



# Konstgjorda bukspottkörtelsystem och glukoskontroll hos patienter med typ 1-diabetes

SBU KOMMENTERAR | SAMMANFATTNING OCH KOMMENTAR AV ANDRA AKTÖRERS KUNSKAPSÖVERSIKTER

MARS 2018 | WWW.SBU.SE/2018\_03

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som innebär att bukspottkörteln helt eller nästan helt slutat producera insulin ([Faktaruta 1](#)). Sjukdomen kräver livslång behandling med insulin som kan tillföras med hjälp av injektioner eller insulinpump ([Faktaruta 2](#)). För att man ska kunna justera dosen av insulin krävs regelbundna glukosmätningar.

Konstgjorda bukspottkörtelsystem har utvecklats under senare år, där en insulinpump och kontinuerlig glukosmätare har sammankopplats i en så kallad closed loop så att insulintillförseln automatiskt regleras som svar på uppmätta glukosvärden ([Faktaruta 3](#)). Två typer av system har utvecklats: enkelhormonsystem som enbart tillför insulin och tvåhormonsystem som tillför både insulin och glukagon.

Det första konstgjorda enkelhormonsystemet godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i september 2016. Företaget som står bakom produkten har för avsikt att också lansera den i Sverige. Tvåhormonsystem finns i nuläget inte på marknaden i något land.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk översikt och metaanalys över effekten av konstgjorda bukspottkörtelsystem på glukoskontrollen hos patienter med typ 1-diabetes.

## SBU:s sammanfattning

Den systematiska översikten av Weisman och medförfattare visar att konstgjorda bukspottkörtelsystem ökar tiden som blodglukosnivån ligger i målintervall

### Kommenterad rapport

Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. [Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials](#). Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5: 501-12.

Publicerad: 2017-05-19 • Senaste sökning: 2017-01-01

hos individer med typ 1-diabetes jämfört med vanlig insulinpumpbehandling. En större effekt sågs för tvåhormonsystem jämfört med enkelhormonsystem. Det fanns dock skillnader i referensbehandlingen mellan dessa jämförelser.

Översikten visade också att tiden i hypoglykemi minskar när man använder konstgjorda bukspottkörtelsystem jämfört med vanlig insulinpump. När det gäller insulinbehov fanns ingen signifikant skillnad mellan konstgjorda bukspottkörtelsystem och vanlig insulinpumpbehandling.

Kostnaden för konstgjorda bukspottkörtelsystem väntas vara högre än kostnaden för system som kombinerar kontinuerlig glukosmätning med insulinpump men inte automatiserar insulintillförseln, som utvärderats i en tidigare SBU-rapport [1]. För att bedöma om ett konstgjort bukspottkörtelsystem är kostnadseffektivt behövs en hälsoekonomisk utvärdering som jämför kostnader och effekter för systemet med kostnader och effekter för relevanta behandlingsalternativ.

Rådet för nya terapier (NT-rådet) rekommenderade i februari 2018 landstingen att avvakta med att introducera konstgjorda bukspottkörtelsystem tills tillräckligt kunskapsunderlag, inklusive en hälsoekonomisk utvärdering, är tillgängligt. Först då kan NT-rådet göra en bedömning och fastställa en rekommendation [2].

## SBU:s kommentarer

- ▶ Den systematiska översikten presenterade inga analyser av patientrelevanta utfallsmått som livskvalitet eller diabeteskomplikationer. Det är också oklart vilken betydelse det primära utfallsmåttet (skillnad i tid med blodglukos i målintervall) har för patienter med typ 1-diabetes.
- ▶ Det är oklart om konstgjorda bukspottkörtelsystem medför att förekomsten av symptomgivande hypoglykemier minskar, eftersom hypoglykemi enbart definierades som blodglukos

<3,9 mmol/L. Svåra hypoglykemier studerades i 22 studier i den systematiska översikten. Sex fall av dessa rapporterades vid användning av ett konstgjort bukspottkörtelsystem och fem fall vid användning av vanlig insulinpump.

