

Kontinuerlig Glukose Monitorering

En rapport

udarbejdet af en arbejdsgruppe under

Dansk Endokrinologisk Selskab

og

Dansk Pædiatrisk Selskab

Indhold

Indledning	
<i>Baggrund</i>	3
<i>Kommissorium</i>	4
Teknologi	6
Udbredelse	7
Effekt og evidens	8
<i>Periodisk CGM</i>	8
<i>Vedvarende CGM</i>	10
Børn og unge med diabetes	10
Voksne med type 1 diabetes	11
Graviditet med diabetes	12
Type 2 diabetes	13
Bivirkninger	14
Økonomi og organisering	14
<i>Økonomi ved CGM</i>	14
<i>Organisering</i>	16
Konklusion og rekommandation	17
Referenceliste	18

Indledning

Kontinuerlig glukosemonitorering (continuous glucose monitoring (CGM)) er en relativt ny teknologisk tilgang til glukosemåling ved diabetes. I Danmark lanceredes det første kommercielt tilgængelige CGM system til klinisk brug i 2002. På dette tidspunkt kunne data ikke ses og bruges af patienterne, idet de først blev tilgængelige efter downloading i diabetesklinikkerne. I 2005 tilkom CGM med "real-time" værdier, som umiddelbart kunne aflæses og bruges af patienterne i dagligdagen. I Danmark er aktuelt (august 2010) markedsført ét CGM system, og yderligere to godkendte systemer forventes introduceret i nærmeste fremtid. Teknologien gennemgår i disse år en rivende udvikling, og CGM udgør i dag et lovende supplement til eksisterende monitoreringsmuligheder. Der hersker dog nogen usikkerhed om teknologiens plads i klinisk praksis. I fremtiden forventes CGM at indgå som en integreret del i feedback baserede systemer til nærfysiologisk insulinbehandling - såkaldte closed-loop systemer.

Konventionelt vurderes glukosekontrol ved diabetes ved hjælp af en blodprøve – HbA1c – ud fra hvilken det gennemsnitlige glukoseniveau i den forudgående tremåneders periode kan estimeres. Denne prøve giver dog ingen information om glukosevariationen i hverdagen. Punktmålinger af kapillærglukosekoncentrationen foretaget af patienterne selv (self-monitored blood glucose (SMBG)) i hverdagen har tidligere været den eneste mulighed for at få indblik i daglige glukoseudsving. Imidlertid kan det være vanskeligt at opnå overblik selv hos patienter som måler ofte (4-7 gange dagligt), og flertallet af patienter måler væsentlig sjældnere. En mindre gruppe patienter med type 1 diabetes og hypoglycaemia unawareness (mistet evne til at erkende hypoglykæmi) benytter SMBG op til 10-15 gange dagligt for at opdage blodsukkerfald, som hos disse patienter ubehandlet kan føre til svær hypoglykæmi, evt. med bevidstløshed (insulinshock). SMBG foretages kun særdeles sparsomt om natten. Hyppig SMBG er forbundet med bedre diabeteskontrol.

I forhold til SMBG giver CGM mulighed for løbende vurdering af glukoseniveauet og kræver kun enkelte daglige kalibreringer med SMBG. Teknologien giver endvidere mulighed for overvågning af det natlige glukoseniveau uden at søvnen afbrydes. Endelig kan der tilknyttes alarmfunktioner, som kan gøre patienten opmærksom på hændelser f.eks. for højt eller lavt glukoseniveau eller optræk til dette.

Som al anden ny teknologi har CGM været gennem en fase omfattet af skepsis og usikkerhed, bl.a. fordi de eksisterende metoder baseres på måling af glukose i subkutis og altså ikke - som traditionelt - i blodet. Endvidere har de første generationer været behæftet med betydelig måleusikkerhed især i det lave område, hvor præcisionen er mest kritisk. Som tidligere anført sker der en hastig udvikling på området og mange af begyndervanskelighederne er nu overvundet.

Teknologien er aktuelt indført i nogle danske diabetesklinikker, men tiden er nu moden til mere organiseret implementering i klinisk praksis. På baggrund af dette har Dansk Endokrinologisk Selskab taget initiativ til at nedsætte en arbejdsgruppe med henblik på at vurdere kontinuerlig glukosemonitorering. Arbejdsgruppen har haft flg. kommissorium:

- a. At beskrive de teknologiske løsninger, der foreligger i øjeblikket.
- b. At beskrive udbredelsen af kontinuerlig glukosemonitorering i Europa og/eller Skandinavien og belyse de økonomiske forhold, der er gældende i forhold til etablering (indkøb af apparatur og utensilier) og fortsættelse af anvendelsen.
- c. På baggrund af den videnskabelige litteratur at vurdere effekten og evt. bivirkninger ved kontinuerlig glukosemonitorering hos patienter med type 1 og type 2 diabetes i forhold til hjemmeblodglukosemåling.
- d. At udarbejde forslag til ensartede indikationer for anvendelsen og organisering samt kvalitetskontrol af kontinuerlig glukosemonitorering.
- e. At gennemføre en mini MTV vedrørende kontinuerlig glukosemonitorering.

