

Insulinpumpar vid diabetes

SBU ALERT-RAPPORT NR 2013-03 • 2013-10-22 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

God kontroll av blodglukosnivån är viktig för att undvika följd-sjukdomar av diabetes. Vid typ 1-diabetes och en del fall av typ 2-diabetes krävs så kallad intensiv insulinbehandling med flera injektioner per dag. Den vanligaste komplikationen vid denna behandling är lågt blodglukos (hypoglykemi) vilket kan få allvarliga följder. Ett alternativ till intensiv insulinbehandling med injektioner är kontinuerlig insulintillförsel med pump, så kallad kontinuerlig subkutan insulininfusion (CSII).

Slutsatser

- ▶ Insulinpump vid diabetes används ofta i dag, i synnerhet bland barn och ungdomar. Det råder dock stor brist på kunskap om effekten av behandling med insulinpump på sjuklighet och dödlighet. Brist på sådan kunskap gäller även insulinpump i kombination med kontinuerlig glukosmätning, så kallad sensor-augmenterad pump (SAP). Det behövs fler välgjorda och långsiktiga studier av alla patientgrupper med diabetes.
- ▶ Personer med diabetes är betydligt mer nöjda med SAP än med intensiv injektionsbehandling och självtest med teststickor. Att vara nöjd med sin behandling kan antas vara betydelsefullt för att få en bättre kontroll av blodglukos. Kunskapsläget är däremot mer oklart vad gäller behandlingstillfredsställelse med enbart insulinpump.
- ▶ Kunskapen är begränsad eller otillräcklig för att dra slutsatser om effekten av insulinpumpar eller SAP på livskvalitet, ketoacidosis eller svår hypoglykemi.
- ▶ Vårdens kostnad för behandling med insulinpump är 11 000 kronor högre per patient och år än för injektionsbehandling. För vuxna används insulinpump framför allt när injektionssterapi inte uppfyller behandlingsmålen och sällan som ett förstahandsval. Den högre kostnaden måste ställas mot kort- och långsiktiga vinster av en välfungerande diabetesbehandling. Individuell bedömning är därför motiverat i väntan på nya studier.
- ▶ För barn i förskoleåldern är insulinpump oftare ett förstahandsval när sjukdomen bryter ut. Detta kan vara

särskilt viktigt när det är svårt att injicera tillräckligt små doser samt vid rädsla för nålar.

- ▶ Det viktigaste måttet på långsiktig glukoskontroll är HbA_{1c}, som också är starkt kopplat till komplikationer av diabetes. Insulinpump har visats medföra en viss förbättring av HbA_{1c} på kort sikt. Studier av SAP tyder på ytterligare förbättring av HbA_{1c}. Om framtida studier med längre uppföljningstid visar bibehållen förbättring, kan behandling med insulinpump innebära minskad risk för diabeteskomplikationer.

Surrogatmått (som t ex HbA_{1c}, C-peptid och glukosvariabilitet) är inte evidensgraderade men återges under respektive resultatbeskrivning. HbA_{1c} redovisas dessutom i Bilaga 3.

Praxisundersökning

Det finns ingen heltäckande statistik över användningen av enbart insulinpumpar eller i kombination med kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor-augmented pump therapy) i Sverige. För att närmare kartlägga praxis kring användandet av metoderna i specialistvården genomfördes en stor praxisundersökning som omfattade samtliga diabeteskliniker i Sverige.

Ekonomiska aspekter

Behandling med insulinpump kostar 11 000 kronor mer per patient och år än intensiv injektionsbehandling. Då cirka 10 000 patienter behandlas med insulinpump idag innebär det alltså totalt en merkostnad på cirka 110 miljoner kronor per år. Om insulinpumpsbehandlingen dessutom kombineras med kontinuerlig glukosmätning (SAP) ökar den årliga merkostnaden med ytterligare cirka 28 000 kronor per patient. För att beräkna om insulinpumpsbehandling och SAP är kostnadseffektiva metoder jämfört med injektionsbehandling och teststickor behöver de ökade behandlingkostnaderna sättas i relation till långsiktiga effekter på patienternas hälsa.

Etiska och sociala aspekter

Diabetes är en sjukdom som kräver en stor insats av patienten dygnet runt på ett helt annat sätt än de flesta sjukdomar. Det finns därför andra värden än enbart den medicinska effekten som måste tas hänsyn till. Sättet att administrera insulinet har stor betydelse för de enskilda patienterna och deras familjer.

Patientnytta

Tabell 1.1 Sammanfattande tabell.

Effektmått	Antal studier/deltagare	Resultat	Vetenskapligt underlag	
Insulinpumpar vid diabetes jämfört med intensiv injektionsbehandling				
Vuxna med typ 1-diabetes (resultat baserade på en systematisk översikt)				
Svår hypoglykemi (korttidseffekt)	8/762	Ingen skillnad	⊕⊕○○	
Vuxna med typ 2-diabetes (resultat baserade på en systematisk översikt)				
Svår hypoglykemi (kort- och långtidseffekt)	3/279	Ingen skillnad	⊕⊕○○	
Sensor augmented pump therapy (SAP) vid diabetes jämfört med intensiv injektionsbehandling och egna mätningar av blodglukos med teststickor				
Barn och ungdomar i skolålder med typ 1-diabetes				
Behandlingstillfredsställelse (långtidseffekt)	Barnens skattning	1/130	Högre för SAP	⊕⊕⊕○
	Föräldrarnas skattning	1/118	Högre för SAP	⊕⊕⊕○
Vuxna med typ 1-diabetes				
Behandlingstillfredsställelse	Korttidseffekt	1/83	Högre för SAP	⊕⊕○○
	Långtidseffekt	1/334	Högre för SAP	⊕⊕⊕○
Svår hypoglykemi	Långtidseffekt	1/329	Ingen skillnad	⊕⊕○○
Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○				
Vid typ 1-diabetes är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för insulinpump och SAP hos förskolebarn; insulinpump hos barn och ungdomar i skolålder samt SAP utom för behandlingstillfredsställelse; insulinpump hos vuxna utom för svår hypoglykemi samt SAP utom för svår hypoglykemi och behandlingstillfredsställelse. Vid typ 2-diabetes är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för SAP hos vuxna och för insulinpump utom för svår hypoglykemi. Detsamma gäller för insulinpump och SAP vid diabetes hos barn under ett år och hos gravida kvinnor med diabetes.				

LÄS HELA RAPPORTEN PÅ WWW.SBU.SE/201303 OCH OM SBU:S METOD PÅ WWW.SBU.SE/METODBOK.
KONTAKTPERSONER: SOPHIE WERKÖ OCH STELLA JACOBSON (REGISTRATOR@SBU.SE)

Projektgrupp

- **Unn-Britt Johansson**, professor, sjuksköterska, Sophiahemmet Högskola, Stockholm
- **Ragnar Hanås**, docent, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet, spec läkare i pediatrik, NU-sjukvården, Uddevalla sjukhus
- **Per-Olof Olsson**, med dr, spec läkare i endokrinologi och diabetes, Centralsjukhuset i Karlstad
- **Anna Lindholm Olander**, med dr, Karolinska Institutet, spec sjuksköterska, barn och diabetes, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm
- **Martina Persson**, med dr, Karolinska Institutet, spec läkare i pediatrik, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm
- **Sophie Werkö**, ek dr, projektledare, SBU
- **Stella Jacobson**, med dr, biträdande projektledare, SBU
- **Emelie Heintz**, hälsoekonom, SBU
- **Derya Akcan**, informationspecialist, SBU
- **Anna Attergren Granath**, projektadministratör, SBU
- **Thomas Davidson**, hälsoekonom, biläsare, SBU

Granskare

- **Christian Berne**, professor, Uppsala universitet
- **Helena Larsson**, docent, överläkare, Lunds universitet

