

Stellungnahme der European ME Coalition (EMEC)

Zum IQWiG Vorbericht N21-0: „Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)“

Stichting European ME Coalition KVK 82810281 <https://europeanmecoalition.com/>

0.1% ist eine untere Schranke der Prävalenz

4.2.2.5 Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte – Häufigkeit – S. 24

Der IQWiG-Bericht gibt die Zahl der erwachsenen ME/CFS-Patienten in Deutschland mit etwa 70.000 an. Dies basiert auf einer Prävalenzschätzung von 0,1%, die Nacul und Kollegen 2011 in Großbritannien anhand der kanadischen Konsenskriterien ermittelt haben. [1] Diese Studie basiert jedoch nicht auf einem Populationsscreening auf ME/CFS, sondern auf der Meldung möglicher ME/CFS-Fälle durch Hausärzte. Die Autoren erklären selbst, dass diese Methodik die tatsächliche Prävalenzrate von ME/CFS systematisch unterschätzt, da manche Menschen ihren Hausarzt nicht aufsuchen oder dort keine ME/CFS-Diagnose erhalten (*“some people may not consult their GPs, or do not receive a diagnosis”*). Die Forscher stellen fest, dass ihre Zahlen am unteren Ende der Literaturschätzungen für Großbritannien liegen und interpretieren sie deshalb bewusst als „Mindestprävalenz in der Primärversorgung“ (*“minimum prevalence in primary care”*). [1]

Diese Interpretation erscheint berechtigt, wenn man die von Nacul *et al.* ebenfalls ermittelte Prävalenz für die Falldefinition von Fukuda 1994 mit den Schätzungen anderer Forscher vergleicht. Während Nacul und Kollegen eine Prävalenz von 0,2% ermittelten, fanden andere Studien deutlich höhere Werte. In einer neueren Meta-Analyse wurde für die Fukuda-Falldefinition von ME/CFS eine Prävalenz von 0,89% errechnet, mehr als viermal so hoch wie die Schätzung von Nacul *et al.* [2]

Der IQWiG-Bericht verwendet also die Schätzung einer unteren Schranke für die ME/CFS-Prävalenz, ohne klarzustellen, dass es sich dabei - laut der Quelle, auf die er sich stützt - höchstwahrscheinlich um eine Unterschätzung der wahren Prävalenz handelt. Um den Standards guter wissenschaftlicher Praxis zu genügen, empfehlen wir, eine Erklärung hinzuzufügen, die klarstellt, dass die Prävalenz von ME/CFS deutlich höher sein kann und dass 0,1% (70.000 erwachsene Patienten in Deutschland) lediglich eine untere Schranke darstellt. Um eine Orientierung zu geben, könnte der Fukuda-Konsensus von 0,89% [2] als obere Schranke genannt werden.

Literatur

[1] Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D *et al.* Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med* 2011; 9(1): 91. Verfügbar unter:

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91>

[2] Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of translational medicine*. 2020 Dec;18(1):1-5. Verfügbar unter:

[Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis \(CFS/ME\) | Journal of Translational Medicine | Full Text \(biomedcentral.com\)](#)

Die pädiatrische Prävalenz nach Jason et al. (2020)

4.2.2.5 Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte – Häufigkeit – S. 24

Die Prävalenz von pädiatrischem ME/CFS wurde von Jason und Kollegen im Jahr 2020 geschätzt. [1] Die Autoren untersuchten 10.119 Jugendliche im Alter von 5-17 Jahren im Großraum Chicago. Die Diagnosen wurden nach einer medizinischen Untersuchung durch ein erfahrenes Ärzteteam gestellt. Die Prävalenz von pädiatrischem ME/CFS wurde auf 0,75% geschätzt, also mehr als das Siebenfache der Schätzung, die der IQWiG-Bericht für Erwachsene verwendet. Eine britische Studie zu Kindern im Alter von 11 bis 16 Jahren und Daten aus Schulkliniken kam zu einer noch höheren Prävalenzschätzung von 1% für die 2007 vom *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) festgelegte Falldefinition. [2]

Es ist unklar, warum die Schätzung von 0,75% für die pädiatrische ME/CFS Prävalenz im IQWiG-Bericht nirgends erwähnt wird, zumal da sie auf einer populationsbasierten Screening-Studie basiert, die Verzerrungen durch Unterdiagnosen vermeidet. Der Bericht stellt lediglich fest, dass die Ergebnisse von Jason et al. 2020 „nicht zuverlässig“ seien, ohne dies weiter zu erläutern.

Im IQWiG-Bericht heißt es außerdem, dass eine Extrapolation der Daten von Jason et al. 2020 nicht möglich sei, weil Informationen zur Altersstandardisierung fehlten. Tabelle 2 des Papiers enthält jedoch eine Aufschlüsselung nach Alter, sowohl für alle Studienteilnehmer als auch für die ME/CFS-Patienten. Sollten weitere Informationen benötigt werden, empfehlen wir, diese von Prof. Leonard Jason, DePaul Universität Chicago zu erbitten.

Literatur

[1] Jason LA, Katz BZ, Sunnquist M, Torres C, Cotler J, Bhatia S. The prevalence of pediatric myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in a community-based sample. *InChild & youth care forum* 2020 Aug (Vol. 49, No. 4, pp. 563-579). Springer US. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8186295/>

[2] Crawley EM, Emond AM, Sterne JA. Unidentified chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: surveillance outcomes from school-based clinics. *BMJ open*. 2011 Jan 1;1(2): e000252. Verfügbar unter: <https://bmjopen.bmj.com/content/1/2/e000252>

Veraltete Falldefinitionen

4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen – S. 30

Der IQWiG-Bericht schließt Therapiestudien ein, die Patienten mit veralteten Falldefinitionen wie den Oxford-Kriterien auswählen, wenn mindestens 80 Prozent der Studienteilnehmer PEM aufweisen. Allerdings können sich nach diesen Falldefinitionen ausgewählte Patienten, selbst wenn sie PEM haben, immer noch erheblich von Patienten unterscheiden, die nach modernen Diagnosekriterien ausgewählt wurden. Die Oxford-Definition verlangt zum Beispiel, dass chronische Müdigkeit das „Hauptsymptom“ des Syndroms ist, was bei vielen ME/CFS-Patienten nicht der Fall ist. [1] Für die Fukuda-Kriterien haben Studien gezeigt, dass nur etwa die Hälfte der Patienten auch neuere Falldefinitionen wie die Kanadischen Konsenskriterien (CCC) erfüllen. [2] Die Relevanz solcher Studien für die Wirksamkeit von Behandlungen für Patienten mit ME/CFS gemäß

moderner Diagnosekriterien ist daher fraglich. Die Forderung, dass zumindest 80% der Patienten eine PEM-Symptomatik aufweisen müssen, wird diesem Problem nicht ausreichend gerecht, da PEM nur eines von mehreren Kernmerkmalen von ME/CFS ist.

Wir empfehlen strengere Einschlusskriterien, nach denen mindestens 80% der Teilnehmer moderne Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen müssen, wie z. B. die Kanadischen Kriterien, die Internationalen Konsenskriterien oder die Kriterien der *National Academy of Medicine* von 2015. Dies würde sicherstellen, dass die Ergebnisse auf ME/CFS, wie es heute definiert und diagnostiziert wird, anwendbar sind.