I forhold til dette kommissorium har arbejdsgruppen følgende bemærkninger:

1. På grund af den hastige teknologiske udvikling på området samt det store antal igangværende studier er det vigtigt at understrege, at rapporten tegner et øjeblicsbillede. Dette gælder særlig evidensniveauerne, som kan forventes at ændres betydeligt indenfor få år. Rapporten anbefales derfor revideret indenfor tre til fem år.
2. Arbejdsgruppen har ikke fundet, at der på nuværende tidspunkt foreligger data, som kan danne basis for en egentlig MTV, og har derfor begrænset sig til at beskrive de økonomiske forhold omkring brugen.

Udarbejdelsen af rapporten er sket i perioden december 2009 - august 2010. Rapporten er efterfølgende revideret efter høringsvar fra medlemmerne i Dansk Endokrinologisk Selskab samt Endokrinologiudvalget i Dansk Pædiatrisk Selskab.

Arbejdsgruppen har haft flg. sammensætning:

Henrik Ullits Andersen, overlæge dr.med., Steno Diabetes Center
Jens Sandahl Christiansen, professor, overlæge dr.med., Aarhus Universitetshospital
Søren Gregersen, afdelingslæge PhD, Aarhus Universitetshospital
Peter Gustenhoff, overlæge, Aalborg Universitetshospital
Claus Juhl, overlæge, PhD., Sydvestjysk Sygehus Esbjerg
Elisabeth Mathiesen, professor, overlæge dr.med., Rigshospitalet
Kirsten Nørgaard, overlæge dr.med., Hvidovre Hospital
Birthe Olsen, overlæge, Glostrup Hospital
Ulrik Pedersen-Bjergaard, overlæge dr.med., Hillerød Hospital (**formand**)

Interessekonflikter:

Henrik Ullits Andersen: Modtaget støtte til forskning i form af udlån af CGM-monitorer fra Medtronic i perioden 2009-2011.

Jens Sandahl Christiansen: På vegne af European Society of Endocrinology medlem af Endocrine Society's task force til udarbejdelse af CGM guidelines.

Søren Gregersen: Ingen

Peter Gustenhoff: Ingen

Claus Juhl: Deltidsansat i Hyposafe A/S

Elisabeth Mathiesen: Modtaget støtte til forskning i form af udlån af CGM-monitorer fra Medtronic i perioden 2009-2011.

Kirsten Nørgaard: Medlem af Advisory Board for Education (Medtronic), medlem af styrekomitéen for et europæisk studie initieret af Medtronic, modtaget støtte fra Medtronic til forskningsstudie (2007-2009).

Birthe Olsen: investigator i et internationalt studie initieret af Medtronic..

Ulrik Pedersen-Bjergaard: Modtaget støtte til forskning i form af CGM-udstyr leveret af MiniMed (senere Medtronic) i perioden 2000-2002.

Teknologi

Egenmåling af glukose (SMBG) har siden introduktionen i 1970'erne vundet stigende udbredelse i store dele af verden. SMBG er i dag en integreret del af egenomsorgen ved diabetes og tjener følgende hovedformål: 1) akut vurdering af glukoseniveauet med henblik på evt. korrektion; 2) dataindsamling med henblik på vurdering af den grundliggende diabetesbehandling. Indførelsen af SMBG har medvirket til generelt forbedret diabetesregulation og øget den enkelte patients mulighed for at undgå episoder med hypo- og hyperglykæmi. Høj frekvens af SMBG er forbundet med god diabetesregulation. Metoden giver imidlertid blot et øjebliksbillede af blodglukosekoncentrationen, og en stor andel af patienterne måler i praksis så sjældent, at kun et mindretal af de hypo- eller hyperglykæmiske episoder registreres.

Siden slutningen af 1960'erne har man arbejdet på at udvikle pålidelige apparater til kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) ud fra en antagelse om, at de ville kunne bidrage til en bedre gennemsnitlig glukoseregulation og reducere risikoen for hypo- og hyperglykæmi (1,2). De kommercielt tilgængelige CGM systemer bestemmer alle glukose i interstiell væske (interstitial fluid (ISF)) ved hjælp af en sensor i subkutis. ISF glukose kan bestemmes ved en række forskellige metoder (3). Amperometriske enzymelektroder, som f.eks. glukoseoksidase elektroder måler ISF glukosekoncentrationen omkring elektroden og genererer et elektrisk signal, som transmitteres til en modtagerenhed. Mikrodialyse er baseret på udhentning af et dialysat gennem et subkutant mikrodialysekateter, som sikrer ligevægt med ISF glukose. Selve glukosemålingen foregår ekstrakorporalt.

