne Hypoglykämie“ als Maß für das hypoglykämische Risiko widerspiegelt. TIR werden von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) als geeignete Endpunkte angesehen, um anhand von Messungen zu ermitteln, wie erfolgreich die Blutzuckerwerte im Rahmen einer therapeutischen Intervention innerhalb eines vorgegebenen Bereichs gehalten werden können. [3]

Die Analyse der bereits im Rahmen unserer Stellungnahme zum Berichtsplan vorgebrachten Daten in der veröffentlichten Literatur lässt darauf schließen, dass es eine Korrelation zwischen TIR und dem HbA1c Endpunkt gibt, so dass sich z. B. Patienten mit niedrigeren HbA1c Werten und einer besseren glykämischen Kontrolle länger im glykämischen Zielbereich befinden. In diesem Zusammenhang wurde im Berichtsplan darauf hingewiesen, dass durch den Abfall des HbA1c Wertes unter strengerer glykämischer Kontrolle die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hypoglykämien zunimmt. Vergrößert sich unter strengerer glykämischer Kontrolle auch die TIR, geht damit eine Erhöhung der Zeit ohne Hyper- und Hypoglykämie einher.

Daher sollte Time-in-target / Time-in-Range (TIR) im Abschlussbericht als zusätzlicher geeigneter Endpunkt berücksichtigt werden. Für eine umfassendere und mit Quellen belegte Darstellung verweisen wir auf unsere Stellungnahme vom 23. Mai 2013 zum vorläufigen Berichtsplan.

HbA1c (als separater unabhängiger Endpunkt)

Wie in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan bereits dargelegt, teilen wir die Einschätzung des IQWiG, dass es in Hinblick auf die Patientensicherheit sinnvoll erscheint, den HbA1c zusammen mit dem Auftreten von (schweren) Hypoglykämien zu bewerten.

Darüber hinaus existiert jedoch umfangreiches Datenmaterial, das einen Zusammenhang zwischen HbA1c Zielwerten und der Senkung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen nahelegt. Diese Daten zeigen auch, dass eine frühzeitige und engmaschige Blutzuckereinstellung, dokumentiert durch entsprechende Veränderungen von HbA1c Werten, mit langfristigen klinischen patientenrelevanten Outcomeverbesserungen korrelieren, ohne dass Hypoglykämien oder Mortalität zunehmen.

Daher wiederholen wir an dieser Stelle unseren Vorschlag, den HbA1c als separaten, unabhängigen Endpunkt zusätzlich zu einer gemeinsamen Betrachtung von HbA1c und dem Auftreten von Hypoglykämien für den Abschlussbericht zu berücksichtigen. Für eine umfassendere und mit Quellen belegte Darstellung verweisen wir auf unsere Stellungnahme vom 23. Mai 2013 zum vorläufigen Berichtsplan.

Wir möchten Sie bitten die hier dargestellten Kommentare und Änderungsvorschläge bei der Finalisierung des Berichts zu berücksichtigen. Für etwaige Fragen in diesem Zusammenhang stehen wir Ihnen jederzeit gerne für ein Gespräch zur Verfügung.

LITERATUR

- [1] Abbott Diabetes Care. Benutzerhandbuch FreeStyle Navigator II. Abgerufen von https://www.abbott-diabetes-care.de/fileadmin/content/download/pdf_gesichert/FreeStyleNavigatorII_Benutzerhandbuch_PW.pdf am 13.08.2014.
- [2] Abbott Diabetes Care. Benutzerhandbuch FreeStyle Navigator. Abgerufen von https://www.abbott-diabetes-care.de/fileadmin/content/download/PDF/FreeStyle_Navigator/FreeStyle-Navigator_Handbuch-mg_DE.pdf am 13.08.2014.
- [3] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - The Content of Investigational Device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications for Artificial Pancreas Device Systems. 2012.

A.1.2 – Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und diabetesDE (Deutsche Diabetes-Hilfe) und Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT) der DDG

Autoren:

- Heinemann, Lutz
- Hermanns, Norbert
- Siegmund, Thorsten

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

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 haben. 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 sein.

Ziel dieser Stellungnahme

Wir begrüßen die positive Bewertung der Studienevidenz der 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 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 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, die über ein bis zwei Wochen verblindet oder nicht verblindet registriert wurden, aus und passt entsprechend die Therapie beim 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.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

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 Publikation 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 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 Stoffwechsellkontrolle 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 von Aspekten mit Verzerrungspotential ist bestimmt sinnvoll, bei einer Methode wie dem CGM macht allerdings die Verblindung kein 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.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

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 und 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 Kinder (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 dahinter steckenden 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

Messergebnisse 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 werden 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 und sie fand deshalb viel Beachtung, weil darin eine vollständige Vermeidung (!) von schweren Hypoglykämien bei Verwendung der Kombination CGM + Insulinpumpe + 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 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.

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-System 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).

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

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 6 der 10 Studien der primäre Endpunkt gewesen.

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) + 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 je häufiger Hypoglykämien (<65 mg/dl) auftreten, desto höher ist das Risiko für eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung mit der Folge einer Erhöhung für das Risiko 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 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 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 ein 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 von mit CGM gemessenen Glukosewerten untersuchen; d.h. CGM-Messwerte unterhalb einer Schwelle von z.B. 55 mg/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 vermeiden (z.B. ketoazidotisches Koma)“ fehlt die Ergänzung, dass eine schwere Hypoglykämie (mit Bewusstseinsstrübung, 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 stellen 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 RCT's 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:

- 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 / 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), 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 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, 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 Bewusstseinstörung 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-System 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 mindesten 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, 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 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 externe Validität einem überhöhten Anspruch an interne 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 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 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 (Mittelwertersatzung, 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 unterpoweret. 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 t_0 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 10 von 11 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 Sozialgerichtliche 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 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 Evaluationen 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 11 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 6 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 Diabeseinstellung 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.

Fazit

- 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.

A.1.3 – Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

Autoren:

- von Sengbusch, Simone (DGKED)
- Ziegler, Ralph (AGPD der DDG)

Stellungnahme

der

**Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -
diabetologie (DGKED)¹**

und

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD)²

Dr. Simone von Sengbusch¹, Dr. Ralph Ziegler²

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 haben. 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 sein.

Ziel dieser Stellungnahme

Wir begrüßen die positive Bewertung der Studienevidenz der 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 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 Auftrages des IQWiG durch den G-BA korrekt, es fehlt aber eine würdigende 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 des Abschlussberichts 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, die über ein bis zwei Wochen verblindet oder nicht verblindet registriert wurden, aus und passt entsprechend die Therapie beim 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.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

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 ausgeschlossen 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 Publikation 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 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 von Aspekten mit Verzerrungspotential ist bestimmt sinnvoll, bei einer Methode wie dem CGM macht allerdings die Verblindung kein 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.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

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 und 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 glycaemic 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 Kinder (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 dahinter steckenden 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

Messergebnisse 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 werden 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 wissenschaftlichen 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 und sie fand deshalb viel Beachtung, weil darin eine vollständige Vermeidung (!) von schweren Hypoglykämien bei Verwendung der Kombination CGM + Insulinpumpe + 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 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.

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-System 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).

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

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 6 der 10 Studien der primäre Endpunkt gewesen.

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) + 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 je häufiger Hypoglykämien (<65 mg/dl) auftreten, desto höher ist das Risiko für eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung mit der Folge einer Erhöhung für das Risiko von schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien (6,7). Pathophysiologische Studien zeigen eindeutig, dass rezidivierende milde Hypoglykämien über eine Absenkung der glykämischen Schwelle für eine endokrine Glukosegeegenregulation das Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien erhöhen (8). Das Erreichen einer möglichst normnahen Stoffwechselfkontrolle 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 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 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 ein 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 Stu-

die 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 von mit CGM gemessenen Glukosewerten untersuchen; d.h. CGM-Messwerte unterhalb einer Schwelle von z.B. 55 mg/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 Stoffwechsellentgleisungen 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 Stoffwechsellentgleisung 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 stellen 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 (10-12).

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 RCT's 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:

- 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 zu meist 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 die-

ser 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), 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 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 (13). 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 Stoffwechsellaage 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 (10,14).

- 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 auf-

fallen. 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-System 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 mindesten 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, 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 RCT in diesem Feld sei auf die methodenkritische Arbeit von Kriz verwiesen (15). Auch wären Ergebnisse solcher Studien wegen ihrer Praxisferne nicht verallgemeinerbar. Hier „opfert“ das IQWiG die externale Validität einem überhöhten Anspruch an interne 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 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 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 unterpowert. 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 10 von 11 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 sozialgerichtete 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 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 sollte 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 (16,17). 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 11 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 6 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 Leitfadens für diesen Antrag entwickelt, der die notwendige Dokumentation und medizinische Begründung, für die Nutzung von CGM durch geeignete Patienten erleichtert (18).