Insulinpumpar vid diabetes

Innehåll

Förkortningar och ordförklaringar	3	Inkluderade studier av medelhög och/eller hög kvalitet	34
Problembeskrivning	3	Inkluderade studier av låg kvalitet	35
Frågor och avgränsningar	4	Outcome results of included studies on insulin pump therapy	36
Sjukvårdens struktur och organisation.....	7	Outcome results of included studies on SAP	48
Patientgrupp	7	Grade table for insulin pump therapy	60
Beskrivning av den utvärderade metoden.....	8	Grade table for SAP therapy	64
Relation till andra metoder	13	Referenser	65
Målgrupp	13		
Resultat	13		
Ekonomiska aspekter	19	Bilaga 1 Included studies on insulin pump therapy (CSII) and sensor-augmented pump therapy (SAP).	69
Etiska och sociala aspekter.....	22	Bilaga 2 Inhämtade uppgifter till SBU:s beräkningar av kostnader för insulinpumpsbehandling (CSII) och sensor-augmented pump therapy (SAP)	84
Användning av metoden i Sverige – praxisundersökning	24	Bilaga 3 Results for HbA1c	86
Identifierade kunskapsluckor	26	Bilaga 4.1–4.3 Praxisundersökning	87
Pågående studier.....	27	Bilaga 5.1–5.6 Resultat av praxisundersökning	92
Metod för den systematiska litteraturgenomgången ...	28	Bilaga 6 Sökstrategi, se www.sbu.se/201303	
Diskussion	30	Bilaga 7 Granskningsmallar, se www.sbu.se/201303	
Följande producenter har givits möjlighet att kommentera SBU:s ekonomiska beräkning	34	Bilaga 8 Exkluderade studier, se www.sbu.se/201303	
Bindningar och jäv	34		

Förkortningar och ordförklaringar

Analoginsulin – Insulin som är kemiskt modifierat för att uppnå andra farmakologiska egenskaper än humaninsulin

Basaldos – Motsvarar den "bakgrundsnivå" av insulin som finns i blodet mellan måltiderna. Basaldosen kan ges i form av en kontinuerlig tillförsel av direktverkande insulin eller som långtidsverkande insulin med injektioner

Blodglukos – Halt av glukos i blodet (blodsocker)

Bolusdos – Dos av korttidsverkande/direktverkande insulin i insulinpump som tas inför måltid eller då blodglukosnivån är hög

CGM – Kontinuerlig subkutan glukosmätning (continuous subcutaneous glucose monitoring)

CSII – Kontinuerlig subkutan insulininfusion (continuous subcutaneous insulin infusion). I denna rapport omnämnd som insulinpump eller insulinpumpsbehandling

HbA1c – Mått på glukos bundet till hemoglobin, Faktaruta 1.5

Humaninsulin – Insulin som är identiskt med insulinet som bildas i kroppen

Hyperglykemi – För hög halt av glukos i blodet, "högt blodsocker"

Hypoglykemi – För låg halt av glukos i blodet, "lågt blodsocker", Faktaruta 1.3

Insulinresistens – Nedsatt känslighet för insulin

Ketoacidosis – Syrabildning på grund av svår insulinbrist, vilken leder till ett sjunkande pH-värde i blodet, ett allvarligt tillstånd som kan vara livshotande. Beror på

okontrollerad bildning av ketoner, en nedbrytningsprodukt av fettsyror

LGS – En SAP som kan stänga av tillförseln av basalinsulin vid låga glukosvärden (low glucose suspend)

Makrovaskulär – I stora blodkärl

MDI – Intensiv injektionsbehandling med insulin (multiple daily injections)

Mikrovaskulär – I små blodkärl

SAP – Kombinationsbehandling med insulinpump och kontinuerlig subkutan glukosmätning (sensor-augmented pump therapy)

SMBG – Blodglukosmätning med teststickor (self monitoring of blood glucose)

Subkutan – I underhuden. Insulin injiceras vanligen i underhudsfettet

Problembeskrivning

Diabetes karaktäriseras av absolut eller relativ brist på insulin vilket leder till förhöjda nivåer av glukos (socker) i blodet. Förekomsten av diabetes i Sverige är cirka fyra procent. De vanligaste formerna av diabetes betecknas typ 1-diabetes och typ 2-diabetes. Vid typ 1-diabetes har bukspottskörtelns insulinproduktion helt, eller nästan helt, upphört till följd av en autoimmun process. Sjukdomen leder till insulinbrist och kräver livslång insulinbehandling redan från diabetesdebuten. Typ 1-diabetes utgör 5–10 procent av all diabetes, och mer än 95 procent av all barn- och ungdomsdiabetes i Sverige. Orsaken till

sjukdomen är inte känd, men såväl ärftlighet som miljöfaktorer (inklusive virusinfektioner) bedöms ha betydelse.

Typ 2-diabetes orsakas av en kombination av nedsatt känslighet för insulin i muskel- lever- och fettceller (insulinresistens) och insulinbrist. Typ 2-diabetes behandlas med livsstilsförändringar och olika läkemedel, bland annat insulin. Ärftlighet i kombination med övervikt och bristande fysisk aktivitet är viktiga faktorer för sjukdomens uppkomst. Typ 2-diabetes utgör mellan 80 och 90 procent av all diabetes. Både typ 1- och typ 2-diabetes kan på sikt ge svåra följsjukdomar, bland annat skador på njurar, ögon, nerver och hjärt-kärlsystem. Det finns även former av diabetes med stark ärftlighet (MODY, så kallad monogen diabetes) och diabetes som är sekundär till andra sjukdomar som kan påverka bukspottskörteln, t ex cystisk fibros.

God kontroll av blodglukosnivån är viktig för att undvika följsjukdomar. Nivån påverkas av flera faktorer såsom insulinidos, kostintag och fysisk aktivitet. Patienten kan själv kontrollera nivån på blodglukos med hjälp av teststickor (self monitoring of blood glucose, SMBG). Insulinbehandling innebär tillförsel av ett eller flera olika preparat med olika verkningslängd: direkt-, snabb-, medellång- eller långverkande insulin. Enklare insulinregimer med 1–2 injektioner per dag används främst vid typ 2-diabetes.

Vid uttalad insulinbrist, som vid typ 1-diabetes och vid en del fall av typ 2-diabetes, behövs så kallad intensiv insulinbehandling (multiple daily injections, MDI) med flera injektioner per dag alternativt kontinuerlig insulintillförsel med pump (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII). Vid intensiv injektionsbehandling ges direktverkande/kortverkande insulin före måltider och i övrigt långverkande insulin för att täcka basalbehovet.

Vid insulinpumpsbehandling används enbart direktverkande insulin för att täcka såväl basalbehovet som insulinbehovet vid måltiderna. Det kan trots detta vara problematiskt att reglera blodglukoshalten.

Den vanligaste komplikationen vid insulinbehandling är lågt blodglukos (hypoglykemi) vilket kan få allvarliga följder, i svårare fall medvetslöshet, eventuellt också med kramper [1,2]. Svår hypoglykemi brukar definieras som att det har behövts hjälp av en annan person för att häva tillståndet. Men en del studier avser hypoglykemi bara när tillståndet medfört medvetslöshet eller behov av glukagoninjektion.

För att förbättra glukoskontrollen och minska risken för hypoglykemi finns idag flera produkter som mäter blodglukosnivån kontinuerligt över dygnet i underhudsfettet

(continuous glucose monitoring, CGM). Syftet är att lättare upptäcka avvikelser och därmed kunna ge extra insulin (vid högt blodglukos) eller ge till exempel dextros (vid lågt blodglukos). Kontinuerlig glukosmätning kan även kombineras med insulinpump, en behandlingsform som kallas sensor-augmented pump therapy (SAP). En relativt ny funktion är så kallad LGS (low glucose suspend) där insulinpumpen kan stänga av sig automatiskt en kort tid om CGM-mätningen visar för låga värden.

