



Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: V18-01
Version: 1.0
Stand: 08.10.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.06.2018

Interne Auftragsnummer

V18-01

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 08.05.2019 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 30.04.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.06.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 10 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ 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.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – AstraZeneca GmbH.....	A 2
A.1.2 – Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V.	A 22
A.1.3 – Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen (BVND), Forschergruppe Diabetes der Helmholtz-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	A 31
A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V., Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie, Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie.....	A 46
A.1.5 – Diabetologie Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin	A 50
A.1.6 – Novo Nordisk Pharma GmbH	A 54
A.1.7 – Roche Diabetes Care Deutschland GmbH	A 63
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 70
A.2.1 – Junker, Jörg	A 70
A.2.2 – Lobmann, Ralf und Ziegler, Dan	A 76
A.2.3 – Wedig, Martin P.	A 85

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – AstraZeneca GmbH

Autorinnen und Autoren

- Büchner, Julia

Dr. Julia Büchner
AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Deutschland

Wedel, 05. Juni 2019

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln**

Stellungnahme zum Vorbericht < V18-01 >

Stellungnahme zum Vorbericht: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

(Auftrag: V18-01; Version: 1.0; Stand: 30.04.2019)

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt im Namen folgender Institution / Organisation:
AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183 · 22880 Wedel
Postanschrift: 22876 Wedel
Registergericht: 

Geschäftsführer: Dr. Hans Sijbesma
Vorsitzende des Aufsichtsrates:
Rebekah Martin
Gezeichnetes Kapital: € 

Bankverbindung:
J. P. Morgan AG, Frankfurt
BIC: 
IBAN: 

Sehr geehrte Damen und Herren,

die AstraZeneca GmbH möchte zum Vorbericht des IQWiG (Auftrag: V18-01) wie folgt Stellung nehmen:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Ziel der vorliegenden Stellungnahme ist es, die durch das IQWiG identifizierten Kernaussagen zum Aktualisierungsbedarf einzelner versorgungsrelevanter Aspekte von Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) zu kommentieren und Vorschläge für Ergänzungen zum Aktualisierungsbedarf des bestehenden DMP T2DM basierend auf den aktuellsten Leitlinienvorgaben zu unterbreiten. Um im Rahmen des DMP Patienten mit T2DM entsprechend dem aktuellen, allgemein anerkannten Stand des medizinischen Wissens behandeln zu können, ist es aus Sicht von AstraZeneca wichtig, dass die Empfehlungen des IQWiG alle für die Versorgung von Patienten mit T2DM besonders relevanten neuen Erkenntnisse und Empfehlungen berücksichtigen. Insgesamt wurden vom IQWiG 35 relevante Leitlinien eingeschlossen (Stand der letzten Suche: 12.07.2018). Aktualisierungen relevanter Leitlinien und Veröffentlichungen neuer Therapieempfehlungen nach diesem Zeitpunkt sind vom vorliegenden IQWiG Bericht nicht umfasst. In Anbetracht der jüngsten Aktualisierungen relevanter Leitlinien und Therapieempfehlungen sollte eine ergänzende Recherche für den Zeitraum bis Juni 2019 erfolgen.

Aus Sicht von AstraZeneca ist es wichtig, der abschließenden Empfehlung des IQWiG die jeweils aktuellsten Leitlinien zugrunde zu legen, insbesondere dann, wenn diese maßgebliche neue Evidenz berücksichtigen und, darauf basierend, mit wichtigen neuen Empfehlungen einhergehen.

Mit seinen Beschlüssen vom 20. April 2017 und vom 17. Januar 2019 hatte der G-BA die DMP-Anforderungen-Richtlinie bereits zweimal aktualisiert und namentlich relevante neue Evidenz zum SGLT-2-Hemmer Empagliflozin, sowie zu dem GLP-1-Agonisten Liraglutid in seinen Empfehlungen berücksichtigt (G-BA, 2017; G-BA, 2019). Beide Wirkstoffe wurden auf Basis der Ergebnisse aus den jeweiligen kardiovaskulären Outcomestudien (EMPA-REG [Empagliflozin] und LEADER [Liraglutid]) in Abschnitt 1.5.1 (1.5.1 Grundsätze der Wirkstoffauswahl) in Anlage 1 des DMP aufgenommen. Konkret lautet es hier wie folgt: „Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus / bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin oder Liraglutid in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und/oder mit Insulin profitieren.“ Im Rahmen der aktuellen DMP-Empfehlungen werden relevante wissenschaftliche Erkenntnisse aus kardiovaskulären Outcomestudien zu dem SGLT-2-Hemmer Empagliflozin und dem GLP-1-Agonisten Liraglutid berücksichtigt, in denen bei Patienten mit

manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung (gemäß den Einschlusskriterien der Studien EMPA-REG¹ [Empagliflozin] und LEADER² [Liraglutid]) eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos nachgewiesen werden konnte (Zinman, et al., 2015; Marso, et al., 2016). Der frühe Einsatz von SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Agonisten mit nachgewiesener Reduktion des kardiovaskulären Risikos auf Basis kardiovaskulärer Outcomestudien wird auch in jüngsten Leitlinienempfehlungen der American Diabetes Association (ADA), und der gemeinsamen Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines empfohlen (ACC/AHA) (vgl. hierzu ADA 2019; Arnett et al., 2019).

Auch in der kardiovaskulären Outcomestudie DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin konnte bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko³ eine Reduktion kardiovaskulärer und renaler Folgeereignisse nachgewiesen werden (Wiviott, et al., 2019).

Neben den Ergebnissen aus kardiovaskulären Outcomestudien zu Empagliflozin (EMPA-REG) und Liraglutid (LEADER), die im Rahmen des aktuellen DMP bei T2DM-Patienten mit manifeste kardiovaskuläre Erkrankung empfohlen werden, haben auch die DECLARE Studienergebnisse bereits Eingang in relevante Leitlinienempfehlungen gefunden, deren Erscheinen nach dem Stichtag der letzten IQWiG-Recherche, welche diesem Vorbericht zugrunde liegt, erfolgte (vgl. hierzu ADA 2019; Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019). Im Folgenden werden die aus Sicht von AstraZeneca zusätzlich relevanten Leitlinien und deren Kernaussagen auf Basis der Erkenntnisse aus kardiovaskulären Outcomestudien zu SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1-Agonisten kurz aufgeführt:

¹ Gemäß Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG: Patienten ≥ 18 Jahre mit T2DM und einem BMI ≤ 45 und einer eGFR > 30 ml/min/1,73m² mit manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, welche hier näherungsweise zusammengefasst ist als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

² Gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER: Patienten ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, $> 50\%$ Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder Patienten ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$).

³ Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58: Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

- American Diabetes Association (ADA) - Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019, und dem vorausgehend, ADA/EASD Konsensusbericht zu „Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes“:** Laut ADA stehen bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die Therapie und Vermeidung der kardiovaskulären und renalen Folgekomplikationen im Vordergrund der Therapie (ADA, 2019). Die ADA Empfehlungen in 10.39 und 10.40 (vgl. S.114) führen hierzu aus: „Among patients with type 2 diabetes who have established atherosclerotic cardiovascular disease, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists with demonstrated cardiovascular disease benefit [...] are recommended as part of the antihyperglycemic regimen.“ „Among patients with atherosclerotic cardiovascular disease at high risk of heart failure or in whom heart failure coexists, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors are preferred.“ Die kürzlich kommentierte Fassung der Empfehlungen der ADA aus dem Januar 2019 beziehen sich auch bereits konkret auf die Ergebnisse der kardiovaskulären Outcomestudie DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin (ADA, 2019). In der Studie DECLARE-TIMI 58 konnte gezeigt werden, dass kardiale und renale Folgekomplikationen in einem erweiterten Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulärem Risiko reduziert werden konnten (Wiviott, et al., 2019). Die Evidenz aus DECLARE - und ihre Relevanz für die Versorgung - gehen somit über die bisher verfügbare Evidenz zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten hinaus. Zudem wird auf Basis der gemeinsamen Therapieempfehlungen der ADA und EASD, welche den ADA Standards of Medical Care in Diabetes vorausgehenden, empfohlen, dass Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder chronischer Nierenerkrankung, die bereits eine duale Therapie (Metformin plus orales Antidiabetikum [OAD]) erhalten, unabhängig vom aktuellen HbA1c-Wert auf Metformin plus SGLT-2-Inhibitor umgestellt werden sollen, also auch dann, wenn der Patient seinen individuellen Blutzucker-Zielwert erreicht hat (Davies et al. 2018).
- ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease:** In den gemeinsamen Therapieleitlinien der ACC/AHA zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wird für Patienten mit T2DM und atherosklerotischen Risikofaktoren, die ihr glykämisches Ziel trotz Lebensstiländerungen und Metformin nicht erreichen, eine Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptor empfohlen, um die glykämische Kontrolle zu verbessern und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren. Die ACC/AHA Leitlinie führt diesbezüglich aus: „For adults with T2DM and additional ASCVD risk factors who require glucose-lowering therapy despite initial lifestyle modifications and metformin, it may be reasonable to initiate a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor or a glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonist to improve glycemic control and reduce CVD risk (S4.2-9-

S4.2-14). Three RCTs have shown a significant reduction in ASCVD events and heart failure with use of an SGLT-2 inhibitor (S4.2-9, S4.2-10, S4.2-12). Although most patients studied had established CVD at baseline, the reduction in heart failure has been shown to extend to primary prevention populations (S4.2-12, S4.2-27).“

- **AACE/ACE Consensus Statement on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm:** Im Rahmen des Konsensus der American Association of Clinical Endocrinologists und des American College of Endocrinology werden SGLT-2-Inhibitoren, darunter auch Dapagliflozin, mit einer Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz erwähnt. Für Patienten mit kürzlich diagnostiziertem T2DM oder einer milden Hyperglykämie, die mit einer Lebensstilveränderung und einem anithyperglykämischen Präparat behandelt werden, wird der Einsatz von GLP-1-Agonisten und SGLT-2-Inhibitoren mit nachgewiesenen kardiovaskulären und/oder renalen Vorteilen empfohlen: *„For patients with recent-onset T2D or mild hyperglycemia (A1C <7,5% [58mmol/mol]), lifestyle therapy plus antihyperglycemic monotherapy (preferably with metformin) is recommended. GLP1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors with proven ASCVD and/or CKD benefits may be preferred in patients with those complications.“*

Die zuvor genannten, Leitlinien- und Therapieempfehlungen adressieren ein grundsätzliches Umdenken bei der Differenzialtherapie im Rahmen der Versorgung von Patienten mit T2DM und sind deshalb potenziell (sehr) relevant für den vorliegend kommentierten Bericht des IQWiG:

- Diese neuen Empfehlungen berücksichtigen namentlich bereits die Ergebnisse der Outcome-Studie DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin und benennen folglich, im Gegensatz zum bisherigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, auch einen zusätzlichen Patientenkreis mit hohem kardiovaskulären Risiko, für den eine SGLT-2-Hemmer-Therapie (Dapagliflozin) nach allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Rahmen der betreffenden Leitlinien empfohlen wird.
- Zusätzlich lassen diese neuesten Leitlinien, basierend auf der Gesamtevidenz zu SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Agonisten, eine andere bevorzugte Therapiesequenz als bislang erkennen, bei der ein früherer Einsatz von SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Agonisten zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Folgeereignisse im Fokus steht.

Die o.g. evidenzbasierten, um bedeutsame versorgungsrelevante Aspekte aktualisierten Therapieleitlinien wurden im Rahmen der Erstellung des IQWiG Vorberichtes bislang noch nicht berücksichtigt und sollten aus Sicht von AstraZeneca Eingang in den Abschlussbericht finden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

AstraZeneca möchte überdies im Folgenden konkret auf die in Abschnitt 4.2.3 Versorgungsaspekt „Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ (V1.3), Abschnitt 4.2.4 Versorgungsaspekt „Basistherapie“ (V1.4), Abschnitt 4.2.5 Versorgungsaspekt „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ (V1.5), Abschnitt 4.2.6 Versorgungsaspekt „Behandlung hyper- und hypoglykämischer Stoffwechsellentgleisungen“ (V1.6) sowie Abschnitt 4.2.7 Versorgungsaspekt „Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2“ (V1.7) enthaltenen Ausführungen des IQWiG, eingehen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Abschnitt 4.2.3 V1.3.1 – K1 (Therapieziele, allgemein) (Seite 13)	<p>Anmerkung</p> <p>Das IQWiG führt in seinem Vorbericht, basierend auf den von ihm (bislang) identifizierten Leitlinien, zu den allgemeinen Therapiezielen die folgende Kernaussage auf: <i>„Um mikro- und makrovaskuläre Risiken zu senken, sollen eine normnahe Blutzuckereinstellung unter Beachtung des Hypoglykämierisikos, eine lipidsenkende und eine antihypertensive Therapie angestrebt werden. Außerdem sollten eine gesunde Ernährung, eine Gewichtskontrolle, regelmäßige Bewegung und ein Tabakverzicht in Betracht gezogen werden. Obwohl nicht sicher ist, dass der Verlauf einer bestehenden koronaren Herzkrankheit so beeinflusst werden kann, lässt sich die Progression mikrovaskulärer Komplikationen doch verzögern.“</i></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca reflektiert diese Kernaussage nur bedingt den aktuellen Stand relevanter Leitlinienempfehlungen (vgl. hierzu insb. ADA, 2019; Arnett et al., 2019; Garber, et al., 2019) auf Basis der Evidenz aus kardiovaskulären Outcomestudien zu Antidiabetika.</p> <p>Kardiale und renale Folgekomplikationen gehören zu den häufigsten, schwerwiegenden Komplikationen bei Patienten mit T2DM und die Therapie von Patienten mit T2DM sollte, unter Berücksichtigung der individuellen Disposition</p>

	<p>und der Risikofaktoren des Patienten, frühzeitig auf die Vermeidung dieser Folgekomplikationen ausgerichtet werden. Jüngste Leitlinienempfehlungen zur Therapie des T2DM berücksichtigen diesen Aspekt bei der Therapieauswahl und empfehlen den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zusätzlich zu Metformin zur Vermeidung kardialer und renaler Folgeereignisse. Die ADA/EASD Leitlinie (vgl. hierzu Davies et al., 2018) führt entsprechend aus:</p> <p><i>„The major change from prior consensus reports is based on new evidence that specific sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors or glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists improve cardiovascular outcomes, as well as secondary outcomes such as HF and progression of renal disease, in patients with established CVD or CKD. Therefore, an important early step in this new approach (Fig. 3) is to consider the presence or absence of ASCVD, HF, and CKD, conditions in aggregate affecting 15–25% of the population with type 2 diabetes.“</i></p> <p>Im Rahmen von kardiovaskulären Outcomestudien zu SGLT-2-Inhibitoren konnte gezeigt werden, dass kardiale und renale Folgeereignisse bei Patienten mit T2DM und manifester CV-Vorerkrankung reduziert werden konnten. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin konnte das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und das Risiko für Nephropathien in einem erweiterten Patientenkollektiv von Patienten mit erhöhtem CV-Risiko ebenfalls reduziert werden (Wiviott, et al., 2019).⁴ Entsprechend sollte auch der Fokus des DMP T2DM der Wichtigkeit der frühzeitigen Therapie zur Reduktion dieser Folgeereignisse Rechnung tragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um mikro- und makrovaskuläre Risiken zu senken, sollen eine normnahe Blutzuckereinstellung unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos und des kardiovaskulären Risikos, eine lipidsenkende und eine antihypertensive Therapie angestrebt werden. Für SGLT-2 Inhibitoren konnte in kardiovaskulären Endpunktstudien eine Risikoreduktion für kardiale und renale Folgekomplikationen gezeigt werden.</p>
<p>Abschnitt 4.2.3.2</p>	<p>Anmerkung</p>

⁴ Wiviott SD, et al. N Engl J Med 2018; doi 10.1056/NEJMoa1812389

<p>V1.3.2 Teilaspekt „Differenzierte Therapieplanung“ Abschnitt 4.2.3.2.1 V1.3.2.1 Teilaspekt „Allgemein“</p> <ul style="list-style-type: none"> - V1.3.2.1 – K8 (Kardiovaskuläres Risiko) - V1.3.2.1 – K9 (Nierenerkrankungen) <p>(Seite 15-19)</p>	<p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung Maßnahmen zur Erfüllung der in Abschnitt 4.2.3.1 genannten Therapieziele ergriffen werden sollen, ist es aus Sicht von AstraZeneca wichtig zu erwähnen, dass die Ausführungen zur Therapieplanung auf Basis der jüngsten Leitlinienempfehlungen konkretisiert werden können (vgl. hierzu ADA 2019; Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019).</p> <p>T2DM ist eine verbreitete, chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, der eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde liegt und die mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie einhergeht. Im weiteren Verlauf ist die Grunderkrankung T2DM häufig mit schwerwiegenden mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen verbunden, zu denen insbesondere kardiale und renale Folgekomplikationen zählen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2019). Dabei sind vor allem die Herzinsuffizienz, eine der am frühesten auftretenden schwerwiegenden Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM, sowie die chronische Niereninsuffizienz (CKD) zu erwähnen. Beide sind mit einem erhöhten Risiko für frühzeitigen Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität verbunden. Das Risiko für derartige Folgekomplikationen wird darüber hinaus weiter erhöht, wenn gleichzeitig CV-Risikofaktoren oder CV-Vorerkrankungen bestehen (Berthold et al., 2007; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007; Hill et al., 2016; Bello et al., 2017; GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Dekkers et al., 2018;). Bei der Behandlung von Patienten mit T2DM wird demnach nach kardiovaskulärem Risiko differenziert und ein multimodaler, patientenindividueller Therapieansatz zur Behandlung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen angestrebt, der im Sinne einer ganzheitlichen Behandlung über die rein glukozentrische Therapiestrategie hinausgeht (Davies et al., 2018).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Ergänzung der Kernaussagen innerhalb der oben genannten Teilaspekte [V1.3.2 und V1.3.2.1] und, basierend darauf, Identifizierung eines potenziellen Aktualisierungsbedarfs der DMP-Anforderung im Hinblick auf die Relevanz der Differenzierung nach kardiovaskulärem Risiko und Nierenerkrankungen bei der differenzierten Therapieplanung auf Basis jüngster Leitlinienaktualisierungen mit Therapieempfehlungen zu SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 Agonisten. Die Reduktion kardialer und renaler Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM und erhöhtem</p>
---	---

	<p>CV-Risiko konnte in kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT-2 Inhibitoren (Dapagliflozin [DECLARE-TIMI 58], Empagliflozin [EMPA-REG], Canagliflozin [CANVAS] und GLP-1 Agonisten, hier Liraglutid [LEADER]) nachgewiesen werden.</p>
<p>Abschnitt 4.2.3.2.2 V1.3.2.2 Teilaspekt „Orientierungsgrößen für die antihyperglykämische Therapie“ V1.3.2.2 – K1 (HbA1c-Zielwert) (Seite 21)</p>	<p>IQWiG-Argumentation</p> <p>Das IQWiG führt in seinem Vorbericht die dem Wortlaut der aktuellen DMP-A-RL zugrundeliegenden Ausführungen zum Teilaspekt „Orientierungsgrößen für die antihyperglykämische Therapie“ auf: <i>„Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Bereich, ist individuell festzulegen. Hierbei muss unter Berücksichtigung der eingesetzten therapeutischen Maßnahmen ein positives Verhältnis zwischen Nutzen (Risikoreduzierung von Komplikationen) und Schaden (insbesondere schwere Hypoglykämien) zu erwarten sein“.</i> Das IQWiG identifiziert jedoch keinen Aktualisierungsbedarf.</p> <p>Anmerkung</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca können die Ausführungen auf Basis jüngster Leitlinienempfehlungen, insbesondere im Kontext einer ganzheitlichen, patientenindividuellen und auf die Risikofaktoren und Begleiterkrankungen abgestimmten Therapie konkretisiert werden:</p> <p>T2DM ist eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, der eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde liegt und die mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie einhergeht. Im weiteren Verlauf ist die Grunderkrankung T2DM häufig mit schwerwiegenden mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen verbunden, zu denen insbesondere kardiale und renale Folgekomplikationen zählen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014a; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Dabei sind vor allem die Herzinsuffizienz, eine der am frühesten auftretenden schwerwiegenden Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM, sowie die chronische Niereninsuffizienz (CKD) zu erwähnen. Beide sind mit einem erhöhten Risiko für frühzeitigen Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität verbunden. Das Risiko für derartige Folgekomplikationen wird darüber hinaus weiter erhöht, wenn gleichzeitig CV-Risikofaktoren oder CV-Vorerkrankung bestehen (Berthold et al., 2007; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007; Hill et al., 2016; Bello et al., 2017; GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Dekkers et al., 2018;). Bei der Behandlung von Patienten mit T2DM wird demnach nach</p>