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.

Fazit

- 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 Krite-

rien 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.

Reference List

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., and for the Consensus Forum Participants. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. 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. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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

14. 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
15. Kriz, J. Methodologische Aspekte von "Wissenschaftlichkeit" in der Psychotherapieforschung. *Psychotherapie und Sozialwissenschaft* 6, 6-31. 2004.
16. Pickup JC: The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 7:1567-1574, 2013
17. Heinemann L, DeVries JH: Evidence for continuous glucose monitoring: sufficient for reimbursement? *Diabet Med* 31:122-125, 2014
18. 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.

A.1.4 – Deutscher Diabetiker Bund (DDB)

Autoren:

- Westermann, Sabine



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Deutscher Diabetiker Bund · Käthe-Niederkirchner-Str. 16 · 10407 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
– Stellungnahme zum Vorbericht D12-01 –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Vorab per E-Mail an berichte@iqwig.de

Stellungnahme zum Vorbericht kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Auftragsnummer D12-01

Berlin, 15.08.14

Sehr geehrte Damen und Herren,

der DDB begrüßt es ausdrücklich, dass das IQWiG in seinem Vorbericht zur CGM Belege sowie Anhaltspunkte für einen Nutzen für mehrere Indikationen festgestellt hat. Der DDB stimmt dem IQWiG insoweit zu.

Folgende Punkte sind jedoch nach unserer Auffassung kritisch zu beleuchten und der Vorbericht ist an diesen Stellen zu revidieren:

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Liliensfeld-Toal · Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach · Bundesjugendreferentin: Rebekka Weber
Bundesgeschäftsstelle Käthe-Niederkirchner-Str. 16 · 10407 Berlin · Telefon 030 – 420 824 980 · Telefax 030 – 420 824 9820
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: [REDACTED] · BLZ [REDACTED]



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

1) Patientenrelevante Endpunkte

Für unproblematisch erachten wir es, dass keine der bewerteten Studien darauf ausgerichtet war, den Nutzen der CGM für die Vermeidung von diabetischen Folgekomplikationen zu untersuchen.

Eine solche Studie müsste über mehrere Jahrzehnte initiiert werden, würde aber gleichzeitig aufgrund des schnellen technischen Fortschritts aber auch aus ökonomischen Aspekten an ihre Grenzen stoßen.

Wir verweisen in diesem Zusammenhang auch darauf, dass für insulinbehandelte Diabetiker außer Frage steht, dass es ein Nutzen für die BGSM im Vergleich zu keiner BGSM bzgl. der genannten harten patientenrelevanten Endpunkte gibt.

Wünschenswert aus unserer Sicht wäre neben der Fokussierung auf den HbA1C Wert außerdem, auch die Tatsache zu berücksichtigen, dass durch die CGM auch die für Diabetiker belastenden Blutzuckerschwankungen wesentlich reduziert bzw. vermieden werden können.

2) Definition der schweren und leichten Hypoglykämien und deren Verzerrungspotenzial

Auf Seite 85 des Vorberichts führt das IQWiG aus, dass bei neun Studien die Definition der „schweren Hypoglykämie“ als problematisch eingestuft werden würde, da diese auch das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ umfassten. Dieses Kriterium sei anfällig für eine subjektive Einflussnahme, da hierunter zum Beispiel auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könne. Dagegen unterlägen diejenigen Hypoglykämien, die zum Beispiel eine intravenöse Glukosegabe zur Folge hätten, sicherlich einer höheren Messsicherheit.

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach - Bundesjugendreferentin: Rebekka Weber
Bundesgeschäftsstelle Käthe-Niederkirchner-Str. 16 · 10407 Berlin · Telefon 030 – 420 824 980 · Telefax 030 – 420 824 9820
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: [REDACTED] · BLZ [REDACTED]



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Nach unserer Auffassung sind jedoch auch gerade solche Hypoglykämien als schwer einzustufen, die „lediglich“ Hilfestellungen durch Dritte z. B. auch in der Form, dass schnellwirksame Kohlenhydrate gereicht werden, weil der Diabetiker dazu nicht mehr selber in der Lage ist. So ist es z. B. nicht ungewöhnlich, dass der Diabetiker aufgrund der Unterzuckerung nicht mehr weiß, dass er Traubenzucker essen soll oder die Verpackung nicht mehr alleine öffnen kann, aber noch in der Lage ist den Traubenzucker zu essen. Tatsächlich ist es gerade so, dass bei vielen Diabetikern z. B. durch aufmerksame und gut geschulte Angehörige Notarzteinsetze und vermeidlich „messbare schwere“ Hypoglykämien mit Glukosegabe i.V. verhindert werden, bzw. auch verhindert werden müssen, weil der nächste Arzt/Krankenhaus zu weit entfernt ist. Wir weisen darauf hin, dass bereits diese schweren Hypoglykämien neben dem Diabetiker auch für die jeweiligen Ersthelfer sehr belastend und beängstigend sind.

Solche Hypoglykämien sind nach unserer Auffassung auch messbar und bewirken keine Verzerrung. Unproblematisch erweist sich dabei insbesondere, dass diese Daten auf Patientenangaben bzw. Angaben der Ersthelfer beruhen, da eine andere Ermittlung der Daten schon tatsächlich ausscheidet.

Aufgrund dieser Ausführungen kann die Ausführung, dass eine Berücksichtigung von leichten Hypoglykämien bereits deswegen ausscheiden muss, weil diese schwierig zu messen seien, nicht überzeugen.

Unproblematisch ist dabei aus unserer Sicht die Tatsache, dass viele unspezifische Symptome fälschlicherweise als Hypoglykämie eingestuft werden könnten. Denn tatsächlich liegt genau hier das Problem im Alltag des Diabetikers. Allein anhand von Symptomen und Körpergefühl ist es nämlich im Alltagsleben sehr schwierig, sicher feststellen zu können, ob eine leichte Hypoglykämie vorliegt oder nicht. Dies stellt wiederum eine ganz wesentliche Beeinträchtigung des Diabetikers dar. So führen auch leichte Hypoglykämien oder aber auch ein zu schnell abfallender Blutzucker zur Verminderung der geistigen Fähigkeiten (z. B. Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit), irrationalem Verhalten mit Persönlichkeitsveränderungen

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach · Bundesjugendreferentin: Rebekka Weber
Bundesgeschäftsstelle Käthe-Niederkirchner-Str. 16 · 10407 Berlin · Telefon 030 – 420 824 980 · Telefax 030 – 420 824 9820
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr. [REDACTED] | BLZ [REDACTED]



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

(ähnlich wie nach dem Alkoholkonsum) und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung des körperlichen Wohlbefindens sowie der Lebensqualität. Das CGM bietet hier den entscheidenden patientenrelevanten Vorteil, dass ein Blick auf das Display genügt, um zu sich Gewissheit zu verschaffen, ob tatsächlich eine ggf. nur leichte Hypoglykämie vorliegt oder nicht. Dies stellt aber kein Verzerrungspotenzial dar, sondern ist auf das originäre Problem beim Diabetiker zurückzuführen, dass die „Blutzuckermessung durch Körpergefühl und Symptome“ nur sehr schlecht bis gar nicht funktioniert.

3) Ketoazidosen

Der DDB erachtet als denklogische Konsequenz, dass natürlich mit einem CGM auch Ketoazidosen verhindert bzw. zumindest früher erkannt werden können, gerade aufgrund der eher vorliegenden Information über den Anstieg des Blutzuckers.

4) Nutzen der CGM für schwangere Diabetikerinnen

Aus unserer Sicht ist gerade für schwangere Diabetikerinnen der Beleg für einen Nutzen bei Erwachsenen (> 18 Jahre) hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts besonders zu würdigen. Hierbei lediglich auf die harten Endpunkte konkret für schwangere Frauen abzustellen, ist nicht ausreichend.