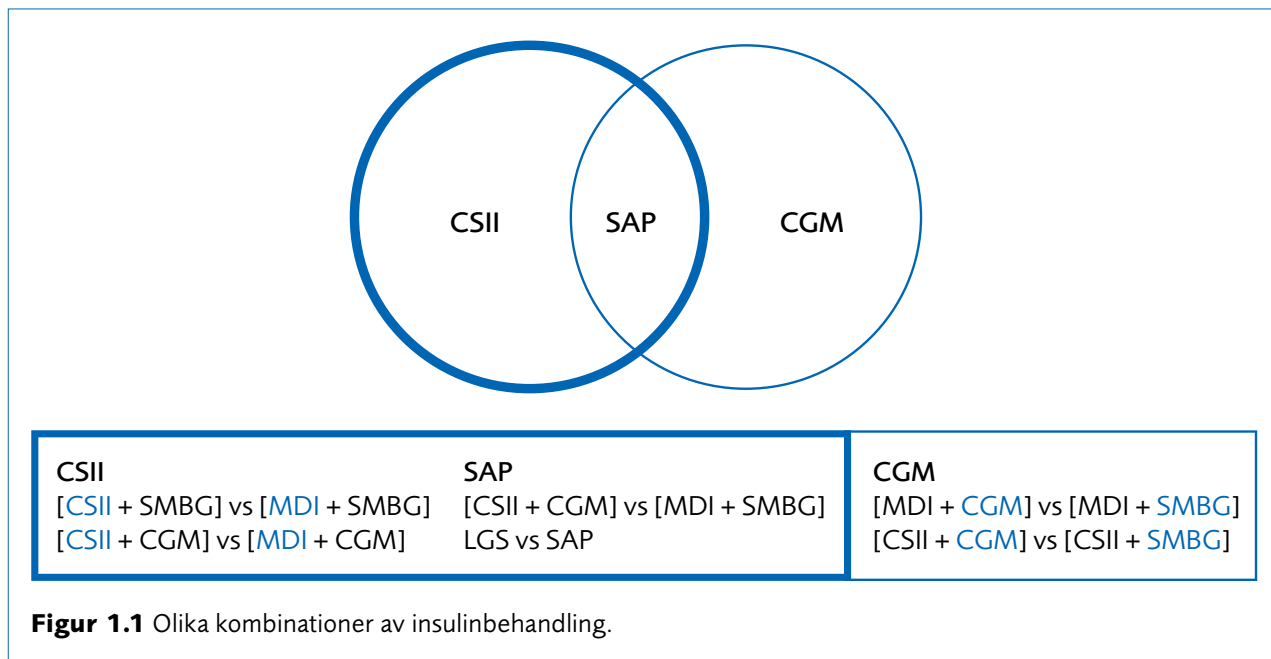
På senare år har det skett en snabb utveckling på området men förekomsten och valet av teknisk lösning varierar sannolikt över landet för olika grupper av patienter. Insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning är relativt kostsamt jämfört med standardbehandlingen (intensiv injektionsbehandling och teststickor). För att utvärdera om dessa ökade kostnader är motiverade behöver de sättas i relation till behandlingarnas effekt. Det är därför viktigt att fastställa det vetenskapliga stödet för de olika behandlingarna.

Insulinbehandling vid diabetes består av både mätning av blodglukos och insulintillförsel med hjälp av injektioner eller insulinpump. Patienten kan ha olika kombinationer av dessa metoder vilka illustreras i Figur 1.1. De kombinationer som är inkluderade i denna rapport är markerade med blåa linjer i figuren. Insulinpump (CSII) kan användas tillsammans med egna mätningar av blodglukos med hjälp av teststickor (SMBG) eller kontinuerlig subkutan glukosmätning (CGM). Kombinationen av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning kallas SAP. LGS (low glucose suspend) är en SAP som kan stänga av tillförseln av basalinsulin automatiskt vid låga glukosvärden. I denna rapport utvärderas insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling (MDI). Glukosmätningen i båda jämförelsegrupperna kan bestå av antingen teststickor eller kontinuerlig glukosmätning. Vi utvärderar också SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor. Kontinuerlig glukosmätning (inkl SAP) utvärderas i SBU:s rapport "Kontinuerlig subkutan glukosmätning vid diabetes".

I denna rapport benämner vi CSII enbart som insulinpumpar eller insulinpumpsbehandling, MDI som intensiv injektionsbehandling, CGM som kontinuerlig glukosmätning, kombinationen insulinpump och kontinuerlig glukosmätning som SAP och SMBG som teststickor.

Frågor och avgränsningar

- Är insulinpump bättre än intensiv insulinbehandling med injektioner vid diabetes?
- Är insulinpump kombinerad med kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP) vid diabetes bättre än intensiv injektionsbehandling och teststickor?



- För vilka patientgrupper ger dessa metoder störst nytta?
- Vad kostar de?
- Är de kostnadseffektiva?

PICO insulinpump (CSII)

P (Population):

- Barn och ungdomar med typ 1-diabetes (barn under ett år, förskolebarn, skolbarn och ungdomar)¹
- Vuxna personer med typ 1- eller typ 2-diabetes
- Kvinnor som planerar att bli gravida samt gravida kvinnor med typ 1- eller typ 2-diabetes.

Diabetes avser typ 1-diabetes (inklusive LADA, latent autoimmuna diabetes of the adult) och typ 2-diabetes.

Exklusionskriterier: graviditetsdiabetes, sekundärdiabetes (cancer, cystisk fibros etc) samt under pågående förlossning och före operation.

I (Intervention):

- Insulinpumpsbehandling.

Uppföljningstid: minst tre månader.

Exklusionskriterier: intravenös insulinbehandling, intraperitoneal insulinbehandling, icke-analogt insulin i pumpen.

¹ Eftersom typ 2-diabetes är sällsynt hos barn (cirka 50 patienter i Sverige totalt) har denna patientgrupp inte inkluderats.

C (Kontrollgrupp):

- Intensiv injektionsbehandling med insulin + teststickor.

Exklusionskriterier: icke-analogt måltidsinsulin.

O (Outcome; effektmått, utfallsmått):

Alla populationer:

- Primära effektmått: livskvalitet, behandlingstillfredsställelse, sjuklighet (risk för senkomplikationer, kardiovaskulära komplikationer), dödlighet, ketoacidosis, svår hypoglykemi (hjälp av annan person), kostnader, kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)
- Surrogatmått: HbA_{1c}, hypoglykemi som inte är svår, hyperglykemi, glukosvariabilitet, förändrad insulin dosering samt dygnsdos insulin.

Kvinnor som planerar att bli gravida samt gravida kvinnor:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) + missbildningar hos fostret, intrauterin fosterdöd (när fostret dör i livmodern), neonatal dödlighet (inom de första 28 levnadsdagarna), födelsevikt >4 kilogram, LGA (large for gestational age = födelsevikt >90:e percentilen för gestationsålder och kön), SGA (small for gestational age), neonatal hypoglykemi, förtidsbörd (födelse före 37 graviditetsveckor), vård på neonatalavdelning, behandlingskrävande hyperbilirubinemi (nyföddhetsgulsot), andningsstörningar, graviditetstoxikos (havandeskapsförgiftning), kejsarsnittsfrekvens, förlossningsskador.

Barn och ungdomar i skolåldern:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) + prestation, resultat och närvaro i skolan
- Surrogatmått: C-peptid.

Förskolebarn:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) + närvaro i förskola. Föräldrarnas upplevelse av livskvalitet och behandlingstillfredsställelse ersätter patientens egen skattade livskvalitet och behandlingstillfredsställelse
- Surrogatmått: C-peptid.

Barn under ett år:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) med undantag för sjuklighet. Föräldrarnas upplevelse av livskvalitet och behandlingstillfredsställelse ersätter patientens egen skattade livskvalitet och behandlingstillfredsställelse
- Surrogatmått: C-peptid.

Surrogatmåten redovisas endast under resultat och ligger inte till grund för någon evidensgradering.

PICO Kombinationsbehandling (SAP)**P (Population):**

- Barn och ungdomar med typ 1-diabetes (barn under ett år, förskolebarn, skolbarn och ungdomar)²
- Vuxna personer med typ 1- eller typ 2-diabetes
- Kvinnor som planerar bli gravida samt gravida kvinnor med typ 1- eller typ 2-diabetes.

Diabetes avser typ 1-diabetes (inklusive LADA, latent autoimmun diabetes of the adult) och typ 2-diabetes (utom barn och ungdomar).

Exklusionskriterier: graviditetsdiabetes, sekundärdiabetes (cancer, cystisk fibros etc) samt under pågående förlossning och före operation.

I (Intervention):

- Sensor augmented pump therapy (SAP, dvs kontinuerlig glukosmätning kombinerad med insulinpump).

Exklusionskriterier: intravenös insulinbehandling, intra-abdominal insulinbehandling, icke-analogt insulin i pumpen, mikrodialys, intravenös eller transkutan kontinuerlig glukosmätning, system med "closed loop" (system där pumpen doserar efter värdena uppmätt med kontinuerlig glukosmätning).

C (Kontrollgrupp):

- Intensiv injektionsbehandling med insulin + teststickor.

Uppföljningstid: minst tre månader (kortare tid accepteras för studier som enbart avser jämförelser av glukosvärden).

Exklusionskriterier: icke-analogt måltidsinsulin.