	<p>kardiovaskulärem Risiko differenziert und ein multimodaler, patientenindividueller Therapieansatz zur Behandlung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen angestrebt, der im Sinne einer ganzheitlichen Behandlung über die rein glukozentrische Therapiestrategie hinausgeht (Davies et al., 2018; ADA, 2019). Die aktuellen Empfehlungen der ADA empfehlen selbst bei einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle bevorzugt den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga zur Reduktion kardiovaskulärer Folgekomplikationen (ADA, 2019). Auch die Empfehlungen der AACE/ACE gilt es hier zu berücksichtigen. Diese geben vor, dass der HbA1c patientenindividuell und unter Berücksichtigung von u.a. Alter, Komorbiditäten und Diabetesdauer bestimmt werden soll (Garber et al., 2019).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Ergänzung einer neuen Kernaussage und, darauf basierend, Identifizierung eines potenziellen Aktualisierungsbedarfs i.S. der Ergänzung eines zusätzlichen Unterpunktes im Abschnitt „Orientierungsgrößen für die antihyperglykämische Therapie“ der DMP-Anforderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte bei der Auswahl der antihyperglykämischen Therapie die erwiesene protektive Wirkung von SGLT2-Inhibitoren in Bezug auf patientenrelevante kardiovaskuläre und renale Endpunkte berücksichtigt werden. Die ADA/EASD Leitlinie führt hierzu aus, dass Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder CKD, die bereits eine duale Therapie (Metformin plus OAD) erhalten, unabhängig vom aktuellen HbA1c-Wert auf Metformin plus SGLT-2-Inhibitor umgestellt werden sollen, also auch dann, wenn der Patient seinen individuellen Zielwert erreicht hat (vgl. hierzu Abbildung 3 in Davies et al., 2018).
<p>Abschnitt 4.2.4 V1.4 – K2 Versorgungsaspekt „Basistherapie“ (Übergewichtige</p>	<p>IQWiG-Argumentation</p> <p>Das IQWiG führt in seinem Vorbericht folgende Kernaussage zum Teilaspekt „Basistherapie (Übergewichtige Patientinnen und Patienten)“ auf: <i>„Medikamente für die Behandlung von Begleiterkrankungen, die zu einer Gewichtszunahme führen, sollten, wenn möglich, vermieden werden. Eine Gewichtsreduzierung soll</i></p>

<p>Patientinnen und Patienten) (Seite 32)</p>	<p><i>bei übergewichtigen Personen mit Diabetes mellitus erwogen werden.“ Das IQWiG identifiziert keinen Aktualisierungsbedarf für das DMP.</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>T2DM ist häufig mit anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert. Mehr als 85% der Patienten mit T2DM sind übergewichtig oder adipös (Campbell, 2009). Viszerales Übergewicht an sich stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen dar. Eine zusätzliche Gewichtszunahme erhöht zudem die Insulinresistenz und wirkt sich negativ auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie aus. In nationalen und internationalen Leitlinien ist ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie ein patientenrelevantes Therapieziel (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018).</p> <p>Die Relevanz der Gewichtsreduktion bei Patienten mit T2DM wird auch in den Leitlinien von der ACC/AHA und der AACE hervorgehoben (Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019). Durch SGLT-2-Inhibitoren, u.a. auch Dapagliflozin, wird die Gewichtsreduktion bei Patienten mit T2DM gefördert. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnte der gewichtsreduzierende Effekt von Dapagliflozin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie bestätigt werden (Wiviott et al., 2019).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Ergänzung der Kernaussage gemäß ADA/EASD Konsensus (siehe auch Davies et al. 2018, Abbildung 8 [Considering oral therapy in combination with injectable therapies.]) und, basierend darauf, Identifizierung eines potenziellen Aktualisierungsbedarfs der DMP-Anforderung im Hinblick auf folgende Empfehlung.</p> <p>Bei der Auswahl der antihyperglykämischen Therapie sollten, wenn möglich, bei übergewichtigen Patienten Antihyperglykämika präferiert werden, deren gewichtsreduzierender Effekt in klinischen Studien nachgewiesen wurde. Gemäß Konsensus der ADA/EASD wird für Patienten, bei denen eine Gewichtsreduktion erforderlich ist, auf die positiven Effekte von SGLT-2 und GLP-1 hingewiesen: „For patients prioritizing weight loss or weight maintenance [...], important</p>
--	---

	<p>considerations include the weight reduction associated with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, [...].“</p>
<p>Abschnitt 4.2.5 V1.5 Versorgungsaspekt „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ V1.5 – K1 (Blutglukosesenkende Therapie, allgemein) (Seite 59)</p>	<p>IQWiG-Argumentation</p> <p>Die vom IQWiG zusammengefasste Kernaussage enthält folgendes Empfehlungs-Statement: <i>„Eine strikte glykämische Kontrolle wird vorgeschlagen, um die HbA1c-Werte zu senken.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Siehe Ausführungen zu Abschnitt 4.2.3.2.2 - V1.3.2.2 Teilaspekt „Orientierungsgrößen für die antihyperglykämische Therapie“ / V1.3.2.2 – K1 (HbA1c-Zielwert) weiter oben. Es besteht ein potenzieller Änderungsbedarf in der DMP-Anforderung in den relevanten Kapiteln.</p>
<p>Abschnitt 4.2.5.1 V1.5.1 Teilaspekt „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ (Seite 61)</p>	<p>IQWiG-Argumentation</p> <p>Das IQWiG führt in seinem Vorbericht den Wortlaut der aktuellen DMP-A-RL zum Teilaspekt V1.5.1 „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ auf, welcher unter anderem folgende Aussagen enthält: <i>„Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte: Metformin, SH (Glibenclamid und Gliclazid), Insulin.“</i></p> <p><i>Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte: [...] SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine), außer Empagliflozin in der unten genannten Indikation [...].</i></p> <p><i>„Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus / bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und / oder mit Insulin profitieren.“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>Auf Basis der Aussage der aktuellen DMP-A-RL, dass „kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputation etc.) [...] das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen [sind]“, ist es aus Sicht von AstraZeneca notwendig, auch die jüngste Evidenz aus</p>

der kardiovaskulären Endpunktstudie DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin zu berücksichtigen, zumal diese ohnehin auch schon Eingang in die neuesten Versionen (2019) von maßgeblichen evidenzbasierten Leitlinien Eingang gefunden hat (vgl. hierzu ADA 2019; Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019).

Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnte für Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eine statistisch signifikante Risikoreduktion für kardiale und renale Folgekomplikationen gezeigt werden. Gleichzeitig wurden statistisch signifikant weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie schwere Hypoglykämien beobachtet (Wiviott et al., 2019).

Die Ergebnisse der DECLARE-Studie liefern wichtige neue Evidenz für die positiven Effekte des SGLT-2-Hemmers Dapagliflozin bei einem erweiterten Kreis von Patienten mit T2DM und erhöhtem CV-Risiko. Bisher zeigte keine CV-Outcome-Studie zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Standard of Care – SoC) in einem entsprechenden erweiterten Patientenkollektiv von Patienten mit T2DM und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine derartige Reduktion von Folgekomplikationen. Die jüngsten Therapieempfehlungen/-leitlinien der ADA/EASD, ACC/AHA, sowie AACE/ACE haben diese neue Evidenz aus der Studie DECLARE inzwischen aufgegriffen und empfehlen u.a. auf Basis der vorliegenden Evidenz aus CVOTs den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren, einschließlich Dapagliflozin, und GLP-1-Analoga (vgl. hierzu ADA 2019; Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019). Auch der G-BA wird in Kürze, im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung von Dapagliflozin auf Basis neuer wissenschaftlicher Evidenz, die DECLARE-Studienergebnisse würdigen. Ein Beschluss dürfte in kurzem zeitlichen Abstand zur Weitergabe des Leitliniensynopsen-Abschlussberichts des IQWiGs an den G-BA vorliegen und somit zusätzlich im Rahmen der zu beratenden DMP-A-RL-Aktualisierung berücksichtigt werden.

Die günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte wurde bisher ausschließlich für die Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten in großen, nach modernen Standards durchgeführten RCT nachgewiesen (Dapagliflozin [DECLARE-TIMI 58], Empagliflozin [EMPA-REG], Canagliflozin [CANVAS] und GLP-1 Agonisten, hier Liraglutid [LEADER])). Die Belege zugunsten der SGLT-2-Inhibitoren haben eine deutlich höhere methodische Qualität als die Belege zu den weiteren in der DMP-

	<p>A-RL aufgeführten Substanzen mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte: Metformin, SH (Glibenclamid und Gliclazid), Insulin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen</p> <p>Es besteht ein potenzieller Aktualisierungsbedarf für die DMP-A-RL in zweifacher Hinsicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus / bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin oder Dapagliflozin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und / oder mit Insulin profitieren. (entsprechend notwendig auch eine Ergänzung der Kernaussage V1.5.1 im Bericht des IQWiG) • Verschieben der SGLT-2-Inhibitoren in den Abschnitt „Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte“
<p>Abschnitt 4.2.5.1 V1.5.1/T3 – K2 (Gliflozine) (Seite 66)</p>	<p>IQWiG-Argumentation</p> <p>Das IQWiG formuliert, basierend auf den von ihm identifizierten Leitlinien, zum Versorgungsaspekt „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ – Teilaspekt „Grundsätze der Wirkstoffauswahl – Allgemeines“ folgende Kernaussage (V1.5.1 / T3 – K2) : <i>„Empagliflozin und Canagliflozin reduzieren bei Patienten mit Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse und werden zum Schutz vor einer Nephropathie empfohlen.“</i> Nach entsprechendem Abgleich mit der aktuellen DMP-A-RL-Fassung schlägt das IQWiG eine weitere Überprüfung der Kernaussage vor.</p> <p>Anmerkung</p> <p>Neben den benannten Wirkstoffen konnte auch i.R.d. Studie DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin gezeigt werden, dass Dapagliflozin das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sowie für renale Folekomplikationen in einem erweiterten Patientenkollektiv von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko signifikant reduziert. Die Evidenz aus der Studie DECLARE geht über die bisher verfügbare Evidenz zu SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit T2D hinaus, da in der Studie sowohl T2D-Patienten ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener</p>

	<p>CV-Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) als auch T2D-Patienten (Männer ≥ 55 Jahre, Frauen ≥ 60 Jahre) ohne nachgewiesene CV-Erkrankung aber mit mind. einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen eingeschlossen wurden (Wiviott et al., 2019). Die DECLARE Studienergebnisse haben auch bereits Eingang in jüngste Leitlinienempfehlungen gefunden, in denen der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse empfohlen wird (Davies et al., 2018; ADA 2019; Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Es besteht ein potenzieller Aktualisierungsbedarf der DMP-A-RL, der über die vom IQWiG im Vorbericht formulierte Kernaussage hinausgeht: Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin reduzieren bei Patienten mit Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse und werden zum Schutz vor einer Nephropathie empfohlen</p>
<p>Abschnitt 4.2.5.1 V1.5.1/T3 – K3 (Gliflozine Fortsetzung) (Seite 67)</p>	<p>Anmerkung</p> <p><i>„Gliflozine sind zugelassen für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und einer GFR von mehr als 60 ml/min/1,73m². Während Dapagliflozin unterhalb des genannten Wertes abgesetzt werden soll, können Empagliflozin und Canagliflozin, niedriger dosiert, bis zu einer GFR von 45 ml/min/1,73 m² eingesetzt werden. Gliflozine können in frühen Stadien der Niereninsuffizienz genutzt werden, sollen aber in den Stadien 3 bis 5 vermieden werden. Eine häufige Blutzuckerselbstkontrolle ist bei Personen, die mit SGLT2-Inhibitoren behandelt werden, nicht nötig, sofern keine anderen Hypoglykämie induzierenden Medikamente verordnet wurden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Kernaussage ist inhaltlich nicht korrekt. Dapagliflozin kann ebenfalls bis zu einer GFR von 45 ml/min/1,73 m² eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung der Fachinformation zu Forxiga, Stand März 2019) (AstraZeneca, 2019).</p>

<p>Abschnitt 4.2.7.2.1 V 1.7.2.1 – K1 (Allgemeinmaßnahmen) (Seite 112)</p>	<p>Anmerkung</p> <p>„Für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bekannter kardiovaskulärer Erkrankung kann Canagliflozin nach Metformin und Lebensstilinterventionen eingesetzt werden, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.“ Das IQWiG identifiziert keinen Aktualisierungsbedarf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Kernaussage im Vorbericht sollte vor dem Hintergrund neuester Studienevidenz (zitieren DECLARE) sowie auch neuester evidenzbasierter Leitlinien (vgl. hierzu ADA 2019; Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019) unvollständig und muss ergänzt werden: „Für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko können SGLT-2 Inhibitoren mit nachgewiesener Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (darunter Dapagliflozin, Empagliflozin, und Canagliflozin) nach Metformin und Lebensstilinterventionen eingesetzt werden, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.“</p>
<p>Abschnitt 4.2.5.3 V1.5.3 – K6 (Gliflozine als Add-on) (Seite 82)</p>	<p>Anmerkung</p> <p>„Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, die ihre glykämischen Zielwerte nicht erreichen, soll zusätzlich Empagliflozin oder Canagliflozin, z. B. zu Metformin, gegeben werden, um kardiovaskuläre Risiken zu reduzieren.“ Das IQWiG identifiziert keinen Aktualisierungsbedarf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kernaussage im Vorbericht ist vor dem Hintergrund neuester Studienevidenz (zitieren DECLARE) sowie auch neuester evidenzbasierter Leitlinien (vgl. hierzu ADA 2019; Arnett et al., 2019; Garber et al., 2019) unvollständig und muss ergänzt werden: Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, die ihre glykämischen Zielwerte nicht erreichen, soll zusätzlich Empagliflozin, Dapagliflozin oder Canagliflozin, z. B. zu Metformin, gegeben werden, um kardiovaskuläre Risiken zu reduzieren.“ • <i>Basierend darauf besteht auch ein potenzieller Aktualisierungsbedarf der DMP-A-RL: „Reicht die primäre Monotherapie nicht aus, um das HbA1c-Ziel zu erreichen, kann eine Kombination mehrerer Antidiabetika helfen,</i>

	<p><i>den Blutzucker besser zu kontrollieren. Für solche Therapieregime liegen derzeit keine nur zum Teil Langzeitstudien vor, die einen Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte bzw. die Langzeitsicherheit belegen. Umso sorgfältiger Ggf. muss somit eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden. Zur Kombinationstherapie mit Empagliflozin oder Dapagliflozin siehe Nummer 1.5.1.“</i></p>
--	--

AstraZeneca begrüßt grundsätzlich die umfassende Leitlinienrecherche des IQWiG. Aus Sicht von AstraZeneca ist es wichtig, der abschließenden Empfehlung des IQWiG die jeweils aktuellsten Leitlinien zugrunde zu legen, insbesondere dann, wenn diese maßgebliche neue Evidenz berücksichtigen und, darauf basierend, mit wichtigen neuen Empfehlungen einhergehen. In Anbetracht der jüngsten Aktualisierungen relevanter Leitlinien und Therapieempfehlungen sollte somit eine ergänzende Recherche für den Zeitraum bis Juni 2019 erfolgen.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i.V. Dr. Julia Büchner
Mitglied der Geschäftsleitung
Vice President Pricing & Market Access

Referenzliste

- 1) ADA 2019. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care 2019 Jan; 42(Supplement 1): S1-S2. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01> <https://doi.org/10.2337/dc19-S010>
- 2) Arnett, et al., 2019. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>
- 3) AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin), Stand März 2019.
- 4) Bello, A. K., Levin, A., Tonelli, M., Okpechi, I. G., Feehally, J., Harris, D., et al. 2017. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Verfügbar unter: https://www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAtlas_Linked_Compressed1.pdf
- 5) Berthold, H. K., Gouni-Berthold, I., Bestehorn, K., Böhm, M. & Krone, W. 2007. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox. Deutsches Ärzteblatt, 104(13), 861-7.
- 6) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes., Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>
- 7) Campbell, R. K. 2009. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. J Am Pharm Assoc (2003), 49 Suppl 1, S3-9.
- 8) Davies et al. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669–2701. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- 9) Dekkers, C. C. J., Gansevoort, R. T. & Heerspink, H. J. L. 2018. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. Curr Diab Rep, 18(5), 27.
- 10) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). 2019. Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2019 - Die Bestandsaufnahme. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf

- 11) Garber, et al., 2019. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes management algorithm – 2019. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4158/CS-2018-0535>
- 12) GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet, 390(10100), 1211-59.
- 13) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 7. Änderung der: DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) vom 20. April 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2924/2017-04-20_DMP-A-RL_Aenderung-Anlage-1_DMP-Diabetes-mellitus_BAnz.pdf
- 14) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) vom 17. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3662/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2_BAnz.pdf
- 15) Hauner, H., Köster, I. & Schubert, I. 2007. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. Deutsches Ärzteblatt, 104:A, 2799-805.
- 16) Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., et al 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 11(7), e0158765.
- 17) Marso, et al., 2016. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. July 28, 2016. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
- 18) Neal, et al., 2017. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. August 17, 2017. N Engl J Med 2017; 377:644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
- 19) Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T. & Klotsche, J. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. Verfügbar unter: <http://www.detect-studie.de> [Zugriff am: 05.04.2019]
- 20) Wiviott, et al., 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. January 24, 2019. N Engl J Med 2019; 380:347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- 21) Zinman, et al., 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. November 26, 2015. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

A.1.2 – Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V.

Autorinnen und Autoren

- Bertram, Bernd
- Reinhard, Thomas

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Bernd Bertram, Prof.
Thomas Reinhard, Prof.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.	
Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, 2. Auflage https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen wurde nicht berücksichtigt.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>s. Anlage1:</u> (V18-01_Anlage1_Stellungnahme_VB_BVA_DOG_20190604)
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, 2. Auflage, <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen>
2. Fachinformation Lucentis, Stand August 2018
3. Fachinformation Eylea, Stand Juli 2018

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

S. 118 ff 4.2.7.2.3 Teilaspekt „Diabetesassoziierte Augenerkrankungen“ (V1.7.2.3)

S. 119:

- „Bestimmte diagnostische beziehungsweise therapeutische Verfahren, z. B. die Farbfundusfotografie, sind für Personen mit leichteren Veränderungen am Augenhintergrund und ohne Makulaödem nicht indiziert.“ -> Dieser Satz ist nach unserer Meinung falsch und sollte gestrichen werden. In Großbritannien erfolgt das Retinopathiescreening primär mit Fundusfotografien. Gerade auch bei Personen mit leichteren retinalen Veränderungen könnte eine Farbfundusfotografie in Zukunft eine Option sein. Allerdings sehen wir diese Option in der Augenarztpraxis und nicht in der Telemedizin, da die Fundusfotografie zur Befundung teilweise durch eine gezielte Ophthalmoskopie und ggf. weitere Untersuchungen ergänzt werden muss. Die Farbfundusfotografie wird jetzt schon in vielen Augenarztpraxen auch bei der genannten Indikation durchgeführt und sollte nach unserer Meinung in den Katalog der GKV-Leistungen der augenärztlichen Grundversorgung aufgenommen werden, allerdings nicht als telemedizinische Option.
- „Der potenzielle Aktualisierungsbedarf bezieht sich auf folgende Punkte:
☒☒elektronische Karteikarten,“ -> Bezieht sich auf „Elektronische Karteien können helfen, Risikopatientinnen und -patienten zu identifizieren“. Dies kann eine elektronische Karteikarte per se nicht, sondern nur, wenn diese die nötigen Infos hat und diese standardisiert in die entsprechenden Felder eingetragen werden. Beim Augenarzt kann das nur erfolgen, wenn vom Hausarzt/Diabetologen entsprechende Befunde übermittelt werden. Wichtiger ist, dass die Befunde überhaupt übermittelt werden z.B. über die Kommunikationsbögen der NVL. Nur dann hilft die elektronische Möglichkeit von deren standardisierter Ablage in der elektronischen Kartei, die wiederum ein einfaches Erkennen der Risikopatienten erlauben würde.
- „Der potenzielle Aktualisierungsbedarf bezieht sich auf folgende Punkte:
☒☒„Telemedizinprogramme,“ -> Wie schon oben ausgeführt, kann es sich bei Telemedizinprogrammen nicht um Diagnostik oder Therapie handeln, sondern allenfalls um bessere Information der Patienten z.B. in Schulungsprogrammen.