Für schwangere Diabetikerinnen wird gerade empfohlen, einen guten HbA1C Wert unter Vermeidung von schweren Hypoglykämien zu erzielen. In der Lebensrealität ist es für schwangere Diabetiker gerade von herausgehobener Bedeutung, diese Ziele zu erreichen, wofür häufig erhebliche Einschränkungen hingenommen werden. Mit einem CGM sind diese Ziele hingegen wesentlich leichter als mit der ausschließlichen BGSM zu erreichen. In den Vordergrund stellen möchten wir dabei, dass die CGM schwangeren Diabetikerinnen oftmals eine „normale“ und stressfreiere Schwangerschaft ohne ständige

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach · Bundesjugendreferentin: Rebekka Weber
Bundesgeschäftsstelle Käthe-Niederkirchner-Str. 16 · 10407 Berlin · Telefon 030 – 420 824 980 · Telefax 030 – 420 824 9820
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: [REDACTED] · BLZ [REDACTED]



DEUTSCHER DIABETIKER BUND

leichte und schwere Hypoglykämien, Beschäftigungsverbot, ständige BGSM (auch in der Nacht) etc. ermöglicht.

5) Zur Häufigkeit der CGM Nutzung

Zu würdigen wäre aus unserer Sicht auch, dass vergleichbar mit der Blutzuckermessung nur eine dauerhafte bzw. zumindest regelmäßige Nutzung der CGM geeignet ist, den von dem IQWiG festgestellten Nutzen zu bewirken und langfristig zu erhalten.

6) Anhaltspunkt Hautreaktionen als Schaden

Die Tatsache, dass es zu Hautreaktionen bei der CGM kommen kann, stufen wir in der Praxis als sehr gering ein. Zu beobachten ist vielmehr ein deutlich längerer und dennoch unproblematischer Gebrauch der CGM-Sensoren teilweise über drei Wochen durch Diabetiker.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

Sabine Westermann

Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Vorstand: Bundesvorsitzender: RA Dieter Möhler
Stellv. Bundesvorsitzende: Prof. Dr. med. Hermann von Lilienfeld-Toal - Kai Woltering
Bundesschatzmeisterin: Edda Stellmach - Bundesjugendreferentin: Rebekka Weber
Bundesgeschäftsstelle Käthe-Niederkirchner-Str. 16 · 10407 Berlin · Telefon 030 – 420 824 980 · Telefax 030 – 420 824 9820
E-Mail: info@diabetikerbund.de · Internet: www.diabetikerbund.de
Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen · Kto.-Nr.: [REDACTED] · BLZ [REDACTED]

A.1.5 – Forschergruppe Diabetes

Autoren:

- Schnell, Oliver

Forschergruppe Diabetes e.V.

am Helmholtz Zentrum München

EINGEGANGEN AM 20. AUG. 2014

Vorbericht des IQWiG zum Auftrag D12-01 „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Zum Vorbericht des IQWiG zum Auftrag D12-01 „Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nehmen wir wie folgt Stellung. Zunächst begrüßen wir die Schlussfolgerung des IQWiG, dass die Kombination von Blutglukoseselbstmessung (BGSM) und Real-Time-CGM im Vergleich mit BGSM allein eine bessere Einstellung des HbA1c-Werts ermöglicht, ohne dass schwere und schwerwiegende Hypoglykämien häufiger auftreten. Die im Vorbericht des IQWiG berücksichtigten Publikationen und Studiendaten reichen jedoch nicht aus, um die Möglichkeiten der aktuellen Generation von CGM-Systemen realistisch zu beurteilen. Um ein besseres und genaueres Bild vom Potential von CGM zu gewinnen, sind weitere Studien erforderlich. Im Folgenden unsere Anmerkungen im Einzelnen:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Wir sind der Auffassung, dass die dynamische Weiterentwicklung der CGM-Messtechnik und –geräte berücksichtigt werden müsste. Die älteste vom IQWiG berücksichtigte Publikation stammt aus dem Jahr 2008 – die verwendeten Messgeräte dürften den Standards von 2005, 2006 oder allenfalls 2007 entsprochen haben. Die in älteren Studien evaluierten CGM-Systeme sind mittlerweile nicht mehr erhältlich, die Leistungsfähigkeit der heutigen Systeme ist mit derjenigen von vor zehn Jahren nicht vergleichbar [1]. Das betrifft nicht nur die Messgenauigkeit, die gerade im hypoglykämischen Bereich deutlich verbessert wurde, sondern auch die Größe der Geräte, die Anwenderfreundlichkeit, den Tragekomfort und die Algorithmen zur Vorhersage von Hypoglykämien [2].

Der Tragekomfort älterer CGM-Systeme stand vor allem bei Kindern und Jugendlichen einer intensiven und konsequenten Nutzung im Weg. Das spielt insofern eine wichtige Rolle, als eine lange Nutzungsdauer mit einer stärkeren Verbesserung der glykämischen Kontrolle assoziiert ist [3].

Das IQWiG ist der Auffassung, dass Hypoglykämien und HbA1c-Wert nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können. Diesem Standpunkt können wir uns zumindest teilweise nicht anschließen. Das HbA1c subsumiert über einen Zeitraum von acht bis zehn Wochen die mittlere

Forscherguppe Diabetes e.V.

am Helmholtz Zentrum München

re Blutglukose, bildet somit längerfristig die Qualität der Therapie ab. Nüchtern-Blutglukose, postprandiale Hyperglykämien, Hypoglykämien und glykämische Variabilität werden dabei jedoch nicht erfasst, so dass Diabetiker mit identischen HbA1c-Werten sehr unterschiedliche Glukoseprofile haben können [4].

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Der grundsätzliche Ausschluss von RCTs mit einer Dauer < 24 Wochen birgt die Gefahr, dass wichtige wissenschaftliche Informationen in der Nutzenbewertung unberücksichtigt bleiben. Die Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie der DDG empfiehlt in einem Konsensus-Statement [2], gegebenenfalls eine CGM-Testphase von wenigen Wochen durchzuführen, um die Effizienz der Anwendung beim einzelnen Patienten zu evaluieren. Das spricht dafür, dass sich auch innerhalb eines Zeitraums von weniger als 24 Wochen relevante Erkenntnisse gewinnen lassen. Besonders mit Kindern sind Studien mit einer Dauer von ≥ 24 Wochen nur schwer durchführbar. Insofern plädieren wir für eine weniger strenge Handhabung der 24-Wochen-Grenze.

Wichtig, vor allem im Hinblick auf die stetig und rasant wachsende Leistungsfähigkeit der CGM-Systeme, wäre auch die Berücksichtigung neuerer Studien, etwa ASPIRE [5] oder zur Effektivität von CGM bei Patienten mit gestörter Hypoglykämie-Wahrnehmung [6].

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Körperliche und psychosoziale Entwicklungsstörungen wurden vom IQWiG als patientenrelevante Endpunkte verwendet. Um solche Endpunkte evaluieren zu können, sind Langzeitstudien erforderlich.

Wie Publikationen in renommierten Fachzeitschriften gezeigt haben, kann eine sensorunterstützte Pumpentherapie mit automatischer Unterbrechung der Insulinzufuhr Dauer und Häufigkeit schwerer Hypoglykämien drastisch reduzieren [7, 8]. Das IQWiG hat eine dieser Studien [7] ausgewertet und kommt zu dem Ergebnis, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich des Auftretens schwerer Hypoglykämien ableiten lässt. Das ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar.

Erfahrungsgemäß kann CGM auch gute Effekte bei schwangeren Diabetes-Patientinnen erzielen. Allerdings erschweren hohe Drop-out-Raten in der Kontrollgruppe die Durchführung von Studien. Das IQWiG hat nur zwei Studien analysiert, an denen schwangere Frauen mit Diabetes teilgenommen hatten. Nachdem CGM in einer der beiden Studien nur intermittierend zur

Forschergruppe Diabetes e.V.

am Helmholtz Zentrum München

Anwendung kam, ist es nicht verwunderlich, dass in dieser Studie keine Vorteile für CGM zu erkennen waren.

Prof. Dr. med. O. Schnell
Geschäftsführender Vorstand
Forschergruppe Diabetes e. V.

Ingolstädter Landstrasse 1
85764 Neuherberg
Tel +49 89 [REDACTED]
Fax +49 89 [REDACTED]

Forscherguppe Diabetes e.V.

am Helmholtz Zentrum München

Literatur

1. Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Diabetologische Technologie (AGDT), der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG im Auftrag des G-BA zur „Kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (CGM) mit Real-time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus“ (Auftrag D12-01, Version 1.0, Stand 18.04.2013). http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gemeinsame_Stellungnahme_von_AGDT_dDE_zum_Vorlaeufigen_Berichtsplan_IQWiG_CGM_final_130523.pdf.
2. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, Freckmann G, Biermann E, Thomas A. Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(2):500-19.
3. 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.
4. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295(14):1681-7. doi:295/14/1681 [pii] 10.1001/jama.295.14.1681.
5. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013;369(3):224-32. doi:10.1056/NEJMoa1303576.
6. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4160-2. doi:dc13-0939 [pii] 10.2337/dc13-0939.
7. 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(12):1240-7. doi:1741822 [pii] 10.1001/jama.2013.277818.
8. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1462-5. doi:dc12-0052 [pii] 10.2337/dc12-0052.