Literatur

[1] Sharpe MC. A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1991 Feb;84(2):118-21. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1293107/>

[2] Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med* 2011; 9(1): 91. Verfügbar unter: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91>

Kriterien zur Bestimmung von PEM

4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen – S 30

Darüber hinaus bestehen erhebliche Zweifel, dass ältere Studien PEM angemessen untersucht haben. Die PACE-Studie zum Beispiel verwendete die Frage nach „Krankheitsgefühl nach Anstrengung“ (*“feeling ill after exertion”*), um PEM zu messen. Sie enthält keine Anforderungen bezüglich Qualität, Dauer und Intensität der Symptomverschlechterung, wie es bei den neueren ME/CFS-Diagnosekriterien der Fall ist. Die *Common Data Elements* für ME/CFS definieren PEM zum Beispiel wie folgt: „eine pathologische Reaktion auf minimale körperliche oder kognitive Anstrengung, die gekennzeichnet ist durch: i. Verschlimmerung einiger oder aller ME/CFS-Symptome eines Studienteilnehmers. [...] ii. Verlust von Belastbarkeit und/oder funktioneller Kapazität iii. Ein Einsetzen, das sofort oder erst Stunden, Tage oder sogar länger nach dem Belastungsreiz erfolgen kann iv. Eine längere, nicht vorhersehbare Erholungsphase, die Tage, Wochen oder sogar Monate dauern kann. v. Schwere und Dauer der Symptome, die oft in keinem Verhältnis zu Art, Intensität, Häufigkeit und/oder Dauer der Anstrengung stehen. Bei einigen Studienteilnehmern können selbst grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens wie Toilettengang, Baden, Anziehen, Kommunizieren und Lesen PEM auslösen“ (*“an abnormal response to minimal amounts of physical or cognitive exertion that is characterized by: i. Exacerbation of some or all of an individual study participant's ME/CFS symptoms. [...] ii. Loss of stamina and/or functional capacity iii. An onset that can be immediate or delayed after the exertional stimulus by hours, days, or even longer iv. A prolonged, unpredictable recovery period that may last days, weeks, or even months. v. Severity and duration of symptoms that is often out-of-proportion to the type, intensity, frequency, and/or duration of the exertion. For some study participants, even basic activities of daily living like toileting, bathing, dressing, communicating, and reading can trigger PEM”*). [1]

Die unspezifische Frage nach dem Krankheitsgefühl ist nicht geeignet, die wesentlichen Merkmale von PEM zu erfassen. Sich nach einer Anstrengung krank zu fühlen, kann sich auf

kurze und leichte Rückschläge nach einer Anstrengung beziehen. Der IQWiG-Bericht benennt dieses Problem in seiner Diskussion der Ergebnisse auch sehr deutlich. Auf Seite 139 heißt es zur Bewertung von PEM in der PACE-Studie:

“Diese Daten bezogen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit (mindestens) einem berichteten PEM-Ereignis in der vorausgegangenen Woche (siehe Tabelle 46). Bedingt durch die unspezifische Fragestellung nach Krankheitsgefühl nach Anstrengung („feeling ill after exertion“ [121]) und die Annahme, dass die Frage von den Patientinnen und Patienten zumeist selbst ohne weiterführende Erläuterung beantwortet wurde, ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht nur tatsächliche PEM-Ereignisse im Sinne einer zeitlich verzögerten Verschlechterung der Mehrheit der Symptome umfassen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass darin jegliche Überlastungsereignisse nach Aktivität beinhaltet sind, unabhängig von der Schwere und Dauer des aktivitätsbedingten Krankheitsgefühls. Diese Interpretation wird dadurch gestützt, dass mit 49% (CBT) bzw. 63% (SMC) ein sehr hoher Anteil der Patientinnen und Patienten in nur 1 Woche ein entsprechendes Ereignis protokollierten. Vor dem Hintergrund der Schwere eines tatsächlichen PEM-Ereignisses erscheint es jedoch sehr unwahrscheinlich, dass bei rund der Hälfte der teilnehmenden Personen in der abgefragten Woche eine PEM auftrat. Daher ist davon auszugehen, dass die Frage von den Patientinnen und Patienten wesentlich breiter aufgefasst wurde.”

Die Bestimmung von PEM in der PACE-Studie war jedoch die gleiche, unabhängig davon, ob sie als Einschlusskriterium oder als Ergebnismaß verwendet wurde. Da die Studie ein Maß verwendete, das viel breiter angelegt war als PEM, ist es sehr wahrscheinlich, dass weniger als 80% der Studienteilnehmer von PEM betroffen waren.

Da die PACE-Studie – nach eigener Einschätzung des IQWiG – PEM nicht angemessen erhoben hat, erscheint es fragwürdig, sie in den Bericht aufzunehmen. Um eine interne Inkonsistenz des IQWiG Berichts zu vermeiden, empfehlen wir, die Studie auszuschließen.

Literatur

[1] National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Common Data Elements on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Guidance for Core PEM Assessment. Verfügbar unter: https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/sites/nindscde/files/Doc/MECF5/F2771_Guidance_for_Core_PEM_Assessment.pdf

Unverblindete Studien mit subjektiven Endpunkten

5 Nutzenbewertungen – S. 78

Die Evidenz für GET und CBT wurde aus 3 Studien extrahiert: PACE, GETSET und aus der niederländischen Studie von Janse *et al.* In allen drei Studien wurden subjektive Messungen als primäre Endpunkte verwendet, und Patienten und Therapeuten konnten den Studienarmen nur unverblindet zugewiesen werden. Solche Studien haben ein hohes Verzerrungsrisiko und nur eine begrenzte Aussagekraft: Patienten, die (wissentlich) eine aktive Intervention erhalten sind hinsichtlich der Auswirkungen auf ihre Gesundheit möglicherweise optimistischer, Therapeuten projizieren ihren eigenen Optimismus auf die Patienten und diese geben ihre Symptome so an, wie sie glauben, dass es den Prüfarzten gefällt. Patienten der Therapiearme können daher ihre Gesundheit als besser einschätzen als Patienten in der Kontrollgruppe, selbst wenn die Behandlung ihren Gesundheitszustand nicht tatsächlich verbessert hat.

Das Allgemeine Methodenhandbuch des IQWiG, Version 6.1, ist sich dieser Problematik bewusst und nennt Kriterien, nach denen die Evidenz von Studien bewertet werden kann, bei denen eine Verblindung von Patienten und Therapeuten nicht möglich war. Auf Seite 171, Abschnitt 9.1.4 heißt es:

„Falls eine verblindete Zielgrößenerhebung nicht möglich ist, sollte ein möglichst objektiver Endpunkt gewählt werden, der in seiner Ausprägung und in der Stringenz der Erfassung so wenig wie möglich durch diejenige Person, die den Endpunkt (unverblindet) erhebt, beeinflusst werden kann.“

Die objektiven Endpunkte der untersuchten Studien, wie der 6-Minuten-Gehtest oder die Aktigrafie, zeigten jedoch weder für GET noch für CBT einen klinischen Effekt. Dies entspricht auch dem Befund mehrerer Übersichtsarbeiten, die beobachten, dass objektive Endpunkte von GET- und CBT-Studien im Gegensatz zu subjektiven Messungen keine Verbesserungen anzeigen. [1,2]

Im Allgemeinen Methodenhandbuch des IQWiG heißt es in Abschnitt 3.2.4 (S 61) zu patientenberichteten Endpunkten (*Patient-reported outcomes*, PROs) ferner:

„Da Angaben zu PROs aufgrund ihrer Natur subjektiv sind, sind offene, d.h. nicht verblindete Studien in diesem Bereich nur von eingeschränkter Validität. Für die Frage, ob sich aus offenen Studien ein Hinweis auf einen Nutzen einer Intervention bezüglich PROs ableiten lässt, ist die Größe des beobachteten Effekts ein wichtiges Entscheidungskriterium.“

Dies führt zu der Frage, wie groß ein Effekt sein muss, damit sich trotz Verzerrung ein Hinweis auf einen Nutzen ableiten lässt. Eine Antwort gibt die 2014 von Hróbjartsson *et al.* durchgeführte Übersichtsstudie zur Messung von Verzerrungseffekten bei fehlender Verblindung. Der Vergleich verblindeter und unverblindeter Gruppen ergab einen durchschnittlichen Unterschied in der Effektgröße für PROs von 0,56. [3] Das heißt: In Gruppen mit unverblindeten Patienten war die berichtete Effektstärke um etwa eine halbe Standardabweichung überhöht. Dies entspricht aber in etwa der Effektgröße, die in den vorliegenden Studien zu GET und CBT gefunden wurde. Es ist daher zweifelhaft, ob diese Unterschiede einen echten Behandlungseffekt darstellen. Für *Fatigue* beispielsweise betrug die vom IQWiG angegebene SMD -0,48 [-0,71; -0,25] für den Vergleich CBT versus SMC bei der 52-Wochen-Nachbeobachtung und -0,37 [-0,54; -0,19] für GET versus SMC bei der 12-Wochen-Bewertung. Für den anderen primären Endpunkt, *körperliche Funktion*, betrug die SMD 0,32 [0,09; 0,55] für den Vergleich CBT versus SMC bei der 52-Wochen-Nachbeobachtung und 0,19 [0,02; 0,37] für GET versus SMC bei der 12-Wochen-Bewertung. Alle diese Effekte können problemlos und in vollem Umfang durch Verzerrung aufgrund fehlender Verblindung erklärt werden.