S. 121:

V1.7.2.3/T2 – K1 (Screening): IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Ziel ist es, mit hoher Treffsicherheit Visus bedrohende retinale Veränderungen zu erkennen, z. B. durch eine Fundusfotografie“ -> Die Fundusfotografie ist in Deutschland keine Leistung der GKV! In Deutschland zahlt die GKV nur die Fundusspiegelung. Die Fundusfotografie sollte alternativ auch in den GKV-Leistungskatalog aufgenommen werden, wobei dann gewisse Mindestanforderungen zwingend erforderlich sind und bei einem Teil der Patienten auch eine Fundusspiegelung zusätzlich erforderlich sein wird.

- „Das Screening soll von einem Augenarzt jährlich (ohne pathologischen Befund auch 2-jährlich), ...“ -> Das widerspricht der NVL Diabetische Retinopathie in drei Punkten:
 - * Das Screening soll nur dann 2-jährlich erfolgen, wenn als Vorbefund keine diabetische Retinopathie bekannt ist und gleichzeitig keine allgemeinen Risikofaktoren für DR vorliegen. (NVL Kernaussage 4-4)
 - * Bei bekannter DR soll laut NVL das Screening nach Maßgabe des Augenarztes erfolgen (NVL Kernaussage 4-5). Dies kann je nach Befund zwischen wenigen Tagen und einem Jahr sein.
 - * „Bei neu auftretenden Symptomen wie
 - Sehverschlechterung;
 - verzerrtes Sehen, Schwommensehen;
 - „Rußregen“ vor den Augen
 soll zeitnah eine Untersuchung beim Augenarzt erfolgen.“ (NVL Kernaussage 4-6)
- „Im Rahmen eines Screeningprogramms kann automatisiert zwischen den Zuständen Retinopathie vorhanden / nicht vorhanden unterschieden werden, sofern die Software validiert wurde.“ -> Dies entspricht nicht der Realität der GKV-Versorgung und sollte ersatzlos gestrichen werden. Die Voraussetzung für eine automatisierte Auswertung, über deren Wert und Grenzen man auch unterschiedlicher Ansicht sein kann, ist obligat eine qualitativ hochwertige Fundusfotografie, die aber keine GKV-Leistung ist (s.o.). Eine alleinige Differenzierung Retinopathie ja/nein hilft nur begrenzt, denn beim Fundus muss bei Retinopathie ein genauer Fundusbefund erhoben werden und auch bei fehlender Retinopathie erwartet der Patient, dass andere Funduspathologien auch erkannt und bewertet werden.

V1.7.2.3/T2 – K2 (Diagnostik) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Die Versorgung für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus beinhaltet eine augenärztliche Untersuchung einschließlich einer Retinafotografie für Personen, die noch nicht wegen Retinopathie oder anderer Augenkrankheiten behandelt wurden.“ -> Gestrichen werden sollte sowohl die Retinafotografie (s.o.) als auch der Nebensatz, da alle Diabetiker regelmäßig untersucht werden müssen. Gerade die Diabetiker mit Augenkomplikationen müssen doch untersucht werden.
- „Neben einer umfassenden Augenuntersuchung in Mydriasis sind eine Prüfung des Farbsehens und gegebenenfalls weitere Untersuchungen für Patientinnen sowie Patienten mit Diabetes mellitus angezeigt. Gesucht werden soll nach Blutungen, Zeichen einer schweren nonproliferativen Retinopathie, einem Makulaödem oder Veränderungen der Papille.“ -> 1. Prüfung des Farbsehens ist nur in Ausnahmefällen erforderlich und wird deswegen in der NVL nicht gefordert (NVL-Kapitel 3.); 2. Es fehlen u.a. die Neovaskularisationen, die einen sehr wichtigen und therapielevanten Befund darstellen.
- „Der Augenarzt soll zur Beurteilung der Fahrsicherheit bei Personen mit Diabetes mellitus die Sehfähigkeit untersuchen.“ -> Visus soll immer bestimmt werden. Bei der Fahrtauglichkeit muss der Visus nicht nur bestimmt, sondern auch geprüft werden, ob der Visus ausreicht.

S. 122/123:

V1.7.2.3/T2 – K4 (Initiale Untersuchung) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Sie“ (Erstuntersuchung) „soll unter anderem die Prüfung der Sehschärfe, eine Fundoskopie, eine Spaltlampenuntersuchung, eine Tonometrie, eine Gonioskopie und eine Untersuchung der peripheren Retina sowie eine Untersuchung des Glaskörpers enthalten.“ -> Wegen des Diabetes ist eine Tonometrie (NVL-Kernaussage 3-4) und eine Gonioskopie nur erforderlich, wenn eine fortgeschrittene Retinopathie vorliegt.

V1.7.2.3/T2 – K5 (Folgeuntersuchung) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- Bei der Folgeuntersuchung gilt zur Tonometrie und zur Gonioskopie die gleiche Aussage wie im Kommentar zur initialen Untersuchung.

V1.7.2.3/T2 – K6 (Bildgebende Verfahren) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- Hier sollte nicht nur auf den IQWiG-Bericht sondern auch auf die „Tragenden Gründe“ zum OCT-Verfahren des G-BA verwiesen werden.
- „Die Retinafotografie ... Eine Qualitätssicherung soll jährlich erfolgen.“ -> Uns ist unklar, wie eine jährliche QS bei der Retinafotografie aussehen könnte. Wir kennen auch kein Modell dafür. Außerdem verwundert, dass eine QS gefordert wird für ein Verfahren, das nicht zum Leistungsumfang der GKV gehört.
- „Standardisierte Videoaufnahmen der Retina sind vergleichbar mit der Retinafotografie“ -> Uns ist in Deutschland niemand bekannt, der im augenärztlichen Alltag standardisierte Videoaufnahmen der Retina nutzt. Es wird auch kein Vorteil darin gesehen.

S. 125:

V1.7.2.3/T3 – K1 (Therapie, allgemein) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Das Veteran-Affairs-Modell sieht für Patientinnen und Patienten mit Makuladegeneration ein mindestens 10-stündiges Low-Vision-Therapieprogramm vor.“ -> Der IQWiG-Bericht befasst sich mit der diabetischen Retinopathie und der diabetischen Makulopathie. Warum dieser Satz zur Makuladegeneration, also einer völlig anderen Krankheit, im Bericht steht, erschließt sich nicht. Die Anregung, solch ein Programm für Deutschland für die diabetische Retinopathie zu prüfen, würde von den augenärztlichen Verbänden sehr begrüßt.

V1.7.2.3/T3 – K2 (Intravitreale Injektionen) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Für verschiedene Stadien der nicht proliferativen Retinopathie mit begleitendem klinisch signifikanten Makulaödem wird die intravitreale Injektion manchmal empfohlen.“ -> Dies ist so nicht richtig. Sowohl die NVL (Kernaussage 5-10) als auch die Fachinformationen von Lucentis und Eylea empfehlen die intravitreale Injektion

bei diabetischem Makulaödem mit fovealer Beteiligung, völlig unabhängig davon ob gleichzeitig eine nicht-proliferative oder eine proliferative Retinopathie besteht. Die Einschränkung auf nicht-proliferative DR ist unsinnig. Richtig steht das auch auf S. 126 unter V1.7.2.3/T3 – K5 (Anti-VEGF-Wirkstoffe).

- „Für die Behandlung des diabetischen Makulaödems ist die alleinige intravitreale Injektion z. B. von Triamcinolon der fokalen Laserkoagulation unterlegen.“ -> Dieser Satz ist falsch. Die intravitreale Medikamenteneingabe von VEGF-Inhibitoren ist beim diabetischen Makulaödem mit fovealer Beteiligung der fokalen Laserbehandlung überlegen. NVL-Kernaussage 5-11 „Bei diabetischem Makulaödem mit Foveabeteiligung sollte eine intravitreale Medikamenteneingabe primär mit VEGF-Inhibitoren angeboten werden, wenn der morphologische Makulabefund einen positiven Effekt der IVOM auf die Sehfähigkeit erwarten lässt (Visusuntergrenze 0,05).“ Im Langtext dazu: „Die intravitreale Medikamenteneingabe (IVOM) von VEGF-Inhibitoren hat sich bei einem *klinisch signifikanten diabetischen Makulaödem* mit Foveabeteiligung in systematischen Übersichtsarbeiten der Laserbehandlung bzw. Placebo überlegen gezeigt“

S. 126:

V1.7.2.3/T3 – K5 (Anti-VEGF-Wirkstoffe) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- Nach drei Sätzen zur Behandlung des diabetischen Makulaödems folgt „Die Injektionstherapie ist der panretinalen Laserkoagulation nicht unterlegen. Ranibizumab und Bevacizumab werden dazu eingesetzt.“ -> Der Satz ist, wenn er zum diabetischen Makulaödem sein soll, falsch, denn bei DMÖ behandelt man nicht mit panretinaler Laserkoagulation (s. NVL). Zur Behandlung des DMÖ wird als VEGF-Inhibitor auch Aflibercept eingesetzt und ist für diese Indikation auch zugelassen.

V1.7.2.3/T3 – K6 (Triamcinolon) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- Bei den Steroidkomplikationen fehlt die Nennung der Augeninnendruckerhöhung mit potentielltem Glaukomschaden. Die Kombination der intravitrealen Steroideingabe ist nicht nur mit der rasterförmigen sondern auch mit der fokalen Lasertherapie möglich.

V1.7.2.3/T4 – K2 (Laserphotokoagulation, allgemein) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Eine Laserkoagulation ist nützlich bei klinisch signifikantem Makulaödem oder Gefäßneubildungen am Augenhintergrund. Sie sollte abgeschlossen werden, noch bevor die glykämische Kontrolle erreicht wird. Personen mit einer schweren nicht proliferativen Retinopathie benötigen ein enges Follow-up nach Laserkoagulation.“ -> Die Laserbehandlung wird unabhängig von der glykämischen Kontrolle abgeschlossen. Nach einer Laserkoagulation benötigen Patienten mit einer proliferativen Retinopathie eine engmaschigere Kontrolle als Patienten mit einer schweren nicht-proliferativen DR.
- „Viele Augenärztinnen / Augenärzte bevorzugen eine weniger intensive Laserkoagulation, z. B. größere Abstände, der Laserstrahl wird direkt auf die Mikroaneurysmen ausgerichtet.“ Der Satz ist sehr schlecht formuliert. Die Intensität, Größe und Anzahl der Laserherde müssen an den Befund angepasst werden. Diese völlig offensichtliche Tatsache wird vom IQWiG missverständlich formuliert.

S. 129:

V1.7.2.3/T4 – K3 (Fokale Laserphotokoagulation) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Das Vorhandensein eines klinisch signifikanten Makulaödems ist der wichtigste Faktor bei der Entscheidung für eine Laserkoagulation.“ -> Hier fehlt vor „Laserkoagulation“ das wichtige Adjektiv „fokale“, denn für eine panretinale Laserkoagulation ist es nicht der wichtigste Faktor.

V1.7.2.3/T4 – K4 (Panretinale Laserphotokoagulation) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- „Sie“ (panretinale Laserkoagulation) „wird gewöhnlich empfohlen bei Vorliegen einer proliferativen Retinopathie in Kombination mit einem klinisch signifikanten Makulaödem.“ -> Bei PDR wird eine panretinale Laserkoagulation empfohlen. Dabei wird bei fehlendem diabetischem Makulaödem sofort panretinal mit Laserkoagulation behandelt, bei gleichzeitigem diabetischem Makulaödem zunächst dieses mit intravitrealer Medikamentengabe oder fokaler Laserkoagulation und erst danach die PDR therapiert (NVL Kernempfehlungen 5-6 und 5-7).
- „Einige Experten ziehen eine fokale Laserkoagulation in Kombination mit einer intravitrealen Injektion der panretinalen Laserkoagulation vor, wenn eine schwere nicht proliferative oder eine proliferative Retinopathie ohne hohes Risiko vorliegt.“ -> Das ist falsch! Bei NPDR und PDR ohne hohes Risiko werden bei der panretinalen Laserkoagulation weniger Herde durch nicht so dichte Anordnung appliziert, aber trotzdem ist das eine panretinale Laserbehandlung und keine fokale.

S. 131:

V1.7.2.3/T4 – K5 (Vitrektomie) : IQWiG-Beurteilung „kein Aktualisierungsbedarf“, aber im Text

- Die Vitrektomie „sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, wenn der Visus bei schweren intravitrealen Blutungen verbessert werden soll.“ -> Eine frische Glaskörperblutung bei anliegender Netzhaut muss nicht „so früh wie möglich“ vitrektomiert werden. Je nach Befund kann man da auch nach ein paar Tagen oder Wochen operieren oder auch eine spontane Resorption der Blutung ohne Operation abwarten.

S. 166:

4.2.8.2 „Überweisung von der koordinierenden Ärztin oder vom koordinierenden Arzt zur jeweils qualifizierten Fachärztin, zum jeweils qualifizierten Facharzt oder zur qualifizierten Einrichtung“ (V1.8.2)

- Überweisung „zur augenärztlichen Untersuchung, insbesondere der Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis zum Ausschluss einer diabetischen Augenkomplikation bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2 (vgl. Nummer 1.7.2.3), “ -> Hier wird die Überweisung zum Augenarzt nur bei Diagnosestellung zum Diabetes empfohlen, aber nicht im weiteren Verlauf. Entsprechend der aktuellen NVL zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen sollen die Untersuchungen beim Facharzt für Augenheilkunde nicht nur bei Diagnosestellung sondern regelmäßig und in Abhängigkeit internistischer und ophthalmologischer Risikofaktoren bei Patienten ohne bekannte Retinopathie jährlich oder alle zwei Jahre und bei Betroffenen mit Retinopathie nach Empfehlung des Augenarztes erfolgen.

S. 169:

V1.8.2. K2 „Retinopathie“

- Die in der Tabelle aufgeführten Indikationen für die Überweisung an den Facharzt für Augenheilkunde sind korrekt, aber es sollten zwei Ergänzungen erfolgen
 - „Bei folgenden Indikationen ist eine Überweisung zur augenärztlichen Untersuchung an eine Fachärztin oder einen Facharzt oder eine qualifizierte Einrichtung indiziert.“ Diese Ergänzung zur augenärztlichen Untersuchung sollte klarstellend erfolgen, da ja zum Augenarzt und nicht z.B. zum Diabetesspezialisten deswegen überwiesen werden soll.
 - Bei den Spiegelpunkten fehlt (z. B. als zweiter Aspekt) der schon auf S. 166 kritisierte Aspekt, dass auch Diabetiker ohne Retinopathie je nach Risikofaktoren und ohne Beschwerden alle ein oder zwei Jahre augenärztlich untersucht werden sollen. Die in der NVL zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen empfohlene regelmäßige Kontrolle durch den Augenarzt ist nicht aufgeführt.

S. 174:

V1.8.3 „Einweisung zur stationären Behandlung“

- Eine direkte Einweisung zur stationären Behandlung bei akut aufgetretener Glaskörperblutung ist selten notwendig. Dies wird primär beim niedergelassenen Augenarzt kontrolliert und bewertet. Ob eine stationäre Behandlung bei Glaskörperblutung notwendig ist, hängt von der Netzhautanlage und vom Ausmaß und einer fehlenden Resorption der Glaskörperblutung ab. Für das DMP ist nur relevant, dass bei Glaskörperblutung eine Überweisung zum Augenarzt erfolgen soll und dieser dann ggf. (relativ selten) eine stationäre Einweisung indiziert.

S. 176:

V1.8.4-K1 „Rehabilitationsleistung“

- „Bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Sehfähigkeit sollen Rehabilitationsmaßnahmen veranlasst und die Betroffenen ermuntert werden, an diesen Maßnahmen teilzunehmen.“ -> Wir begrüßen sehr, dass Rehabilitationsmaßnahmen bei Seheinschränkung aufgeführt werden. Diese sollten dann auch in das DMP aufgenommen werden, bei dem sie bisher nicht enthalten sind. Deswegen verwundert der Schluss „kein Aktualisierungsbedarf“ sehr.
- „Sobald Patientinnen und Patienten die Kriterien für eine Schwerbehinderung erfüllen, sollen die entsprechenden Maßnahmen veranlasst werden.“ -> Das ist doch eine allgemeine Forderung, die jeder Arzt bei jedem Patienten und jeder ernsteren Krankheit beachten sollte.
- Zusätzlich zu Rehabilitationsmaßnahmen bei eingeschränkter Sehfähigkeit soll der Zugang zu vergrößernden Sehhilfen gewährleistet sein. Dieser Aspekt zur Rehabilitation wurde anscheinend in den Leitlinien nicht gefunden, ist aber Bestandteil der Empfehlungen der NVL (Kernaussage 5-14).

A.1.3 – Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen (BVND), Forschergruppe Diabetes der Helmholtz-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Autorinnen und Autoren

- Gallwitz, Baptist
- Kellerer, Monika
- Kulzer, Bernhard
- Marx, Nikolaus
- Merkel, Martin
- Müller-Wieland, Dirk
- Nowak, Bernd
- Reuter, Hans-Martin
- Roden, Michael
- Sauerbruch, Tilmann
- Scheper, Nikolaus
- Schnell, Oliver
- Seufert, Jochen

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), des Bundesverbandes der niedergelassenen Diabetologen (BVND), der Forschergruppe Diabetes der Helmholtz-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zum Vorbericht (vorläufige Bewertung) der Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 (V18-01, Version 1.0, Stand 30.04.2019) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Berlin, den 4. Juni 2019

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 21.06.2018 das IQWiG mit der Erstellung einer „Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“ beauftragt. Ziel war es, „aktuelle evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu extrahieren, zu Kernaussagen zusammenzufassen und diejenigen Kernaussagen zu spezifizieren, die einen Aktualisierungsbedarf des bestehenden DMP Diabetes mellitus Typ 2 begründen können.“ Es soll damit der „Aktualisierungsbedarf“ einzelner „Versorgungsaspekte“ festgelegt und weitere Versorgungsaspekte mit „Kernaussagen identifiziert werden“.

Hierzu wurden 35 Leitlinien analysiert und 1802 Empfehlungen einbezogen. Für den Vorbericht wurde der Begriff Leitlinie entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) verwendet. Es wurden die jeweiligen Stärken von Empfehlungen (Grades of Recommendation bzw GoRs) und Beurteilungen der Ergebnissicherheit (Level of Evidence bzw. LoE) tabellarisch transparent aufgeführt. Es wurden „ausschließlich evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind und von Juli 2013 an publiziert wurden“ und das „Überarbeitungsdatum nicht überschritten haben“. Die letzte Suche wurde am 12.07.2018 durchgeführt.

Es wurden bis auf die Punkte „Diagnostik (Eingangsd Diagnose)“ und „Besondere Maßnahmen bei Multimedikation“ bei allen Gliederungspunkten der DMP-A-RL mindestens potenzieller Aktualisierungsbedarf festgestellt. Zusätzlich wurden Kernaussagen identifiziert zu den Themen Impfungen, obstruktive Schlafapnoe, sexuelle Dysfunktion und Tumorerkrankungen.