Brugen af ISF glukose som surrogatmål for blodglukose forudsætter ligevægt mellem glukosekoncentrationerne i de to kompartments. Glukose bevæger sig da også frit fra blod til ISF, dog med en forsinkelse på 5-10 minutter (4), som også er beskrevet for andre kompartments som muskler og hjerne (5). Denne forsinkelse har betydning for real-time brug af CGM, idet der ved dynamiske ændringer i blodglukose kan opstå betydelige gradienter i forhold til ISF. Dette var væsentligt i de første generationer af CGM, hvor de observerede forskelle var kilde til skepsis overfor ISF baseret CGM. Måleusikkerheden var af særlig stor klinisk betydning i det hypoglykæmiske område (6). Udviklingen af mere sofistikerede algoritmer har nu i nogen grad reduceret dette problem.

De første CGM systemer tillod kun retrospektiv analyse af data, og glukosemålingerne var derfor blindede for patienten under brugen og først tilgængelige efter downloading i diabetesklinikken. Flere systemer var endvidere behæftede med betydeligt besvær for patienten i klinisk praksis. Anvendeligheden var derfor begrænset. Udviklingen er siden gået i retning af real-time CGM teknologi, som giver patienten løbende adgang til aktuelle data.

Der findes for tiden tre FDA godkendte apparater til real-time CGM fra firmaerne Medtronic (MiniMed Guardian RT/Paradigm REAL-time®), Abbott (Freestyle Navigator ®) og DexCom (Seven Plus ®). Alle tre systemer er baseret på en variant af glukoseoksidase

elektroden og består af en sensor, en sender og en modtager. De aktuelle glukose-målinger vises på et display, som opdateres med få minutters interval og data lagres endvidere til senere analyse. Apparaterne er valideret i flere studier (7). Kun Medtronic system findes aktuelt på det danske marked. De to øvrige systemer forventes markedsført her i landet i nærmeste fremtid. Et simpelt apparat (iPro) fra Medtronic til retrospektiv CGM blev markedsført i Danmark i efteråret 2010.

Systemerne kræver alle kalibrering med en SMBG-værdi, typisk målt hver 12. time. Fabrikantens oplysning om sensorens levetid er for alle systemer 6 til 7 dage. DexComs apparat kan både anvendes til real-time og blindet monitorering.

Nøjagtigheden af de enkelte apparater bedres løbende og er f.eks. udtrykt i mean absolute difference (MAD) på målinger udført på CGM sammenlignet med SMBG (8). For voksne er MAD således for DexComs 7 dages sensor 15.7 %, for Navigator Freestyle 14.4 % og for Medtronic RT 15.2 %. De nævnte CGM systemer indeholder alarmfunktioner, trend-pile og event markører, og tilbyder alle software til downloading og brugervenlig visualisering af glukosedata.

For nærværende anbefales det at alle glukoseværdier, der kræver handling (for lave eller for høje), bekræftes ved SMBG. I praksis anvender de fleste patienter alligevel ofte værdierne til handling.

Medtronic har integreret real-time CGM teknologien i deres nyeste insulinpumper Paradigm 522/722 og Paradigm Veo. Disse pumper kan fungere som modtager for en tilhørende CGM sender og løbende vise glukosedata i pumpens display. I tilfælde af CGM detekteret hypoglykæmi kan afgives en alarm. Paradigm Veo pumpen har yderligere mulighed for automatisk pausering af insulininfusionen i tilfælde af, at en hypoglykæmi-alarm ignoreres af patienten.

Udbredelse

Retrospektiv, blindet CGM har siden introduktionen i Danmark primært været brugt til forskning. Real-time CGM har overvejende været anvendt i klinisk praksis hos udvalgte patienter. Anvendelsen har været stigende på en række danske diabetescentre.

Periodisk CGM (f.eks. af 6 dages varighed) tilbydes af en række diabetescentre som et middel til sammen med patienten at afdække problemer i relation til glukoseregulationen, primært ved type 1 diabetes. Der foreligger ingen data vedr. omfanget af anvendelse af CGM til dette formål.

Vedvarende CGM benyttes ved flere danske diabetesklinikker sammen med insulinpumpe eller penbehandling med henblik på at opnå eller bibeholde god glukosekontrol og/eller forebygge tilfælde med svær hypoglykæmi. Eksakte data vedr. omfanget af denne brug forefindes heller ikke, men det anslås, at der i Danmark aktuelt er omkring 90 patienter som vedvarende bruger CGM i kombination med insulinpumpe. Dette svarer til ca. 6 % af patienter i behandling med insulinpumpe. Disse er hovedsageligt voksne og størstedelen behandles på Hvidovre Hospital (ca. 45) og Steno Diabetes Center (15-20). Øvrige centre formodes hver at have under 5 insulinpumpe behandlede patienter med kontinuerlig CGM. Hertil kommer anslået 20 patienter i flergangs-penterapi som anvender vedvarende CGM.

Det er forventeligt at udbredelsen og brugen af CGM i Danmark vil øges i de kommende år i takt med at erfaringen øges og teknikken forbedres.