- ▶ I avsaknad av möjlighet att genomföra studier som är tillräckligt långa för att följa upp förekomst av komplikationer kan modellbaserade studier som bygger på riskekvationer vara värdefulla för att utvärdera om konstgjorda bukspottkörtelsystem kan förväntas påverka risken för diabeteskomplikationer, och därmed om systemen är kostnadseffektiva. Befintliga risk-ekvationer för diabeteskomplikationer bygger på HbA<sub>1c</sub>. Det är därför en fördel om framtida studier av konstgjorda bukspottkörtelsystem utvärderar effekten på HbA<sub>1c</sub> som mått på glykemisk kontroll.
- ▶ Två av studierna i den systematiska översikten utvärderade effekten av konstgjorda bukspottkörtelsystem på HbA<sub>1c</sub>, men endast en av studierna var tillräckligt lång för att en eventuell skillnad mellan grupperna skulle kunna detekteras (tre månader). I den studien var HbA<sub>1c</sub> i genomsnitt 0,3 procentenheter lägre vid användning av ett konstgjort bukspottkörtelsystem jämfört med vanlig insulinpump med sensor (95 % KI -0,5 till -0,1).
- ▶ Deltagarna i de studier som ingick i den systematiska översikten var vana användare av insulinpump. Studierna presenterade inga data på effekter av konstgjorda bukspottkörtelsystem för andra patientgrupper med potentiell relevans, som patienter som behandlas med insulininjektioner eller patienter för vilka behandling med vanlig insulinpump i kombination med kontinuerlig glukosmätning inte räcker för att uppnå en stabil glukoskontroll.
- ▶ Studierna som ingick i den systematiska översikten var med ett undantag crossover-studier, i vilka deltagarna behandlades med konstgjorda bukspottkörtelsystem respektive vanlig insulinpump under två olika tidsperioder. Analyser av crossover-studier ska baseras på parvisa utfall för att korrelationen mellan grupperna ska beaktas på ett statistiskt korrekt sätt. Flera studier som ingick i översikten saknade dock uppgifter om parvisa utfall och metaanalysen baserades därför på gruppvisa medelvärden. Författarna genomförde en separat analys av de 14 studier som rapporterade parvisa utfall

för att undersöka hur stor inverkan den statistiska analysmetoden hade på resultatet. Denna analys visade att den uppskattade effekten av konstgjorda bukspottkörtelsystem på tiden som blodglukosnivån ligger i målintervall var något större när gruppvisa medelvärden tillämpades jämfört med när parvisa utfall tillämpades (13,81 procentenheter (95 % KI 10,61 till 17,01) jämfört med 12,54 procentenheter (95 % KI 10,13 till 14,94)).

- ▶ Den systematiska översikten saknar uppgifter om eventuella tekniska problem som kan förekomma med konstgjord bukspottkörtel.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna i originalrapporten

Rapporten består av en systematisk översikt där författarna systematiskt har sökt efter randomiserade kontrollerade studier som jämfört konstgjorda bukspottkörtelsystem med vanlig insulinpumpbehandling hos vuxna och barn med typ 1-diabetes. Vanlig insulinpumpbehandling kunde bestå av endast kontinuerlig subkutan insulininfusion (CSII), av CSII kombinerat med kontinuerlig glukosmätning där patienterna blindades för uppmätta glukosvärden eller av sensor-augmented pump (SAP). För att en studie skulle inkluderas krävdes att den hade genomförts i en öppenvårdskontext.

Det primära utfallsmåttet var skillnad i procent i tiden som blodglukosnivåerna låg i målintervall jämfört med vanlig insulinpumpbehandling. Målintervall för blodglukos var 3,9 till 10 mmol/L i de flesta studierna. För de studier som inte hade detta intervall tillämpades istället ett målintervall på 3,9 till 8 mmol/L. Sekundära utfallsmått var skillnad i procent i tiden med hypoglykemi (definerat som blodglukos <3,9 mmol/L) och skillnad i insulinbehov.

Totalt inkluderades 24 randomiserade kontrollerade studier med 585 deltagare. Det fanns stor variation i kliniska och tekniska faktorer mellan studierna. Studiedata vägdes samman i en metaanalys. Följande punkter sammanfattar de viktigaste detaljerna om de inkluderade studierna:

- 7 studier omfattade enbart vuxna (n=219), 8 omfattade enbart barn (n=265) och 9 studier omfattade både vuxna och barn (n=101).
- 23 av studierna hade en crossover-design; endast en studie hade en parallellgruppsdesign.

- 18 studier utvärderade effekten av enkelhormonsystem. 4 studier utvärderade effekten av tvåhormonsystem. 2 studier utvärderade effekten av både enkelhormonsystem och tvåhormonsystem.
- Observationstiden i studierna varierade mellan 40 timmar och 12 veckor.
- Patienterna var inte blindade för sin behandling i någon studie.