Stärken und Schwächen des methodischen Vorgehens vom IQWiG

Das Vorgehen zur Erstellung der Leitliniensynopse wurde vom IQWiG im „Berichtsplan“ am 8.8.2018 zur Stellungnahme-Möglichkeit öffentlich dargelegt. Auf eventuelle eingegangene Stellungnahmen wird im Vorbericht nicht eingegangen; die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat nicht Stellung genommen.

Das Vorgehen ist natürlich akzeptabel, transparent, formal sorgfältig, systematisch und korrekt. Die Arbeit zum Vorbericht und seine Erstellung ist vom IQWiG den Kriterien entsprechend umfassend und hervorragend durchgeführt worden. Damit liegt die Stärke dieses Berichts in ihrer umfassenden, transparent bewertenden Gesamt-Darstellung eines möglichen Aktualisierungsbedarfs des DMP zum Typ-2-Diabetes. Diese Qualität bezieht sich natürlich nur auf die nachvollziehbaren, sorgfältig gewählten und verfahrenstechnisch bedingten Kriterien. In der systemimmanenten Wahl der Kriterien liegen aber auch inhärent die Schwächen des Vorberichts. Bei der Therapie des Typ-2-

Diabetes zum Beispiel, werden jährlich teils mehrere neue große klinische Endpunkt-Studien veröffentlicht [zur Übersicht siehe 1,2], deren Ergebnisse automatisch auf Grund des Designs der Studie ggf. den Evidenzgrad IIa oder Ia haben, aber erst Eingang in evidenz-basierte Leitlinienempfehlungen bekommen, wenn die Leitlinien aktualisiert werden [3,4]. Da der Überarbeitungszyklus der Leitlinien in aller Regel eben nicht jährlich ist, finden sich ganz aktuelle Evidenz-basierte Empfehlungen heutzutage häufig in sogenannten „Clinical Recommendations“, z.B. der amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) [4] oder den sogenannten „Praxis-Empfehlungen“ der DDG [5], denn diese werden jährlich aktualisiert. Hier setzt sich auch das Konzept durch Studien-basierte klinische neue Evidenzen, ggf. zunächst Substanz-spezifisch, mit daraus resultierenden bevorzugten Empfehlungen auf die jeweilige Population der Studien zu beziehen. Daher ist eine Empfehlung unsererseits bei der Aktualisierung von klinischen Empfehlungen und des DMP Diabetes mellitus Typ 2 Formulierungen zu wählen, die allgemein gehalten sind, z.B. für Substanzklassen gelten, aber in ihrer klinischen Tragweite durch die allgemeine Vorgabe einer zugrundeliegenden Studienevidenz sowie der jeweils aktuellen Zulassungsbedingungen eingeschränkt werden. Dann wären Aussagen auch über einen längeren Zeitraum verwendbar und führen nicht bei Erwähnung einzelner Substanzen ggf. zu einer zeitbedingten und Versorgungs-relevanten Verzerrung.

Konkret heißt dies, da der letzte Stand der Literaturgrundlage mit der Suche des IQWiG am 12.7.2018 terminiert worden ist, werden Empfehlungen aus der derzeit sich in Aktualisierung befindlichen NVL zum Typ-2-Diabetes und aktuelle praktische Empfehlungen der DDG und ADA nicht berücksichtigt. Dies gilt auch für regelmäßige Aktualisierungen von klinischen Empfehlungen der Europäischen Herzgesellschaft (ESC), denen sich in aller Regel die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) anschließt.

Damit die Grundlage der Aktualisierung des DMP-Typ-2 nicht zu Beginn bereits medizinisch „veraltet bzw. überholt“ ist, schlagen wir vor, dass bei der konkreten Aktualisierung des DMP Diabetes mellitus Typ 2, die nun auf der Grundlage der Leitliniensynopse des IQWiG erfolgen wird, oben skizzierte Aktualisierungen von Kernaussagen durch das IQWiG unter Einbindung von Vertretern der DDG und DGK zeitnah dann noch erfolgt, um den aktuellen „medizinischen Standard“ nach SGB V bestmöglich zu gewährleisten.

„Medizinischer Standard“ in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie nun auch die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, die am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert wurden [3], sind Verfahrens-bedingt nicht in der Leitliniensynopse des IQWiG berücksichtigt und werden daher beispielhaft im Folgenden kurz zusammengefasst.

Metformin ist weiterhin Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation bzw. Stufentherapie nach Metformin richtet sich nach patientenspezifischen Vorgaben, dem gewünschten Therapieeffekt und der vorliegenden Evidenz, die sich insbesondere auf neue kardiovaskuläre Endpunktstudien bezieht. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation über Metformin hinaus richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate hinsichtlich antihyperglykämischer Wirksamkeit,

Hypoglykämierisiko, Beeinflussung des Körpergewichts, individuellem Nebenwirkungsprofil, und vor allem Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah die Ergebnisse neuer kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung zum Einsatz einer spezifischen Substanz reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die Natrium-GlucoseTransporter (SGLT) 2-Hemmer oder Glukagon-Like Peptide (GLP)-1 Rezeptoragonisten bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse aufzeigte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist. Viele Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benötigen auf der Grundlage einer Stufentherapie und wahrscheinlich in Folge des progressiven Krankheitsverlaufs eines Typ-2-Diabetes ab einem bestimmten Zeitpunkt eine Insulintherapie zur Kontrolle des Stoffwechsels. Die Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zur Initiierung der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes zur Stoffwechselkontrolle ist die einfachste Form der Insulintherapie sowohl für den Behandler, als auch aus der Perspektive der Betroffenen. Ein Basalinsulin wird in aller Regel zusätzlich zu Metformin oder anderen oralen Medikamenten gegeben. Die Dosis des Basalinsulins wird in aller Regel individualisiert auf Basis der Höhe der Nüchtern-Glukose morgens titriert. Erst wenn diese Kombinationstherapien nicht mehr ausreichend wirksam oder indiziert sind, wird in einem nächsten Schritt eine weitere Intensivierung der Insulintherapie durch prandiales Insulin angeboten. Dies ist auch eine wesentliche medizinische Grundlage der DDG, DGK und DGIM bei der derzeitigen Aktualisierung der NVL zum Typ-2-Diabetes.

Kommentierung von „Kernaussagen“ und „Aktualisierungsbedürfnissen“

Im Folgenden wird auf einzelne Kernaussagen des Vorberichts „hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine Aktualisierung des DMP“ konsekutiv (Seitenzahl) entsprechend des Vorberichts und nur kurz im Sinne eines Kurz-Kommentars bzw. Stellungnahme eingegangen:

Seite 7 zum Thema „Eingangsd Diagnose“

Eine aktualisierte gemeinsame Position der DDG mit der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) findet sich u.a. auf der Home-Page der DDG als Praxisempfehlung (Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Aktualisierte Version 2018). Hier wird dezidiert auf die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Parameter, die Rolle der Wiederholungsmessung, Messgenauigkeit (z.B. zur Messung der Plasmaglukose und des HbA1c dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden verwendet werden (Richtlinie der BÄK bzw. Rili-BÄK), eingegangen. Daher besteht hier aus unserer Sicht Aktualisierungsbedarf und die Aussage „bevorzugte Diagnostik des Diabetes bleibt die Nüchtern-Glukose-Bestimmung“ ist falsch.

4.2.3.1 Teilaspekt „Therapieziele“ (V1.3.1)

4.2.3.1 Teilaspekt „Therapieziele“ (V1.3.1) (S. 12)

Als zusätzlicher Punkt sollte aufgenommen werden:

- „Vermeidung von psychischen Komorbiditäten (vor allem Depressionen, Angststörungen, Essstörungen)“.

Begründung: Studien zeigen auf, dass die Rate psychischer Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen oder Essstörungen bei Erkrankungsbeginn des Typ-2-Diabetes mit denen der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist, im Verlauf der Erkrankung jedoch zunehmen. Hierfür spielen zahlreiche diabetesrelevante Gründe eine Rolle. Diese komorbiden Erkrankungen weisen den Charakter von Folgeerkrankungen des Diabetes („Folgeerkrankungen ohne eindeutige Zuordnung zu mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen (V1.7.3)“) auf. Da diese zahlenmäßig häufig auftreten, sowohl für Betroffene eine zusätzliche relevante Belastung und Einschränkung der Lebensqualität darstellen und ein erhebliches zusätzliches Mortalitätsrisiko darstellen, sollten dieses Therapieziel explizit erwähnt werden.

Seite 20 zum Thema „Orientierungsgröße für die antihyperglykämische Therapie“

Hier sollte aus unserer Sicht die individuelle, partizipative und Risiko-basierte Therapiezielwert-Festlegung für das HbA1c berücksichtigt bzw. als Grundlage formuliert werden. Dies ist eine Änderung in der allgemeinen Herangehensweise bei der Therapie des Typ-2-Diabetes; die HbA1c-zentrierte Sichtweise ist überholt.

Seite 23...Nach bariatrischen Eingriffen V1.3.3-K2

Hier sollte sich nach der gemeinsamen Leitlinie „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) u.a. mit DDG, der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) strukturiert vorgegangen werden. Diese Leitlinie findet sich auch auf dem Portal der AWMF und ist noch vor der letzten Literatursuche des IQWiG bereits im Februar 2018 mit S3-Qualität publiziert worden.

Seite 51.zur Stoffwechselkontrolle V1.4.4-K1 und V1.4.4-K5 (S.54)

Hier sollten unbedingt in einer allgemeinen Formulierung Möglichkeiten, Grenzen und Indikationen für CGM-Systeme (inklusive des Parameters TIR (Time-In-Range), siehe u.a. aktuelles Positionspapier auf der Homepage der DDG) berücksichtigt werden.

Seite 56 zu „Impfungen“ gesamt und insbesondere V1.4.X-K2

Impfempfehlungen sollten aus unserer Sicht nicht „erwogen“ werden, sondern eine pflichtgemäße Empfehlung laut STIKO muss formuliert werden, z.B. inkl. für Masern.

Seite 61 „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ V1.5.1

Die Aussagen hierzu sind teils falsch, überholt, klinische Endpunkte sind nicht definiert, muss daher grundsätzlich aktualisiert werden, siehe u.a. [1-5]!

Seite 62 V1.5.1/T1-K1

Aus unserer Sicht sollten Aussagen bzw. Empfehlungen sich im Rahmen der Zulassung einzelner Medikamente bewegen.

Seite 63 V1.5.1-K3

Aussagen zum Schutz vor Hypoglykämie beim älteren Menschen ist richtig. Die weiteren Aussagen sind falsch oder überholt, wie z.B. Sulfonylharnstoffe „nur mit Vorsicht“ zu verwenden, Glinide zu nutzen, „um das Hypoglykämierisiko zu reduzieren“ etc. Aus unserer Sicht sollten vorzugsweise Therapiestrategien verwendet werden, die nicht mit einem Hypoglykämierisiko per se auf Grund ihres Wirkmechanismus assoziiert sind.

Seite 64 V1.5.1/T2-K1 (unerwünschte Wirkungen)

Aussagen zu Thiazolidindionen oder Gliniden als „Alternative (zu Metformin, DPP-4-Inhibitoren und SGLT2-Inhibitoren) unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils“ zu erwägen sollten bei einer Aktualisierung entsprechend differenziert den Sachverhalt berücksichtigen, dass Glitazone und Glinide, bis auf die Ausnahme für Repaglinid bei Niereninsuffizienz, allgemein nicht erstattet werden, es aber hierzu zahlreiche Ausnahmefälle von Patienten gibt.

Seite 66 V1.5.1/T3-K1 (Glitazone)

Aussagen zu Glitazonen, die Deutschland nicht mehr verfügbar oder erstattungsfähig sind, sind für ein DMP aus unserer Sicht nicht haltbar.

Seite 66 V1.5.1/T3-K2 (Gliflozine)

Formulierungen zu den SGLT-2-Hemmern sollten allgemein gehalten werden (siehe oben). Canagliflozin steht in Deutschland nicht mehr zur Verfügung. Für Dapagliflozin gibt es neue RCT-Evidenz auch aus einer großen kardiovaskulären Endpunktstudie (DECLARE); siehe hierzu auch den Beschluss des G-BA vom 7.3.2019 eine erneute Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Dapagliflozin durchzuführen.

Seite 67 V1.5.1/T3-K3 (Gliflozine/ Fortsetzung)

Formulierungen, dass SGLT-2-Hemmer bei Stadien 3-5 vermieden werden sollen, sind nicht haltbar. Es sollte sich strikt an die Zulassungsformulierungen gehalten werden, denn die Evidenz von SGLT-2-Hemmern zur renoprotektiven Wirkung und auch zu einer uneingeschränkten kardioprotektiven Effizienz in Stadien der chronischen Niereninsuffizienz, wie z.B. Stadium 3a und 3b, wächst.

Seite 67 V1.5.1/T3-K4 (Glinide)

Formulierungen zu Nateglinid müssen aktualisiert bzw. gestrichen werden, da es seit dem 1.7.2016 nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen erstattungsfähig ist.

Seite 68 V1.5.1/T3-K5 (Gliptine)

Formulierungen zu Linagliptin müssen aktualisiert bzw. gestrichen werden, da es in Deutschland nicht mehr zur Verfügung steht.

Seite 68 V1.5.1/T3-K6 (Inkretinmimetika)

Der Begriff Inkretinmimetika sollte durch die präzisere Formulierungen „GLP-1-Rezeptoragonisten“ ersetzt werden. Die Formulierung „Progression der Nephropathie“ ist in der Form auf Grund der aktuellen Studienlage nicht haltbar, sondern sollte umformuliert werden im Sinne der „Progression der Nephropathie bzw. konkret Albuminurie“.

Seite 69 V1.5.1/T3-K6 (Inkretinmimetika/ Fortsetzung)

Wie bereits mehrfach erwähnt, sollten hier nicht einzelne Substanzen, sondern Substanzklassen genannt werden unter Empfehlung von Substanzen, für die klinische Evidenz in Endpunktstudien belegt sind.

Seite 70 V1.5.1/T3-K7 (Insuline/ Fortsetzung)

Kombinationen von oralen Antidiabetika mit Insulin sollten sich nicht mehr nur auf Metformin beschränken. Bei Verwendung von basalem bzw. lang-wirkenden Insulin sollten nicht vorzugsweise NPH-Insulin empfohlen werden, sondern die Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegeln, die meist Insulin-Analoga verschreibt. Humane NPH-Verzögerungsinsuline sind „trübe“ Suspensionen, d.h. sie müssen vor Applikation mindestens ca. 20mal geschüttelt werden, denn nur eine ausreichende Mischung garantiert eine reproduzierbare Absorption bzw. Aufnahme aus dem Unterhautfettgewebe nach subkutaner Applikation. Letzteres wird in der klinischen Routine durch die Patienten in aller Regel nicht durchgeführt und die Absorptionsschwankungen führen zu sehr unterschiedlichen Insulinkonzentrationen bei demselben Patienten und derselben Dosierung. Dies ist ein wesentlicher Grund, neben der längeren Wirkungsdauer, dass Humaninsuline zu Gunsten von Insulinanaloga, wie z.B. Insulin glargin U100, verlassen wurden. Von der DDG in Auftrag gegebene aktuelle, bisher unveröffentlichte Daten zur Versorgungsrealität im Jahr 2017 von Verschreibungen (ATC-Code) für gesetzlich krankenversicherte Patienten mit Typ-2-Diabetes*, zeigen, dass ca. 15-20% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes Insulin spritzen, das waren auf Grund einer Hochrechnung einer repräsentativen Stichprobe (siehe unten) 409.177 Patienten im Alter von 50 bis unter 70 Jahren. Bei Neubeginn einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) wurde fast 10mal häufiger Insulin glargin 100 als Humaninsulin verwendet.

*Für diese Sekundärdatenanalyse wurde der Versorgungsbenchmark des WIG2 – Instituts genutzt. Der Versorgungsbenchmark umfasst anhand von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung Diagnose- und Behandlungsdaten von derzeit mehr als 4 Millionen Versichertenanonymen. Der Benchmark ist hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentativ. Die Repräsentativität sowohl bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung als auch der Morbiditätsverteilung in Deutschland wurde anhand von Vergleichsanalysen zu Versichertenzahlen und Krankheitshäufigkeiten auf Grundlage der Berichtserstattung des Bundesversicherungsamtes (Bundesversicherungsamt - Grundlagenbescheid IV/2015 - Risikogruppenanteile) belegt.

Seite 75 „Primärtherapie (Monotherapie)“

Die Aussage, dass Sulfonylharnstoffe oder Insulin bevorzugte Alternativen bei Unverträglichkeit von Metformin sind, ist aus unserer Sicht nicht haltbar. Grundsätzlich muss dies Patienten-orientiert überarbeitet werden, siehe oben.

Seite 76 V1.5.2-K2 (Initial hoher HbA1c-Wert)

Laut EASD/ADA-Empfehlungen (siehe oben) ist eine orale Dreifach-Therapie in diesem Falle auch gerechtfertigt und sollte hier auch aufgeführt werden.

Seite 77 V1.5.2-K4 (Metformin kontraindiziert)

Empfehlung muss entsprechend des EASD/ADA-Konsensus aktualisiert werden.

Seite 78 V1.5.3 „Therapieeskalation“

Die Aussage, dass hierzu keine Langzeitstudien vorliegen ist falsch. In den kardiovaskulären Endpunktstudien wurden neue Diabetesmedikamente in aller Regel zusätzlich zu Metformin und

anderen oralen Antidiabetika etc. verabreicht. Zudem gibt es eine Reihe von Phase-3-Studien mit verschiedenen Kombinationen und Strategien einer Stufentherapie.

Seite 79 V1.5.3-K1 (Therapieeskalation allgemein)

Empfehlung muss entsprechend des EASD/ADA-Konsensus und der Zulassungsbedingungen sowie Verfügbarkeit und Erstattungsfähigkeit in Deutschland aktualisiert werden.

Seite 81 V1.5.3-K4 (Zweifachtherapie)

Muss entsprechend aktueller Empfehlungen, siehe oben, aktualisiert werden. Pramlintid ist derzeit in Deutschland für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht zugelassen und sollte daher aus unserer Sicht nicht aufgeführt werden.

Seite 82 V1.5.3-K5-8

Muss entsprechend aktueller Empfehlungen, siehe oben, aktualisiert werden.

Seite 84 V1.5.3-K12

Muss entsprechend aktueller Empfehlungen, siehe oben, aktualisiert werden; es sollte keine Präferenz für Sulfonylharnstoffe formuliert werden.

Seite 90 4.2.7. Versorgungsaspekte „Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2“ (V1.7)

4.2.7 Versorgungsaspekt „Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2“ (V1.7) (S. 90 ff).

Es wird vorgeschlagen, die Gliederung des Anhangs des Berichtes (S. 405-490) entsprechend „Mikrovaskulären Folgeerkrankungen“, „Mikrovaskulären Komplikationen“ und „Folgeerkrankungen ohne eindeutige Zuordnung zu mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen“ zu übernehmen und die folgenden psychischen Folgeerkrankungen des Diabetes (Depressionen, Angststörungen, Essstörungen) hinzuzufügen, dafür „4.2.7.4 Teilaspekt „Psychische Komorbiditäten“ zu streichen.