Effekt og evidens

Periodisk CGM

Rekommandation:

- Periodisk CGM bør kunne tilbydes patienter med type 1 diabetes med henblik på at identificere problemer i relation til glukoseregulationen og herved søge at bedre den glykæmiske kontrol. Hvorvidt der vælges blindet eller real-time CGM må afhænge af problematik og præference. Periodisk CGM rekommanderes ikke til type 2 diabetes.

Baggrund

CGM kan anvendes periodisk (ad hoc) som et værktøj til indsamling af data vedrørende glukoseudsving. Disse data vil kunne bidrage til et rationelt grundlag for forslag til ændringer i insulinregime og doser samt ændringer i adfærdsmønstre for patienten f.eks. omkring kost og motion.

De fleste behandlere som har benyttet CGM har erfaring for, at der ofte kan identificeres problemer i diabetesregulationen, som ikke har kunnet påvises ved SMBG. Således er CGM SMBG overlegen i udredningen af en række specifikke tilstande som f.eks. natlig hypo- eller hyperglykæmi, postprandial hyperglykæmi og hypoglycaemia unawareness (6).

Denne erfaring underbygges af en del ukontrollerede studier. Hos voksne med type 1 diabetes foreligger et randomiseret studie, der belyser denne brug af CGM sammenlignet med SMBG. I studiet kunne ikke påvises forskel i HbA1c 3 måneder efter intervention baseret på 3 dages (d.v.s. meget kortvarig) blindet CGM ved indgang, hvorimod tiden i hypoglykæmi ved opfølgende CGM efter 3 måneder var signifikant kortere i CGM gruppen end i SMBG gruppen (ca. 50 vs. 80 minutter per episode) (9). I et andet studie blev en bred population af dårligt regulerede børn (ældre end 8 år) og voksne randomiseret til ikke at anvende CGM eller til at anvende ublindt CGM enten vedvarende eller periodisk 3 dage hver anden uge en 3 måneders periode. I gruppen der anvendte periodisk CGM sås en ikke-signifikant reduktion på 0,7 % i HbA1c sammenlignet med kontrolgruppen, mens der var signifikant reduktion i gruppen der anvendte CGM vedvarende – se senere (10).

Hos børn og unge med type 1 diabetes har mindre ikke-randomiserede studier peget på, at periodisk brug af ublindt CGM kan medføre faldende HbA1c sv.t. 0,2-0,4 % og justeringer i diabetesbehandlingen, der på længere sigt medfører en forbedret metabolisk kontrol (11,12,13). Der foreligger ikke randomiserede CGM studier omhandlende små børn. Begrænsede data fra ikke-randomiserede studier peger yderligere på at CGM med fordel kan benyttes i denne aldersgruppe til afdækning af natlig hypoglykæmi og postprandial hyperglykæmi (14,15).

Ved type 2 diabetes foreligger ét studie baseret på real-time CGM (16), hvor man fandt et fald i HbA1c på 1,1 % i gruppen, der anvendte real-time CGM intermitterende og 0,4 % i kontrolgruppen efter 3 måneder, men flere længere og større studier må afventes inden anbefalinger kan gives.

Såvel blindet CGM som real-time CGM kan bruges periodisk. En fordel ved blindet CGM kan være at dataindsamlingen kan foregå med et minimum af samtidig intervention, hvilket kan lette diagnosen af glykæmiske problemer i nogle tilfælde. Omvendt tillader real-time CGM umiddelbar intervention, hvilket mange vil foretrække i klinisk praksis. Samlet set er evidensen aktuelt stærkest for brug af blindet CGM til periodisk intervention, men dette må forventes at ændre sig i nærmeste fremtid. Der foreligger ingen studier, der direkte sammenligner effekten af blindet og real-time baseret periodisk CGM intervention.

Vedvarende real-time CGM

Børn og unge med diabetes

Rekommandation:

- Vedvarende real-time CGM bør kunne tilbydes udvalgte børn og unge med type 1 diabetes i behandling med basal-bolus regime eller insulinpumpe. Det gælder patienter med tendens til svær hypoglykæmi og/eller med utilfredsstillende glykæmisk kontrol d.v.s. med HbA1c over det fastsatte individuelle mål. Det er en forudsætning, at patienten skønnes reelt interesseret i og motiveret for konsekvent og vedvarende anvendelse af CGM.

Baggrund

SMBG er et vigtigt redskab, der kan hjælpe børn med diabetes og deres forældre med at tage relevante beslutninger i forhold til mad, motion, insulin og andre ofte uforudsigelige variable. Gennem de seneste 10-15 år er der sket en signifikant stigning i antallet af daglige SMBG blandt danske børn og unge med type 1 diabetes. Dette er korreleret til et signifikant fald i HbA1c i samme periode, men på trods af dette er den metaboliske kontrol stadig ikke tilfredsstillende (17). Almindelig SMBG afspejler et øjebliksbillede, og det er vist at både høje og lave værdier overses. Dette forekommer specielt hyppigt om natten, hvor børn i relativt lange perioder kan have lavt blodsukker, uden at dette opdages (14,18).