A.1.6 – Dexcom (Nintamed GmbH & Co. KG)

Autoren:

- Messer, Rudolf

EINGEGANGEN

20. Aug. 2014

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/IQWiG
- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht [D12-01]
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei
insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Von
Claudia Graham
Vice President, Global Access
und
David Price
Executive Director Clinical Affairs
Dexcom, Inc, San Diego, California

sowie

Dr. Rudolf Messer, Geschäftsführer Nintamed GmbH & Co. KG, Carl-Zeiss-Str. 31, 55129
Mainz. Nintamed ist der exklusive Vertriebspartner für das DexCom System in
Deutschland

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

hiermit möchten wir unsere Kommentare zum Vorbericht zur Kontinuierlichen
Glukosemessung mit Real-Time-Systemen bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus
einreichen.

Dexcom, Hersteller von Systemen zur Kontinuierlichen Glukosemessung (CGM), freut sich über die
Gelegenheit auf die vorläufige Nutzenbewertung zur Kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) mit
Real-Time-Messgeräten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
(IQWiG D12-01) antworten zu dürfen. Die Erstbewertung war gut recherchiert und die Autoren
analysierten gründlich. Für den Review wurden 12 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit
einer Minimaldauer von 24 Wochen eingeschlossen. Sowohl die veröffentlichten RCTs, als auch die
systematischen Metaanalysen (SMRA) werden als Standard für die Grundlage von Empfehlungen
angesehen.

Hierzu möchten wir unsere Gedanken äußern: Systematische Metaanalysen (SRMAs) liefern einen
Vergleich der Wirksamkeit diabetischer Behandlungen; allerdings zeigen in der Regel diese Analysen
nicht umfassend genug den Mehrwert und den Nutzen von Technologien, die erhebliche
Verhaltensinterventionen beinhalten und sich schnell entwickeln, wie die die Kontinuierliche
Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten. Wir möchten dazu fünf Punkte ansprechen:

1. Verglichen mit der langen Zeit, die nötig ist, um eine klinische Studie, die für eine SRMA verwendet werden kann, zu publizieren, unterliegt das rt-CGM einer sehr schnellen Entwicklung. Dabei beziehen wir uns besonders auf das Dexcom G4 PLATINUM-System, welches bereits in der EU erhältlich ist. Wir haben in den Referenzen dieses Schreibens eine aktuelle Publikation beigefügt, die zeigt, wie sehr sich die Genauigkeit des Dexcom G4 PLATINUM im Vergleich zu älteren Generationen verbessert hat¹. Mit der Einführung dieses Produktes hat die Effizienz der Geräte signifikant zugenommen: Insgesamt lag die Genauigkeit (MARD) des alten Dexcom Seven Plus CGM-Systems bei 16%, die des aktuellen G4 PLATINUM CGM liegt bei 13%. Aktuelle Studien zeigen sogar eine MARD von 10,8 %⁵. Große Fortschritte sind auch in Bezug auf die „Genauigkeit“ bei einer Hypoglykämie (gemessen mit %20/20 bei einer Blutglukose zwischen 40-80 mg/dl) erreicht worden. So konnte diese von 73% beim Dexcom Seven Plus CGM auf 83% beim Dexcom G4 PLATINUM CGM gesteigert werden.
2. Wir erkennen an, dass die gesamte Gruppe der CGM-Systeme (also alle CGM Geräte, die zum Zeitpunkt der Studie auf dem Markt waren) für diese Beurteilung analysiert wurden, möchten jedoch anmerken, dass Unterschiede in der Effektivität zwischen den einzelnen CGM Herstellern bestehen. Unterschiede in der Genauigkeit, der Zuverlässigkeit, der Lebensdauer des Sensors und der Handhabung haben sich als starke Indikatoren für das Resultat für die Patienten herausgestellt. Die Unterschiede in der Handhabung und der Genauigkeit zwischen den einzelnen Geräten können großen Einfluss auf die fortdauernde Verwendung der Geräte haben, was das Resultat maßgeblich bestimmt.²
3. Viele der rt-CGM-Studien, die in den SRMAs verwendet wurden, enthalten nur wenig Informationen darüber, ob und in welchem Ausmaß die Studienteilnehmer und die Ärzte im Umgang mit dem rt-CGM und der Nutzung seiner Daten zur Verbesserung der Therapie geschult wurden. Sowohl Patientenschulungen, als auch die Vertrautheit des Arztes mit dem Gerät, haben einen Einfluss auf das klinische Resultat.
4. Obwohl in einer Vielzahl von Studien gezeigt wurde, dass der Nutzen des rt-CGM bezogen auf die Zuckereinstellung mit der Häufigkeit und Dauer der Anwendung verbunden ist, basiert nur eine unverhältnismäßig kleine Anzahl der rt-CGM-Studien, die bei den aktuellen SRMAs einbezogen wurden, auf den Resultaten der Intention-to-treat-Analysen und berücksichtigen somit diese fundamentale Verhaltenskomponente nicht in ihrem Ergebnis.
5. Wie die Autoren der Analyse schon bemerkten, haben verschiedene medizinische Gesellschaften Richtlinien für HbA1c-Zielwerte erstellt, welche sich jedoch unterscheiden. Wir glauben, dass der Schlüssel zu klinischem Erfolg die Optimierung der Therapie ist, sowie, dass es weniger wichtig ist, eine durchschnittliche Abnahme des HbA1c-Wertes als Endpunkt zu sehen, sondern vielmehr einen hohen Prozentsatz an Patienten zu haben, die den A1c-Zielwert erreichen. Im Gegensatz zu einer durchschnittlichen Abnahme des HbA1c-Wertes als festen Endpunkt, sollten klinische Expertise und Therapieoptimierung betont werden.

Durch diese Einschränkungen ist die generelle Gültigkeit der SRMA-Ergebnisse limitiert. Die Resultate dieser Berichte unterschätzen eventuell signifikant den potentiellen Nutzen aktueller und zukünftiger Systeme bezogen auf die Stoffwechseleinstellung und stellen somit eine Herausforderung für

¹ M Christiansen, T Bailey, E Watkins, D Liljenquist, D Price, K Nakamura, R Boock, T Peyser. Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 15, Number 10, 2013

² J Chamberlain, D Dopita, E Gilgen. Clinical Diabetes, Volume 31, Number 3, 2013

Beurteilungen der Gesundheitstechnologie dar. Zudem sind seit Mai 2013 zwei neue Publikationen erschienen, welche zu berücksichtigen sind.^{3 4}

Dexcom Studien:

1. Dexcom befindet sich momentan in der Registrierungsphase einer groß angelegten RCT, welche den Einfluss von rt-CGM (kombiniert mit SMBG) auf Patienten mit Insulinpflichtigem Diabetes vs der reinen Verwendung von SMBG bewertet. Die Studienteilnehmer werden mehrere Insulin-Injektionen täglich bekommen, wobei sowohl Typ1-, als auch Typ2-Patienten (alle insulinpflichtig) über 25 Jahren eingeschlossen werden. Obwohl dies eine Studie ist, welche vom Hersteller getragen wird, werden wir uns hundertprozentig bemühen, der wissenschaftlichen Präzision nachzukommen und ein geeignetes klinisches Design zu finden. Die Studie wird mehr als 300 Studienteilnehmer einschließen und wird an ca. 20 Orten über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt werden. Die Registrierung wird im Q4 2014 beginnen und der voraussichtliche Abschluss wird im Q1 2016 sein.
2. Zusätzlich ist momentan eine von Forschern initiierte Studie in Schweden in Gange, geleitet von Dr. Marcus Lind, welche mit Hilfe eines Cross-over Designs Diabetes-Management mit rt-CGM mit Diabetes-Management nur mit SMBG bei Erwachsenen mit Typ1-Diabetes vergleicht. Die Studie wird 16 Monate dauern und wird 160 Studienteilnehmer aus 8 schwedischen Orten einschließen. Die Registrierung wird im Q4 diesen Jahres fertiggestellt. Referenz: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092051?term=Lind&rank=1>
3. Wie bereits erwähnt ist die Bewertung von rt-CGM in Bezug auf die Vermeidung einer schweren Hypoglykämie schwer. Bei den meisten Studien, welche in die Erstbewertung einfließen, war eines der Ausschlusskriterien vorangegangene nicht bemerkte Hypoglykämien. Dexcom fasst eine von Forschern initiierte Studie ins Auge, bei welcher rt-CGM bei einer Population von Patienten mit unerwartet auftretenden Hypoglykämien eingesetzt wird. Wir glauben, diese Studie wäre ein guter Beitrag zur bestehenden Literatur.
4. Sollte eine Studie gefordert werden, welche von verschiedenen Herstellern und den Krankenkassen gemeinsam getragen wird, stehen wir dieser Fragestellung offen gegenüber.