Vorschlag:

4.2.7.1 Teilaspekt „Makroangiopathie“ (V1.7.1) (S. 92 -110)

4.2.7.2 Teilaspekt „Mikrovaskuläre Komplikationen“ („Allgemeinmaßnahmen“ (V1.7.2.1); Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2“ (V1.7.2.2), „Diabetesassoziierte Augenerkrankungen“ S. 111 -131)

4.2.7.3 Teilaspekt „Folgeerkrankungen ohne eindeutige Zuordnung zu mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen“ mit den Unterpunkten

4.2.7.3.1 Teilaspekt „Diabetische Neuropathie“

4.2.7.3.2 Teilaspekt „Das diabetische Fußsyndrom“

4.2.7.3.3 Zusätzlicher Teilaspekt „Obstruktive Schlafapnoe“

4.2.7.3.4 Zusätzlicher Teilaspekt „Sexuelle Dysfunktion“

4.2.7.3.5 Zusätzlicher Teilaspekt „Tumorerkrankungen“

Neu:

4.2.7.3.6 Zusätzlicher Teilaspekt „Depressionen“

4.2.7.3.7 Zusätzlicher Teilaspekt „Angststörungen“

4.2.7.3.8 Zusätzlicher Teilaspekt „Essstörungen“

4.2.7.4 Teilaspekt „Psychosoziale Betreuung“

Im Folgenden sollte auch auf die Leitlinie „Psychosoziales und Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) e.V., Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.(DGPPN), Diabetes und Psychologie e.V.) Bezug genommen werden. Sie ist aus dem Jahr 2013 und wird gerade überarbeitet.

Seite 92-95 V1.7.1-K1-K7 ad Teilaspekt „Makroangiopathie“

Die Aussagen müssen entsprechend aktueller Empfehlungen der ESC von 2016 zur Herzinsuffizienz aktualisiert werden. Es wird im August/September eine neue gemeinsame Empfehlung der ESC und EASD zum Thema Herz und Diabetes geben, diese wird der Aktualisierung der Leitlinie von 2013 entsprechen. Kernaussagen aus dieser Empfehlung sollten eingebunden werden.

Seite 99-101 V1.7.1.1-K1-K4 ad „Antihypertensive Therapie“

Die Aussagen müssen entsprechend aktueller Empfehlungen der ESC von 2018 (erschienen Ende August und daher nach dem Ende der Literatursuche durch das IQWiG) zur Hypertonie aktualisiert werden.

Seite 102 ad „Statintherapie 4.2.7.1.2 mit S. 103-106 V1.7.1.2-K1-K6“

Die Aussagen müssen entsprechend aktueller Empfehlungen der ESC/EAS von 2016, der Praxisempfehlung der DDG zur Lipidtherapie von 2018 aktualisiert werden; eine Aktualisierung der ESC/EAS-Empfehlungen zur Lipidtherapie erscheint Ende August/Anfang September 2019 und wird neue Zielwerte für die Behandlung von Patienten mit Diabetes enthalten. Daher sollten diese berücksichtigt werden.

Seite 108 V1.7.1.3-K4 Primärprävention mit Aspirin

Die Aussagen müssen entsprechend der Ergebnisse zweier großer kardiovaskulärer Endpunktstudien zur Primärprävention mit Aspirin bei Diabetes revidiert werden, da diese negativ gewesen sind.

Seite 109 V1.7.1.3-K6 „Akutes Koronarsyndrom

Hier muss die bevorzugte Bedeutung von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bei Diabetes formuliert werden.

Seite 112 V1.7.2.1-K1 ad „Begleit-und Folgeerkrankungen...“

Hier muss die bevorzugte Bedeutung von SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Rzeptoragonisten entsprechend der zugrundeliegenden Evidenz formuliert werden, siehe oben zu EASD/ADA Empfehlungen.

Seite 115 ad Nephropathie, V1.7.2.2-K1 Diagnostik

Hier muss die aktuelle Klassifikation der Nephropathie bei Diabetes Eingang finden, die sowohl die eGFR, als auch die Albuminurie berücksichtigt; Letztere wird auch bei einer eGFR > 60 ml/min bewertet.

Seite 119 ad Retinopathie

Dem vom IQWiG festgestellten umfassenden Aktualisierungsbedarf unter Einbindung telemedizinischer Programme stimmen wir uneingeschränkt zu. Wir möchten ergänzen, dass evaluierte Produkte der künstlichen Intelligenz, z.B. beim Screening bzw. Ausschluss einer behandlungsbedürftigen Retinopathie aufgenommen werden sollten, um auch der empfohlenen flächendeckenden und regelmäßigen diesbezüglichen Vorsorgeempfehlung gerecht werden zu können.

Seite 125-126 V1.7.2.3/T3-K2 und K6 „Intraviteale Injektionen“

Diese Aussagen zur Behandlung des Makulaödems müssen aktualisiert werden.

Seite 137 V1.7.3.2/T1-K1 Diagnostik bei diabetischem Fußsyndrom

Die Aussagen, dass von der Wagner-Klassifikation „abgeraten“ wird, muss revidiert werden.

Seite 151 V1.7.3.Z/ Zusätzlicher Teilaspekt „Tumorerkrankungen“

4.2.7.3.6. Zusätzlicher Teilaspekt „Depressionen“

„Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können im Verlauf der Erkrankung eine erhöhte Depressivität oder klinisch manifesten Depression aufweisen. Alle in strukturierten Behandlungsprogrammen eingeschriebenen Versicherten sollen regelmäßig, mindestens einmal pro Jahr und in kritischen Krankheitsphasen (Diagnose, Entwicklung von Folgeerkrankungen, problematisches Krankheitsverhalten, eingeschränkte Lebensqualität) auf das Vorliegen einer erhöhten Depressivität oder klinisch manifesten Depression gescreent werden. Bei jedem positiv gescreenten Patienten soll im Anamnesegespräch die Diagnose erhärtet oder ausgeräumt werden, indem die Symptomatik, ihr zeitlicher Verlauf und der aktuelle diabetesbezogene und allgemeine Entstehungskontext der Depression erfasst werden.

Wenn eine Depression diagnostiziert wurde, sollen in Abhängigkeit von der Präferenz des Patienten bei unipolaren Depressionen folgende Interventionen empfohlen werden:

- Psychotherapie für Patienten mit leichter, mittelgradiger und schwerer Depression
- Antidepressive Pharmakotherapie, vorzugsweise mit Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) bei mittelgradiger und schwerer Depression, auf Wunsch des Patienten auch bei leichten Depressionen. Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva, insbesondere Gewichtszunahme und Blutglukoseerhöhung, sollten abgewogen, im Verlauf beobachtet und nur dann in Kauf genommen werden, wenn eine spezifische Indikation für den Einsatz von Trizyklika besteht, wie z. B. bei der diabetischen Neuropathie“.

4.2.7.3.7. Zusätzlicher Teilaspekt „Angststörungen“

„Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können im Verlauf der Erkrankung diabetesbezogene Ängste (z.B. Angst vor diabetesbezogenen Komplikationen, Hypoglykämien) und Angststörungen entwickeln. Ein Screening kann in Betracht gezogen werden, wenn Patienten ausgeprägte Angststörungen mit Vermeidungsverhalten oder sozialen Rückzug zeigen. Liegt eine Angststörung vor, soll eine Überweisung zu einer spezialisierten Behandlung erfolgen. Die Methode der ersten Wahl ist dabei die Verhaltenstherapie, bei generalisierten Angststörungen können alternativ oder in Kombination außerdem Entspannungsverfahren empfohlen werden.

4.2.7.3.8 Zusätzlicher Teilaspekt „Esstörungen“

„Die häufig übergewichtigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können im Verlauf der Erkrankung Esstörungen (z.B. unspezifische Esstörungen (Binge Eating), Bulimia nervosa) entwickeln. Ein Screening auf Esstörungen kann bei Patienten mit unzureichender Stoffwechseleinstellung und mit erheblichen Schwankungen des Blutglukosespiegels und des Gewichts mittels validierter Instrumente auf eine Esstörung in Erwägung gezogen werden. Liegt eine Esstörung vor, soll eine Überweisung zu einer spezialisierten Behandlung erfolgen.“

Seite 162 V1.8.ff „Kooperation der Versorgungsektoren“

Hier sollte aktualisiert bzw. ergänzt werden, dass Evidenz-basierte Protokolle für die Behandlung eine entsprechende Berücksichtigung finden und hervorgehoben werden; dies gilt auch für die Durchführung strukturierter Prozesse, die zu einem erfolgreichen, evidenzbasierten integrierten Diabetes-Management führen [3].

Seite 166 „Überweisung...zum jeweils qualifizierten Facharzt oder zur qualifizierten Einrichtung“ (V1.8.2) und Seite 170 V1.8.2-K4

Hier müssen die Kriterien zur Überweisung zum Kardiologen festgelegt werden, insbesondere bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz.

Seite 168 V1.8.2-K1 „Nephropathie“

Hier sollten die neuen gemeinsamen Empfehlungen der DDG mit der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) berücksichtigt werden, siehe Webseite der DDG.

Seite 173 V1.8.3 „Einweisung in ein Krankenhaus...“

Hier sollten die Aussagen auch mit dem Bundesverband der Diabetologen im Krankenhaus (BVKD) abgestimmt werden.

Seite 179ff ad Schulung (V4)

Dem vom IQWiG festgestellten umfassenden Aktualisierungsbedarf stimmen wir uneingeschränkt zu. Wir möchten ergänzen, dass eine grundsätzliche Positionierung und damit Aussage dazu, dass künstliche Intelligenz bzw. digitale Produkte, die eine Diabetestherapie ergänzen, verbessern und Behandlungsprozesse begleiten und wissenschaftlich evaluiert sind, in dem Behandlungsprozess berücksichtigt werden sollten. Hier ist eine allgemeine Aussage bzw. Positionierung notwendig, da

sich dieser Bereich sehr schnell entwickelt. Zudem ist dieser politisch gewollt, siehe u.a. auch Referentenentwurf zum Digitalisierungsgesetz.

Seite 185 ad „Einordnung der Arbeitsergebnisse“

Antidiabetika: Hier beziehen wir uns auf die oben gemachten Ausführungen zu aktuellen klinischen Empfehlungen und der Stufentherapie. Im Rahmen der Aktualisierung der NVL haben sich bereits die DDG, DGK, DGfN und DGIM in der Arbeitsgruppe auf ein grundsätzliches Flussdiagramm geeinigt (siehe Abb.1.), welches dann im Text der NVL durch zusätzliche spezifische Hinweise (Studienlage der einzelnen Substanzen, untersuchte Patientengruppen, Zulassungsbedingungen in Deutschland) konkretisiert wird und damit unterschiedlichen Beurteilungen der Evidenz bei der klinischen Translation den notwendigen Spielraum lässt.

Die FORTA-Liste für die Bewertung von Medikamenten bei älteren Menschen halten wir grundsätzlich für begrüßenswert und sinnvoll, wobei diese nicht durch Fachgesellschaften konsentiert ist und u.a. auch beim Thema Diabetes zu unterschiedlichen Einschätzungen kommt, z.B. SGLT-2-Hemmer.

Grundsätzlich sollten neben den oben erwähnten Empfehlungen etc. auch deutsche Leitlinien, die für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes relevant sind und in die Leitliniensynopse nicht eingeschlossen wurden, wie z.B. NVL zur Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen (Typ2) und chronischen Herzinsuffizienz und die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter noch Eingang in die Aktualisierungen von Formulierungen und Inhalten erhalten.

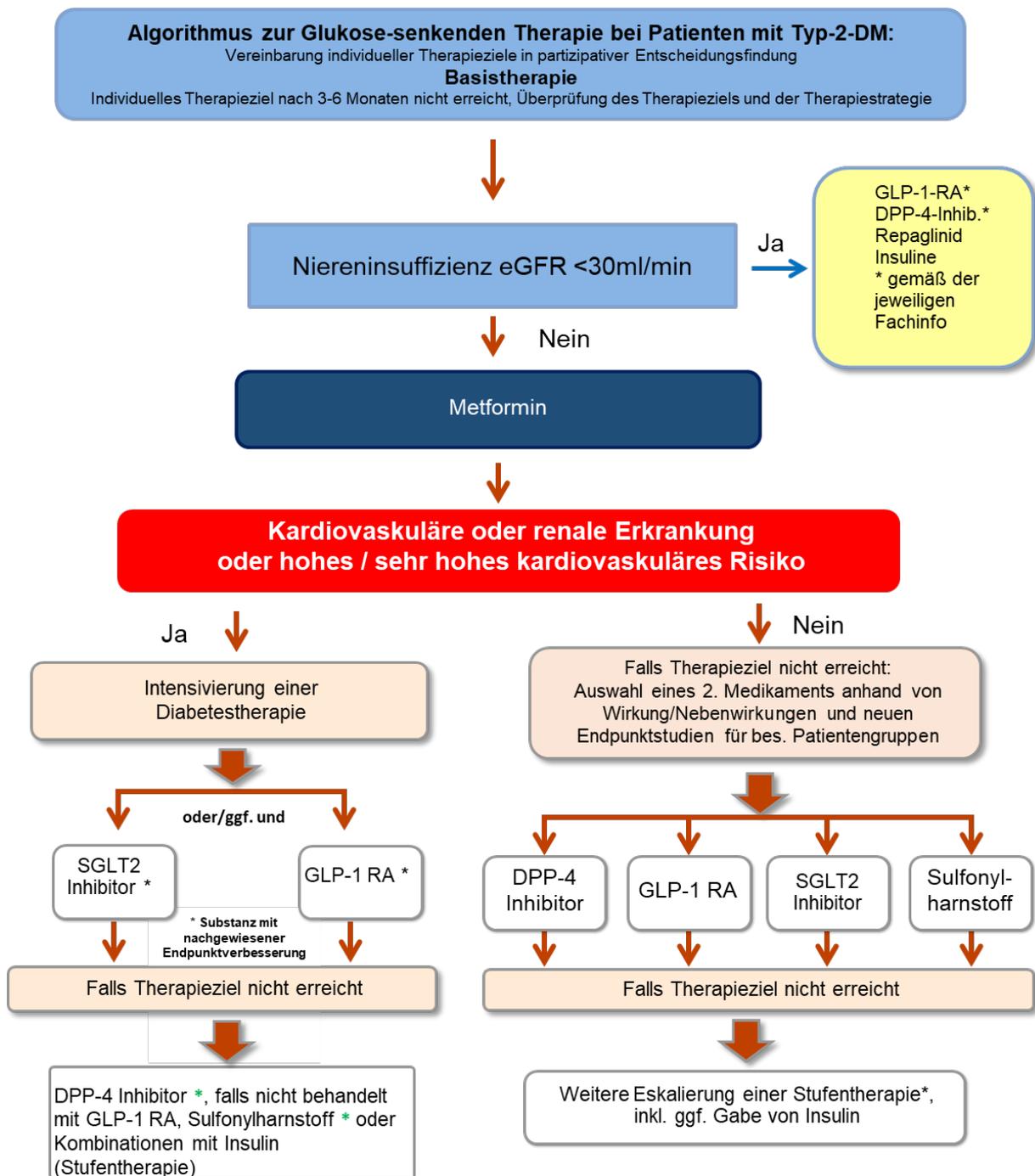
Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der DDG wird sich zu den speziellen Themen des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen sinnvollerweise separat mit einer Stellungnahme zu diesem Themenkomplex äußern.

Schlussfolgerung unserer Stellungnahme ist, dass dies ein wertvoller Vorbericht ist, wobei bei der inhaltlichen Erarbeitung des Abschlussberichtes bzw. der Aktualisierung bestehender und Formulierung neuer Kernaussagen Themen-orientiert die Fachgesellschaften eingebunden werden müssen. Denn im Gegensatz zum IQWiG (siehe Seite 198) sind wir davon überzeugt, dass „weitere Informationsquellen“ durchaus klinisch relevanten Einfluss auf die Bewertung und inhaltliche Ausgestaltung haben. Bereits 2018 und 2019 aktualisierte Formulierungen im bestehenden DMP Typ-2-Diabetes zu neuen Antidiabetika und einer Therapieeskalation müssen übernommen und die Ergebnisse neuer Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden. Neue digitale Produkte und Strategien bei der Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes sollten bei positiver Evaluierung eingebunden werden.

Literatur:

1. Cefau WT, Kaul S, Gerstein HC et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes care* 2018; 41: 14-31
2. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-69
3. Davies MJ, D'Álessio DA, Fradkin J, Kernan WN,, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapa A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes EASD. *Diabetologia* 2018; 61: 2461-2498 und *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701.
4. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes – 2019. Pharmacological Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S90-S102.
5. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2018; 13 (Supplement): S83-290

Abbildung 1: Entwurf für einen allgemeinen Patienten-zentrierten und Evidenz-basierten Algorithmus zur Therapie des Typ-2-Diabetes, für nähere Erläuterungen siehe Text (z.B. Seiten 3-4 und 11)



Autoren (in jeweils alphabetischer Reihenfolge)

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen
Prof. Monika Kellerer, Stuttgart
Prof. Bernhard Kulzer, Bad Mergentheim
Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen
Prof. Michael Roden, Düsseldorf
Prof. Jochen Seufert, Freiburg

Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen (BVND)

Dr. Nikolaus Scheper
Dr. Martin Reuter

Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Prof. Oliver Schnell

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Prof. Martin Merkel

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Prof. Nikolaus Marx
Prof. Bernd Nowak

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Tilmann Sauerbruch

**A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.,
Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie, Deutsche Gesellschaft für
Kinderendokrinologie und -diabetologie**

Autorinnen und Autoren

- Kapellen, Thomas
- Krägeloh-Mann, Ingeborg
- Wölfle, Joachim

DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Stellungnahme Vorbericht V18-01
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln
Via E-Mail: berichte@iqwig.de

Geschäftsstelle der DGKJ

Chausseestr. 128/129
10115 Berlin
Tel: +49 30 3087779-0
Fax: +49 30 3087779-99
info@dgkj.de | www.dgkj.de

Kontakt zur AGPD

c/o PD Dr. med. Thomas Kapellen
Kinderendokrinologe und
Diabetologe
Universitätsklinik für Kinder und
Jugendliche Leipzig
Liebigstrasse 20A
04103 Leipzig
info@diabetes-kinder.de |
www.diabetes-kinder.de

Geschäftsstelle der DGKED

Chausseestraße 128-129
10115 Berlin
Tel: 030 / 28 04 68 04
Fax: 030 / 28 04 68 06
w.seel@dgked.de | www.dgked.de

Berlin, 05.06.2019

**Stellungnahme der DGKJ, AGPD und der DGKED Vorbericht V18-01
"Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2"**

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

wir danken Ihnen für die Zusendung der Unterlagen zum Vorbericht V18-01
"Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2", und die damit verbundene
Möglichkeit, zu diesem Papier Stellung zu nehmen. Anbei erhalten Sie die
gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und
Jugendmedizin e.V. (DGKJ), der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie
(AGPD) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie
(DGKED).

Der vorgelegte Vorbericht V18-01 ist von besonderer Wichtigkeit für die
Überarbeitung der Leitlinien zur Behandlung der unheilbaren Krankheit Diabetes Typ
2. Auch Kinder und Jugendliche sind von dieser als „Altersdiabetes“ bekannten
Erkrankung betroffen. Mit einiger Verwunderung haben wir festgestellt, dass im
vorliegenden Vorbericht des IQWiG zur Leitliniensynopse für das DMP Typ 2
Diabetes Kinder und Jugendliche nicht berücksichtigt wurden.

Die geschätzte Prävalenz des Typ 2 Diabetes in Deutschland im Alter von 11-18
Jahren beträgt nach einer Hochrechnung von Rosenbauer et al. 15/100000 (1). Mit
180-200 Neuerkrankungen für das Jahr 2015 mit einer leichten Zunahme in diesem
Alter pro Jahr gehen Kinderdiabetologen aber von einer hohen Dunkelziffer aus, da
die meisten Betroffenen asymptomatisch sind und nur durch ein Screening von
Hochrisikogruppen diagnostiziert werden können. Gerade diese Patientengruppe

hat aber ein hohes Risiko für die Entwicklung frühzeitiger mikro- und makrovaskulärer Komplikationen (2-4).

Wir halten es daher für sinnvoll, die Leitliniensynopse um die Leitlinien für Kinder und Jugendliche zu erweitern, um gerade diese Hochrisikopopulation leitliniengerecht im DMP behandeln zu können.

Im Anhang haben wir die aus unserer Sicht nach Maßgaben des Vorberichts relevanten Leitlinien angehängt und bieten an, aktiv am Prozess der Berichterstellung mitzuwirken.