I 2008 kom resultaterne fra Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) CGM Studiet, hvor 322 voksne og børn med type 1 diabetes og intensiv diabetes behandling blev randomiseret til vedvarende real-time CGM eller SMBG i 6 måneder (19). Patienterne blev inddelt i aldersgrupper: 8-14 år, 15-24 år og > 25 år. I modsætning til den voksne gruppe som anvendte CGM 83 % af tiden, var der i de to yngste aldersgrupper efter 6 måneder ikke signifikant forskel i HbA1c mellem interventions- og kontrolgruppe, men begge grupper brugte CGM signifikant mindre end de voksne: i aldersgrupperne 8-14 år og 15-24 år henholdsvis: 50 % og 30 %. Post hoc analyser af data fra studiet har da også vist at børn og unge, der benyttede CGM 6-7 dage om ugen, havde en signifikant reduktion i HbA1c på 0,7 % efter 6 måneder, og at reduktionen var signifikant større end hos børn, der benyttede CGM mindre end 6 dage om ugen (20). I gruppen af børn og unge med god metabolisk kontrol (HbA1c under 7 %) reduceredes den daglige tid i hypoglykæmi signifikant med 37 minutter pr. dag, mens der ikke sås nogen reduktion i kontrolgruppen. Der var i undersøgelsen ikke forskel i forekomsten af svær hypoglykæmi.

Flere mindre randomiserede studier har tidligere ligeledes vist, at HbA1c kan reduceres hos intensivt behandlede børn og unge med type 1 diabetes, hvis CGM benyttes efter forskrifterne (10,21,22).

Det kan være vanskeligt at implementere længerevarende CGM hos børn og unge med type 1 diabetes (19,23). En årsag kan være, at børn har færre muligheder for at ændre sensor placering og ofte har hudproblemer i forbindelse med insertionsstedet (24). Post hoc analyserne viser også, at prædiktorer for succesfuld langvarig brug af CGM er højere alder og hyppig SMBG før starten af studiet (22).

Voksne med type 1 diabetes

Rekommandation:

- Vedvarende real-time CGM bør kunne tilbydes udvalgte voksne type 1 diabetes patienter i behandling med basal-bolus regime eller insulinpumpe. Det gælder patienter med tendens til svær hypoglykæmi og/eller med utilfredsstillende glykæmisk kontrol d.v.s. med HbA1c over det fastsatte individuelle mål. Det er en forudsætning, at patienten skønnes reelt interesseret i og motiveret for konsekvent og vedvarende anvendelse af CGM.

Baggrund

For voksne patienter med type 1 diabetes som ikke har opnået god glukosekontrol (HbA1c > 7.0 %) har flere studier vist en større reduktion i HbA1c med CGM-baseret intervention end ved hyppig SMBG (10,19,25). I JDRF CGM Studiet fandtes en forskel i HbA1c på 0,53 % mellem grupperne efter 6 måneder (19). Forbedringen i HbA1c observeret efter 6 måneder var bibeholdt i en 6-måneders forlængelse af studiet trods reduktion i antal ambulatoriebesøg til et niveau som ved almindelig rutine kontrol (26). Reduktionen i HbA1c baseret på CGM intervention blev opnået uden øgning i forekomsten af hypoglykæmi, som det ellers ses ved intensivering af glykæmisk kontrol baseret på SMBG (10,18). Incidensen af svær hypoglykæmi faldt således fra 20.5 episoder per 100 patient-år i de første 6 måneder til 12.1 episoder per 100 patient-år i det opfølgende halve år. For ganske nylig har man fra JDRF CGM studiet rapporteret resultater af CGM anvendelse i den oprindelige kontrolgruppe (27). I denne gruppe har man implementeret CGM i et rutine ambulant set-up med minimal tid til træning og opfølgning og kun 4 ambulante besøg på 6 måneder. Man observerede at voksengruppen reducerede HbA1c signifikant med 0,4 %, og tiden der blev tilbragt i både hypo- og hyperglykæmi blev reduceret signifikant. Endvidere sås en tendens til færre svære hypoglykæmi tilfælde (15 vs. 28 episoder/100

patient-år, $p=0.08$). Et enkelt studie har vist, at ved opstart af insulinpumpe reduceres HbA1c signifikant mere (1.23 % vs. 0.55 %) ved samtidig opstart med CGM sammenlignet med SMBG (28). En helt nyligt publiceret undersøgelse viste samstemmende hermed en 0,6 % lavere HbA1c efter ét år i en gruppe behandlet med insulinpumpe og vedvarende CGM sammenlignet med multiple dose behandling (29).