O (Outcome; effektmått, utfallsmått):

Alla populationer:

- Primära effektmått: livskvalitet, behandlingstillfredsställelse, sjuklighet (risk för senkomplikationer, kardiovaskulära komplikationer), dödlighet, ketoacidosis, svår hypoglykemi (hjälp av annan person), kostnader, kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)
- Surrogatmått: HbA_{1c}, hypoglykemi som inte är svår, hyperglykemi, glukosvariabilitet, förändrad insulin dosering samt dygnsdos insulin.

Kvinnor som planerar bli gravida samt gravida kvinnor:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) + missbildningar hos fostret, intrauterin fosterdöd (när fostret dör i livmodern), neonatal dödlighet (inom de första 28 levnadsdagarna), födelsevikt >4 kg, LGA (large for gestational age = födelsevikt >90:e percentilen för gestationsålder och kön), SGA (small for gestational age), neonatal hypoglykemi, förtidsbörd (födelse före 37 graviditetsveckor), vård på neonatalavdelning, behandlingskrävande hyperbilirubinemi (nyföddhetsgulsot), andningsstörningar, graviditetstoxikos (havandeskapsförgiftning), kejsarsnittsfrekvens, förlossningsskador.

Barn och ungdomar i skolåldern:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) + prestation, resultat och närvaro i skolan.
- Surrogatmått: C-peptid.

Förskolebarn:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) + närvaro i förskola. Föräldrarnas upplevelse av livskvalitet och behandlingstillfredsställelse ersätter patientens egen skattade livskvalitet och behandlingstillfredsställelse
- Surrogatmått: C-peptid.

Barn under ett år:

- Primära effektmått: ovan nämnda effektmått (alla populationer) med undantag för sjuklighet. Föräldrarnas upplevelse av livskvalitet och behandlingstillfredsställelse ersätter patientens egen skattade livskvalitet och behandlingstillfredsställelse
- Surrogatmått: C-peptid.

Surrogatmåten redovisas endast under resultat och ligger inte till grund för någon evidensgradering.

² Eftersom typ 2-diabetes är sällsynt hos barn (cirka 50 patienter i Sverige totalt) har denna patientgrupp inte inkluderats.

Generella inklusionskriterier

- Publikation på engelska, tyska eller de nordiska språken
- originalstudie eller systematisk översikt
- studier publicerade efter år 1995
- antal patienter i studien är fler än 10 (gäller inte för studier med barn under ett år där ingen gräns satts)
- randomiserade kontrollerade studier (RCT) samt prospektiva kontrollerade kliniska studier (CCT), med en uppföljningstid på mer än tre månader. Undantag är så kallade RetroPro-studier [7].

Sjukvårdens struktur och organisation

Barn

Barn med diabetes följs enbart på diabetesmottagningar som har anknytning till en barnklinik, dvs inte i primärvården. Ett barndiabetesteam består vanligtvis av en barn-diabetessköterska och en barnläkare med endokrin- och diabetesspecialitet eller speciellt intresse för barndiabetes. I regel ingår även dietist, kurator och psykolog. Läkarsök besök med provtagning av HbA_{1c} sker rutinmässigt fyra gånger per år. Vid behov sker tätare besök och då oftast hos diabetessköterska. Barn med nyupptäckt diabetes vårdas i allmänhet inläggande på barnavdelning. Screening för komplikationer görs framför allt med urinprov (mikroalbuminuri) och ögonbottenfoto efter tio års ålder.

Vuxna

Vården av vuxna med diabetes delas mellan primärvård och sjukhusmottagningar (invärtesmedicin eller endokrin-diabetesspecialitet). Flertalet med typ 2-diabetes tas omhand i primärvården men i svårare fall kan patienter med typ 2-diabetes överföras till sjukhusmottagningen. Patienter med typ 1-diabetes omhändertas vanligen på sjukhusmottagningar men vårdansvaret kan ibland ligga i primärvården, t ex för äldre på serviceboenden. Diabetesvården utgörs ofta av ett team bestående av läkare, diabetessköterska och dietist. Utöver denna basala diabetesvård ingår vid behov fotterapi, ögonsjukvård, kvinnosjukvård (vid graviditet), njursjukvård och hjärtsjukvård. Vården blir därför för många patienter multidisciplinär och komplex.

Gravida

Kvinnor med känd diabetes, som planerar att bli gravida, omhändertas i regel av diabetesteam bestående av diabetologer, diabetessjuksköterskor och obstetrikare på specialismödrahälsövårdsmottagningen. Diabetologen ansvarar för att patienten får preventivmedelsrådgivning och för att glukoskontrollen optimeras inför graviditeten. Organisationen av vården av gravida kvinnor med diabetes varierar över landet men ofta har diabetologer, diabetessjuksköterskor, obstetrikare och en specialismödrahälsövårdssjuksköterska gemensam mottag-

ning. Vid behov konsulterar diabetologen specialister inom ögonsjukvård, njurmedicin och hjärt-kärl sjukvård. Förlossningen planeras till sjukhus med resurser inom neonatal intensivvård. Under det första levnadsdygnet undersöks barnet av en specialist inom barnmedicin för tidig upptäckt av missbildningar och komplikationer. Vårdtiden efter förlossningen är minst 48 timmar och anpassas till eventuella komplikationer hos mor och barn. Efterkontroll av mamman sker inom specialismödrahälsövården innan hon återgår till ordinarie diabetesmottagning.

Patientgrupp

De patientgrupper som utvärderats i denna rapport är:

- barn
- vuxna (18 år och äldre)
- gravida kvinnor

Barn under ett år

Hos barn under ett års ålder förekommer både typ 1-diabetes och andra typer av diabetes. Alla är dock åtminstone för en period insulinkrävande. Neonatal diabetes inträffar under de första levnadsveckorna, och definieras som hyperglykemi som kräver insulintillförsel i minst två veckor. Neonatal diabetes är mycket ovanligt och drabbar en på cirka 500 000 födda barn. Neonatal diabetes kan vara övergående (transient) eller kvarstående (permanent). Barn som insjuknar före sex månaders ålder har vanligen en genetisk orsak till diabetessjukdomen (monogen diabetes), och vissa former kan behandlas med läkemedel. Från nio månaders ålder dominerar typ 1-diabetes.

Oavsett vilken typ av diabetes dessa små barn har behöver insulin tillföras på ett säkert sätt och blodglukoshalten kontrolleras regelbundet. Eftersom dessa barn kräver så små mängder av insulin kan det vara fördelaktigt med en insulinpump, och detta är rutin på majoriteten av landets barnkliniker. Fallbeskrivningar har visat att insulinpumpsbehandling är säker och effektiv vid neonatal diabetes. Insulinet behöver dock spädas på ett sätt som inga pumpar som är tillgängliga idag är anpassade för (10 E/ml) [8,9]. Kontinuerlig glukosmätning skulle kunna vara ett mycket effektivt sätt att följa blodglukoskontrollen vid neonatal diabetes [10].

Barn över ett år

Det finns cirka 7 000 barn och ungdomar upp till 18 års ålder med diabetes i Sverige. Av dessa har en överväldigande majoritet typ 1-diabetes. Endast ett femtiotal har typ 2-diabetes. År 2012 behandlades 46 procent av dessa barn med hjälp av insulinpump. I åldrarna 0–3 år är behandlingsfrekvensen högst, där behandlas cirka 60 procent med insulinpump [11]. På många kliniker sätts insulinpump in redan i samband med eller några veckor

efter diabetesdebuten hos barn som är yngre än 4–6 år. Innan behandling med insulinpump startas har alla barn provat intensiv injektionsbehandling, vilket de när som helst kan återgå till om de så önskar.

I de riktlinjer som togs fram av professionen år 2005 är låg ålder (spädbarn och småbarn) en absolut indikation för insulinpump. Övriga absoluta indikationer för barn med diabetes är uppfödningssvårigheter (barn med oregelbundna eller oförutsägbara matvanor), extrem stickrädsla och upprepade svår hypoglykemi. Absoluta indikationer för tonåringar är urspårad kontroll, missade insulin doser, höga nivåer morgonblodglukos och ätstörningar. Relativa indikationer för barn och tonåringar är svängande blodglukosvärden, ketosbenägenhet, stickrädsla och möjlighet till förbättrad livskvalitet [12,13].