Mainz, den 18.08.2014



Dr. Rudolf Messer

³ P Choudhary, S Ramasamy, L Green, G Gallen, S Pender, A Brackenbridge, S Amiel, J Pickup. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online October 8, 2013

⁴ N Poolsup, N Suksomboon, A Mon Kyaw. Diabetology & Metabolic Syndrome, 5:39, 2013

S S Pleus, C Schmid, M Link, E Zschornack, HM Klötzer, C Haug, G Freckmann. Journal of Diabetes Science and Technology, Volume 7, Issue 4, July 2013

A.1.7 – Medtronic GmbH

Autoren:

- Beyer, Tim
- Frisch, Wolfgang

Medtronic GmbH • Postfach 1444 • 40639 Meerbusch

Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Meerbusch, den 18.08.2014

**Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht Kontinuierliche interstitielle
Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei
insulinpflichtigem Diabetes mellitus (D12-01)**

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

zum veröffentlichten Vorbericht nehmen wir im folgenden Stellung.

Ergänzend zu den im Vorbericht dargestellten Daten möchten wir auf weitere verfügbare Daten hinweisen, die belegen, dass die automatische Abschaltfunktion (LGS) das Risiko für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien reduzieren kann. Die verfügbaren Daten zeigen insbesondere, dass die Gefahr nächtlicher Hypoglykämien reduziert werden kann.

**1. 2012er Zwischenanalysen zur Ly-Studie (Ly 2013) über nächtliche Hypoglykämien
und die Nutzung der automatischen Abschaltfunktion (LGS):**

Die LGS Funktion der Insulinpumpe in Kombination mit dem Glukose-Sensor bringt mehr Sicherheit gemäß einer Zwischenanalyse zur Ly-Studie(Ly 2012):

In der 2012 veröffentlichten Zwischenanalyse zur Ly-Studie wurden die Daten von 24 Pumpen-Trägern, die CGM und die LGS Funktion der Insulinpumpe nutzten, über einen Zeitraum von 6 Monate analysiert. Im Mittelpunkt der Analyse stand die Sicherheit der LGS Funktion. Eine wichtige Frage dieser Studie war: Wird durch die Nutzung der LGS Funktion die Anzahl der nächtlichen Hypoglykämien reduziert?



Zusammengefasst gab es in der Untersuchungszeit von insgesamt 2.493 Patienten-Tagen 3.128 Ereignisse, bei denen die Pumpe im Durchschnitt für 11 Minuten abschaltete; 36% dieser Ereignisse geschahen in der Nacht. 80% von insgesamt 324 Ereignissen, bei denen die Pumpe für volle 2 Stunden abschaltete, ereigneten sich in der Nacht. In diesen Fällen lag die Blutglukose nach den 2 Stunden im Durchschnitt bei 99 mg/dl. 156 dieser Ereignisse, bei denen der Patient bzw. die Patientin nicht reagierte, ereigneten sich vor 3.00 Uhr in der Früh.

Bei allen untersuchten Patienten gab es im Verlauf der Studie über 6 Monate keine Ereignisse von akuten Stoffwechselentgleisungen in Form einer schweren Hypoglykämie oder diabetischer Ketoazidose (Übersäuerung des Blutes bei Insulinmangel).

Diese Daten geben ein Hinweis darauf, dass

- längere schwere Episoden während der Nacht sich häufig ereignen und eine Problematik bei der Behandlung des Typ1 Diabetes darstellen
- im Analysezeitraum von 6 Monaten 36% aller Ereignisse in der Nacht auftraten
- bei 156 Ereignissen die automatische Abschaltung für volle 2 Stunden notwendig war, da der Patient nicht auf den Alarm reagiert. Dies zeigt, dass insbesondere nächtliche Ereignisse oft unerkannt bleiben und daher potentiell eine schwere Hypoglykämie zur Folge haben könnten
- die LGS (Low Glucose Suspend), automatische Abschaltfunktion vor allem nachts große Bedeutung hat, wenn die Patienten nicht auf den Alarm reagieren können und damit einen Vorteil im Vergleich zu CGM Systemen ohne diese automatische Abschaltfunktion bietet.

2. Aspire Daten für die Zulassung der 530G Pumpe mit LGS-Funktion in den USA

Zum Zweck der Zulassung der Insulinpumpe Minimed 530G Pumpe mit LGS Funktion (Deutschland unter dem Namen Minimed Veo® vertrieben) bei der FDA, wurde die ASPIRE Studie durchgeführt (Bergenstal 2013, Garg 2012). Aufgrund der Resultate dieser Studie erteilte die FDA die Marktzulassung für das Minimed 530G System mit der LGS Funktion als Therapie in den USA. (FDA 2013).

Auch wenn die ASPIRE Studie mit 3 Monaten Studiendauer unter den IQWiG Kriterien liegt, zeigen die Ergebnisse eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Ly-Studie (Ly 2013). Die ASPIRE Studie zeigt ebenfalls eine signifikante Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien bei Patienten, die die automatische Abschaltfunktion (LGS) der Pumpe nutzten. Die signifikante Reduktion bezieht sich auf den Vergleich zur Insulinpumpentherapie mit kontinuierlichem Glukose-Monitoring ohne automatische Abschaltfunktion (LGS). Die automatische Abschaltfunktion kann das Risiko einer schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämie aufgrund der Reduktion vorhergehender, hypoglykämischer Episoden reduzieren (Garg 2014)



Medtronic

Dieses Ergebnis ist für die Interpretation und Bewertung der Tabelle 3 in der JAMA Publikation der Ly-Studie (Ly 2013) von Bedeutung. Auch bei nicht vergleichbarer Anzahl von Hypoglykämie-Episoden in der Ly-Studie zwischen den Behandlungsgruppen, vor der Randomisierung, wurde eine Reduktion von schwerwiegenden Hypoglykämien während der Studie beobachtet.

Table 3. Average Percentage of Hours Spent in Hypoglycemic Range

	Median (Interquartile Range)		P Value ^a
	Insulin Pump	Sensor-Augmented Pump With Low-Glucose Suspension	
Average time of glucose levels <70 mg/dL ^b			
Day			
Baseline	8.3 (2.8-13.0)	5.7 (2.8-8.2)	.15
End point	6.9 (3.9-10.6)	4.1 (2.6-7.6)	.02
Night			
Baseline	11.1 (3.1-21.3)	7.3 (2.4-16.4)	.20
End point	11.8 (6.4-16.2)	4.4 (2.1-8.8)	<.001
Average time of glucose levels <60 mg/dL ^b			
Day			
Baseline	3.2 (0.7-9.0)	2.4 (0.4-4.4)	.15
End point	3.3 (1.6-5.9)	1.5 (0.9-3.7)	.01
Night			
Baseline	4.8 (0-12.9)	2.3 (0-9.5)	.38
End point	6.2 (4.2-9.9)	2.4 (0.4-5.3)	<.001

SI conversion factor: to convert glucose from mg/dL to mmol/L, multiply by 0.0555.
^a Wilcoxon rank sum test, pump only vs low-glucose suspension group.
^b The day period is measured from 06:00 to 22:00 hours and night period from 22:00 to 06:00 hours.

Quelle: Ly 2013

3. Die Häufigkeit der Schwerwiegenden nächtliche Hypoglykämien konnte in der Ly-Studie (Ly 2013) reduziert werden

Nächtliche Hypoglykämien verursachen erhebliche Angst und zusätzliche Folgekomplikationen in Familien mit Kindern mit Typ-1-Diabetes.

Jüngste Studien zeigen eine hohe Prävalenz von längeren, nächtlichen Hypoglykämien: Berichtet wurde von bis zu 35-47% bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in jeder Nacht. Fast die Hälfte dieser Episoden wurde weder von den Pflegepersonen noch vom Patienten (Kaufman 2002) bemerkt.