## Resultat

Tiden som blodglukosnivån låg i målintervallet var 12,59 procentenheter (95 % KI 9,02 till 16,16;  $p < 0,0001$ ) högre med konstgjorda bukspottkörtelssystem jämfört med vanlig insulinpumpbehandling, vilket motsvarade 172 fler minuter per dygn. Andelen tid med blodglukos i målintervallet var 58,21 procent för vanlig insulinpumpbehandling (viktat genomsnitt). En högre andel tid i målintervallet sågs för tvåhormonsystem jämfört med enkelhormonsystem (19,52 procentenheter (95 % KI 15,12 till 23,91) högre respektive 11,06 procentenheter (95 % KI 6,94 till 15,18) högre jämfört med vanlig insulinpumpbehandling). Tvåhormonsystem jämfördes i de flesta fall mot CSII med blindad kontinuerlig glukosmätning medan enkelhormonsystem i de flesta fall jämfördes med SAP.

Tiden i hypoglykemi var 2,45 procentenheter (95 % KI 1,11 till 3,79;  $p < 0,0001$ ) lägre vid användning av konstgjorda bukspottkörtelssystem jämfört med vanlig insulinpumpbehandling, vilket motsvarade 35 minuter färre per dygn. Andelen tid i hypoglykemi var 4,88 procent för vanlig insulinpumpbehandling (viktat genomsnitt).

Skillnaden i insulinbehov vid användning av konstgjorda bukspottkörtelssystem respektive vanlig insulinpumpbehandling var inte signifikant (skillnad 0,07 enheter per timme; 95 % KI  $-0,01$  till  $-0,15$ ;  $p = 0,08$ ).

## Originalrapportens slutsatser

- Författarna till originalrapporten anser att konstgjorda bukspottkörtelssystem enhetligt förbättrade glukoskontrollen hos patienter i öppenvård trots skillnader i kliniska och tekniska faktorer.
- Författarna anser att teknologin går att använda i flera kliniska situationer och har potential att förbättra vården av patienter med typ 1-diabetes.

## Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

- Författarna efterlyser studier med längre observationstid för att bättre kunna studera effekten på hypoglykemi.
- Författarna efterlyser direkta jämförelser mellan konstgjorda bukspottkörtelssystem som enbart tillför insulin och sådana som tillför en kombination av insulin och glukagon.

## SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas AMSTAR [3]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Originalrapporten var förregistrerad hos PROSPERO, nr 2015: CRD42015026854.

Alla inkluderade studier rapporterade någon form av intressekonflikt över det system som undersöktes.

### Faktaruta 1 Typ 1-diabetes.

Runt 50 000 individer lever med typ 1-diabetes i Sverige. Sjukdomen innebär att bukspottkörtelns betaceller helt eller nästan helt har slutat att producera insulin.

Insjuknandet sker ofta tidigt i livet och kännetecknas av symtom som törst, stora urinmängder och viktne-  
dgång samt i svåra fall livshotande rubbningar av syrabasbalansen i kroppen. Typ 1-diabetes kan på sikt ge svåra följsjukdomar, bland annat skador på njurar, ögon, nerver och hjärt- och kärlsystem. För att minska risken för sådana följsjukdomar är det viktigt att noggrant kontrollera patientens blodglukosnivå.

Typ 1-diabetes kräver därmed en stor insats av patienten. Utöver livslång behandling med insulin behöver patienten göra upprepade egna glukosmätningar för att styra insulinbehandlingen och uppnå så normala blodglukosnivåer som möjligt. För hög dos av insulin kan leda till hypoglykemi (för låga nivåer av blodglukos), vilket kan påverka patienten negativt och ge allvarliga följder. För låg dos av insulin under en längre period kan tvärtom leda till hyperglykemi (för höga nivåer av blodglukos), vilket ökar risken för följsjukdomar.

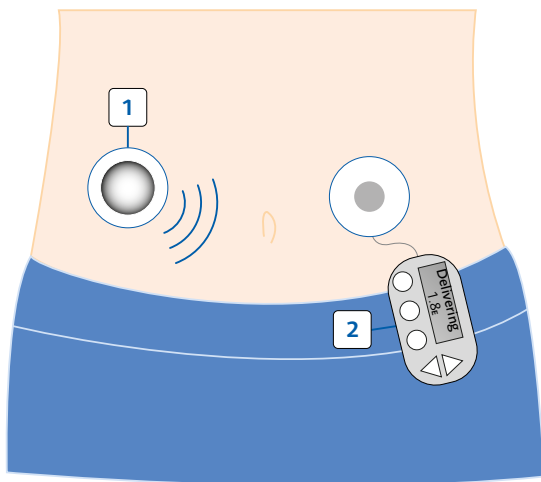
## Faktabruta 2 Behandling av typ 1-diabetes.