Eftersom barn ofta kan ha väldigt svängande blodglukosvärden och småbarn inte kan förmedla att de har en hypoglykemi, kan kontinuerlig glukosmätning vara ett mycket användbart instrument. För barn där blodglukosnivån kontrolleras mer än tio gånger per dag av medicinska skäl har SAP varit en subventionerad behandling sedan 2009 [14]. Indikationen för insulinpump hos äldre barn och ungdomar har tidigare oftast varit bristande metabol kontroll med intensiv injektionsbehandling med insulinanaloger, men på senare år har allt fler pumpar startats på indikationerna livskvalitet och behandlingstillfredsställelse.

Vuxna

I Sverige har cirka 48 000 personer typ 1-diabetes (varav 41 000 är vuxna) och cirka 450 000 typ 2-diabetes [18,19]. Diabetes uppkommer av olika orsaker varför patientgruppen är heterogen i flera avseenden såsom ålder, kroppsvikt och insulinbehov. Patienter med typ 1-diabetes har ofta insjuknat tidigt i livet och sjukdomen utmärks av den uttalade eller fullständiga insulinbristen. Insjuknandet är ofta symptomatiskt med törst, stora urinmängder och vikt nedgång samt i svåra fall livshotande rubbningar av syra-bas-balansen i kroppen. Insulinbehandlingen är inte bara livsnödvändig utan också komplicerad när man strävar efter att återställa en normal glukoshalt i blodet. Insulinbehovet varierar mycket både mellan olika patienter och hos en och samma patient från dag till dag. För att klara balansgången mellan för höga och för låga blodglukosvärden måste patienter med typ 1-diabetes dagligen ägna mycket tid och engagemang åt behandlingen. Enligt Nationella diabetesregistrets årsrapport 2012 använder idag var fjärde kvinna med typ 1-diabetes en insulinpump och 17 procent av männen, motsvarande totalt cirka 8 000 personer [20].

Den största patientgruppen är emellertid den med typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes är vanligast bland äldre men förekommer även i medelåldern och ända ner i barna-

åren. Insjuknandet är sällan så tydligt som vid typ 1-diabetes, utan ofta helt asymtomatiskt. Typ 2-diabetes i sin typiska form är associerat till den västerländska livsstilen och framför allt till övervikt och fetma (även om övervikt inte alltid föreligger). Övervikt ökar kroppens insulinbehov (nedsatt insulinkänslighet) och eftersom insulinbildningen i bukspottkörteln dessutom är nedsatt, till en början måttligt men med tiden allt mer, uppträder diabetes. Behandlingen utgår därför från förbättrad livsstil, minskad övervikt tillsammans med läkemedel, som både avser att öka insulinkänsligheten och den egna insulinbildningen. Men med tiden (för en del i ett relativt tidigt skede) behöver allt fler patienter med typ 2-diabetes insulinbehandling, även om den då ofta är enklare än vid typ 1-diabetes. Vid fetma har även överviktskirurgi blivit en metod för att förbättra diabetestillståndet. Typ 2-diabetes är också tydligt associerat med blodfettstörningar och högt blodtryck (ibland med samlingsbeteckningen metabolt syndrom) och ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar.

Gravida

Enligt Medicinska Födelseregistret förlöstes 519 kvinnor med typ 1-diabetes och 113 kvinnor med typ 2-diabetes i Sverige under 2011, motsvarande 0,47 procent respektive 0,10 procent av alla förlossningar. Förekomsten av typ 1- och typ 2-diabetes under graviditet har ökat över tid [15]. Hyperglykemi inför och under graviditet är en välkänd riskfaktor för komplikationer hos mor och barn. Typ 1- och typ 2-diabetes under graviditeten medför flerfaldigt ökade risker för allvarliga komplikationer som havandeskapsförgiftning, fosterdöd, fostermissbildning, traumatisk förlossning, förtidsbörd och död i nyföddhetsperioden [16]. Hög vikt hos modern före graviditeten ökar dessa risker ytterligare [17]. Den enskilt viktigaste åtgärden för att minimera graviditetsrelaterade komplikationer hos kvinnor med diabetes och deras barn är att sträva efter normala blodglukosnivåer inför och under graviditeten.

Det är oklart hur stor andel av gravida kvinnor med diabetes som har insulinpump i Sverige. Det finns idag ingen generell rekommendation om att påbörja behandling med insulinpump inför eller under graviditet men de patienter som redan har denna behandling kan fortsätta även under graviditeten. Otillfredsställande metabol kontroll inför eller under graviditet kan utgöra en indikation för att prova behandling med insulinpump. En anledning till restriktiv hållning inför behandling med insulinpump under graviditet är att ett eventuellt pumphaveri snabbt kan leda till ketoacidosis vilket kan få ödesdigra konsekvenser och i värsta fall leda till att mor och/eller foster avlider.

Beskrivning av den utvärderade metoden

Insulinpumpar har funnits i klinisk praxis i Sverige i cirka 30 år och används i stor omfattning (cirka 10 000 patienter).

ter i Sverige) när injektionsterapi inte uppfyller patientens individuella behandlingsmål. Trots tillkomsten av nya alternativ vid injektionsterapi, såsom långverkande insulinanaloger, kvarstår behovet att på kliniska indikationer använda insulinpump som behandlingsalternativ både hos barn och vuxna.

Insulinpumpar

Insulinpumpar är små och bärbara apparater som tillför analoginsulin kontinuerligt över dygnet (Figur 1.2). Insulinet tillförs via en kanyl i underhudsfettet (subkutant) från pumpen via en slang. Det kan därefter nå blodbanan för att utöva sin effekt på blodglukosnivån. Insulinet ges med en individanpassad basaldos (bakgrundsinsulin) som kan varieras under dygnet efter individuella behov [21,22]. Via pumpen ges även så kallade bolusdoser inför måltider och för att korrigera höga blodglukosvärden. Pumparna kan även larma vid till exempel stopp i katetern.

Det finns även så kallade patchpumpar som består av två separata enheter för att undvika de problem som kan uppstå med slangen som finns på vanliga pumpar (Figur 1.3). Den ena enheten fästs på kroppen och består av själva pumpen, insulinbehållaren och en kanyl. Den andra enheten är en bärbar kontrollenhet som trådlöst styr pumpen och lagrar information [23].

Det finns flera olika insulinpumpar på den svenska marknaden [22]. Vid användning av kolhydraträkning har pumpen en inbyggd kalkylator (bolusguiden) som räknar ut en rekommenderad insulindos beroende på mängden kolhydrater i måltiden och aktuellt blodglukos. Pumpen tar även hänsyn till tidigare givna insulindoser för att undvika överdosering, vilket kan leda till hypoglykemi.