In der Studie von Ly wurden nächtliche Hypoglykämien bei allen Studienteilnehmern wie folgt gemessen:

- Die Dauer der nächtlichen Hypoglykämien wurde mit retrospektiven kontinuierlichen Glukose-Monitoring-System (iPRO™, Medtronic MiniMed Inc.) bestimmt. Die Patienten trugen das iPRO System für sechs Tage vor, während und nach der Intervention (Besuche: 1, 2, 4, 5, 6 und 7).
- Die Daten für die Nacht wurden von 22.00 Uhr bis 06.00 Uhr erhoben und ausgewertet.
- Nächtliche Hypoglykämien wurden als Blutzuckerwerte von weniger als 70mg/dl und weniger als 60mg/dl definiert. Die Zeit der nächtlichen Hypoglykämien wurde durch die Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve bestimmt.



Medtronic

Im Vergleich mit der Standard-Pumpengruppe war der durchschnittliche Prozentsatz der Stunden im hypoglykämischen Bereich während der Nacht niedriger in der LGS-Pumpengruppe, sowohl mit 70mg/dl als auch mit 60mg/dl als cut-off Wert (vgl. Tabelle oben; unter Punkt 2). Die Daten zeigen, dass die Zeit unter 60mg/dl Wert mit LGS bei 2,4 % der gemessenen Zeit und bei der Gruppe ohne automatische Abschaltfunktion bei 6,2% der gemessenen Zeit liegt.

Die Daten der Ly-Studie in Verbindung mit der weiter oben genannten Veröffentlichung ergeben einen Hinweis, dass die LGS Funktion mindestens schwere nächtliche Hypoglykämien reduziert.

4. Aussagen zur Genauigkeit der CGM Messung

Die im Vorbericht erfolgten Aussagen über Fehllarme bei der Nutzung von CGM im Bereich von 64% basieren auf einer älteren Publikation. Der in dieser Publikation verwendete Soft Sensor ist nicht mehr auf den deutschen Markt erhältlich. Inzwischen wird der optimierte Enlite Sensor (2. Nachfolgegeneration) genutzt. Dieser wurde im November 2013 in Deutschland eingeführt. Wir schlagen deshalb vor, diesen Absatz mit neueren Sensor Daten der FDA (FDA 2013) für Enlite 1. Nachfolgegeneration zu referenzieren.

Die FDA bewertet die Falsch-Alarm-Rate in den Zulassungsunterlagen für die Minimed 530G Insulinpumpe mit LGS (FDA 2013) wie folgt:

“A minor risk of the CCM is that patients may need to perform unnecessary fingersticks to evaluate their blood glucose when the CGM gives false positive hypoglycemic and hyperglycemic readings or alerts. There is also a minor risk of skin irritation, inflammation, or infection due to either the sensor needle or the adhesive. However, CGM devices allow patients to measure the interstitial glucose at near continuous intervals to obtain a 24 hour picture of their glucose profile, especially during the night. Tracking and trending information is of value to patients and outweighs minor risks associated with fingersticks and the sensor.

There are additional risks due to missed alerts and false negative hypoglycemic and hyperglycemic readings related to patients not being alerted to the need to perform a fingerstick to detect hypoglycemia or hyperglycemia. Additionally, there is a risk associated with false alerts and false positive hypoglycemia and hyperglycemia readings related to the need to perform unnecessary fingersticks to confirm an erroneous low or high reading. Patients who only use blood glucose meters to manage their diabetes without the aid of a CGM would also be unaware of the need to perform additional testing to detect an abnormal blood sugar (unless they were exhibiting symptoms of an abnormal blood glucose).

The risks of inaccurate Enlite sensor glucose results is not unreasonably higher than the risk of managing diabetes with a blood glucose meter alone and these include incorrect tracking and trending or threshold detection; increased false negative and false positive low threshold alerts and alarms or high threshold alerts, and incorrect rate of change calculations that could adversely affect treatment decisions.”



Medtronic

Für den Enlite der 1. Nachfolgeneration wurden von Bailey weitere Daten zur Rate falscher Alarme publiziert (Bailey 2014). Bailey berichtet für Enlite Sensoren 13,9% falsch positive Warnungen für den hypoglykämischen Bereich und im hyperglykämischen Bereich 19,7%.

Wesentlich ist dabei, dass 89% aller hypoglykämischen Ereignisse unter dem Wert von 60mg/dL richtig erkannt wurden. Das bedeutet, bei 89% aller Alarme konnte die prädiktive Warnung des Systems, dass der Schwellenwert der Blutglukose in 30 Minuten erreicht wird mit einer Blutglukoseselbstmessung 30 Minuten später bestätigt werden (vgl. Tabelle unten; Bailey 2014). Damit liegen die publizierten Daten unter den zitierten 64% Fehlalarmen des alten Sensors. Allgemein ist zu beachten, dass im Sensorbereich kontinuierlich an einer Verbesserung der Genauigkeit gearbeitet wird.

TABLE 3. DETECTION AND PREDICTION OF YSI-VERIFIED HYPOGLYCEMIC AND HYPERGLYCEMIC EVENTS OCCURRING WITHIN ±30 MIN BY ABDOMEN ENLITE SENSORS

Alert setting	Threshold alerts				Threshold and predictive alerts			
	Calibrating 3-4 times/day		Calibrating every 12 h		Calibrating 3-4 times/day		Calibrating every 12 h	
	Events correctly detected (%)	Alerts verified by events (%)	Events correctly detected (%)	Alerts verified by events (%)	Events correctly detected (%)	Alerts verified by events (%)	Events correctly detected (%)	Alerts verified by events (%)
≤60 mg/dL	63.1	67.5	70.2	51.4	89.0	50.3	86.3	39.7
≤70 mg/dL	79.5	81.9	83.1	74.5	93.2	67.0	92.5	61.8
≤80 mg/dL	91.0	85.4	89.8	83.5	97.2	73.5	96.5	72.2
≤90 mg/dL	95.4	89.3	94.9	87.6	98.8	78.7	97.3	76.9
≤100 mg/dL	96.3	91.6	95.4	87.8	98.9	82.5	98.1	78.8
≥180 mg/dL	94.1	94.9	91.1	94.6	97.5	88.3	94.6	88.6
≥220 mg/dL	92.4	91.5	90.1	92.8	95.1	84.5	94.3	85.2
≥250 mg/dL	87.4	93.2	87.9	92.3	94.6	85.5	94.5	84.5
≥300 mg/dL	77.0	87.5	82.0	84.7	88.5	73.5	89.1	73.2

Quelle: Bailey 2014

5. Besondere Situation der Schwangeren

An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, dass der Schutz von Mutter und Kind stets einen besonderen Stellenwert in Deutschland einnimmt. Auch wenn mangels Evidenz kein eindeutiger Nutzen für diesen Personenkreis nachgewiesen werden konnte, so sollte das IQWiG einen Hinweis auf das potentielle Schadensrisiko für Mutter und Kind im Rahmen einer Schwangerschaft in diesen Bericht aufnehmen.

Mit freundlichen Grüßen


Wolfgang Frisch
Geschäftsführer


Tim Beyer
Business Development
Manager

Yvonne Hasler
Reimbursement Analyst

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte



Medtronic

Literaturverzeichnis

Bayley T, Ahmann A, Brazg R, Christiansen M, Garg S, Watkins E, Welsh J, Lee S. Accuracy and acceptability of the 6-day Enlite continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2014; 16: 277-283.

Bergenstal R, Klonoff D, Garg S, Bode B, Meredith M, Slover R, Ahmann A, Welsh J, Lee S, Kaufman F. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369 (3): 224-232.

Garg S, Brazg R, Bayley T, Buckingham B, Slover R, Klonoff D, Shin J, Welsh J, Kaufman F. Reduction in duration of Hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2012; 14: 205-209.

Garg S, Brazg R, Bayley T, Buckingham B, Slover R, Klonoff D, Shin J, Welsh J, Kaufman F. Hypoglycemia begets hypoglycemia: the order effect in the ASPIRE in-clinic study. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2014; 16: 125-130.

Kaufman F, Austin J, Neinstein A, Jeng L, Halvorson M, Devoe D, Pitukcheewanont P. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatric* 2002; 141: 625-630.

Ly T, Nicholas J, Retterath A, Davis E, Jones T. Analysis of Glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1462-1465.