In der Tat sprechen, aufgrund von Besonderheiten der Interventionen, mehrere Faktoren für eine besonders starke Verzerrung in den vorliegenden Studien zu GET und CBT. Erstens wurden die Patienten im Rahmen der Behandlung aktiv dazu angehalten, ihre ME/CFS-Symptome als reversibles Resultat von Dekonditionierung, Stress, Angst oder Schlafstörungen zu interpretieren und nicht als eine unbekannte Krankheit, die noch nicht behandelt werden kann. Im Therapeutenhandbuch der PACE-Studie heißt es: „Die Teilnehmer werden ermutigt, ihre Symptome als vorübergehend und reversibel zu betrachten, als Folge ihrer derzeitigen körperlichen Schwäche, und nicht als Zeichen einer

fortschreitenden Pathologie" (*"participants are encouraged to see symptoms as temporary and reversible, as a result of their current physical weakness, and not as signs of progressive pathology"*). [4] Auf ähnlichen Prinzipien beruhte die von Janse et al. angewandte CBT, die das Ziel hatte, schädliche Überzeugungen (*"unhelpful beliefs"*) der Patienten über ihre Krankheit zu korrigieren. Die Therapeuten wurden ermutigt, zu suggerieren, dass eine Heilung möglich sei, um positive Erwartungen auf Seiten der Patienten zu erzeugen und so die Wahrnehmung ihrer Symptome und der Behinderung zu ändern. [5] Solche Anweisungen können dazu führen, dass Patienten der Interventionsgruppe ihre Symptome gutartiger einschätzen als Patienten mit Symptomen gleicher Stärke, die in der Kontrollgruppe nicht auf diese Weise angeleitet wurden.

Zweitens wurden die Therapeuten ausdrücklich angewiesen, den Patienten die Überzeugung zu vermitteln, dass sie durch GET oder CBT gesund werden könnten, wenn sie sich auf die Behandlung einlassen. Im Therapeutenhandbuch zur GET heißt es zum Beispiel: „Es ist wichtig, dass Sie den Optimismus hinsichtlich der Fortschritte, die sie mit diesem Ansatz erzielen können, fördern. Sie können die bisherigen positiven Forschungsergebnisse der GET erläutern und durch die Art und Weise, wie Sie die Ziele besprechen und durch ihre Sprache zeigen, dass Sie an eine Besserung glauben“ (*"it is important that you encourage optimism about the progress that they may make with this approach. You can explain the previous positive research findings of GET and show in the way you discuss goals and use language that you believe they can get better"*). [4] Ähnlich heißt es im Handbuch der PACE-Studie für die Teilnehmer der CBT-Gruppe: „Die kognitive Verhaltenstherapie ist eine starke und sichere Behandlung, die sich bei einer Vielzahl von Krankheiten als wirksam erwiesen hat“ (*"Cognitive behaviour therapy (CBT) is a powerful and safe treatment which has been shown to be effective in a variety of illnesses"*) und dass „viele Menschen CFS/ME mit Hilfe der kognitiven Verhaltenstherapie erfolgreich überwunden haben" (*"many people have successfully overcome CFS/ME using cognitive behaviour therapy"*). [6] Solche Aussagen könnten die Patienten schon vor Behandlungsbeginn davon überzeugt haben, dass GET und CBT wirksam sind.

Drittens: Den Patienten wurde suggeriert, dass sie zu einem großen Teil selbst für die Behandlungseffekte von GET und CBT verantwortlich seien. Das Ausbleiben einer Besserung musste von ihnen also (auch) als persönliches Versagen verstanden werden. Dass dies zu Druck führte, in den Symptomfragebögen in jedem Fall eine Besserung anzugeben, zeigt die folgende Aussage eines Teilnehmers der PACE-Studie: „Nachdem ich immer wieder gefragt wurde, wie schwer meine Symptome waren [...], hatte ich das Gefühl, dass ich meinen Antworten eine positive Wendung geben musste. Ich konnte nicht ehrlich sagen, wie schlimm es war, denn das hätte den Ärzten gezeigt, dass ich mich nicht bemühte und nicht positiv genug war. Beim Ausfüllen der Fragebögen habe ich immer wieder an mir gezweifelt und bei jeder Antwort gedacht: Ist es wirklich so schlimm? Sehe ich die Dinge nur nicht positiv genug?“ (*"After repeatedly being asked how severe my symptoms were [...] I started to feel like I had to put a positive spin on my answers. I could not be honest about just how bad it was, as that would tell the doctors I wasn't trying and I wasn't being positive enough. When I was completing questionnaires, I remember second guessing myself and thinking for every answer: 'Is it really that bad? Am I just not looking at things positively enough?'"*). [7]

Auch den Therapeuten wurde nahegelegt, dass ihre Leistung beim Überzeugen der Patienten entscheidend sei. Im Therapeutenhandbuch der GETSET-Studie heißt es: „Es ist wichtig, dass Sie bei der Arbeit mit den Patienten positive Bestärkung zeigen. Oft neigen die Patienten dazu, sich eher auf das zu konzentrieren, was sie nicht erreicht haben, als auf das, was sie

erreicht haben. Daher ist es wichtig, dass Sie das, was sie erreicht haben, hervorheben und sehr positiv bewerten. In jeder Sitzung sollten Sie alle Errungenschaften des Patienten positiv hervorheben.“ (*“It is essential that you demonstrate positive reinforcement when you work with patients. Often, patients may be more inclined to focus on what they have not achieved rather than what they have. It is therefore important that you emphasise and are very positive about what they have achieved. Every session you should positively reinforce all of their achievements.”*) [8] Ein Therapierfolg wird damit zum gemeinsamen Erfolg von Patienten und Therapeut. Ein solches Versuchsetting führt aber dazu, dass sich in den Einschätzungen der Patienten das Urteil über ihren Gesundheitszustand nicht mehr sauber von einem Urteil über die eigene Leistung und die Leistung des Therapeuten trennen lässt.

Viertens tragen auch Studienabbrecher zu dieser Verzerrung bei, da Teilnehmer aus den Therapiearmen, deren Gesundheitszustand sich verbessert, seltener ausscheiden werden als Patienten, deren Gesundheit sich während der Therapie verschlechtert. Diese Asymmetrie in den Abbrecherquoten gibt es in der Kontrollgruppe nicht.