Patienter med HbA1c 7.0 % eller lavere har i sagens natur ikke noget stort potentiale med hensyn til forbedring af HbA1c men har ligeledes vist sig at have gavn af CGM. I JDRF studiet viste disse patienter sig således at have et signifikant fald i biokemisk hypoglykæmi trods uændret lav HbA1c (30). Incidensen af svær hypoglykæmi i denne kohorte var 23.6 episoder per 100 patient-år i de første 6 måneder og 0 i de opfølgende 6 måneder efter det randomiserede studie. I gruppen med HbA1c under 7 % ved baseline sås efter 6 måneder at signifikant flere i CGM gruppen formåede at bibeholde den lave HbA1c end i kontrolgruppen (59 % vs. 38 %).

Også hos voksne er effekten af CGM betinget af konsekvent brug. Flere undersøgelser viser at effekten af CGM er associeret med høj compliance, således at patienter udelukkende har effekt på HbA1c, hvis CGM anvendes mere end 4 dage om ugen (22,29).

Gravide med diabetes

Rekommandation:

- Vedvarende real-time CGM bør kunne tilbydes udvalgte kvinder med type 1 diabetes patienter før og under graviditet. Det gælder patienter med tendens til svær hypoglykæmi og/eller med utilfredsstillende glykæmisk kontrol d.v.s. med HbA1c over det fastsatte individuelle mål. Det er en forudsætning for CGM, at patienten skønnes reelt interesseret i og motiveret for konsekvent og vedvarende anvendelse før og under graviditeten.

Baggrund

Diabetiske graviditeter er forbundet med en forhøjet incidens af maternelle, føtale og neonatale komplikationer, som kan minimeres ved intensiv glykæmisk kontrol før og under graviditeten. Optimal glykæmisk kontrol i perioden op til graviditeten er således yderst vigtig for at undgå kongenitte misdannelser. Under graviditeten er stram glukosekontrol vigtig af hensyn til at sikre normal fostertilvækst og undgå maternelle komplikationer. I

første trimester er optimal kontrol en særlig vanskelig udfordring pga. en stærkt forøget risiko for svær hypoglykæmi.

Der foreligger ingen randomiserede studier af real-time CGM hos gravide kvinder med type 1 eller 2 diabetes. Evidensen for at real-time CGM forbedrer en forhøjet HbA1c og reducerer perioder med for høje eller – især - for lave glukoseværdier hos voksne med type 1 diabetes er imidlertid robust og der er ingen umiddelbar grund til at det samme ikke skulle være tilfældet under graviditet.

Der findes dog en del kortvarige studier (31) som finder, at CGM er anvendelig til gravide med diabetes. Et randomiseret studie omfattende 71 gravide kvinder med type 1 eller type 2 diabetes har endvidere påvist, at gruppen der påbegyndte intermitterende CGM i graviditeten opnåede et lavere niveau af HbA1c svarende til 0,6 % i slutningen af graviditeten og færre nyfødte, der var for store ved fødslen (large for gestational age) i forhold til kontrolgruppen (odds ratio 0.36) (32).

CGM kan ikke anbefales til gravide med type 2 diabetes på grund af utilstrækkelig evidens.

Type 2 diabetes

Rekommandation:

Vedvarende real-time CGM anbefales ikke ved type 2 diabetes.

Baggrund

Vedvarende real-time CGM har været anvendt som middel til optimering af HbA1c i et observationelt studie omfattende 109 patienter med type 1 diabetes og 31 med type 2 diabetes (33). Syv patienter var tabletbehandlede, resten fik insulin. HbA1c faldt signifikant hos patienterne med type 2 diabetes sv.t. 0,6 % efter 3 måneder, men flere længere og større studier må afventes inden anbefalinger kan gives for denne type patienter.

Bivirkninger

Kutane bivirkninger i form af infektion i sensor-indstikskanalen er beskrevet og ses også i klinisk praksis (24). Ligeledes kan plaster-reaktioner forekomme (24). Herudover synes egentlige bivirkninger ikke at være rapporteret i litteraturen.

Økonomi og organisering

Rekommandation:

Finansieringen af CGM bør afklares nationalt.

Alle centre, der behandler patienter med type 1 diabetes, bør kunne tilbyde CGM evt. i form af samarbejdsaftale med CGM center. Alle centre, der forestår insulinpumpebehandling bør kunne udføre CGM.

Økonomi

Omkostninger ved anvendelse af CGM

Dette afsnit sigter på at afklare de økonomiske aspekter i anvendelsen af CGM. De foreliggende randomiserede kliniske studier tillader ikke beregning af eventuelle afledte økonomiske konsekvenser som f.eks. en mulig reduktion i forekomsten af sendiabetiske komplikationer eller svær hypoglykæmi, eller en evt. øget anvendelse af insulinpumpebehandling som følge af diagnosticering af fluktuerende glukoseværdier. Beregningerne er foretaget ud fra listepriiser, og der er således ikke medregnet mulighed for rabatordninger. Der foretages separate beregninger for periodisk anvendelse af CGM i forbindelse med afklaring af glukoseprofiler og for vedvarende anvendelse af real-time CGM.