Ly T, Nicholas J, Retterath A, Davis E, Jones T. 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 (12): 1240-1247.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) Minimed 530G System, 2013 [online]

[Zugriff: 14.08.2014] URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120010b.pdf

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Biermann, Eberhard

Dr. Eberhard Biermann
Internist/Diabetologe DDG

EINGEGANGEN AM 20. AUG. 2014
mit Unterschrift

München, den 16. August 2014

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen IQWiG –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Betr. Stellungnahme zum Vorbericht D12-01 (Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus) als Privatperson

Sehr geehrter Herr Prof Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

zu Ihrem o.g.Vorbericht möchte ich als Kliniker Stellung nehmen.

Bei der hier vorgetragenen Kritik geht es im wesentlichen um die Vergleichsintervention in den von Ihnen ausgewählten Studien, bei der sie fordern, daß sie zu 80% dem Kriterium E3 folgen sollen. Mehrere Studien lassen Sie nicht zu, weil sie dieses Kriterium nicht erfüllen. Unstrittig ist, dass die Vergleichsintervention in Struktur und Prozess die derzeit übliche Behandlung („usual care“) abbilden sollte, welche sich im Idealfall mit der Standardbehandlung deckt [3]. Aus klinischer Sicht darf das Ergebnis der Vergleichsintervention – im Gegensatz zur Prüfintervention – nicht Ergebnis-offen sein, sondern muss plausibel die gegenwärtig erreichbaren Ziele (im Idealfall die in Leitlinien beschriebenen Ziele oder Zielkorridore) .

In einer der 11 eingeschlossenen Studien ist dies nicht der Fall. Es handelt sich um die Studie von von Riveline 2012. Die Problematik möchte ich im folgenden beschreiben:

In der Studie von Riveline mit einem Einschlusskriterium von HbA1c >8% weisen die Patienten in der Vergleichsintervention basal einen mittleren HbA1c von 9,0% auf und nach einem Jahr „üblicher Therapie“ verändert sich dieser Wert unwesentlich.

Als Erklärung wäre denkbar:

- (1) Die Leitlinien in diesem Land bzw. die definierten Zielbereich der Studie lassen dies zu oder empfehlen dies sogar
- (2) Es herrscht Unklarheit über die Evidenz der Therapiemaßnahme oder die Behandler dieser Patienten sind nicht an Leitlinien oder ein Protokoll gebunden („ unrestricted usual care“) [3]
- (3) Hilfsmittel, Medikamente oder Schulung im Land nicht verfügbar (z.B Dritte Welt)
- (4) Einschlusskriterien weisen auf eine „therapieresistente“ Gruppierung hin oder eine Untergruppe von Menschen mit Typ-1-Diabetes, welcher sich klinischen Plausibilitätsüberlegungen entziehen.

Die Punkte (1)-(3) entfallen weitgehend, da Zielbereich (< 7,5%) , Verfügbarkeit von Mitteln und Schulungen ist in Tabelle 11 aufgeführt. Besondere Einschlusskriterien wie unter (4) müssten zwingend in der Publikation dargestellt sein. Dies ist nicht der Fall.

Es stellt sich die Frage, warum keine Autorenanfrage stattgefunden hat, um diese Diskrepanzen zu

klären. Offenbar hat eine Anfrage stattgefunden mit anderer Fragestellung und dem Ergebnis einer „Erklärung, dass kein Zugriff auf die Daten möglich sei; in Frankreich sei bei T1DM das HbA1c-Ziel $\leq 7,5\%$ „ , welches aber die Unklarheit eher vermehrt.

Aus klinischer Sicht sind folgende HbA1c-Werte bei Typ-1-Diabetikern , welche eine Pumpenbehandlung oder eine ICT durchführen und gleichermaßen strukturiert geschult wurden, erreichbar:

In einer über Analyse eines Schulungs- und Therapieprogramm in Deutschland über 12 Jahre bei 9,583 Patienten in klinischen Einrichtungen ergab: vor Einschluss bestand ein HbA1c von 8,1% und nach einem Jahr von 7,3%. (schwere Hypoglykämien 0,14 /Pat/Jahr nach einem Jahr) [1]

In einem anderen Kollektiv von 8.769 Typ-1 Diabetikern, welche im Bezirk Nordrhein in Disease-Management-Programme eingeschrieben waren [2] und zu 70% im Schwerpunktpraxen ambulant behandelt wurden, finden sich weitere Daten: Solche, die bei Einschluss in ein DMP einen HbA1c-Wert von $> 8,5\%$ aufwiesen verbesserten sich im Verlauf von im Mittel 9,6% auf 9,0%. Solche, die einen HbA1c von 7,5 - 8,5% bei Einschluss hatten, blieben in ihrer Stoffwechseleinstellung gleich (Abb 7-8 in [2]).

Welche Auswirkungen kann ein solch bleibend hoher Ergebniswert beim HbA1c haben?

Anhaltend hohe Werte in einer Vergleichsgruppe, die keiner Standard Care entsprechen, bringen die Gefahren für chronischen Folgeschäden mit sich . Ein solches Studiendesign wäre vom Prinzip her ethisch bedenklich.

Würde die „reine Verwaltung“ eines Patienten ohne Absenkung eines HbA1c von 9% über ein Jahr zur „üblichen Therapie“ in unserem Lande eine Selbstverständlichkeit, würden die Bemühungen von professionellen Teams und vor allem der Menschen mit Typ-1-Diabetes selbst konterkariert (Austausch bzgl Struktur- Prozess und Ergebnisqualität zwischen Zentren [1])

In der von Ihnen verwendeten Responderanalyse zur Abschätzung der klinischen Relevanz in der gemeinsamen Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien verwenden Sie einen cut-off beim HbA1c von 7% (entsprechend der Vorgaben von ADA) . Bei einem solch niedrigen Cut-off und einem Ausgangs HbA1c von 9% finden sich nur wenige Patienten unter 7,5% und offenbar keiner unter 7,0% (Tabelle 28). Offenbar haben Sie u.a. aus diesem Grund nur bei dieser RCT, den Cut-off auf 7,5% angehoben.

Gerade bei einer solch geringen Zahl von „Respondern“ ist der Informationsverlust durch die Dichotomisierung, der letztlich die Teststärke bestimmt, erheblich und die Wahl, ob 7,0% oder 7,5% erscheint willkürlich, und wenig transparent und sie ist weit entfernt vom Median. [4]

Fazit: Es entspricht der allgemeinen klinischen Erfahrung, die ich mit vielen Kollegen teile, dass sich Patienten mit einem sehr hohen Ausgangs-HbA1c im statistischen Mittel im Verlauf von einem Jahr qualifizierter ärztlicher Beratung und Schulung in ihrer Stoffwechseleinstellung verbessern und damit beim HbA1c absenken lassen , auch wenn die Absenkung im Mittel gering ausfällt. Dies zeigen auch die beiden angeführten Analysen bei mehreren tausend Patienten aus Deutschland. Hat der Hba1c-Wert bereits „den Boden erreicht oder liegt im unteren Bereich von Zielkorridoren, so steigt er, wie die untere Kurve (HbA1c $< 6,5\%$) oft an, weil individuelle Patientenpräferenzen verbunden mit häufigen Hypoglykämien eine weniger scharfe Stoffwechseleinstellung sinnvoll machen. Es gibt aber auch (wenige) solche Non-Responder , die sich – aus vielfältigen Gründen- einer solchen Absenkung widersetzen.

Vor einer Genehmigung einer besonderen Methodik im Rahmen von Einzelfall-Entscheidungen wird vom MDK oft der Nachweis verlangt, dass alle Möglichkeiten der Behandlung und Schulung mit konventionellen Methoden ausgeschöpft wurden, es sich also um einen Non-Responder der „üblichen Therapie“ handelt. Wird in einer Studie der Nachweis erbracht, dass eben solche Non.Responder von einer neuen, wenn auch teuren, Technologie einen klinisch relevanten Benefit haben, so wäre dies sicher ein wichtiger, ziel-führender Erkenntnisgewinn, welcher m.E. Einzelfallentscheidungen erübrigt. Patienten mit hohem Ausgangs HbA1c, die sich mit „üblichen

Methoden" nicht absenken lassen und somit ein erhöhtes Risiko für Spätkomplikationen aufweisen sind sicher ein geeignetes Kollektiv für technologische Neuerungen beim Diabetes, wie das CGM, wenn die damit zum Responder werden.

Bei der o.g. Studie mag es auf den ersten Blick den Anschein haben, als sei dies hier der Fall wenn man nur die bleibend hohe Glykämie betrachtet.

Es fehlen dazu aber entscheidene Hinweise bei den Einschlusskriterien und/oder im Methodenkapitel. Ein sehr hoher HbA1c, der sich über ein Jahr nicht zu verbessern ist, lässt nach klinischer Erfahrung und den aufgeführten Untersuchungen an mehreren tausend Patienten den Schluss zu, dass eine unplausible Vergleichsintervention gewählt wurde.