Wir empfehlen deshalb, in Übereinstimmung mit dem IQWiG Methodenhandbuch, sich bei Studien, in denen weder Patienten noch Therapeuten verblindet werden können, auf objektive Endpunkte zu konzentrieren. Kleine oder mittlere Effektstärken sind in unverblindeten Studien bei subjektiven Endpunkten wie Symptomfragebögen keine zuverlässigen Indikatoren für einen Behandlungseffekt. Sie geben bei mutmaßlich starker Verzerrung auch keinen „Anhaltspunkt“. Die Empfehlungen des IQWiG-Berichts zu GET und CBT scheinen jedoch hauptsächlich auf solchen fragwürdigen Ergebnissen zu beruhen. Es stellt sich die Frage, ob IQWiG auch bei Homöopathiestudien einen ähnlichen, zweifelhaften Ansatz gewählt hätte. Insbesondere hält sich der Bericht nicht an das IQWiG Methodenhandbuch, da der Behandlungseffekt nirgends zur Größe der Verzerrung in Beziehung gesetzt wird. Wie oben dargestellt ist aber bei den besprochenen Studien nicht nur das Verzerrungspotential hoch (= hohe Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung, was im Bericht auch betont wird), sondern auch der mutmaßliche Verzerrungseffekt im Vergleich zum festgestellten Unterschied zwischen den Gruppen groß. Der IQWiG-Bericht geht auf dieses zentrale Problem an keiner Stelle ein.

Literatur

- [1] Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol Open*. 2018;5; 2055102918805187. Verfügbar unter: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2055102918805187?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
- [2] Wiborg JF, Knoop H, Stulemeijer M, Prins JB, Bleijenberg G. How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. *Psychological medicine*. 2010 Aug;40(8):1281-7. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/40846607_How_does_cognitive_behaviour_therapy_reduce_fatigue_in_patients_with_chronic_fatigue_syndrome_The_role_of_physical_activity
- [3] Tack M, Tuller DM, Struthers C. Bias caused by reliance on patient-reported outcome measures in non-blinded randomized trials: an in-depth look at exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. 2020 Oct 1;8(4):181-92. Verfügbar unter:

https://www.researchgate.net/publication/346390823_Bias_caused_by_reliance_on_patient-reported_outcome_measures_in_non-blinded_randomized_trials_an_in-depth_look_at_exercise_therapy_for_chronic_fatigue_syndrome_-_author%27s_original_manuscript_AOM

[4] Bavinton J, Darbishire L, White PD. PACE manual for therapists. Graded Exercise Therapy (GET) for CFS/ME. Final trial version: version 7 (MREC Version 2). PACE Trial Management Group; 2004. Verfügbar unter: <https://me-pedia.org/images/8/89/PACE-get-therapist-manual.pdf>

[5] Knoop H, Bleijenberg G, Gielissen MF, van der Meer JW, White PD. Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? *Psychotherapy and psychosomatics*. 2007;76(3):171-6. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/51390566_Is_a_Full_Recovery_Possible_after_Cognitive_Behavioural_Therapy_for_Chronic_Fatigue_Syndrome

[6] Burgess M, Chalder T. PACE manual for participants. Cognitive Behavior Therapy for CFS/ME. MREC version 2 – November 2004 Verfügbar unter: <https://me-pedia.org/images/7/7a/PACE-cbt-participant-manual.pdf>

[7] UK Parliament. PACE Trial: People with ME Volume 636: debated on Tuesday 20 February 2018. Transcript Verfügbar unter: <https://hansard.parliament.uk/commons/2018-02-20/debates/990746c7-9010-4566-940d-249f5026ff73/pacetrialspeoplewithme>

[8] Clark LV, Tims E, White PD On behalf of the GETSET Trial Management Group. GETSET Study. Guided graded exercise self-help (GES) for CFS/ME. Therapist Manual. Verfügbar unter: <https://www.qmul.ac.uk/wiph/media/wolfson/current-projects/GETSET-therapists-manual-with-appendices.pdf>

Keine angemessene Kontrollintervention

5 Nutzenbewertungen – S. 98

Ein weiteres Problem besteht darin, dass die Studien zu GET und CBT keine angemessene Kontrollintervention enthielten. In der niederländischen Studie von Janse et al. wurden die Patienten der Kontrollgruppe einfach auf eine Warteliste gesetzt. In der GETSET-Studie wurde fachärztliche Versorgung (*specialist medical care*, SMC) inklusive angeleitetem GET mit SMC alleine verglichen. Mit anderen Worten: Bei diesem Studiendesign wurde ein Vergleich von "A gegen A + B" durchgeführt, der nicht geeignet ist, die Wirksamkeit einer Intervention zu messen. Ähnliches gilt für die PACE-Studie. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten nur SMC, während die Patienten in der Interventionsgruppe zusätzlich zu SMC mit GET oder CBT behandelt wurden.

Das Allgemeine Methodenhandbuch des IQWiG betont, dass eine Kontrollgruppe die erste Voraussetzung für eine Bewertung des Nutzens von Interventionen ist (S. 10):

“Unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ist ein vergleichendes Experiment, das so angelegt sein muss, dass ein Unterschied zwischen Interventionsgruppen – ein Effekt – nur auf eine einzige Einflussgröße – die geprüfte Intervention – zurückgeführt werden kann. Dieses Ziel macht für klinische Studien erhebliche Anstrengungen nötig, weil es

zahlreiche unerwünschte Einflüsse gibt, die einen Effekt vortäuschen oder auch verbergen können (Verzerrung).“

Dies ist in diesen Studien nicht der Fall. Da die Kontrollgruppe keine Intervention erhielt, könnten verbesserte Symptomwerte auf die erhöhte Aufmerksamkeit und den Kontakt mit den Therapeuten zurückzuführen sein.

Eine Warteliste ist keine fachärztliche Versorgung

5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – S. 81

Der IQWiG-Bericht geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe von Janse et al. 2018 fachärztlich versorgt wurden. Auf Seite 81 heißt es dazu:

“Die als Warteliste beschriebene Kontrollgruppe wird für die vorliegende Bewertung mit der SMC gleichgesetzt, da davon ausgegangen werden kann, dass auch hier eine (fach-)ärztliche Versorgung zur Verfügung stand.“

Diese Annahme ist problematisch und wahrscheinlich unzutreffend. Aufgrund unserer Erfahrungen mit dem niederländischen Gesundheitssystem und dem gravierenden Mangel an spezialisierten Einrichtungen für ME/CFS in den Niederlanden halten wir es für sehr viel wahrscheinlicher, dass die Patienten der Kontrollgruppe nur Zugang zu ihrem Hausarzt hatten, aber keine fachärztliche Versorgung. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe *warteten* auf eine fachärztliche Behandlung, nämlich die kognitive Verhaltenstherapie der Studie. Wir bezweifeln insbesondere, dass die Teilnehmer auf der Warteliste irgendeine spezialisierte Betreuung oder Behandlung durch einen Arzt des Studienteams erhielten. Janse et al. weisen in ihrer Veröffentlichung auf diese Einschränkung auch selbst hin. Sie schreiben: „Man könnte argumentieren, dass die Verwendung einer Wartelistenkontrolle keine Kontrolle für unspezifische Therapiefaktoren darstellt und die externe Validität einschränkt“ (*“One could argue that the use of a waiting-list control does not control for non-specific therapy factors and limits the external validity“*).

Wir empfehlen daher, die Janse-Studie unter der Voraussetzung zu analysieren, dass für die Warteliste keine fachärztliche Versorgung zur Verfügung stand. Jede darüberhinausgehende Annahme müsste jedenfalls evidenzbasiert sein und nicht nur ad-hoc.

Sensitivitätsanalyse: klinische Relevanz

5.6.15 Sensitivitätsanalysen – S. 144

Die Sensitivitätsanalyse des IQWiG Berichts bewertet die erforderliche Effektgröße für Nicht-PEM-Patienten, wenn der Behandlungseffekt für die Untergruppe der PEM-Patienten marginal nicht-signifikant ist. Dies ist jedoch nicht die Analyse, die hier erforderlich ist. Vielmehr muss zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials durch Nicht-PEM-Fälle ein Szenario mit einem Behandlungseffekt bei PEM-Patienten knapp unterhalb der Schwelle der klinischen Relevanz betrachtet werden. D.h. in Übereinstimmung mit der statistischen Analyse des IQWiG für die gesamte Stichprobe (PEM und Nicht-PEM) geht es um die Frage, ob das 95%-Konfidenzintervall der PEM-Patienten (ohne Nicht-PEM) die Relevanzschwelle überdeckt, und nicht darum, ob es von Null verschieden ist.