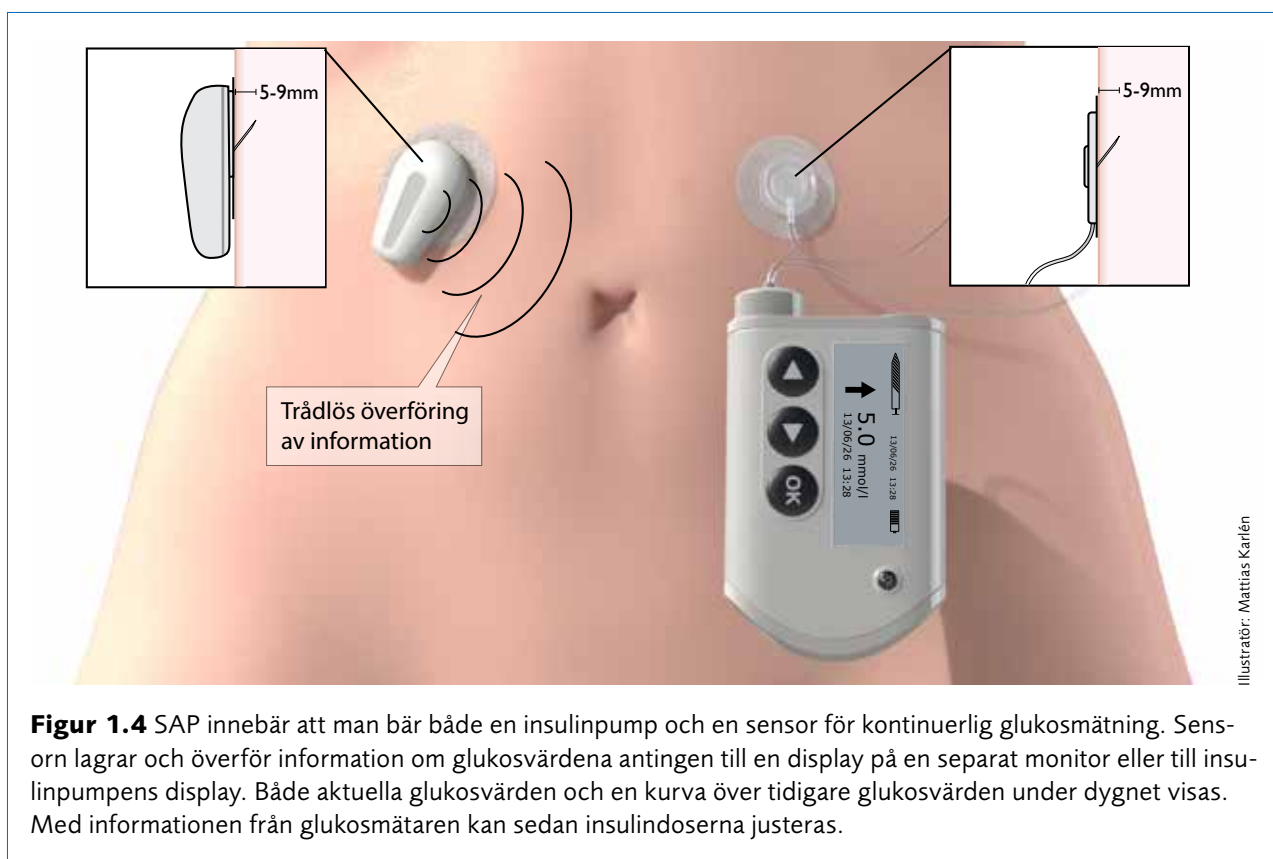
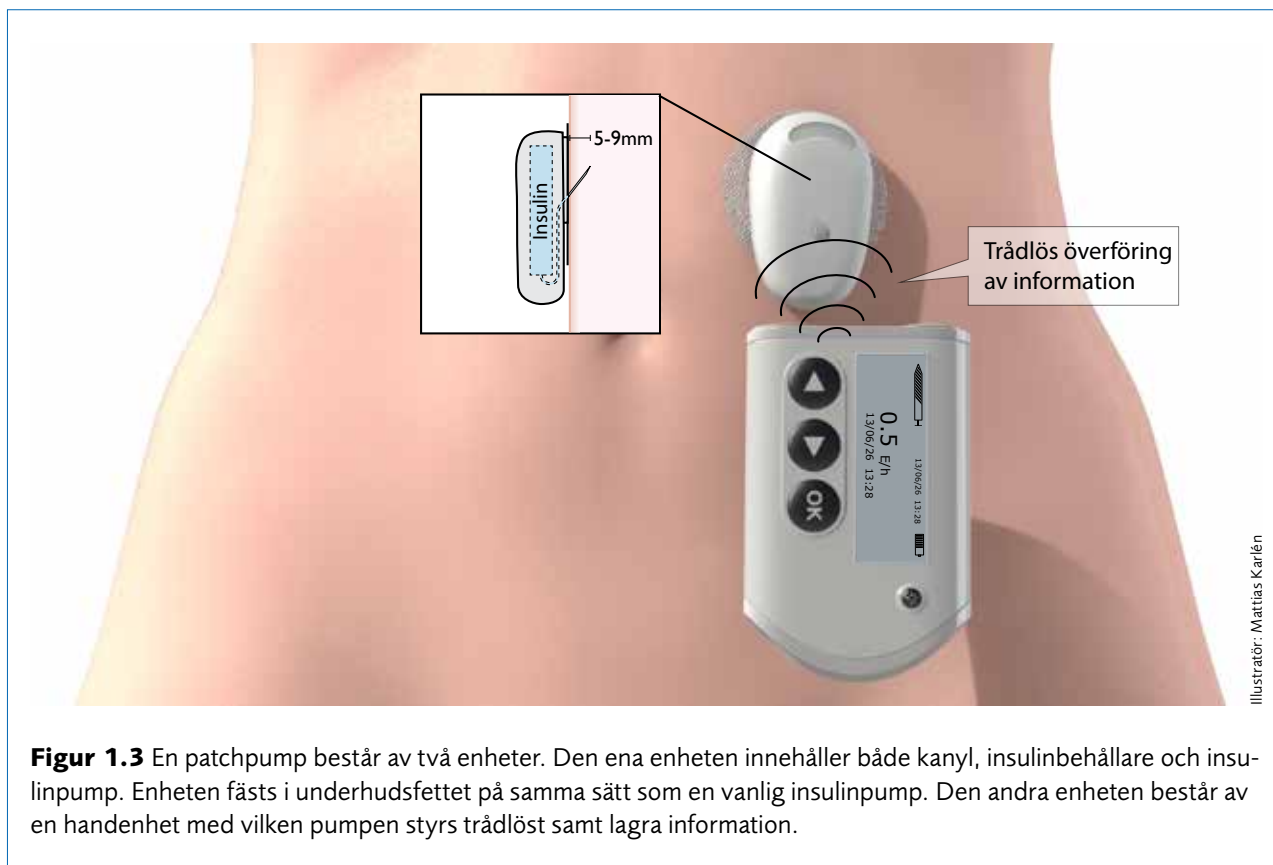
Eftersom depåmängden av insulin i underhudsfettet är liten vid insulinpumpsbehandling behöver patienten med insulinpump vara uppmärksam på höga blodglukosvärden samt blodketoner, vilket kan vara tecken på insulinbrist som kan leda till ketoacidosis (syraförgiftning). Risken för ketoacidosis kan vara ökad vid användning av insulinpump jämfört med injektionsbehandling [24]. Detta allvarliga tillstånd kan uppstå om det blir ett avbrott i insulintillförseln eftersom man inte använder något långverkande insulin. Frekvent egenmätning av blodglukos samt testning av blodketoner vid höga blodglukosvärden, kräkningar eller annan sjukdom är en del av den förebyggande egenvården.

Insulinpump kan ge personer med diabetes en ökad frihet och flexibilitet i sitt dagliga liv jämfört med injektionsbehandling, vilket kan påverka livskvaliteten i positiv riktning [25]. En nyligen utförd kvalitativ intervjustudie i



Illustrator: Mattias Karlén

Figur 1.2 En insulinpump består av en enhet med insulinbehållare och själva pumpen. På pumpenheten finns knappar för att vid behov justera insulindoserna samt en monitor som visar hur stor dos som tillförs. Enheten lagrar även information. Pumpen tillför insulin i underhudsfettet via en tunn slang kopplad till en kanyl. Kanylen fästs vanligtvis på magen eller på övre delen av skinkan. Insulinpumpen kan bäras t ex i byxlinningen eller i en ficka.



Sverige pekade på att vuxna personer med insulinpump upplevde behandlingen som en livlina och hade positiva erfarenheter gällande egenvården. Det fanns också de som beskrev att vardagen kunde påverkas negativt genom att vara sammankopplad med teknisk utrustning och att det ställde krav på eget ansvar [26]. Intervjustudier med tonåringar som använder insulinpump tyder på att de, trots att de upplever att pumpen kan vara i vägen, föredrar insulinpump framför intensiv injektionsbehandling [27–29]. En annan kvalitativ intervjustudie med föräldrar till barn med diabetes och insulinpump talar för att föräldrarna upplevde att pumpen gett dem och barnen en mer flexibel livsstil och bättre livskvalitet [30]. Användning av bolusguiden i pumpen för kolhydraträkning kan underlätta doserandet av insulin i relation till mängden kolhydrater i måltiderna [31].

I Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 (Socialstyrelsen) anges att hälso- och sjukvården bör erbjuda insulinpump till vuxna personer med typ 1-diabetes som har återkommande hyper- och/eller hypoglykemier (kraftigt svängande blodglukos) (prioritet 4) [61]. Därtill rekommenderas att insulinpump provas hos vuxna personer med typ 1-diabetes för att uppnå god glukoskontroll när flerdosbehandling varit otillräcklig (prioritet 5). De nationella riktlinjerna innehåller inga rekommendationer för barn och ungdomar.