Følgende variable er medregnet

- Indkøb af CGM-apparat
- Indkøb af engangsutensilier

Der er antaget en uændret anvendelse af SMBG. Den tid der anvendes i ambulatoriet til montering, instruktion, aflæsning og afledte aktiviteter er ikke medregnet, men der må naturligvis påregnes et tidsforbrug. Der er ikke medregnet spild, batteriforbrug, renseservietter, anvendelse af inserter (instrument til indføring af sensor). Holdbarheden af Guardian RT er fire år og Minilink et år. Sensoren kan anvendes i 6 dage. Priserne er angivet i kr. (april 2011).

Periodisk CGM i forbindelse med afklaring af glukose-profiler

Forudsætning: Der foretages én måling svarende til en sensors funktionsvarighed, som forudsættes at være 6 døgn. Prisen angives per 6-døgns måling. Apparatet forventes anvendt 20 gange årligt og afskrives retlinjet fra indkøbspris til 0 kr. i løbet af den angivne holdbarhed. Prisen er således beregnet ud fra 80 målinger over 4 år.

Produkt	Pris	Ialt
Guardian RT monitor incl 1 stk minilink	15.135	15.135
Minilink 3 stk	3.995	11.985
Sensor 80 stk	325	26.000
Total		53.120
Total per måling		664

Vedvarende anvendelse af real-time CGM

Forudsætning: CGM anvendes 24 timer i døgnet. Sensoren anvendes i 6 dage. Apparatet afskrives retlinjet over 4 år til 0 kr.

Model 1: Vedvarende anvendelse af Guardian Realtime

Produkt	Pris	Pris for 4 år
Guardian RT monitor incl 1 stk minilink	15.135	15.135
Minilink 3 stk	3.995	11.985
Sensorer 244 stk	325	79.300
Total		106.420
Total per år		26.605

Model 2: Anvendelse af CGM sammen med Medtronic Paradigm-Realtime®/Veo® insulinpumpe. Det er antaget at insulinpumpens holdbarhed er uændret ved anvendelse af CGM delen.

Produkt	Pris	Pris per år
Minilink	3.995	3.995
Sensorer	325	19.770
Total per år		23.765

I alle beregninger gælder, at der kan opnås en besparelse hos patienter der hyppigt måler blodglukose med SMBG. Besparelsen afhænger naturligvis af antal målinger før og under anvendelse af CGM og kan anslås til 8 kr. per måling svarende til 2880 kr. per år per daglig sparet SMBG. En nylig cost-benefit analyse antyder at anvendelse af CGM ved type 1 diabetes kan være omkostningseffektivt. Analysen er dog omfattet af betydelig usikkerhed og resultatet bør tages med forbehold (34).

Tilskud

Sundhedsstyrelsen har meldt ud, at vedvarende real-time CGM må anses for et behandlingsredskab, hvilket betyder, at alle udgifter i forbindelse hermed skal varetages af regionen. Da SMBG betales af kommunerne kan der herved foreligge en teoretisk risiko for interessekonflikt i forbindelse med behandling af tilskudsansøgning. Der foreligger i dag ingen fast praksis på området og nogle patienter har fået bevilget tilskud til vedvarende real-time CGM fra regionen, mens andre har opnået kommunalt tilskud. Der er et stort behov for afklaring af området.

Organisering

Alle patienter med type 1 diabetes bør have mulighed for CGM. Det betyder at alle centre, der behandler patienter med type 1 diabetes, bør kunne tilbyde CGM, evt. i form af en samarbejdsaftale med et CGM-center. CGM er i lighed med insulinpumper et komplekst teknologisk hjælpemiddel i diabetesbehandlingen og teknologierne stiller på mange områder de samme kompetencemæssige krav til behandlerteamet. Det vil derfor være hensigtsmæssigt at centre, der udfører insulinpumpebehandling, også kan udføre CGM.

Konklusion og rekommandation

CGM-teknologien udvikles hastigt og er på nuværende tidspunkt udviklet i en grad, som gør den anvendelig i klinisk praksis. CGM udgør sammen med insulinpumpen grundlaget for udvikling af fremtidens closed-loop insulinbehandlingssystemer. I det følgende er hovedkonklusionerne i denne rapport summeret.