Ohne Berücksichtigung einer Relevanzschwelle würde selbst bei kleinsten Verzerrungen eine trügerische statistische Signifikanz angezeigt, wenn nur der Stichprobenumfang ausreichend groß ist. Wie oben erläutert, sind die Verzerrungen aufgrund der fehlenden Verblindung und der subjektiven Endpunkte in allen Studien wahrscheinlich groß. Wir empfehlen, dass die Sensitivitätsanalyse in korrekter Weise so durchgeführt wird, wie die Analysen des IQWiG in anderen Teilen des Berichts.

Die CBT-Daten belegen keinen Behandlungseffekt

5.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse - Vergleich CBT versus SMC – S. 149

Der IQWiG Bericht fasst auf S. 149 zusammen:

„Bei endpunktübergreifender Abwägung aller Ergebnisse ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad sowohl kurz- als auch mittelfristig ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur SMC.“

Im Anhang, der auf www.gesundheitsinformation.de erscheinen soll, wird die CBT als eine empfohlene Behandlungsoption vorgestellt. Es wird erklärt, dass Studien gezeigt hätten, dass CBT Patienten mit leichtem bis mittelschwerem ME/CFS helfen könne, ihre Symptome zu mindern. Im Text (Gesundheitsinformation, S. 4) heißt es:

„Einzelne Studien deuten aber darauf hin, dass die kognitive Verhaltenstherapie und die körperliche Aktivierung einigen Betroffenen mit leichter bis mittelschwerer ME/CFS helfen kann, bestimmte Beschwerden zumindest vorübergehend etwas zu mindern.“

Beide Aussagen sind falsch und sollten gestrichen werden.

Bei der Durchsicht der Literatur zu CBT wurden nur zwei randomisierte Studien gefunden: die PACE-Studie und die niederländische Studie von Janse und Kollegen. Trotz mutmaßlich großer Verzerrungen in Richtung eines Interventionseffekts konnte in beiden Studien bei den meisten primären und sekundären Endpunkten kein klinischer Nutzen der CBT nachgewiesen werden. Wo es den Anschein eines (geringen) Nutzens gab, ist dieser problemlos durch Verzerrung zu erklären. Bei der Langzeitbeurteilung (mit möglicherweise geringerer Verzerrung) deutete keine einzige Messung auf einen Nutzen der CBT hin. Die Kontrollgruppe schnitt genauso gut ab wie die CBT-Gruppe.

Wir empfehlen, dass der IQWiG-Bericht erklärt, dass es keine statistisch validen Hinweise dafür gibt, dass CBT die Symptome von ME/CFS verbessert. Langfristig schnitt die Kontrollgruppe, die keine Intervention erhielt, genauso gut ab wie die Patienten, die eine CBT erhielten. Während ME/CFS-Patienten auf Wunsch psychologische Unterstützung erhalten sollten, sollte das IQWiG klarstellen, dass es keine wissenschaftlichen Belege für den Nutzen von CBT zur Behandlung von ME/CFS gibt und CBT daher auch nicht als kurative Behandlungsoption nennen.

Die GET-Daten belegen keinen Behandlungseffekt

5.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse - Vergleich GET versus SMC – S. 150

Der IQWiG Bericht fasst auf S. 149 zusammen:

„Bei endpunktübergreifender Abwägung aller Ergebnisse ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad sowohl kurz- als auch mittelfristig ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GET im Vergleich zur SMC.“

Dies ist eine falsche Aussage, die durch die im Bericht zusammengefassten Belege nicht gerechtfertigt wird. Die vom IQWiG überprüfte Evidenz legt vielmehr das Gegenteil nahe, nämlich dass die GET keine wirksame Behandlung für ME/CFS ist (siehe dazu auch den nächsten Abschnitt: Belege für „keine klinische Wirkung“).

Bei der Literaturrecherche wurden nur zwei randomisierte Studien zu GET gefunden: die PACE- und die GETSET-Studie, die beide vom Forscherteam um Prof. Peter White in Großbritannien durchgeführt wurden. Der IQWiG-Bericht untersuchte mehr als 10 Ergebnisgrößen in drei verschiedenen Bewertungszeiträumen für den Vergleich von GET und SMC, ohne eine Korrektur für Mehrfachvergleiche anzuwenden.

Trotz mutmaßlich starker Verzerrungen in beiden Studien fand die vom IQWiG durchgeführte Evidenzbewertung keinen Hinweis auf einen Nutzen für die primären Endpunkte der PACE- und GETSET-Studien: „Fatigue“ und „körperliche Funktion“. Dies galt für die kurz-, mittel- und langfristigen Bewertungen. Das Gleiche galt für fast alle sekundären Endpunkte: Schmerzen, Schlaf, mentaler Status, körperliche Aktivität, körperliche Leistungsfähigkeit, kognitive Funktionen und soziale Teilhabe. Die einzigen Ausnahmen, bei denen GET im Vergleich zur SMC vorübergehend den Hinweis einer Wirkung zeigte, waren die Skala zur globalen klinischen Verbesserung (GCI) und der Endpunkt "Krankheitsgefühl nach Anstrengung" (*feeling sick after exertion*). Wie oben dargestellt, genügen Verzerrungen (und Mehrfachvergleiche) ohne Weiteres, um diese Resultate zu erklären. Beide Messungen sind aber auch darüber hinaus problematisch.

Die GCI-Skala als sekundärer Endpunkt bei PACE und GETSET reduziert eine 7-Punkte-Skala willkürlich auf einen prozentualen Wert. Auf der GCI-Skala können die Teilnehmer angeben, wie sie sich nach der Behandlung gefühlt haben, wobei sie sieben Möglichkeiten haben: sehr viel/viel/etwas besser, keine Veränderung, etwas/viel/sehr viel schlechter. Für den Vergleich der GET und SMC Gruppe wurde davon der Prozentsatz derjenigen Patienten verwendet, die die ersten beiden Optionen (sehr viel besser oder viel besser) angaben. Die Option „etwas besser“ wurde nicht berücksichtigt. Dennoch zeigte sich nur bei der Kurzzeitbewertung nach 12 Wochen ein scheinbarer Effekt der GET. Für die mittel- und langfristige Bewertung konnte kein Hinweis auf einen Nutzen abgeleitet werden. Nach 12 Wochen war die PACE-Studie aber noch nicht abgeschlossen, und die Patienten hatten erst die Hälfte ihrer Behandlungssitzungen erhalten. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der höhere Prozentsatz von Verbesserern in der GET- gegenüber der SMC-Gruppe nach 12 Wochen einen echten Behandlungseffekt widerspiegelt – der nach Abschluss aller Sitzungen dann wieder verschwunden wäre.

Der Endpunkt „Krankheitsgefühls nach Anstrengung“ wurde nur in der PACE-Studie verwendet. Er wurde auch dort weder direkt nach der Behandlung noch bei der langfristigen

Nachbeobachtung gemessen, sondern ausschließlich bei der Erhebung 52 Wochen nach der Randomisierung. Die Messung gehörte nicht zu den 14 primären oder sekundären Endpunkten, die im Protokoll oder im statistischen Analyseplan der PACE-Studie aufgeführt waren. [1-2] Der Endpunkt wurde von den PACE-Forschern nachträglich hinzugefügt und höchstwahrscheinlich abhängig vom Ergebnis berichtet (*cherry picking*: dass ein singulärer und im Protokoll nicht vorgesehener Wert auch bei einem negativen Resultat berichtet worden wäre, erscheint kaum plausibel). Der IQWiG-Bericht hätte diesen Endpunkt allein schon aus diesem Grund nicht zur Bewertung der Wirksamkeit von GET heranziehen dürfen.