Sensor-augmented pump therapy (SAP)

Insulinpumpar kan även kombineras med kontinuerlig subkutan glukosmätning. Detta kallas "sensor-augmented pump therapy" (SAP) (Figur 1.4). Med SAP kan patienten i nära realtid avläsa sina glukosvärden på en display som kommunicerar trådlöst med en glukossensor i underhuds fettet. SAP finns i två varianter, båda har en separat sensor för glukosmätning medan en del system visar glukosvärden i pumpens display och andra visar glukosvärden i en display på en separat monitor. Både aktuella glukosvärden och en kurva över tidigare glukosvärden under dygnet visas. Patienten kan sedan justera insulin-doseringen vid höga eller låga mätvärden, eller se om blodglukosnivån är sjunkande eller stigande (trendpilar i displayen visar vilket håll glukosvärdet är på väg att ändras). Alla sensorsystem har en larmfunktion för låga och höga glukosvärden, vilket kan vara av särskilt värde exempelvis på natten, vid hotande hypoglykemi hos småbarn som inte kan förmedla att de känner av ett lågt blodglukos eller hos barn och vuxna patienter som har förlorat förmågan att uppfatta varningssignalerna (så kallad omedveten hypoglykemi). LGS (low glucose suspend) är en variant av SAP som automatiskt kan stänga av tillförseln av basalinsulin vid låga glukosvärden. Om inte användaren/föräldern reagerar på larmet återstartas pumpen efter två timmar. Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvården anges att det vetenskapliga underlaget

är otillräckligt för att värdera effekten av SAP hos vuxna med typ 1-diabetes [61]. En 6-veckorsstudie på barn visar dock på en halvering av tid under 3,9 mmol/l och en halvering av antalet episoder med glukosvärden under 2,2 mmol/l [32]. En 3-månaders studie på 247 vuxna patienter (från 16 års ålder) visade minskad nattlig hypoglykemi med oförändrat HbA_{1c} [33].

Komplikationer och biverkningar

Infektioner kan uppstå om man inte rengör huden och regelbundet byter infusionsset. Detta kan förebyggas genom noggrann hygien och huddesinfektion samt spridning av insticksställen. Ett antal studier av kontinuerliga glukosmätningssystem [34] och insulinpumpsbehandling [35] har rapporterat reaktioner med röda irriterande utslag som kliar där sensorn eller kanylen stuckits in i huden och fästs med tejp samt andra biverkningar från huden och insticksstället. Symtom med inflammation i underhuden (cellulit) har observerats vid användning av glukosmätare med integrerad insulinpump [5]. Tekniska problem kan uppstå som medför en otillräcklig insulintillförsel, vilket kan leda till ketoacidosis, ett potentiellt livshotande tillstånd. Det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn och av den anledningen är det viktigt att den kalibreras regelbundet med blodglukosvärdena tagna kapillärt.

Faktaruta 1.1 Typ 1-diabetes.

Typ 1-diabetes utgör 5–10 procent av all diabetes i Sverige, men mer än 95 procent av all diabetes hos barn- och ungdomar i Sverige.

Vid typ 1-diabetes har kroppens egen insulinproduktion helt, eller nästan helt, upphört. Kroppens immunsystem förstör de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln, vilket på sikt leder till total insulinbrist och livslång insulinbehandling.

Behandling av typ 1-diabetes består av insulin som ges från diabetesdebuten med flera dagliga injektioner, alternativt med hjälp av en insulinpump. Insulinbehandling vid typ 1-diabetes kräver upprepade egna mätningar för att styra blodglukosnivåerna och för att undvika hypoglykemi. Det behövs också regelbundenhet gällande måltidsordning och övriga levnadsvanor, som t ex motion.

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att förhindra akuta och långsiktiga komplikationer med bibehållen hög livskvalitet.

Faktaruta 1.2 Typ 2-diabetes.

Typ 2-diabetes utgör 80–90 procent av all diabetes.

Typ 2-diabetes är en sjukdom som vanligen debuterar efter 40 års ålder och den är starkt associerad med övervikt och fetma.

Ärftlighet, övervikt och bristande fysisk aktivitet samverkar i utvecklingen av sjukdomen.

Vid typ 2-diabetes är känsligheten för insulin i lever-, muskel- och fettceller nedsatt (insulinresistens), vilket leder till ett ökat behov av insulin. Samtidigt föreligger en med tiden ökande nedsättning av insulinproduktionen och när den egna insulinproduktionen inte längre räcker till för kroppens behov utvecklas diabetes.

Grunden i behandlingen är att minska insulinresistensen samt upprätthålla en tillräcklig insulinproduktion. För att åstadkomma detta krävs livsstilsåtgärder som ökad fysisk aktivitet och kostförändringar. Om dessa livsstilsförändringar inte räcker för att upprätthålla bra blodglukosnivåer används läkemedel i tablett- eller injektionsform (t ex insulin).

Eftersom typ 2-diabetes är en sjukdom med en gradvis ökande nedsättning av insulinproduktionen behöver många patienter med tiden insulinbehandling.

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer.

Faktaruta 1.3 Definitioner av hypoglykemi.

Symtomgivande hypoglykemi ger upphov till exempelvis svettning, hjärklappning, darrningar, hungerkänslor eller tecken på glukosbrist i centrala nervsystemet såsom koncentrationssvårigheter, trötthet, nedstämdhet och irritation.

Svår hypoglykemi definieras i de flesta kliniska studier som hypoglykemi (för lågt blodglukos) av en svårighetsgrad som kräver hjälp av utomstående person (t ex anhörig, sjukvårdspersonal etc). Den allvarligaste formen innebär att patienten blir medvetslös, och kan även medföra kramper. Då behövs som regel injektion av glukagon eller glukos.

Faktaruta 1.4 Insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning.**Insulinpump (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)**

En insulinpump är en apparat (som drivs av batterier) och kontinuerligt tillför insulin i underhudsfettet via en kanyl. Vid insulinpumpsbehandling används inte något långverkande insulin. Detta ersätts av basaldosen, dvs pumpen ger en långsam infusion av kortverkande analoginsulin under hela dygnet för att motsvara patientens behov av bakgrundsinsulin. Detta innebär att en mindre depå av insulin ligger subkutant (i underhudsfettet), vilket kan vara en fördel genom minskade svängningar i upptaget av insulin eller om situationen ändras under dagen (t ex spontan motion, sjukdom med feber). Nackdelen med detta är att det finns en viss risk för ketonutveckling och ketoacidosis om det blir avbrott i tillförseln av basalinsulin. Vid måltider ges bolusdoser, dvs större doser av måltidsinsulin, på samma sätt som vid pennbehandling genom knapptryckning på pumpen. Bolusdoser kan även ges om blodglukosnivån är hög. Pumparna har algoritmer för att räkna ut förslag på insulindoser där hänsyn tas till aktuellt blodglukos, intag av kolhydrater och kvarvarande insulindepå i underhudsfettet.

Kontinuerlig glukosmätning (continuous glucose monitoring, CGM)

Glukoshalten kan mätas kontinuerligt i underhudsfettet via en separat sändare på huden. Glukosvärdet visas i en separat monitor eller i displayen på en insulinpump. Glukoshalten i underhudsfettet är fördröjd 5–15 minuter jämfört med om blodglukosnivån mäts med hjälp av teststickor och en kapillärmätning från fingertopparna. Apparaten kan larma för både höga och låga glukosvärden, och en del system kan även larma för snabbt stigande eller snabbt sjunkande glukosvärden. I displayen ser man en kurva på glukosvärden och pilar som talar om i vilken riktning värdet ändras.

SAP (sensor augmented pump)

SAP är en kombination av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning. Värdet från den kontinuerliga glukosmätningen kan avläsas antingen i insulinpumpens display eller på en separat monitor. Studier av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor redovisas både i denna rapport samt i SBU:s rapport "Kontinuerlig subkutan glukosmätning vid diabetes".

LGS (low glucose suspend)

LGS är en SAP som kan stänga av tillförseln av basalinsulin automatiskt vid låga glukosvärden. Om inte användaren/föräldern reagerar på larmet återstartas pumpens basaldos efter två timmar.

Faktaruta 1.5 HbA_{1c}.

Det röda blodfärgämnet hemoglobin i de röda blodkropparna kan binda glukos till sig, vilket kan mätas med enheten HbA_{1c}.

Beroende på blodglukosnivå bildas en varierande mängd HbA_{1c} under hela den röda blodkroppens livstid på 120 dygn och återspeglar därigenom en genomsnittlig blodglukosnivå.