1. **Periodisk CGM** har dokumenteret effekt på hyppigheden af hypoglykæmi ved type 1 diabetes.
2. **Periodisk CGM** bør kunne tilbydes alle patienter med type 1 diabetes med henblik på at identificere problemer i relation til glukoseregulationen og herved søge at bedre den glykæmiske kontrol. Hvorvidt der vælges blindet eller real-time CGM må afhænge af problematik og præference.
3. **Periodisk CGM** rekommanderes ikke til type 2 diabetes.
4. Ved type 1 diabetes er effekten af **vedvarende real-time CGM** en sænkning af HbA1c af størrelsesordenen 0,6 % uden omkostninger i form af hypoglykæmi. Hvis HbA1c i forvejen er < 7 % kan opnås en reduktion af forekomsten af hypoglykæmi.
5. **Vedvarende real-time CGM** bør kunne tilbydes udvalgte børn, unge og voksne, herunder gravide kvinder, med type 1 diabetes i behandling med basal-bolus regime eller insulinpumpe. Det gælder patienter med tendens til svær hypoglykæmi og/eller med utilfredsstillende glykæmisk kontrol d.v.s. med HbA1c over det fastsatte individuelle mål. Det er en forudsætning at patienten skønnes reelt interesseret i og motiveret for konsekvent og vedvarende anvendelse af CGM.
6. **Vedvarende real-time CGM** anbefales ikke til voksne med type 2 diabetes.
7. **Finansieringen** af CGM bør afklares nationalt.
8. Alle centre, der behandler patienter med type 1 diabetes, bør kunne tilbyde CGM evt. i form af samarbejdsaftale med CGM center. Alle centre, der forestår insulinpumpebehandling bør kunne udføre CGM.
9. Patienter der anvender vedvarende real-time CGM bør have præcist definerede individuelle behandlingsmål. Det bør således defineres om CGM anvendes med henblik på optimering af den glykæmiske kontrol, en reduktion af hyppigheden af hypoglykæmi eller en anden konkret defineret effekt. Det bør årligt vurderes om patienterne stadig opfylder kriterierne for anvendelse af CGM. Herunder bør det vurderes om patienterne anvender CGM tilstrækkeligt hyppigt til at opnå den ønskede effekt.

Referenceliste

1. Skyler JS. Continuous glucose monitoring: an overview of its development. *Diabetes Technol Ther* 2009;11 Suppl 1:S5-10.
2. Oliver NS, Toumazou C, Cass AE, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med* 2009;26:197-210.
3. McGarraugh G. The chemistry of commercial continuous glucose monitors. *Diabetes Technol Ther* 2009;11 Suppl 1:S17-23.
4. Cengiz E, Tamborlane WV. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11 Suppl 1: S11-16.
5. Nielsen JK, Djurhuus CB, Gravholt CH, Carus AC, Granild-Jensen J, Orskov H, Christiansen JS. Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursions in cerebral cortex. *Diabetes* 2005;54:1635-1639.
6. Høi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. *Diabet Med* 2005;22:858-862.
7. Sachedina N, Pickup JC. Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 2003;20:1012-1015.
8. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008;31:1160-1164.
9. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, Tobian J, Gross T, Mastrototaro J. Use of glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: A randomized controlled study. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:1521-1526.
10. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730-2732.
11. Jeha SJ, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW. Continuous Glucose Monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2881-2886.
12. Ludvigson J, Hanas R. Continuous Glucose Monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003;111:933-938.
13. Chase HP, Roberts MD, Wightman C, Klingensmith G, Garg SK, Van Wyhe M, Desai S, Harper W, Lopatin M, Bartkowiak M, Tamada J, Eastman RC. Use of the Gluco Watch Biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2003;111:790-794.

14. Gandrud LM, Xing D, Kollman C, Block JM, Kunselman B, Wilson DM, Buckingham BA. The Medtronic MiniMed Gold Continuous Glucose Monitoring System: An effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:307-316.
15. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24:2030-2034.
16. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, Hong EG, Shin DH, Kim YH, Kim SG, Choi KM, Park IB, Yu JM, Baik SH. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:73-79.
17. Svensson J, Johannesen J, Mortensen HB, Nordly S; The Danish Childhood Diabetes Registry. Improved metabolic outcome in a Danish diabetic paediatric population aged 0–18 yr: results from a nationwide continuous registration. *Pediatr Diabetes* 2009;10:461-467.
18. Boland, Elizabeth, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1858-1862.
19. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-1476.
20. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947–1953.
21. Lagarde WH et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatric Diabetes* 2006;7:159–164.
22. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: Results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377-383.
23. Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, Wysocki T, Weinzimer S, Kollman C, Ruedy K, Xing D. A randomized multicenter trial comparing the Gluco Watch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1101-1106.
24. Conwell LS, Pope E, Artiles AM, Mohanta A, Daneman A, Daneman D. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *J Pediatrics* 2008;152:622-628.

25. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250-1257.
26. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2047-2049.
27. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment. *Diabetes Care* 2010;33:17-22.
28. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. Incremental value of CGM when starting pump therapy in poorly controlled patients with type 1 diabetes; the Realtrend study. *Diabetes Care* 2009;32:2245-2250.
29. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311-320.
30. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-1383.
31. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Forty-eight-hour first-trimester glucose profiles in women with type 1 diabetes mellitus: a report of three cases of congenital malformation. *Prenatal Diagnosis* 2006;26:123-127.
32. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337:a1680
33. Bailey TS, Zisser HC, Garg SK. Reduction in hemoglobin A1c with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:203-210.
34. Huang ES, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J, Meltzer D, Kollman C, Laffel L, Tamborlane W, Weinzimer S, Wysocki T; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1269-1274.