Für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken wir uns und stehen für Rückfragen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Krägeloh-Mann
DGKJ-Präsidentin

PD Dr. Kapellen
Sprecher der AGPD

Prof. Dr. Wölfle
DGKED-Präsident

Referenzen:

- 1.) https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/Kooperationsprojekte/Diab_Poster_Typ-1-Diabetes_Typ2_jugendliche.pdf?__blob=publicationFile
- 2.) Kahkoska AR et al. J Diabetes Complications. 2018 Dec;32(12):1160-1168
- 3.) Shah AS et al. J Diabetes Complications. 2018 Aug;32(8):740-745.
- 4.) Klingensmith GJ et al. Pediatr Diabetes. 2018 Nov;19(7):1156-1163

A.1.5 – Diabetologie Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin

Autorinnen und Autoren

- Zerm, Roland

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Dr. med. Roland Zerm

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

im Namen folgender Institution / Organisation:
Diabetologie Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe
Kladower Damm 221
14089 Berlin

als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
V1.4.1 – K1 S 35	<p><u>Anmerkung:</u> In den letzten Jahren wurde aufgrund zunehmender Evidenz dazu übergegangen, Ernährungskonzepte anstelle von Aufteilungen der KH auf Kohlehydrate, Fette und Proteine zu empfehlen. Hierbei liegt für das Konzept „Mediterrane Kost“ eine sehr gute Evidenz vor (z. B [1; 2]) Was spricht gegen Würzen von Speisen mit Kräutern?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Verteilung der Kalorien auf Kohlehydrate, Fette und Proteine soll unter Beachtung der Gesamtenergiemenge und der metabolischen Ziele individuell besprochen werden. Um das Gewicht und den Blutzuckerspiegel unter Kontrolle zu halten, können die Kontrolle der Portionsgröße und die Auswahl gesunder Lebensmittel hilfreich sein. Der Verzehr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten i. R. einer mediterranen Kost sowie von Milchprodukten wird empfohlen. Nahrungsergänzungsmittel werden nicht empfohlen.</p>
V1.4.1 – K5 (Fette) S 38	<p><u>Anmerkung:</u> s. o.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine mediterrane Kost wird empfohlen, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren und die Blutzuckerkontrolle zu verbessern</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
V1.4.1	<p><u>Anmerkung:</u> In den letzten Jahren werden bei ausgeprägter Insulinresistenz vermehrt sog. Hafertage eingesetzt. Mittlerweile liegt eine Metaanalyse zur Wirksamkeit [3] und eine kontrollierte randomisierte cross over Studie zum Vergleich mit einer isokalorischen diabetesadaptierten Kost vor [4]. Beide zeigen einen deutlichen Vorteil der Haferkost sowie letztere auch einen anhaltenden Therapieeffekt über 4 Wochen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Ergänzung:</u> Bei ausgeprägter Insulinresistenz kann die Durchführung von sogenannten Hafertage erwogen werden. Bei Therapieansprechen wird eine Wiederholung einmal im Monat empfohlen. Bei den Hafertagen werden an zwei (bis drei) aufeinander folgenden Tagen zu den drei Hauptmahlzeiten je 3-4 Kohlenhydrat-Einheiten (60-80g) Haferkost eingenommen. Diese besteht z. B. aus in Wasser oder Gemüsebrühe gekochten Vollkorn-Haferflocken. Diese können mit frischen Kräutern und Gewürzen (Pfeffer, Curry, Kurkuma, Zimt, usw.) verfeinert werden [5].</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2018;33(2):157–70.
2. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Dia Care* 2011;34(1):14–9.
3. Hou Q, Li Y, Li L, et al. The Metabolic Effects of Oats Intake in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015;7(12):10369–87.
4. Delgado G, Kleber ME, Krämer BK, et al. Dietary Intervention with Oatmeal in Patients with uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus - A Crossover Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;
5. Zerm R, Kröz M. Hafer bei Typ 2 Diabetes - Eine Renaissance. *Diabetes aktuell* 2018;16:238–45.

Delgado G, Kleber ME, Krämer BK, et al. Dietary Intervention with Oatmeal in Patients with uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus - A Crossover Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;

A.1.6 – Novo Nordisk Pharma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Thiele, Katharina

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Thiele, Katharina
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Novo Nordisk Pharma GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragt, das Disease-Management-Programm (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 auf einen Aktualisierungsbedarf hin zu evaluieren. Zu diesem Zwecke hat das IQWiG 35 internationale, evidenzbasierte Leitlinien identifiziert, deren Empfehlungen extrahiert und zu Kernaussagen spezifiziert, und diese mit dem bestehenden DMP Diabetes mellitus Typ 2 abgeglichen. Der Vorbericht der Leitliniensynopse wurde am 06.05.2019 vom IQWiG veröffentlicht und ein Stellungnahmeverfahren eröffnet, das erlaubt den Vorbericht der Leitliniensynopse bis zum 05.06.2019 öffentlich zu diskutieren (1).	
Im Vorbericht des IQWiG wurde für fast alle Versorgungsaspekte mindestens ein möglicher Aktualisierungsbedarf erkannt, bzw. eine weitere Überprüfung der Thematik vorgeschlagen. Aus unserer Sicht weist besonders der Versorgungsaspekt „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ nach Beurteilung der Kernaussagen einen Aktualisierungsbedarf auf (1).	
Daher möchten wir mit der vorliegenden Stellungnahme unsere Auffassung bezüglich des Aktualisierungsbedarfs einzelner Versorgungsaspekte des DMP Diabetes mellitus Typ 2, mit besonderem Fokus auf den Teilaspekt „Grundsätze der Wirkstoffwahl“, im speziellen den Unterpunkt „Wirkstoffgruppen“, sowie mit Fokus auf den Teilaspekt „Therapieeskalation und Kombinationstherapie“ erörtern. Hierfür nutzen wir mehrheitlich diejenigen Leitlinienempfehlungen, die bereits im Vorbericht der Leitliniensynopse berücksichtigt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.2.3.1 (S.12)	<p><u>Anmerkung:</u> Wir halten es für sinnvoll im Teilaspekt „Therapieziele“ (V1.3.1) unter „Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie“ neben den schweren oder rezidivierenden Hypoglykämien ebenfalls die Relevanz von nächtlichen Hypoglykämien zu berücksichtigen. In den Leitlinien CDA 2018 (2) und CDA 2016 (3) wird darauf verwiesen, dass bei der Wahl des Insulins auch auf eine Risikoreduktion nächtlicher Hypoglykämien zu achten sei. Wir schlagen demnach vor, den Teilaspekt „Therapieziele“ (V1.3.1) wie folgt anzupassen:</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	„[...] Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere, rezidivierende oder nächtliche Hypoglykämien) sowie [...].“
4.2.3.2.2 (S. 20)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt „Orientierungsgrößen für die antihyperglykämische Therapie“ (V1.3.2.2) wird eine Absenkung des HbA_{1c} Wertes unter 6,5% (47,5 mmol/mol) nur empfohlen, wenn Therapien ohne erhöhtes Risiko für Hypoglykämien eingesetzt werden. Diesbezüglich werden nur lebensstilmodifizierende Maßnahmen oder/und Metformin genannt (1). Studien belegen, dass auch weitere Therapieoptionen kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien aufweisen. Dazu zählen DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor Agonisten (4-10).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „[...] die Therapie mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen oder/und Metformin, DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptor Agonisten durchgeführt wird, [...]“.</p>
4.2.4.3 (S. 45)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt „Körperliche Aktivität“ (V1.4.3) sehen wir es als sinnvoll an, die Bedeutung von Therapieadaptionen bei physischer Aktivität zu betonen. In der Leitliniensynopse ist dies in Kernaussage K5 – Hypoglykämievermeidung nach einer Empfehlung der SIGN 2017 Management Leitlinie formuliert (11). Das IQWiG sieht hier jedoch keinen Aktualisierungsbedarf aufgrund einer differenzierteren Kernaussage als der Wortlaut der DMP-A-RL (1). Ein diesbezüglicher Hinweis kann jedoch sowohl behandelnde Ärzte wie auch Patienten bei der Umsetzung der Richtlinie unterstützen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „[...] Patientinnen und Patienten sollten über die mögliche Notwendigkeit einer Adaption der Therapie individuell beraten werden.“</p>
4.2.5 (S. 58)	<p><u>Anmerkung:</u> Zum Versorgungsaspekt „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ (V1.5) hat das IQWiG im Vorbericht der Leitliniensynopse zwei Kernaussagen formuliert. Besondere Beachtung sollte Kernaussage K1 – Blutglukosesenkende Therapie geschenkt werden. Diese fasst die Empfehlung der Leitlinien von ADA 2018 (12), ERBP 2015 (13) und NICE 2015 (14) zusammen, welche bei der Auswahl des Therapieregimes einen patientenzentrierten Ansatz empfehlen. Dies ist unserer Meinung nach eine besonders wichtige Empfehlung. Daher schlagen wir vor, diese unter dem Versorgungsaspekt V1.5 auszuformulieren.</p> <p>Gerne verweisen wir auf folgende weitere, zu adressierende Aspekte: zum einen stellt Kernaussage K1 – Blutglukosesenkende Therapie die verschiedenen Aspekte einer Behandlung „[...] die Wirksamkeit, das Hypoglykämierisiko, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, der Einfluss auf das Gewicht, die potenziellen unerwünschten Wirkungen, die Patientenpräferenzen und andere Aspekte [...]“ (1) ohne Hierarchie der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Schwere oder Behandlungsempfehlung dar. Gemäß aktueller Empfehlungen, ausformuliert im ADA/EASD Konsensus 2018 (15) und in der ADA Standards of Medical Care 2019 Leitlinie (16), wird eine hierarchische Abstufung, in Abhängigkeit vom Krankheitsbild des Patienten, der vorhandenen Komorbiditäten empfohlen. Dabei sollten atherosklerotische Erkrankungen, Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankungen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus vorrangig beachten werden, verglichen mit der Vermeidung von Hypoglykämie oder Gewichtsreduktion.</p> <p>Zum anderen ist die Aussage hervorzuheben, dass bei „[...] Personen mit Diabetes mellitus, deren HbA_{1c}-Wert mit einer Monotherapie nicht angemessen kontrolliert wird [...] die medikamentöse Therapie intensiviert werden soll“ (1). Gemäß den neuen Empfehlungen des ADA/EASD Konsensus 2018 (15) und der ADA Standards of Medical Care 2019 Leitlinie (16), sind bei atherosklerotischer Erkrankung, Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankungen Inkretinmimetika und SGLT-2 Inhibitoren, jeweils mit evidenzbasiertem kardiovaskulärem Nutzen, als nächste Stufe der Therapieeskalation nach Metformin und Lebensstilmodifikation empfohlen. Aspekte des kardiovaskulären Nutzens von Inkretinmimetika finden sich bereits an anderer Stelle der aktuellen Leitliniensynopse: „Es gibt ebenfalls einen Anhalt dafür, dass Inkretinmimetika, z. B. Liraglutid, Personen mit Diabetes mellitus und einem hohen kardiovaskulären Risiko vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen. Das könnte besonders für Personen gelten, die zusätzlich eine Nephropathie im Stadium 3 aufweisen. Inkretinmimetika sollen für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erwogen werden“ (V1.5.1/T3-K6) (1). Wir bitten, hier die aktuelle Studienlage zu SGLT-2 Inhibitoren und Inkretinmimetika vollumfänglich zu berücksichtigen. Des Weiteren bitten wir zu beachten, dass im ADA/EASD Konsensus 2018 (15) und der ADA Standards of Medical Care 2019 Leitlinie (16) Inkretinmimetika und SGLT-2 Hemmer vor der Verabreichung von Insulin empfohlen werden. Inkretinmimetika und SGLT-2 Hemmer sollten daher hier als mögliche Alternative zu Insulin, vor der Initiation einer Insulintherapie, in Betracht gezogen werden.</p> <p>Wie in Kernaussage K7 – Insuline (S. 69ff) formuliert, kann bei „Diabetes mellitus Typ 2 und sehr hohem HbA_{1c}-Wert [...] eine Behandlung mit Insulin [...] erwogen werden.“ In Kernaussage K8 – Insulinanaloga (S. 71) hat das IQWiG weiterhin die Empfehlungen verschiedener Leitlinien zusammengefasst, dass aufgrund des geringeren Hypoglykämierisikos Insulinanaloga wie Insulin glargin, Insulin detemir und Insulin degludec bevorzugt eingesetzt werden sollten. Auch der ADA/EASD Konsensus 2018 (15) und die ADA Standards of Care 2019 (16) legen nahe, ein Basalinsulin mit einem möglichst niedrigen Hypoglykämierisiko zu wählen. Im ADA/EASD Konsensus 2018 (15) wird weiterhin die kardiovaskuläre Sicherheit der Insuline glargin und degludec hervorgehoben. Wir bitten dies in der Überarbeitung der DMP-A-RL zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Wir bitten um Berücksichtigung der aktuellen Studienlage und der neuesten Empfehlungen und schlagen folgende Änderung vor:</p> <p>„Bei der Wahl der blutglukosesenkenden medikamentösen Therapie sollte ein patientenzentrierter Ansatz gewählt werden. Dabei sind Aspekte wie mögliche kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, das Hypoglykämierisiko, die Wirksamkeit, der Einfluss auf das Gewicht, die potenziellen unerwünschten Wirkungen und die Patientenpräferenzen, abhängig vom Krankheitsbild des Patienten, bei der Wahl der medikamentösen Therapieeskalation zu berücksichtigen. Vor der Initiation einer Insulintherapie sollten mögliche Alternativen geprüft werden. Wenn aufgrund des Erkrankungsstadiums oder Begleiterkrankungen eine Insulintherapie notwendig ist, sollte ein Basalinsulin mit einem möglichst niedrigen Hypoglykämierisiko (Insulin glargin 300 E/ml oder Insulin degludec) und/oder nachgewiesener kardiovaskulärer Sicherheit (Insulin glargin oder Insulin degludec) gewählt werden.“</p>
<p>4.2.5.1 (S. 61)</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Im weiteren Verlauf des Teilaspekts „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ (V1.5.1) sehen wir einen dringenden Aktualisierungsbedarf. In der Version der DMP-A-RL von 2015 werden Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide, GLP-1 Rezeptor Agonisten sowie weitere Antidiabetika unter „Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte“ gelistet (1). Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage hat das IQWiG eine weitere Überprüfung – im Besonderen der SGLT-2 Inhibitoren – empfohlen (Kernaussage K2 – Gliflozine; S.66f). Bezüglich der Gliptine sieht das IQWiG einen Aktualisierungsbedarf, da die formulierte Kernaussage K5 – Gliptine (S. 68) von der DMP-A-RL abweiche. Überraschenderweise kommt das IQWiG nach Bewertung der Kernaussage K6 – Inkretinmimetika (S.68f) zu der Auffassung, dass kein Aktualisierungsbedarf vorliege (1). Wir widersprechen dieser Auffassung, da die aktuelle Studienlage der Inkretinmimetika eine günstige Beeinflussung verschiedener klinischer Endpunkte widerspiegelt (8-10, 17).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir sehen hier einen dringenden Aktualisierungsbedarf und bitten im Versorgungsaspekt „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ (V1.5.1) um eine vollumfängliche Berücksichtigung der aktuellen Studienlage auch der Wirkstoffgruppe Inkretinmimetika, im Besonderen mit Blick auf Patienten mit einer bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankung (d.h., bei einer ASCVD: Atherosklerotischen Kardiovaskulären Erkrankungen).</p>
<p>4.2.5.1 (S. 61ff)</p> <p>5</p>	<p><u>Anmerkung:</u> In dem Versorgungsaspekt „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ (V1.5), im Teilaspekt „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ (V1.5.1), GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga) (V1.5.1/T3 – K6) hat</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
(S.185)	<p>das IQWiG folgende Aussage zu Liraglutid formuliert: „[...] Es gibt ebenfalls einen Anhalt dafür, dass Inkretinmimetika, z. B. Liraglutid, Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen kardiovaskulären Risiko vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen. [...]“ (1).</p> <p>Nach Abschluss des vorliegenden Vorberichts „Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“ mit Stand 30.04.2019 wurde ein weiteres AMNOG Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 vom G-BA entschieden. Der G-BA hat für das Inkretinmimetikum Semaglutid in mehreren Patientengruppen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet (18). Dies bitten wir bei der Überarbeitung der DMP-A-RL zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Wirkstoff Semaglutid ist analog zum Vorgehen bei Liraglutid als Ausnahme aus der Gruppe „ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte“ hervorzuheben.</p>
4.2.5.1 (S. 61)	<p><u>Anmerkung:</u> Ebenfalls im Versorgungsaspekt „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ (V1.5.1) sehen wir die Anerkennung des Aktualisierungsbedarfes im Bezug zum Umgang mit Insulin (K7 – Insuline, S.69ff) durch das IQWiG als eine positive Entwicklung (1). Zum einen halten wir es für wichtig, dass die Insulintherapie einem strukturierten Behandlungsschema unterliegt und die Therapiewahl auf die Bedürfnisse der individuellen Patienten ausgelegt wird. Zum anderen sind wir der Auffassung, dass eine Berücksichtigung aller Insuline (human und analog) die Therapieoptionen für Patienten mit Typ 2 Diabetes positiv beeinflusst. Zum anderen sehen wir jedoch die Empfehlung, dass eine Insulintherapie begonnen werden soll, „wenn Personen mit Diabetes mellitus mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen ihre glykämische Ziele nicht erreichen [...]“ als kritisch an (1). Aktuelle Leitlinien empfehlen vor der Initiation einer Insulintherapie zunächst eine Kombinationstherapie mit weiteren glukose-senkenden Medikationen (mit bestätigter kardiovaskulärer Sicherheit) (2, 12, 15). Wir glauben, dies sollte auch in der DMP-A-RL widerspiegelt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Nachtrag zu den oben genannten Aspekten zu den Wirkstoffgruppen der Gliptine, Gliflozine und Inkretinmimetika bitten wir darum den Versorgungsaspekt „Grundsätze der Wirkstoffauswahl“ (V1.5.1) auch im Hinblick auf die Umsetzung der Insulintherapie, Wahl der Insuline und Therapieeskalation zu überarbeiten.</p>
4.2.5.3 (S. 78)	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG sieht im Teilaspekt „Therapieeskalation/Kombinationstherapie“ (V1.5.3) bezüglich einzelner Kernaussagen (K1 – Therapieeskalation, allgemein; K10 – Insulin als Add-on und K11 – Insulinpumpentherapie)</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Überarbeitungsbedarf (1). Wir möchten hier zustimmen, sehen allerdings, anders als das IQWiG, auch in den Kernaussagen K6 – Gliflozine als Add-on, K7 - Gliptine als Add-on und K9 – Inkretinmimetika als Add-on Aspekte, die eine hohe Relevanz für die DMP-A-RL haben. Gerne verweisen wir hier auf das kürzlich veröffentlichte Konsensus Papier der ADA/EASD, welches einen ausführlichen Algorithmus zur Therapieeskalation bei Patienten mit Typ 2 Diabetes vorstellt (15).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir halten es für sinnvoll den Teilaspekt „Therapieeskalation/Kombinationstherapie“ (V1.5.3) ausführlicher darzustellen und – orientiert am ADA/EASD Konsensus Papier 2018 (15) und der ADA Standards of Medical Care 2019 Leitlinie (16) - einen Algorithmus zur Therapieeskalation anzubieten.</p>
V1.7.2.1 (S. 111)	<p><u>Anmerkung:</u> In dem Teilaspekt „Mikrovaskuläre Komplikationen“ (V1.7.2) des Versorgungsaspekts „Allgemeinmaßnahmen“ (V1.7.2.1) wird bisher nicht auf die Substanzklassen der SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor Agonisten eingegangen. Wir sehen eine Integration der beiden Substanzklassen in die DMP-A-RL in diesem Versorgungsaspekt, für die ein kardiovaskulärer Vorteil bewiesen wurde. In der Kernaussage K1 – Allgemeinmaßnahmen wird formuliert, dass der SGLT-2 Inhibitor „[...] Canagliflozin nach Metformin und Lebensstilinterventionen eingesetzt werden [kann], um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren“ (1). Hier ist fraglich, warum sich das IQWiG in seiner Kernaussage auf einen Wirkstoff beschränkt, wohingegen die zugrunde liegenden Empfehlungen der Leitlinien weitere Wirkstoffe wie Empagliflozin und Liraglutid einschließen (Tabelle 186, Seite 405) (1, 12).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir bitten, die Studienlage zu kardiovaskulären Vorteilen von SGLT-2 Inhibitoren und Inkretinmimetika vollumfänglich zu berücksichtigen und schlagen folgende Änderung – angelehnt an das ADA/EASD Konsensus Papier 2018 (15) und der ADA Standards of Medical Care 2019 Leitlinie (16) - vor: „[...] Für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bekannter kardiovaskulärer Erkrankung können SGLT-2 Inhibitoren (zum Beispiel Empagliflozin oder Canagliflozin) oder Inkretinmimetika (zum Beispiel Liraglutid, Semaglutid oder Exenatid), jeweils mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Vorteil, nach Metformin und Lebensstilinterventionen eingesetzt werden, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.“</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 - Vorbericht (vorläufige Bewertung)*. 2019.
2. Canadian Diabetes Association, *2018 Clinical Practice Guideline*. Canadian Journal of Diabetes, 2018. **42**.
3. Canadian Diabetes Association, *Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update*. Canadian Journal of Diabetes, 2016. **40**: p. 193-195.
4. Rosenstock, J., et al., *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(1): p. 69-79.
5. Pfeffer, M.A., et al., *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*. N Engl J Med, 2015. **373**(23): p. 2247-57.
6. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 347-357.
7. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
8. Marso, S.P., et al., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1834-1844.
9. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 311-22.
10. Hernandez, A.F., et al., *Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2018. **392**(10157): p. 1519-1529.
11. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), *Management of diabetes - A national clinical guideline*. 2017.
12. American Diabetes Association, *Standards of Medical Care in Diabetes*. Diabetes Care, 2018. **41**(Supplement 1): p. 1-159.
13. European Renal Best Practice, *Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min)*. 2015.
14. National Institute of Health and Care Excellence (NICE), *Type 2 diabetes in adults - Type 2 diabetes in adults: management*. 2015.
15. Davies, M.J., et al., *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care, 2018. **41**(12): p. 2669-2701.
16. American Diabetes Association, *Standards of Medical Care in Diabetes - 2019*. Diabetes Care, 2019. **42**(Supplement 1).
17. Holman, R.R., et al., *Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(13): p. 1228-1239.
18. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid*. 2019. [Zugriff: 22.05.2019]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404.pdf.