Es wird dazu geraten,

die **Vergleichskollektive** nicht nur bezüglich Auswahl des Behandlungsschemas (wie jüngst u.a. von der DDG in einer Stellungnahme gefordert) sondern auch auf **Plausibilität der Zusammenschau von Einschlusskriterien, Methoden und Outcome** unter Einbeziehung von klinischer Expertise zu überprüfen und ggf. eine gezielte Autorenanfrage zu starten.

Zudem sollte überlegt werden, ob zukünftig die Responderanalyse mit Dichotomisierung bei Studien mit derart hohen Basiswerten und einem cutpoint weitab vom Median eine sinnvolle Bewertung der klinischen Relevanz darstellt.

Randbemerkung:

In einer Studie steckt sehr viel Detailinformation, wie Ihre Subgruppen-Auswertungen und die Untersuchung aus der Region Nordrhein zeigen [2]. Ob eine Dichotomisierung mit Verlust dieser wichtigen Informationen hier die Lösung des Problem ist, möchte ich hinterfragen. Nebenbei bemerkt wählen die Autoren der Untersuchung Nordrhein auch eine solche Form der Zweiteilung, allerdings mit einem cut-off von 8,5% und machen hier dem statistischen Laien durch Balkendiagramme etc. deutlich, wie ausgeprägt die jeweiligen Unterschiede sind. Wie die in Abschnitt 4.4.3 geplante Sensitivitätsanalyse zum gewählten Cut-off ausgegangen ist, konnte ich im Vor-Bericht nicht finden und dies könnte vielleicht in den Abschlussbericht einfließen. Auch wären einige zusätzliche Ausführungen zur Vergleichsintervention in Ihren kürzlich zur Diskussion gestellten „Allgemeinen Methoden Version 4.2“ hilfreich. Im Bereich Statistik bin ich kein Spezialist und bitte um Nachsicht, wenn ich mich hier in etwas „einmische“, bei dem Sie klar Ihre Kompetenzen haben.

Literatur:

- [1] A. Sämann . I. Mühlhauser . R. Bender . Ch. Kloos . U. A. Müller Diabetologia (2005) 48: 1965–1970; in Anlage]
- [2] B. Hagen, L. Altenhofen et.al. Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme Nordrhein, Kapitel 5, Diabetes mellitus Typ 1, Düsseldorf 2013 (Anlage)
- [3] L. Dawson et.al. Considering Usual Medical Care in Clinical Trial Design PLOS med Volume 6 | Issue 9 | e1000111
- [4] Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. BMJ. 2006;332:1080.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Eberhard Biermann

Mitglied DDG und AGDT
Mitglied GQMG
Mitglied DNEbM

Interessenskonflikte: keine

A.2.2 – Striegel, Klaus

DR. KLAUS STRIEGEL

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VQ					GO				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

8.8.2014

ERWOLGANGEN

08. Aug. 2014

IQWIG

Stellungnahme zum Vorbericht D 12-01

Prof.Dr.med. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8

50670 Köln

Meine persönliche Stellungnahme zu D 12-01 CGM mit Real-Time Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Sehr geehrte Damen und Herren,

nachstehend meine Stellungnahme zum Vorbericht aus der Sicht des Patienten.

Ich leide seit 1998 an Diabetes und seit ca. 2001 insulinpflichtig. Ich bin 63 J.alt und war bis 2010 über 25 Jahre als Geschäftsführer in der Automobilzulieferindustrie weltweit tätig. Seit Ende 2010 bin ich selbständiger Berater. Meine berufliche Verpflichtung erforderte eine sehr intensive Reisetätigkeit (800 000 Meilen /a im Flugzeug, 80 000 km/a mit dem PKW) , lange tägliche Arbeitszeiten auch an Wochenenden mit wenig Bewegung, unregelmässiger Ernährung und wenig transparenten Essensinhalten weltweit.

Die Folge war ein nicht in den Griff zu bekommender HbA1c-Wert von > 8. Wegen der Angst beim Autofahren oder im Flugzeug eine Unterzuckerung zu bekommen, nahm ich lieber einen höheren Blutzuckerwert in Kauf. Die Folge war , dass im Jahre 2010 eine Retinopathie festgestellt wurde , die eine intensive Lasertherapie im 2-Monatsrhythmus auf beiden Augen erforderlich machte. Eine Verbesserung trat jedoch nicht ein. Mein Diabetologe Dr. Klaus Bittner, Ansbach machte mich dann im Juli 2012 auf ein neues CGM Gerät von Dexcom aufmerksam, das ich mir dann umgehend auf eigene Kosten kaufte. Ich habe damals die TK angesprochen , ob diese die Kosten für die Sensoren übernehmen würde (das Gerät selbst wollte ich nicht erstattet haben). Dies wurde abgelehnt. Weitere Ausführungen möchte ich hierzu ersparen, weil mich die unprofessionelle und wenig wissenschaftlich fundierte Begründung der TK dazu veranlasste, einen Rechtsstreit mit der TK zu führen ,der anhängig ist.

Nachdem ich seit Juli 2010 das DEXCOM Gerät eingesetzt hatte, konnte bereits Ende Sept. eine erhebliche Verbesserung des HbA1c-Wertes auf 6,7 erzielt werden (im April 2010 lag dieser bei 8,3) Seit dieser Zeit pendelt der HbA1c-Wert im Bereich 6,3-6,6.

Bei der Augenuntersuchung im Nov.2010 war keine Ausblutung im Augenhintergrund mehr vorhanden und seither musste auch keine weitere Laserbehandlung mehr durchgeführt werden.

Wo sind die Vorteile des CGM ?

1.Durch die einstellbaren Einstellungsgrenzen wird man sehr deutlich auf Über-oder Unterschreitungen durch akustische Signale aufmerksam gemacht.

2. Der Kurvenverlauf zeigt permanent den Ist-Wert und ermöglicht eine schnelle gezielte Reaktion.



3. Die zusätzlich angezeigten Pfeile geben die Tendenz an ,wohin sich der BZ-Wert aktuell entwickelt und ermöglicht ein Überwachung nach Bedarf. Hier ist der wesentliche Vorteil gegenüber die punktuellen Sebstmessung (zb. 3 mal am Tage). Da sieht man nur einen gerade festgestellten IST-Wert ohne jegliche Tendenz. Die Gefahr ,dass man dann zu wenig oder zuviel Insulin spritzt ist sehr hoch. Man hat auch keine Kontrolle was zwischen den Messintervallen , die mehrere Stunden betragen mit dem BZ passiert mit dem fatalen Ergebnis eines hohen HbA1c Wert. Diese gravierenden Nachteile werden durch das CGM vollständig beseitigt.

4. Durch meine ständigen Reisetätigkeiten kann ich die Inhalte meiner Nahrung (versteckte Zucker und Kohlehydrate) schwer überwachen und beeinflussen. Mit dem CGM sehe ich zeitnah die Tendenz des BZ-Wertes und kann sofort reagieren.

5. Durch die Permanentkontrolle des BZ lernt man auch die Reaktionen des Körpers und die Auswirkungen auf den BZ-Wert gut kennen und kann Extremsituationen vermeiden.

6. Ein gut beherrschter HbA1c-Wert im Normbereich verhindert sehr teure Folgeschäden des Diabetes. Dies ist hinlänglich bekannt und sollte sich auch im Bundesgesundheitsministerium, bei dem rückständigen G-BA und bei den Krankenkassen herumgesprochen haben. Vorbeugende Massnahmen , und dazu gehört das CGM sind allemal kostengünstiger , wie die Behandlung von Folgeschäden wie Erblindung oder Amputationen, geschweige denn Notfallsituationen infolge von Unter-oder Überzuckerung Knochenbrüche infolge von Stützen, Notarzteinsätze, Rettungsflüge, Unfälle) , die mit dem CGM Gerät vermieden werden können.

Fazit :

Für mich ist das CGM Gerät die beste Methode einen Diabetes zu kontrollieren und gezielt gegenzusteuern. Die persönlichen und auch volkswirtschaftlichen Vorteile liegen auf der Hand. Insofern kann ich die bisher im Vorbericht veröffentlichten Ergebnisse voll betätigen und hoffen , dass auch das Gesundheitsministerium und der G-BA endlich „den Schuss hören „ , ihre Ignoranz endlich aufgeben und den Erkrankten den langwierigen und unwürdigen Gang über das Sozialgericht ersparen.

Mit freundlichen Grüßen