Standardbehandlingen av typ 1-diabetes består av insulin som tillförs med injektioner flera gånger om dagen. Insulin kan också tillföras kontinuerligt med hjälp av en insulinpump. Vid behandling med injektioner används en kombination av kortverkande och långverkande insulin. Vid behandling med insulinpump används inte något långverkande insulin utan pumpen ger en långsam infusion av kortverkande insulin under hela dygnet. Högre doser, så kallade bolusdoser, ges vid måltider eller om blodglukosnivån är hög genom en knapptryckning på pumpen.

Patienten kan själv mäta sin blodglukosnivå med hjälp av teststickor. Glukosnivån kan också mätas kontinuerligt med hjälp av en subkutan sensor, så kallad CGM (continuous glucose monitoring) eller FGM (flash glucose monitoring). CGM kan kombineras med vissa insulinpumpar och kallas då sensor-augmented pump (SAP).

Nationella programrådet för diabetes har tagit fram ett nationellt vårdprogram med riktlinjer för användning av insulinpump, CGM OCH FGM hos vuxna med typ 1-diabetes [4].

## Faktabruta 3 Konstgjorda bukspottkörtelsystem (closed loop-system).



1. Glukossensor. Sensorn (continuous glucose monitoring, CGM) placeras under huden för att kontinuerligt mäta glukoskoncentrationen i interstitialvätskan. Informationen skickas till en insulinpump med closed loop technology.

2. Insulinpump med mottagare av glukosdata. Tar kontinuerligt emot glukosdata och beräknar enligt en algoritm ut hur mycket insulin insulinpumpen ska administrera. Pumpen administrerar beräknad dos insulin via en kanyl under huden.

## Lästips

- Kontinuerlig subkutan glukosmätning vid diabetes. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU Alert-rapport nr 2013-04. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se/201304>
- Hälsoekonomisk utvärdering av FreeStyle Libre. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2017. [www.tlv.se/medicinteknik/medicinteknikuppdraget/avslutade-utvarderingar/arkiv/2017-11-17-halsoekonomisk-utvardering-av-freestyle-libre.html](http://www.tlv.se/medicinteknik/medicinteknikuppdraget/avslutade-utvarderingar/arkiv/2017-11-17-halsoekonomisk-utvardering-av-freestyle-libre.html)

## Referenser

1. SBU. Insulinpumpar vid diabetes. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU Alert-rapport nr 2013-03. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se/201303>
2. NT-rådets yttrande till landstingen gällande insulinpumpar av typen hybridpumpar vid diabetes, 2018-02-09. [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Hybridpumpar-180209.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Hybridpumpar-180209.pdf)
3. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.
4. Sveriges Kommuner och Landsting (2017). Vuxna med typ 1-diabetes. Nationellt vårdprogram för behandling med insulinpump, CGM OCH FGM. <https://webbutik.skl.se/bilder/artiklar/pdf/7585-577-6.pdf?issuusl=ignore>

## Projektgrupp

### Sakkunnig

Anna Lindholm Olinder, med. dr.,  
Karolinska Institutet, Stockholm

### SBU

Anna Andreasson, projektledare  
Anna Ringborg, hälsoekonom  
Jenny Stenman, projektadministratör

### Granskare

Björn Eliasson, adjungerad professor,  
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Kristina Söderlund, Storstockholms Diabetesförening,  
SSDF

Anna-Carin Wallin, Storstockholms  
Diabetesförening, SSDF

## Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

### SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU kommenterar och sammanfattar andra aktörers kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

### SBU Kommenterar nr 2018\_03

SBU:s rapporter finns i pdf på [www.sbu.se](http://www.sbu.se). Kontakta 08-779 96 85 eller [sbu@strd.se](mailto:sbu@strd.se) för beställning.

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, GD SBU  
Programsamordnare: Mikael Nilsson, SBU  
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för  
medicinsk och social utvärdering  
Telefon: 08-412 32 00  
E-post: [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se)  
Webbplats: [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

### Innehållsdeklaration

- Utvärdering av ny/etablerad metod
- Systematisk litteratursökning
- Relevansgranskning
- ✓ Kvalitetsgranskning
- Sammanvägning av resultat
- Evidensgradering gjord av SBU
- Evidensgradering gjord externt
- ✓ Baseras på en systematisk litteraturöversikt

- Konsensusprocess
- ✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga
- ✓ Patienter/brukare medverkat
- Etiska aspekter
- ✓ Ekonomiska aspekter
- Sociala aspekter
- ✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
- Godkänd av SBU:s nämnd