A.1.7 – Roche Diabetes Care Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Arras-Friederich, Christiane
- Weis, Norbert
- Weißmann, Jörg

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Weißmann, Jörg – Leitung Medical Affairs & Quality EMEA LATAM
Dr. Arras-Friederich, Christiane – Leitung Professional Relations
Dr. Weis, Norbert, Leitung Medical Affairs EMEA LATAM
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Roche Diabetes Care Deutschland GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) damit beauftragt, den Aktualisierungsbedarf des „Disease-Management-Programms“ (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 zu eruieren. Hierzu wurden aktuelle evidenzbasierte Leitlinien identifiziert und bezüglich eines möglichen Aktualisierungsbedarfs oder einer Erweiterung der DMP Richtlinie (DMP-A-RL) Diabetes mellitus Typ 2 evaluiert. Der Vorbericht der Leitliniensynopse umfasst die Analyse von 35 internationalen Leitlinien und wurde am 06.05.2019 vom IQWiG veröffentlicht [1]. Ein Stellungnahmeverfahren wurde eröffnet, sodass der Vorbericht der Leitliniensynopse bis zum 05.06.2019 öffentlich diskutiert werden kann.</p>
<p>Das IQWiG identifizierte für fast alle Versorgungsaspekte mindestens einen potenziellen Aktualisierungsbedarf oder schlägt eine weitere Überprüfung der Thematiken vor. Besonders die Versorgungsaspekte „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ und „Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2“ scheinen nach Beurteilung der Kernaussagen einen Aktualisierungsbedarf aufzuweisen [1].</p>
<p>Mit der vorliegenden Stellungnahme möchten wir unsere Einschätzung bezüglich des Aktualisierungsbedarfs einzelner Versorgungsaspekte des DMP Diabetes mellitus Typ 2, im Besonderen mit Blick auf Insulinpumpentherapie, Blutzuckerselbstkontrolle, kontinuierlichem interstitiellen Glukose-Monitoring, und Schulungen, darstellen. Dabei beziehen wir uns mehrheitlich auf Leitlinienempfehlungen, die bereits im Vorbericht der Leitliniensynopse aufgeführt wurden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.2.3.2.2 (S. 20)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt „Orientierungsgrößen für die antihyperglykämische Therapie“ (V1.3.2.2) lautet der Wortlaut der aktuellen DMP-A-RL „Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Bereich, ist individuell festzulegen.“ [1]. Wir empfehlen hier, neben dem HbA1c, unbedingt auch die glykämische Variabilität sowie die Zeit im glykämischen Zielbereich (Time in Range) als Orientierungsgrößen zur Therapieplanung zu nutzen. Dies wird unter anderen in der Leitlinie ADA 2018 nahegelegt: „A1C does not provide a measure of glycemic variability or hypoglycemia. For patients prone to glycemic variability, especially patients with type 1 diabetes or type 2 diabetes with severe insulin deficiency, glycemic control is best evaluated by the combination of results from A1C and SMBG or CGM.“ [2], und findet in weiteren, vom IQWiG in den Vorbericht integrierten, Leitlinien Erwähnung: CDA 2018 [3], ES 2016 [4],</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	JBDS 2016 [5], NICE 2015 Pregnancy [6], NICE 2015 [7] und VA/DoD 2017 [8]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Bereich, der glykämischen Variabilität und der Zeit im Zielbereich, ist individuell festzulegen.“
4.2.4.3 (S. 45)	<u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt „Körperliche Aktivität“ (V1.4.3) halten wir es für sinnvoll, die Wichtigkeit bzw. die mögliche Notwendigkeit von Therapieanpassungen bei körperlicher Aktivität hervorzuheben. Typ 2 Diabetiker können insbesondere von Glukosemonitoring während körperlicher Aktivität profitieren, um Effekt wie auch Sicherheit der körperlichen Aktivität für die Patienten zu steigern [Auswahl publizierter Studien 9, 10, 11, 12]. Das IQWiG formuliert dies in Kernaussage K5 – Hypoglykämievermeidung nach einer Empfehlung der SIGN 2017 Management Leitlinie [13]. Das IQWiG sieht hier keinen Aktualisierungsbedarf, da die Kernaussage differenzierter sei als der Wortlaut der DMP-A-RL [1]. Wir möchten darauf verweisen, dass ein diesbezüglicher Hinweis sowohl behandelnde Ärzte als auch Patienten bei der Umsetzung der Richtlinie unterstützen könnte. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „[...] Patientinnen und Patienten sollten über die mögliche Notwendigkeit einer Anpassung Therapie wie beispielsweise der Kohlenhydrataufnahme und/oder der Medikationsdosierung individuell beraten werden und falls vom Arzt für nötig erachtet, durch Glukosemonitoring unterstützt werden.“
4.2.4.4 (S. 50)	<u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt „Stoffwechselfelbstkontrolle“ (V1.4.4) wird die Formulierung „[...] einer dem Therapieregime angemessenen Stoffwechselkontrolle [...]“ [1] offen gehalten. Diesen Ansatz halten wir für gelungen, da so dem behandelnden Arzt die Möglichkeit gegeben wird, zwischen SMBG oder CGM zu wählen. SMBG und CGM sind integrale Komponenten für eine effektive Therapie des Typ 2 Diabetes und finden als solche beide Erwähnung in aktuellen Leitlinien [2, 3]. Hier ist zu betonen, dass insbesondere SMBG sehr gut und am Längsten evaluiert ist. Neben der Hervorhebung von SMBG ist somit auch eine Integration des Punktes CGM, wie in Kernaussage K5 – Kontinuierliche Glukosemessung (S.54) sinnvoll. Weiterhin halten wir, ähnlich dem IQWiG, einen Aktualisierungsbedarf bezüglich der Punkte „wiederholte Prüfung eines Schulungsbedarfs“ und „Technologien zur Unterstützung“ für gegeben (Kernaussage K2 – Selbstmanagementhilfen; S.52) [1].
4.2.5 (S. 58)	<u>Anmerkung:</u> Bezüglich des Versorgungsaspektes „Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie“ (V1.5) formuliert das IQWiG im Vorbericht der Leitliniensynopse zwei Kernaussagen. Besonders die Kernaussage K1 – Blutglukosesenkende Therapie fasst die Empfehlung der Leitlinien von ADA 2018 [2], ERBP 2015 [14] und NICE 2015 [7] zusammen, die bei der Wahl der Medikamente einen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>patientenzentrierten Ansatz nahelegen. Wir halten diese Empfehlung für besonders wichtig und schlagen daher vor, diese unter dem Versorgungsaspekt V1.5 auszuformulieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Bei der Wahl der blutglukosesenkenden medikamentösen Therapie sollte ein patientenzentrierter Ansatz gewählt werden. Dabei sind Aspekte wie die Wirksamkeit, das Hypoglykämierisiko, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, der Einfluss auf das Gewicht, die potenziellen unerwünschten Wirkungen und die Patientenpräferenzen zu berücksichtigen.“</p>
4.2.8 (S. 161)	<p><u>Anmerkung:</u> In der Kernaussage K1 – Behandlungsteam formuliert das IQWiG, dass evidenzbasierte Protokolle die Behandlung unterstützen sollen [1]. Wir halten dies für einen wichtigen Aspekt, der die Kooperation von Versorgungssektoren verbessern kann. Verschiedene Studien, wie beispielsweise PDM-ProValue [15], konnten zeigen, dass die Standardisierung von Protokollen zu einem erfolgreichen evidenzbasierten integrierten persönlichen Diabetesmanagement von Patienten mit Typ 2 Diabetes führt. Dies kann sowohl Patienten, als auch behandelnden Diabetes Teams das Diabetesmanagement deutlich erleichtern. Der kürzlich publizierte ADA/EASD Konsensus [16] greift diese Thematik ebenfalls detailliert auf und rückt ein standardisiertes evidenzbasiertes integriertes persönliches Diabetesmanagement in den Fokus. Dies wird auch von einer Vielzahl von Leitlinien anerkannt und sollte demnach Einzug in die DMP-A-RL finden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir schlagen folgende Formulierung für den Versorgungsaspekt „Kooperation der Versorgungssektoren“ (V1.8) vor: „[...] Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein und sollte durch standardisiertes evidenzbasiertes integriertes personalisiertes Diabetesmanagement unterstützt werden.“</p>
4.2.8.1 (S. 163)	<p><u>Anmerkung:</u> Wir unterstützen die Anerkennung des potentiellen Aktualisierungsbedarfs bezüglich der Kernaussage K2 – Telemedizin im Teilaspekt „Koordinierende Ärztin/Koordinierender Arzt“ (V1.8.1) [1]. Wir halten eine Aufnahme telemedizinischer Interventionen in die DMP-A-RL für einen wichtigen Ansatz zur Verbesserung des Managements des Typ 2 Diabetes sowie zur Entlastung behandelnder Diabetes-Teams.</p>
4.3 / 4.3.1 (S.178)	<p><u>Anmerkung:</u> Auch im Teilaspekt „Schulungen der Versicherten“ (V4.2) des Versorgungsaspekts „Schulungen“ (V4) unterstützen wir die Entscheidung des IQWiG bezüglich eines Aktualisierungsbedarfs [1]. Wir sind der Auffassung, dass die Orientierung an den Bedürfnissen der Patientinnen und</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Patienten (Kernaussage K1 – Schulung, allgemein) und die Relevanz fortlaufender Schulungen zum Selbstmanagement (Kernaussage K6 – Selbstmanagement) in der DMP-A-RL Erwähnung finden sollten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir schlagen folgende Formulierung für den Teilaspekt „Schulungen der Versicherten“ (V4.2) vor: „[...] soll Zugang zu einem fortlaufenden, strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen und publizierten Schulungs- und Behandlungsprogramm erhalten. Die Auswahl der Schulungsprogramme soll sich an den Bedürfnissen der Patientinnen und Patienten orientieren.“</p>
A3.1.3 (S. 197ff)/ A6.1 (S.594ff)	<p><u>Anmerkung:</u> Bei der Betrachtung der vom IQWiG in die Leitliniensynopse eingeschlossenen Leitlinien fällt auf, dass nur drei deutsche Leitlinien berücksichtigt wurden. Weiterhin fällt auf, dass nur vier weitere deutsche Leitlinien im Volltext überprüft, jedoch aus der Leitlinienrecherche ausgeschlossen wurden (A6.2 (S.603ff) [1]. Es erscheint uns fragwürdig, dass insbesondere die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter“ [17] nicht berücksichtigt wird, da diese relevante Aspekte zur Veränderung im Diabetes Management wie die Berücksichtigung der Gesamtsituation des Patienten bei der Festlegung der Therapieziele oder potentielle Einsatzmöglichkeiten für kontinuierliche Glukosemessung enthält.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir halten es für unbedingt notwendig, in der Ausarbeitung der DMP-A-RL für Deutschland auch die landesspezifischen Leitlinien zu berücksichtigen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 - Vorbericht (vorläufige Bewertung). 2019.
2. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care, 2018. 41.
3. Canadian Diabetes Association, 2018 Clinical Practice Guideline. Canadian Journal of Diabetes, 2018. 42.

4. Endocrine Society, Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(11): p. 3922-3937.
5. Joint British Diabetes Societies, Diabetes UK Position Statements Management of adults with diabetes on the haemodialysis unit: summary of guidance from the Joint British Diabetes Societies and the Renal Association. *Diabetic Medicine*, 2018: p. 1018-1026.
6. National Institute of Health and Care Excellence (NICE), Diabetes in pregnancy - Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015.
7. National Institute of Health and Care Excellence (NICE), Type 2 diabetes in adults - Type 2 diabetes in adults: management. 2015.
8. Department of Veterans Affairs and Department of Defense, VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Type 2 Diabetes mellitus in Primary Care. 2017.
9. Taylor, P.J., C.H. Thompson, and G.D. Brinkworth, Effectiveness and acceptability of continuous glucose monitoring for type 2 diabetes management: A narrative review. *J Diabetes Investig*, 2018. 9(4): p. 713-725.
10. Kesavadev, J., et al., Assessing the Therapeutic Utility of Professional Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes Across Various Therapies: A Retrospective Evaluation. *Adv Ther*, 2017. 34(8): p. 1918-1927.
11. Carlson, A.L., D.M. Mullen, and R.M. Bergenstal, Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2017. 19(S2): p. S4-S11.
12. Bailey, K.J., J.P. Little, and M.E. Jung, Self-Monitoring Using Continuous Glucose Monitors with Real-Time Feedback Improves Exercise Adherence in Individuals with Impaired Blood Glucose: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*, 2016. 18(3): p. 185-93.
13. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. 2017.
14. European Renal Best Practice, Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). 2015.
15. Kulzer, B., et al., Integrated personalized diabetes management improves glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes: Results of the PDM-ProValue study program. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018. 144: p. 200-212.
16. Davies, M.J., et al., Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2018. 41(12): p. 2669-2701.
17. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2018.

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Junker, Jörg

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Dr. JÖRG JUNKER

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

 im Namen folgender Institution / Organisation: als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

EINGEGANGEN

04. Juni 2019

An das
IQWiG
Im Mediapark 8
50 670 Köln

Bereich/IL	Info	Rücksprache	Bearbeitung	Verfälscht	Personen	Info	Rücksprache	Bearbeitung	Verfälscht
IL	✓				AM				
S-IB					GI				
S-IM					MB				
S-K					NMV				
S-QS					VuG			✓	✓
S-R					VW				

Stellungnahme zum Vorbericht V 18-01

Stellungnahme 1:

Ein Originalartikel „Wie sind Parodontitis und Diabetes mellitus vergesellschaftet?“

Von

Kuzmanova D., Jepsen S. und Dommisch H.

Stellungnahme 2:

Um die vielen bakteriellen chronischen Erkrankungen des Menschen einschließlich des Diabetes mellitus möglicherweise zu vermeiden oder zu lindern

„Ein Versuch der Neuordnung der systematischen Parodontitis-Therapie.“

Literatur 1 und Literatur 2 anbei.

Jörg Junker

An die
Wissenschaftlichen Mitarbeiter des
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
Im Gesundheitswesen

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Jahre 2017 war ich als stellungnehmender Besucher in Ihrem Institut in Köln. Es ging um die Stellungnahme zu Ihrem Vorbericht für die Erneuerung der „systematischen Therapie der Parodontitis“ (Methodenbewertung).

Für den nach Veröffentlichung des Vorberichtes über das IQWiG hereinbrechende „Shitstorm“ gibt es verschiedene Gründe:

1. Sie haben gar nicht bemerkt, wie nahe Sie der wahren Situation, was die Systematik der Behandlung einer Parodontitis in Deutschland mit ihrer wissenschaftlichen Aussage, dass nur das „scaling and root planing SRP“ einen Zusatznutzen bringt, waren. Die auf Grund der katastrophalen Behandler-situation in Deutschland neu erfundenen Therapien wie Laser und andere vom Patienten **privat zu bezahlende Leistungen** wurden richtigerweise ohne Zusatznutzen bewertet.
2. Ihr wissenschaftlicher Ansatz möglichst nur RCT- Arbeiten für eine Beurteilung zu nehmen, finde ich sehr richtig.

Aber: Auch der G-BA stützt sich meines Erachtens zu stark auf die rein wissenschaftlichen Aussagen Ihres Institutes. Gibt es keine Institution, die sich auf wissenschaftlicher Basis (Lobbyismus?)

Gedanken macht:

- a) wie sieht die tatsächliche Realität einer Therapie aus? Was wird seit längerer Zeit in Deutschland zum Beispiel in der Parodontitis durchgeführt. Da helfen keine RCT Arbeiten.
- b) Bei den wissenschaftlichen Arbeiten prüfen Sie selbstverständlich die vorhandenen Arbeiten weltweit. Die tägliche, extrem geringe (1,8%) Umsetzung einer von Ihnen oder anderen wissenschaftlichen Institutionen (z.B. Wissenschaftsrat) empfohlenen Therapie wie dem „scaling und root planing (SRP)“ wurde von Ihrem IQWiG-Chef Prof. Dr. Windecker als zur „Politik“ gehörig abgetan.

Ich, als ehemaliger niedergelassener Zahnarzt, fand das schon abstrus, dass Prof. Dr. Peter Eickholz sich fast 90 Minuten mit den Mitarbeitern des IQWiG über „Attachmentgewinn oder -verlust“ herumstreiten konnte. Weil das nachweisbar für die tägliche Therapie am Patienten kaum eine Rolle spielt.

In das nach Ihrem Vorbericht entwickelte „**neue Konzept**“ von Herrn Dr. Eßer, dem Vorsitzenden der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (KZBV), das bald im G-BA der GKV aufgelastet wird, findet sich **kein** Wort der Erkenntnisse des IQWiG zur „systematischen Therapie der Parodontitis“.

c) Meiner Meinung nach haben Wissenschaftler gerade wegen Ihres weltweiten Überblicks auch eine moralische Verpflichtung den „niederen Ebenen“ (also denjenigen, die eben in ihrer täglichen Arbeit mit all ihren Widerständen und Einflüssen zu weitreichenderen Entschlüssen nicht mehr gelangen können oder wollen) ein wenig unter die Arme zu greifen. Und hierzu gehört eben, dass sich bei der Parodontitis und ihren mannigfachen chronischen Krankheiten **25 Länder weltweit** zu einer der

Gesundheit der eigenen Bevölkerung zugewandten Politik entschlossen haben. Und so die entscheidende Stellschrauben wie die Ausbildung einer Hochleistungsfachkraft „Dentalhygieniker“ der Selbstverwaltung der Zahnärzteschaft überlassen. Mit dem Feigenblatt von etwa 400 „fortgebildeten“ Dentalhygienikern kann man in Deutschland nun wahrlich keine „systematische Therapie der Parodontitis“ betreiben. Die auch die Diabetes möglicherweise etwas abschwächen könnte.