Die oben zusammengefassten Daten liefern keine zuverlässigen Beweise für die Wirksamkeit von GET. Sowohl die PACE- als auch die GETSET-Studie berichteten, dass die SMC-Gruppe bei der längsten verfügbaren Nachbeobachtungszeit gleich gut abschnitt wie die GET-Gruppe. Wir empfehlen, dass der IQWiG-Bericht die Gesundheitsbehörden in Deutschland darüber informiert, dass es trotz zweier großer, in Großbritannien durchgeführter Studien keine verlässlichen Belege dafür gibt, dass GET die Symptome oder die körperlichen Einschränkungen von ME/CFS verbessert.

Literatur

[1] White PD, Sharpe MC, Chalder T, DeCesare JC, Walwyn R. Protocol for the PACE trial: A randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or encephalopathy. BMC neurology. 2007 Dec;7(1):1-20. Verfügbar unter: <https://bmneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-7-6>

[2] Walwyn R, Potts L, McCrone P, Johnson AL, DeCesare JC, Baber H, Goldsmith K, Sharpe M, Chalder T, White PD. A randomised trial of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): statistical analysis plan. Trials. 2013 Dec;14(1):1-23. Verfügbar unter: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-14-386>

Belege für „keine klinische Wirkung“

A2.3.3.6 Aussagen zur Beleglage – S. 180

Der IQWiG-Bericht bewertet nur statistische Belege, die für einen Behandlungseffekt sprechen. Wir glauben, dass dies zu einer Verzerrung führt, da IQWiG statistische Belege vernachlässigt, die darauf hinweisen, dass es keinen klinischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gibt.

Ein Beispiel zur Illustration: Die Langzeit-Ergebnisse von GET versus SMC für den primären Endpunkt „körperliche Funktion“ ergaben einen Schätzwert von 2,0 [-4,0; 7,9] auf der Subskala SF-36 PF. Der IQWiG-Bericht stellt lediglich fest, dass dies kein statistisch signifikantes Ergebnis war, und ignoriert es im Rest des Dokuments. Das Konfidenzintervall schließt jedoch den „minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied“ (MCID) für diese Skala (normalerweise 8-10 Punkte) aus. [1] Es zeigt also mit hinreichender statistischer Sicherheit, dass es bei der langfristigen Nachbeobachtung *keinen* klinischen Effekt von GET im Vergleich zu SMC gibt. Abhängig davon, welchen MCID man für den jeweiligen Endpunkt annimmt, gibt es in der Evidenzübersicht hierfür noch weitere Beispiele.

Resultate, die nahelegen, dass es „keinen klinischen Behandlungseffekt“ gibt, können nicht durch die oben erwähnten Verzerrungen erklärt werden, da diese die Interventionsgruppe begünstigen. Wir empfehlen daher, dass das IQWiG in seinen Berichten auch Belege für die fehlende Wirksamkeit einer Behandlung aufführt. Auch dies ist eine wertvolle Information für die Gesundheitsdienstleister und die Öffentlichkeit.

Literatur

[1] Tack M, Tuller DM, Struthers C. Bias caused by reliance on patient-reported outcome measures in non-blinded randomized trials: an in-depth look at exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. 2020 Oct 1;8(4):181-92.

Verfügbar unter:

https://www.researchgate.net/publication/346390823_Bias_caused_by_reliance_on_patient-reported_outcome_measures_in_non-blinded_randomized_trials_an_in-depth_look_at_exercise_therapy_for_chronic_fatigue_syndrome_-_author%27s_original_manuscript_AOM

Berichte über Schäden werden fälschlicherweise abgetan

6 Diskussion / Einordnung des Arbeitsergebnisses - Umgang mit kritischen Anmerkungen zu ME/CFS-Studien - Argument: „fehlende Berücksichtigung von Patientenbefragungen“ – S. 157

In mehreren Umfragen berichteten ME/CFS-Patienten, dass sich ihr Gesundheitszustand durch GET verschlechtert hat. Der IQWiG-Bericht weist diese Berichte mit fragwürdigen Argumenten zurück.

Erstens relativiert der IQWiG-Bericht die Berichte über Schäden mit dem Hinweis, dass viele Befragte auch einen Nutzen sehen. Er stützt sich auf den Artikel von Kindlon (2011) nach dem zwischen 28,1% und 82,0% der Befragten angaben, dass sich ihr Zustand nach der GET verschlechtert habe, während 13,1% bis 60,8% eine Verbesserung sahen. Unabhängig davon, dass Schäden auch dann relevant wären, wenn sie seltener als ein Nutzen wären, ergibt sich aus Kindlon (2011) ein anderes Bild: Der Prozentsatz der Teilnehmer, der von einer Verschlechterung berichtetet, war in fast jeder einzelnen Umfrage höher als der Prozentsatz, der angab, dass GET hilfreich war. Die Übersicht von Geraghty *et al.* (2017) zeigt, dass bei Addition aller Umfragen zu GET 57% der Befragten eine Verschlechterung nach GET berichteten, während nur 26% die Methode als hilfreich empfanden. [1] Neuere Studien stärken diesen Befund. In einer für die NICE Guideline Development Group in Auftrag gegebenen Umfrage von Forschern der Oxford Brookes University aus dem Jahr 2019 gaben 85% der Befragten an, dass GET ihre Symptome verschlechtert habe. [2]

Zweitens legt der IQWiG-Bericht nahe, dass die Berichte über Schäden auf unsachgemäße Durchführung der GET zurückzuführen seien und dass die Übungen daher von erfahrenen Physiotherapeuten überwacht werden sollten (S. 154):

„Den vielfach geäußerten Vorbehalten von seiten vieler Patientinnen und Patienten vor einer undifferenzierten Anwendung einer GET sollte dadurch Rechnung getragen werden, dass diese nur von ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften durchgeführt wird, die ausreichend Kenntnisse und Erfahrung mit dem Krankheitsbild ME/CFS haben.“

Die Daten sprechen jedoch gegen diese Hypothese. Die Umfrage von *Action for ME* aus dem Jahr 2019 ergab beispielsweise, dass „selbst wenn die Betroffenen von einem M.E.-

Spezialisten unterstützt werden, nur jeder Zehnte angab, dass GET bei der Bewältigung der Symptome geholfen habe, während fast die Hälfte eine Verschlechterung der Symptome berichtete.“ (*“even when people are supported by an M.E. specialist, only one in 10 reported that GET helped manage symptoms, while nearly half reported a worsening effect.”*) [3] Ähnlich ergab eine Umfrage der *ME Association* aus dem Jahr 2015, dass „GET-Kurse, die von Therapeuten durchgeführt werden, die nach eigenen Angaben auf ME/CFS spezialisiert sind, bei 57% der Befragten zu einer Verschlechterung der Symptome führten.“ (*“GET courses held by therapists stated to have an ME/CFS specialism made symptoms worse for 57% of respondents.”*) [4] In einer früheren Umfrage von *Action for ME* machte es für die ermittelten Rate von Schädigungen kaum einen Unterschied, ob die Behandlung von einem NHS-Spezialisten (31%), dem Hausarzt (45%) oder anderen (29%) durchgeführt wurde. [5] Unseres Wissens gibt es keine Daten, die die Behauptung stützen, dass Berichte über Schäden auf eine unsachgemäße Durchführung der GET zurückzuführen seien. Das Argument könnte auf Arbeiten von Clark & White zurückzugehen, in denen sie die Ergebnisse einer kleinen Umfrage von *Action for ME* aus dem Jahr 2003 falsch interpretierten. Kirke (2017) klärte dieses Missverständnis später auf und stellte klar, dass in der Umfrage von 2003 „nur 1 von 12 Patienten, die die GET ohne professionelle Hilfe durchführten, über ein negatives Ergebnis berichteten, verglichen mit 12 von 18 Patienten, die die GET unter Aufsicht eines Physiotherapeuten durchführten“ (*“only 1 of 12 patients who did GET with ‘no professional’ reported a negative outcome, compared to 12 of 18 patients who did GET with the supervision of a physiotherapist”*). [6]