Trotz dieser Probleme habe ich mich entschlossen, auch zu Ihrer Diabetes Recherche über 600 Seiten eine Stellungnahme abzugeben. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Diabetologen und den Zahnärzten ist schlecht. Aber auch zwischen anderen Fachkräften/Spezialisten und den Zahnärzten läuft wenig. Weil die Zahnärzte die Parodontitis aus Ermangelung an der Fachkraft „Dentalhygienikerin“ nicht behandeln wollen und können (1,8 % der deutschen Patienten werden therapiert; Barmer Zahnreport 2017).¹

Möglicherweise finden wir dann irgendwann den Weg mit unseren 80 Millionen Bürgern eine qualitative und quantitative moderne Zahnmedizin zu installieren.

Mit freundlichen Grüßen

Jörg Junker

www.Parodontitis-und-Recall.de

¹ Schweiz, 7 Millionen Einwohner, 2000 Dentalhygieniker; Deutschland, 83,5 Millionen und 400 Dentalhygieniker;

A.2.2 – Lobmann, Ralf und Ziegler, Dan

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Ziegler, Dan; Prof. Dr. Dr. h.c. - Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem der DDG
Lobmann, Ralf; Prof. Dr. med. - Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der DDG
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) <input type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: <input checked="" type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p><i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i></p>
<p>Das Disease-Management Programm (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 wird in regelmäßigen Abständen bezüglich eines Aktualisierungsbedarfs geprüft. Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) beauftragt hierfür das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Begutachtung aktueller Leitlinien, sodass einzelne Versorgungsaspekte bewertet werden können. Im Vorbericht (vorläufige Bewertung) der Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 stellt das IQWiG diese Begutachtung zusammen, welche im Folgenden durch Institutionen/Organisationen oder Privatpersonen kommentiert werden kann. Mit dieser Stellungnahme möchten wir dem Anrecht auf eine Kommentierung des Vorberichts nachkommen. Im Anbetracht unserer Spezialisierung möchten wir uns in dieser Stellungnahme auf die Themenbereiche diabetische Neuropathie und das diabetische Fußsyndrom fokussieren.</p>
<p>In der aktuellen Version der DMP-A-RL Diabetes mellitus Typ 2 werden die Themen diabetische Neuropathie und diabetisches Fußsyndrom zum einen im Teilaspekt V1.3.3 Ärztliche Kontrolluntersuchungen (Vorbericht Leitliniensynopse Seite 22), zum anderen jeweils in den Teilaspekten V1.7.3.1 Diabetische Neuropathie ((Vorbericht Leitliniensynopse Seite 132) und V1.7.3.2 Diabetisches Fußsyndrom (Vorbericht Leitliniensynopse Seite 135f)) aufgegriffen.</p> <p>Im weiteren Verlauf dieser Stellungnahme möchten wir uns zu diesen drei Teilaspekten äußern:</p>
<p>Im Besonderen möchten wir hier die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik einer diabetischen Neuropathie herausstellen. 50% der distalen sensomotorischen Polyneuropathien (DSPN) sind <u>asymptomatisch</u> (ADA 2018) und können nur durch gezielte neurologische Tests erkannt werden. Ein Großteil der Patienten mit DSPN ist in Deutschland nicht diagnostiziert (Ziegler et al. 2018, Bongaerts et al. 2013). Allgemeinmediziner und Diabetologen waren nur in 30% bzw. 70% der Fälle in der Lage, eine leichte/moderate bzw. schwere Neuropathie korrekt zu identifizieren (Herman & Kennedy 2005). Weiterhin ist es essenziell, bei einem Screening auf Neuropathie die Funktionsfähigkeit ALLER Nervenfasern, also der kleinen UND der großen Nervenfasern, zu überprüfen, da es Patienten gibt, bei denen z.B. eine isolierte Schädigung der kleinen Nervenfasern auftritt ("small fiber neuropathy"). Daher ist es zwingend notwendig, in einem DMP, welches der verbesserten Versorgung der Patienten mit chronischen Erkrankungen dienen soll, konkrete Vorgaben bzgl. der Screening-Methoden zu machen. Auch auf die Notwendigkeit einer gezielten Symptom- und Schmerzanamnese sollte hingewiesen werden.</p>

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Neben der Diagnostik möchten wir auch die Therapie der diabetischen Neuropathie ansprechen. Wir möchten darauf hinweisen, dass in den Leitlinien, die Grundlage für die Erstellung des Vorberichts waren, auf Substanzen verwiesen wird, die einen positiven Effekt auf die Pathomechanismen der diabetischen Neuropathie haben können (AACE 2015). In weiteren Leitlinien wird klargestellt, dass krankheitsmodifizierende Wirkstoffe, die die zugrundeliegende Nervenschädigung behandeln, derzeit "nicht verfügbar" sind (ADA 2018, CDA 2018). Da weder Alpha-Liponsäure noch Benfotiamin als zugelassene Arzneimittel in den USA oder Kanada verfügbar sind, ist es nicht verwunderlich, dass diese Substanzen bei der Erstellung von einzelnen nationalen Leitlinien nicht berücksichtigt wurden. In Ländern, in denen Benfotiamin und Alpha-Liponsäure zugelassen und verfügbar sind, werden diese Substanzen zur pathogenetischen bzw. kausalen Therapie der diabetischen Neuropathie empfohlen (Diabetes Guideline Poland 2019, Diabetic Foot Guideline Hungary 2018, IDF 2017 Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot, Praxisempfehlung DDG 2018).

Mehrere Pathomechanismen sind an der Entstehung der diabetischen Neuropathie beteiligt, allen voran vermehrter oxidativer Stress sowie die Glykierung von Proteinen (Advanced Glycation Endproducts - AGEs) (Brownlee 2005, Böhnhof et al. 2018). Alpha-Liponsäure ist als stark wirksames Antioxidanz effektiv, um oxidativen Stress zu vermindern sowie den Stoffwechsel der Nervenzelle, die Durchblutung, etc. zu verbessern (Papanas & Ziegler 2014). Für Benfotiamin wurde eine verminderte Aktivierung von pathogenen Glukosestoffwechselwegen und eine verminderte Bildung von AGEs unter hyperglykämischen Bedingungen gezeigt (Stracke et al. 2001, Hammes et al. 2003, Berrone et al. 2006). Beide Substanzen haben eine positive Wirkung auf die Pathomechanismen der diabetischen Neuropathie und die dadurch bedingten neuropathischen Symptome und Defizite (Amato-Nesbit et al. 2018, Dy et al. 2017, Cakici et al. 2016, Ziegler et al. 2004, Haupt et al. 2005, Stracke et al. 2008).

Auch nicht-schmerzhafte Missempfindungen können einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben und eine spezifische Behandlung erforderlich machen. Klassische Analgetika wie Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Opioide sind in diesen Fällen nicht indiziert, da sie nur für die Behandlung der schmerzhaften Neuropathie zugelassen sind. Hingegen ist die Wirksamkeit von Alpha-Liponsäure bei Missempfindungen durch diabetische Neuropathie in mehreren RCTs und Meta-Analysen bestätigt (Amato-Nesbit et al. 2018, Dy et al. 2017, Cakici et al. 2016, Ziegler et al. 2004). Auch für Benfotiamin wurde eine Wirksamkeit bei symptomatischer diabetischer Neuropathie nachgewiesen (Haupt et al. 2005, Stracke et al. 2008).

Eine sensomotorische distal-symmetrische Polyneuropathie ist in 85-90% an der Ätiologie des diabetischen Fußsyndroms beteiligt und hat damit einen erstrangigen Stellenwert in der Risikokonstellation für Fußulzera und Amputationen (Praxisempfehlungen DDG 2018). Es ist daher wichtig, nicht nur die neuropathischen Symptome, sondern auch die neuropathischen Defizite mit Präparaten, die auf die zugrundeliegende Nervenschädigung Einfluss nehmen können, zu behandeln. Eine positive Wirkung auf neuropathische Defizite wurde für Alpha-Liponsäure (Neuropathy Impairment Score, NATHAN-1 Studie, Ziegler et al. 2011) und Benfotiamin gezeigt (Katzenwadel-Score, kombinierter Score aus neuropathischen Symptomen und Defiziten, Haupt et al. 2005).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
V1.3.3 (S.22ff)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt V1.3.3 Ärztliche Kontrolluntersuchungen (Vorbericht Leitliniensynopse Seite 22) wird eine „mindestens einmal jährliche“ „Inspektion der Füße einschließlich klinischer Prüfung auf Neuropathie und Prüfung des Pulsstatus“ nahegelegt. Die klinische Prüfung auf Neuropathie ist unserer Ansicht nach unzureichend beschrieben. Um dem praktizierenden Arzt, der am DMP teilnimmt, eine konkrete Hilfestellung/Anleitung zu geben, sollten die durchzuführenden Tests genauer spezifiziert werden. Die Leitlinien, die in der Leitliniensynopse berücksichtigt wurden, geben hier bereits weitreichende Empfehlungen ab, die allerdings nur unzureichend in der DMP-A-RL wiedergespiegelt sind. Auch sollte der Arzt auf die Notwendigkeit einer gezielten neuropathischen Symptom- und Schmerzanamnese hingewiesen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mindestens einmal jährlich: <i>Neuropathische Symptom- und Schmerzanamnese sowie Inspektion der Füße einschließlich klinischer Prüfung auf Neuropathie mittels Prüfung des Temperatur- und/oder Schmerzempfindens (kleine Nervenfasern), Prüfung des Vibrationsempfindens (große Nervenfasern), Prüfung auf erhöhtes Ulzerationsrisiko mittels 10g-Monofilament sowie Prüfung des Pulsstatus.</i></p> <p><u>Quelle:</u> ADA 2018, siehe auch Tabelle 212 auf S. 449 im Vorbericht der Leitliniensynopse.</p>
V1.7.3.1 (S. 132)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt V1.7.3.1 Diabetische Neuropathie (Vorbericht Leitliniensynopse Seite 132) wird die Diagnostik der Neuropathie – anders als in anderen Teilaspekten des Versorgungsaspektes V1.7.2 Mikrovaskuläre Komplikationen – nicht aufgegriffen. Auch hier halten wir eine Integration leitliniengerechter Screening-Methoden für wichtig.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <i>Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben ein erhöhtes Risiko eine Neuropathie zu entwickeln. Die häufigste klinische Manifestation ist eine distale sensomotorische Polyneuropathie (DSPN). Dabei verläuft eine DSPN in ca. 50% der Fälle asymptomatisch und kann nur durch gezielte neurologische Tests erkannt werden. Daher sollte das jährliche Screening auf Neuropathie neben einer gezielten neuropathischen Symptom- und Schmerzanamnese auch eine Inspektion der Füße einschließlich klinischer Prüfung auf Neuropathie mittels Prüfung des Temperatur- und/oder Schmerzempfindens (kleine Nervenfasern), Prüfung des Vibrationsempfindens (große Nervenfasern), Prüfung auf erhöhtes</i></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<i>Ulzerationsrisiko mittels 10g-Monofilament sowie Prüfung des Pulsstatus umfassen (siehe auch Teilaspekt V1.7.3.1).</i> <u>Quelle:</u> ADA 2018, siehe auch Tabelle 212 auf S. 449 im Vorbericht der Leitliniensynopse.
V1.7.3.1 (S. 132)	<u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt V1.7.3.1 Diabetische Neuropathie (Vorbericht Leitliniensynopse Seite 132) wird außerdem auf die Therapie einer diabetischen Neuropathie hingewiesen. Die in der DMP-A-RL aufgeführte Therapie der Neuropathie bleibt jedoch auf die schmerzhafteste Form beschränkt und empfiehlt nur die symptomatische Schmerzbehandlung. Es findet keine Empfehlung (oder zumindest Nennung) von Therapieoptionen statt, die auf die Pathogenese der Nervenschädigung Einfluss nehmen und zur Behandlung von asymptomatischen oder nicht-schmerzhaften Neuropathien eingesetzt werden können. Um ein vollumfängliches Bild der Therapieoptionen einer diabetischen Neuropathie abzubilden, halten wir eine Aktualisierung dieses Teilaspektes für dringend nötig. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> "Zur Behandlung der diabetischen Neuropathie sind stets Maßnahmen vorzusehen, die zur Optimierung der Stoffwechseleinstellung führen. Bei Neuropathien mit für die Patientin oder den Patienten störender Symptomatik (vor allem schmerzhafteste Polyneuropathie) ist der Einsatz zusätzlicher medikamentöser Maßnahmen sinnvoll. <i>Zur symptomatischen Schmerztherapie</i> kommen vorzugsweise Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opiode in Betracht, die für diese Indikation zugelassen sind (in Monotherapie, bei gegebener Notwendigkeit in Kombination). <i>Substanzen wie Alpha-Liponsäure und Benfotiamin greifen in die Pathomechanismen der diabetischen Neuropathie ein (v.a. oxidativer Stress, Glykierung von Proteinen) und lindern neuropathische Symptome, einschließlich Schmerzen.</i> " <u>Quellen:</u> AACE 2015 S.18 („Although nothing has been shown to reverse neuropathy once it is established, there is speculation that interventions that reduce oxidative stress, improve glycemic control, and/or improve dyslipidemia and hypertension might have a beneficial effect on established diabetic neuropathy.”) Diabetes Guideline Poland 2019 S.50 (“Drug therapy: alpha-lipoic acid, benfotiamine, ACEI.”)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Diabetic Foot Guideline Hungary 2018 S. 22-23 ("Complaints and nervous system deficit symptoms caused by diabetic neuropathy can be reduced by the parenteral or per os administration of alpha-lipoic acid. ("A"), The individual pathologic study parameters and symptoms of diabetic polyneuropathy can be improved with benfotiamine or a combination of vitamin B containing benfotiamine. ("C"), A combination of alpha-lipoic acid or benfotiamine with symptomatic therapy (gabapentin, pregabalin, duloxetine) can be considered to improve the results of diabetic neuropathy therapy. ("E")")</p> <p>IDF 2017 Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot S. 30 ("Increased Oxidative Stress - Alpha Lipoic Acid, Glutathione - Reduce oxygen free radicals")</p> <p>Praxisempfehlung DDG 2018 S. 239 („Monotherapie mit TZA oder Duloxetin oder Pregabalin oder Gabapentin oder Capsaicin 8% Pflaster oder α-Liponsäure oder Tramadol (wenn Opiode indiziert) (Empfehlungsgrad B)“)</p>
V1.7.3.2 (S. 135)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Teilaspekt V1.7.3.2 Das diabetische Fußsyndrom (Vorbericht Leitliniensynopse Seite 135) wird an zwei Stellen nochmals auf die Untersuchung auf Neuropathie verwiesen. Um hier eine konsistente Beschreibung der durchzuführenden Tests zu gewährleisten, sollte auf Teilaspekt V1.7.3.1 verwiesen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Anamnese und Untersuchung auf Neuropathie (<i>siehe Teilaspekt V1.7.3.1</i>) und pAVK sollen mindestens einmal jährlich erfolgen.“</p> <p>„Patientinnen und Patienten mit Sensibilitätsverlust bei Neuropathie (fehlendem Filament empfinden) (<i>Nachweis entsprechend den in V1.7.3.1 empfohlenen neurologischen Tests</i>) und / oder relevanter pAVK sollten mit konfektionierten diabetischen Schuhschuhen versorgt werden. [...]“</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Im Vorbericht bereits berücksichtigte Leitlinien:

[1] ADA 2018: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care, 2018. 41.

[2] AACE 2015: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes mellitus comprehensive Care Plan - 2015. Endocrine practice, 2016.

[3] CDA 2018: Canadian Diabetes Association, 2018 Clinical Practice Guideline. Canadian Journal of Diabetes, 2018. 42.

Zusätzliche Leitlinien:

[4] Diabetes Guideline Poland 2019: Diabetes Poland, 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. 2019.

[5] Diabetic Foot Guideline Hungary 2018: Ministry of Human Resources and S.S.f. Health, Treatment of diabetics with diabetic foot syndrome in adulthood (clinical picture, diagnostics, therapy, prevention). 2018.

[6] IDF 2017 Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot: International Diabetes Federation, IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot - 2017. 2017.

[7] Praxisempfehlung DDG 2018: Ziegler, D., et al., Praxisempfehlungen DDG - Diabetische Neuropathie. Diabetologie und Stoffwechsel, 2018: p. S230-S243.

Weiterführende Literatur:

[8] Ziegler, D., et al., Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). Diabetes Res Clin Pract, 2018. 139: p. 147-154.

[9] Bongaerts, B.W.C., et al., Older Subjects With Diabetes and Prediabetes Are Frequently Unaware of Having Distal Sensorimotor Polyneuropathy - The KORA F4 Study. Diabetes Care, 2013. 36(5): p. 1141-1146.

[10] Herman, W.H. and L. Kennedy, Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005. 28(6): p. 1480-1.

[11] Brownlee, M., The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes, 2005. 54(6): p. 1615-25.

[12] Bonhof, G.J., et al., Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. Endocr Rev, 2019. 40(1): p. 153-192.

[13] Papanas, N. and D. Ziegler, Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother, 2014. 15(18): p. 2721-31.

[14] Stracke, H., et al., Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001. 109(6): p. 330-6.

[15] Hammes, H.P., et al., Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nat Med, 2003. 9(3): p. 294-9.

[16] Berrone, E., et al., Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. J Biol Chem, 2006. 281(14): p. 9307-13.

- [17] Amato Nesbit, S., et al., Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin*, 2018: p. 1-11.
- [18] Dy, S.M., et al., Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy, in *Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy*. 2017, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
- [19] Cakici, N., et al., Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 2016. 33(11): p. 1466-1476.
- [20] Ziegler, D., et al., Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*, 2004. 21(2): p. 114-21.
- [21] Haupt, E., H. Ledermann, and W. Kopcke, Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005. 43(2): p. 71-7.
- [22] Stracke, H., et al., Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008. 116(10): p. 600-5.
- [23] Ziegler, D., et al., Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*, 2011. 34(9): p. 2054-60.

A.2.3 – Wedig, Martin P.

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V18-01

Titel: Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Wedig, Martin P., Dr. med.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation:
- als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
V1.7.1 – K3 (Stabile KHK) S. 92	<p><u>Anmerkung:</u> Abgrenzung und Verdeutlichung</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ohne typische Angina pectoris bzw. ohne Nachweis einer KHK ist keine Anwendung von ASS von Nutzen. Denn „der absolute Nutzen von ASS [wurde] bei Diabetikern durch die mit der Einnahme verbundene Blutungsgefahr (Anstieg von 29%) aufgewogen.“</p> <p>RANDOMISIERTE STUDIE ASCEND Study Collaborative Group: Effects of aspirin for primary ... N Engl J Med 2018; 379(16): 1529-39 Bei mittlerem Prätest.Risiko einer KHK kann/soll (? Empfehlungsstärke festzulegen) ein Myokardszintigramm anstelle einer Fahrradergometrie zum Nachweis einer belastungsabhängigen Ischämie erfolgen.</p>
S92	<p><u>Anmerkung:</u> Der Vorteil des Myokardszintigramm z.B. Quantifizierung des Ischämieareals ist im Methodenvergleich (Montalescot G et al. Eur Heart J 2013;34:2949–3003.) zu begründen</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vorgehen: ROC-Analyse der Methoden des Ischämienachweises differenziert nach eindeutiger und wahrscheinlicher AP. Die Methoden sind mit ihrem prädikivem Wert zu vergleichen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

ASCEND Study Collaborative Group: Effects of aspirin for primary ... N Engl J Med 2018; 379(16): 1529-39

Montalescot G et al. Eur Heart J 2013;34:2949–3003.