Drittens behauptet der IQWiG-Bericht, dass „Befragungen (Querschnittsstudien, retrospektive Vorher-Nachher Untersuchungen) in der Regel methodisch ungeeignet [sind], verlässliche Aussagen zum Nutzen oder Schaden einer Behandlung abzuleiten“. Während dies für die Messung des Nutzens von Behandlungen zutreffen mag, stützt sich die Ermittlung von Schäden aber häufig auf Beobachtungsstudien. [7] Schäden werden in randomisierten Behandlungsstudien oft nur unzureichend erfasst. Einem Bericht der *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) aus dem Jahr 2014 zufolge sind „Beobachtungsstudien fast immer notwendig, um Schäden angemessen zu bewerten“ (*“observational studies are almost always necessary to assess harms adequately”*). [8] Der Bericht stellt klar, dass Beobachtungsstudien „ein breites Spektrum von Studiendesigns umfassen, darunter Fallberichte, unkontrollierte Serien von Patienten, die eine Operation oder andere Interventionen erhalten, und andere. Alle können nützliche Informationen liefern, solange ihre spezifischen Einschränkungen bekannt sind“ (*“a broad range of study designs, including case reports, uncontrolled series of patients receiving surgery or other interventions, and others. All can yield useful information as long as their specific limitations are understood”*). [8] In ähnlicher Weise betont AMSTAR-II, dass „das Versäumnis, nicht-randomisierte Studien in eine Überprüfung von unerwünschten Behandlungsergebnissen einzubeziehen, ein kritischer Fehler sein kann“ (*“the failure to include non-randomised studies in a review of adverse outcomes of treatment may be a critical flaw”*). [9]

Dass Erhebungen über einen Zeitraum von fast drei Jahrzehnten und in mehreren Ländern (Großbritannien, Norwegen, die Niederlande und Australien) durchgängig auf schädliche Auswirkungen der GET hinweisen, ist ein bemerkenswerter Befund. Es gibt auch keine Erklärung dafür, warum Patienten über Schäden durch GET berichten, nicht aber durch andere Behandlungen. In einer Umfrage der *ME Association* aus dem Jahr 2010 wurde beispielsweise berichtet, dass die GET schädlicher ist als pharmakologische Behandlungen mit bekannten Nebenwirkungen wie Hydrocortison, Thyroxin oder Modafinil. [10] Auch in einer Umfrage von *Action for ME* aus dem Jahr 2014 wurde GET als schädlicher eingestuft

als Schmerz- und Schlafmittel. [11] Bei Kindlon (2011) ist GET deutlich schädlicher als CBT. All dies deutet darauf hin, dass Berichte über Schäden nach einer GET nicht einfach durch Selektionsverzerrungen der Studien erklärt werden können. Im Gegenteil stehen Beobachtungen aus CPET (*Cardiopulmonary Exercise Testing*)-Studien im Einklang mit einer weit verbreiteten Erfahrung von schädlichen Wirkungen und sind mit den GET zugrundeliegenden Vorstellungen von Dekonditionierung und Vermeidungsverhalten nicht vereinbar [12].

Schäden wurden nur in zwei randomisierten Studien zu GET erhoben, PACE und GETSET. Beide Studien sehen keinen Anstieg unerwünschter Effekte in der Interventionsgruppe, aber die berichteten Daten sind von beschränkter Aussagekraft. Die GETSET-Studie untersuchte nicht die Sicherheit der GET selbst, sondern die Sicherheit einer Anleitung zur Selbsthilfe mit GET Übungen. Ihre Ergebnisse sind nicht ohne Weiteres auf vollständige GET-Kurse in der klinischen Praxis übertragbar. Und wie Kindlon 2017 feststellte, wurde bei der Meldung von Schäden in der PACE-Studie das vorgegebene Protokoll nicht eingehalten. [13] Ferner gibt es in keiner dieser Studien einen objektiven Nachweis, dass Teilnehmer den GET Trainingsplan (weitgehend) eingehalten hätten.

Wir empfehlen nachdrücklich, dass das IQWiG die Berichte über Schäden aus Beobachtungsstudien für die Behandlungsempfehlungen berücksichtigt. Sich ausschließlich auf randomisierte kontrollierte Studien zu verlassen, um Schäden zu bewerten, kann ein kritischer Fehler sein, insbesondere wenn es umfangreiche und übereinstimmende Hinweise in der Literatur gibt, die auf ernste Schäden hinweisen. Andeutungen im Bericht, dass Schäden durch GET auf eine unsachgemäße Durchführung zurückzuführen sein könnten, sollten gestrichen werden, es sei denn, sie können durch Evidenz untermauert werden.

Literatur

[1] Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *Journal of health psychology*. 2019 Sep;24(10):1318-33. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/319356704_Myalgic_encephalomyelitischronic_fatigue_syndrome_patients%27_reports_of_symptom_changes_following_cognitive_behavioural_therapy_graded_exercise_therapy_and_pacing_treatments_Analysis_of_a_primary_survey

[2] Evaluation of a survey exploring the experiences of adults and children with ME/CFS who have participated in CBT and GET interventional programmes. Final Report. Submitted by Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS), Oxford Brookes University, 27th February 2019. Verfügbar unter: <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/NICE-Patient-Survey-Outcomes-CBT-and-GET-Oxford-Brookes-Full-Report-03.04.19.pdf>

[3] GET and CBT for people with M.E. Action for M.E.'s Big Survey: two-page explainer. Verfügbar unter: <https://www.actionforme.org.uk/uploads/images/2020/02/Big-Survey-GET-and-GET-for-people-with-ME.pdf>

[4] ME Association. ME/CFS Illness Management Survey Results “No decisions about me without me. 2015. Verfügbar unter: <https://meassociation.org.uk/2015/05/23959/>

- [5] Action for ME and Association of Young People with ME (2008) M.E. 2008: What progress? Initial findings of a national survey of over 2,760 people with M.E. focusing on their health and welfare. Verfügbar unter: https://ssb4mesupport.weebly.com/uploads/8/0/5/0/8050248/action_for_me_survey_2008.pdf
- [6] Kirke KD. PACE investigators' response is misleading regarding patient survey results. Journal of health psychology. 2017 Aug;22(9):1168-76. Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317703787>
- [7] Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of Adverse Effects Data Derived from Randomised Controlled Trials as Compared to Observational Studies: Methodological Overview. PLoS Med 8(5): e1001026. 2011. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001026>
- [8] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. 2014. Verfügbar unter: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/ce-methods-guide_overview.pdf
- [9] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. bmj. 2017 Sep 21;358. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
- [10] ME Association. Managing my M.E. What people with ME/CFS and their carers want from the UK's health and social services. 2010. Verfügbar unter: <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2010/09/2010-survey-report-lore10.pdf>
- [11] Action for ME. M.E. Time to deliver. 2014. Verfügbar unter: <https://www.actionforme.org.uk/uploads/pdfs/me-time-to-deliver-survey-report.pdf>
- [12] Lim EJ, Kang EB, Jang ES, Son CG. The prospects of the two-day cardiopulmonary exercise test (CPET) in ME/CFS patients: a meta-analysis. Journal of Clinical Medicine. 2020 Dec;9(12):4040. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765094/>
- [13] Kindlon T. Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome? Journal of Health Psychology. 2017 Aug;22(9):1146-54. Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317697323>

Aussagen zu Rehabilitation und Rückkehr zur Arbeit ungerechtfertigt

Gesundheitsinformation: ME/CFS (S. 5) und Behandlung von ME/CFS S. 3 (S. 279 und 288 im pdf)

Der Entwurf für www.gesundheitsinformation.de suggeriert, dass Rehabilitation ME/CFS-Patienten hilft, ihre „Erwerbsfähigkeit zu erhalten“, und dass CBT den Patienten helfen kann, früher in die Schule oder an den Arbeitsplatz zurückzukehren.

„Die Forschung deutet darauf hin, dass eine kognitive Verhaltenstherapie etwas bewirken kann. So konnte sie in Studien dazu beitragen, die Erschöpfung bei ME/CFS zu lindern und dabei helfen, früher in die Schule oder zum Arbeitsplatz zurückzukehren.“
(Gesundheitsinformation, Behandlung von ME/CFS, S. 3)

Diese Aussagen sind irreführend und sollten gestrichen werden. Beschäftigungsfähigkeit wurde in mehreren randomisierten Studien zu rehabilitativen Maßnahmen bei ME/CFS untersucht. Fast alle berichten, dass Reha-Behandlungen die Fähigkeit, eine Beschäftigung aufrechtzuerhalten oder an den Arbeitsplatz zurückzukehren, nicht verbessern. Die jüngste Untersuchung zu diesem Thema von Vink & Vink-Niese kam zu dem Schluss, dass „kognitive Verhaltenstherapie und abgestufte Bewegungstherapie die Arbeitsfähigkeit nicht wiederherstellen“ (*“cognitive behavioural therapy and graded exercise therapy do not restore the ability to work.”*). [1]

Von den randomisierten Studien, die in den IQWiG-Bericht aufgenommen wurden, berichtete die PACE-Studie Daten zu Beschäftigung und Sozialleistungen. Diese zeigten aber keinen Unterschied zwischen den Interventionsgruppen (CBT und GET) und der Kontrollgruppe (SMC). [2]

Falsche Aussagen, die suggerieren, dass Maßnahmen wie GET oder CBT den Patienten helfen, ihre Arbeit zu erhalten oder wieder aufzunehmen, können erhebliche Auswirkungen auf ihr Leben haben. Sie können nicht nur falsche Hoffnungen wecken oder unnötige Investitionen nach sich ziehen, sondern auch dazu führen, dass Reha-Ärzte die Mitwirkung der Patienten in Frage stellen und ihnen daraufhin zu Unrecht Leistungen bei Berufsunfähigkeit verweigert werden. Wir empfehlen dem IQWiG, nur evidenzbasierte Aussagen zum Thema Rehabilitation und ME/CFS zu machen.

Literatur

[1] Vink M, Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. A review and appraisal of diagnostic strategies. *Diagnostics*. 2019 Sep 20;9(4):124. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963831/>

[2] McCrone P, Sharpe M, Chalder T, Knapp M, Johnson AL, Goldsmith KA, White PD. Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. Verfügbar unter:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040808>

Die PACE-Studie, eine fragwürdige Quelle

Umgang mit kritischen Anmerkungen zu ME/CFS-Studien – S. 155

Die Evidenzbewertung des IQWiG stützt sich stark auf die PACE-Studie, eine umstrittene Studie, die wegen verschiedener methodischer Mängel kritisiert wurde. Bei der Bewertung der Mängel der PACE-Studie konzentriert sich das IQWiG auf ein Papier von Friedberg und Kollegen. Dieser Kurzkommentar gibt jedoch keinen Überblick über alle Punkte der Debatte. Er geht zum Beispiel nicht darauf ein,

- dass die PACE-Autoren einen Newsletter für die Teilnehmer veröffentlicht haben, der positive Aussagen früherer Teilnehmer über den Nutzen der Interventionen enthielt.

- dass in der PACE-Studie Ergebnisschwellen für das Erreichen des Normalbereichs bei den beiden primären Endpunkten Fatigue und körperliche Funktion verwendet wurden, die unterhalb der Inklusionskriterien lagen (Patienten konnten also am Ende als „gesund“ erklärt werden, auch wenn es ihnen schlechter ging als zu Beginn der Studie).
- dass die PACE-Autoren sich nicht an die Deklaration von Helsinki gehalten haben.

Um einen umfassenderen Überblick über die Debatte zu erhalten, verweisen wir auf eine Sonderausgabe des *Journal of Health Psychology* zur PACE-Studie (Band 22:9, 2017, <https://journals.sagepub.com/toc/hpqa/22/9>, open access). Wir empfehlen, die wissenschaftliche Kritik an der PACE-Studie gründlich zu prüfen, bevor Ratschläge auf der Grundlage einer Studie erteilt werden, die weithin als „schlechte wissenschaftliche Praxis“ wahrgenommen wird.

Probleme der SMILE Studie

4.3.2.1.4 Lightning Process – S. 48

Die vom IQWiG aufgenommene SMILE-Studie wies ebenfalls schwerwiegende methodische Mängel auf. Wie Tuller (2019) erklärt: „Die Prüfärzte rekrutierten mehr als die Hälfte der Teilnehmer vor der Studienregistrierung, vertauschten primäre und sekundäre Endpunkte, nachdem sie Daten von den früh Rekrutierten gesammelt hatten, und versäumten es dann, diese kritischen Details in der Studie offenzulegen.“ (*“The investigators recruited more than half of the participants before trial registration, swapped primary and secondary outcomes after gathering data from the early recruits, and then failed to disclose these critical details in the paper.”*) [1] Diese Punkte wurden in der vom IQWiG durchgeführten Evidenzbewertung nicht berücksichtigt.

Literatur

[1] Tuller D. 2019. BMJ should retract flawed research paper on chronic fatigue syndrome. Statnews.com. Verfügbar unter: <https://www.statnews.com/2019/12/13/bmj-should-retract-flawed-chronic-fatigue-syndrome-research-paper/comment-page-2/>

Kein Abschnitt über schweres und sehr schweres ME/CFS Schweregrade der Erkrankung – S. 9 und ganzer Bericht

Im IQWiG-Bericht fehlt ein eigener Abschnitt zur Versorgung von Patienten mit schwerem und sehr schwerem ME/CFS, wie er in der NICE-Leitlinie enthalten war. Mit rund 25% sind (sehr) schwer betroffene Patienten keine kleine Gruppe. Sie benötigen eine besondere Betreuung durch die Gesundheitsdienstleister. Insbesondere benötigen Patienten mit sehr schwerem ME/CFS eine reizarme Umgebung und können unter extremen Symptomen leiden, wie z. B. der Unfähigkeit zu sprechen oder zu schlucken. Der Bericht räumt einen Mangel an Daten für schwer betroffene Patienten ein, die normalerweise nicht an klinischen Studien teilnehmen können – was ein eindeutiges Zeichen für die außerordentliche Schwere ihres gesundheitlichen Zustands ist. Da diese Patientengruppe jedoch am meisten unter einem Gesundheitssystem leidet, das ihren Bedürfnissen nicht gerecht wird, ist das Fehlen jeglicher Diskussion im Bericht eine wesentliche Lücke.

Wir empfehlen dem IQWiG, einen entsprechenden Abschnitt zu ergänzen. Darin sollte der Mangel an Therapie- und Pflegemöglichkeiten für eine große Patientengruppe und Probleme der Versorgung innerhalb der bestehenden Strukturen klar herausgearbeitet werden. Informationen über diese Patientengruppe wurden beispielsweise in einer Sonderausgabe "*ME/CFS – the Severely and Very Severely Affected*" der Zeitschrift *Healthcare* veröffentlicht (März 2021, https://www.mdpi.com/journal/healthcare/special_issues/me_cfs_issue, *open access*).