HbA_{1c} visar i praktiken med god precision glukoskontrollen 8–12 veckor bakåt i tiden.

HbA_{1c} är det viktigaste måttet på långsiktig genomsnittlig glukoskontroll som mäts vid varje mottagningskontroll av patienter med diabetes, cirka var tredje månad.

HbA_{1c} uttrycks i procent av den totala hemoglobinmängden i blodet. Mätmetoden, som används i Sverige, var tidigare kalibrerad mot den så kallade Mono S-standarden. I denna rapport anges HbA_{1c}-värden som de presenteras i studierna, dvs i DCCT procentvärden. I studierna (inklusive den svenska studien av Skogsberg och medarbetare, 2008 [36]) används amerikansk DCCT-standard som ligger cirka en procent över Mono S-värden. IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) har tagit fram en ny gemensam standard där HbA_{1c}-värden anges i mmol/mol och i Sverige används nu denna standard. Det finns omräkningstabeller mellan IFCC-värden och såväl DCCT- som Mono S-värden (www.hba1c.nu).

En procentenhets förändring (cirka 10 mmol/mol) av HbA_{1c} motsvarar cirka 1,6 mmol/L förändring av medelblodglukos.

HbA_{1c} korrelerar väl till risken för diabetiska följsjukdomar (senkomplikationer). En långvarigt hög HbA_{1c}-nivå är kopplad till utvecklingen av komplikationer vid diabetes och är ett allmänt accepterat surrogatmått för detta.

Relation till andra metoder

Den livsviktiga insulinbehandlingen vid typ 1-diabetes sker genom individuellt anpassade injektioner. Intensiv insulinbehandling definieras som minst tre injektioner av direktverkande insulin per dag (måltidsinsulin) och en till två injektioner av långtidsverkande insulin per dygn (basalinsulin). Dosen av måltidsinsulin vid intensiv injektionsbehandling (liksom vid insulinpumpsbehandling)

bestäms vid varje tillfälle av måltidens kolhydratinnehåll, eventuell fysisk aktivitet och aktuell blodglukosnivå. Vid annan sjukdom (exempelvis vid infektion med feber eller mag-tarmkatarr) krävs speciell anpassning av doserna och även speciell kontroll av blodketoner. För att styra insulinbehandlingen och undvika hypoglykemi krävs frekventa egna mätningar av blodglukos med hjälp av teststickor.

Dessa båda metoder är praxis vid insulinbehandlad diabetes. Behandlingen underlättas av en regelbundenhet gällande måltidsordning och övriga levnadsvanor.

Även vid typ 2-diabetes krävs ofta insulinbehandling, framför allt efter långvarig sjukdom. I många fall räcker en enklare insulindosering än vid typ 1-diabetes, dvs injektioner en eller två gånger per dygn (t ex enbart långtidsverkande insulin). Hos en mindre andel av patienterna med typ 2-diabetes krävs dock efterhand en mer sammansatt insulinbehandling (med både långtidsverkande insulin och måltidsinsulin) av samma typ som vid typ 1-diabetes.

Målgrupp

Primär målgrupp för denna rapport är Socialstyrelsen, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), beslutsfattare inom hälso- och sjukvården såväl politiker, administratörer av olika yrkeskategorier som är kliniskt verk-samma samt personer med diabetes och deras patientföreningar.

Resultat

I första hand har studier av medelhög eller hög kvalitet redovisats. I de fall där det saknas sådana studier beskrivs även de med låg kvalitet. Dessa utgör dock inte något underlag för rapportens evidensgradering. Inkluderade studier redovisas i Tabell 3–7 samt i sin helhet i Bilaga 1. Se Tabell 8 för evidensgradering.

Barn med typ 1-diabetes

Insulinpumpsbehandling

Barn under ett år med diabetes

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling hos barn under ett år med diabetes avseende samtliga effektmått³ då studier saknas (⊕○○○).

Förskolebarn

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med intensiv

³ Se beskrivning av effektmått under "Frågor och avgränsningar".

injektionsbehandling hos förskolebarn med typ 1-diabetes avseende samtliga effektmått³ då studier saknas (⊕○○○).

Barn och ungdomar i skolålder

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling hos barn och ungdomar med typ 1-diabetes avseende svår hypoglykemi, ketoacidosis och behandlingstillfredsställelse (⊕○○○). För övriga effektmått (livskvalitet, risk för senkomplikationer, dödlighet samt prestation, resultat och närvaro i skolan) saknas studier (⊕○○○).

Två randomiserade, kontrollerade studier identifierades som undersökt effekten av insulinpumpsbehandling jämfört med intensiv injektionsbehandling vid typ 1-diabetes hos barn och ungdomar i skolåldern från diabetesdebuten och en tid framåt (Tabell 3.1 och 3.2). Den ena studien var svensk (Skogsberg och medarbetare, 2008) [36] och den andra amerikansk (Thraikill och medarbetare, 2011) [37]. Skogsberg och medarbetare följde barnen och ungdomarna under 24 månader och studien bedömdes ha hög kvalitet. Thraikill studerade barnen och ungdomarna under 12 månader, men på grund av ett stort bortfall efter sex månader (20,8 procent) redovisas endast resultat från de första sex månaderna och studien bedömdes därför ha medelhög kvalitet.

Svår hypoglykemi

Frekvensen svår hypoglykemi undersöktes i båda studierna. Thraikills studie redovisar att inga svåra hypoglykemier förekom i någon av grupperna. Skogsberg visade att insulinpumpsgruppen hade 19 svåra hypoglykemier per 100 patientår jämfört med 17 stycken i gruppen med intensiv injektionsbehandling. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

Ketoacidosis

Inga ketoacidosiser förekom i någon av grupperna under studietiden (12 respektive 24 månader) i någon av studierna. Barn med nyupptäckt diabetes har ofta en viss insulinproduktion kvar, vilket gör att risken för ketoacidosis är lägre.

Behandlingstillfredsställelse

Behandlingstillfredsställelsen var högre med insulinpump efter sex månader jämfört med intensiv injektionsbehandling i båda studierna [36,37]. Skogsberg och medarbetare visade att den högre behandlingstillfredsställelsen kvarstod både efter 12 och 24 månader.

HbA_{1c}

Båda studierna undersökte effekten av insulinpumpsbehandling på HbA_{1c}. I Skogsbergs studie var det ingen

skillnad i HbA_{1c} mellan grupperna vid 6, 12 eller 24 månader. Thraikill visade på en trend av lägre HbA_{1c} i insulinpumpsgruppen efter sex månader (6,34±0,7 % jämfört med 7,0±1,1 %, p=0,06).

C-peptid

C-peptid mättes i Thraikills studie. Efter sex månader var det ingen statistisk skillnad i faste-C-peptid (1,37±1,46 ng/dl i insulinpumpsgruppen jämfört med 0,85 i injektionsgruppen). Sextio minuter efter en måltid fanns det en trend till ett högre C-peptid-värde hos insulinpumpsgruppen (3,1±2,2 ng/dl jämfört med injektionsgruppen: 1,8±1,4 ng/dl, p=0,1). För arean under kurvan (AUC) i C-peptid fanns en trend till högre värde för insulinpumpsgruppen (316,4 jämfört med 202,7 ng/mL/h (p=0,14) i injektionsgruppen). Författarna konstaterar att grupperna var för små (11 i interventionsgruppen och 10 i kontrollgruppen) för att kunna visa en statistisk skillnad.

Glukosvariabilitet

Thraikill och medarbetare jämförde glukosvariabiliteten (svängande blodglukos) med MAGE (magnitude of amplitude of glucemic excursions). Efter sex månader var det ingen skillnad mellan insulinpumpsbehandling och intensiv injektionsbehandling (140,5±61 jämfört med 136,0±34,7, p=0,57).

Biokemisk hypo- och hyperglykemi

Thraikill och medarbetare undersökte procentdel tid för biokemisk hypo- och hyperglykemi med hjälp av kontinuerlig glukosmätning under tre dygn, efter sex månaders behandling. Det var ingen skillnad i procentdel tid för blodglukos under 3 mmol/L. Totaltiden med hyperglykemi (blodglukos över 10 mmol/L) var lägre i insulinpumpsgruppen jämfört med injektionsgruppen (21,1±16,9 %, jämfört med 36±28 % av dygnet, p=0,04).

Dygnsdos insulin

Dygnsdosen insulin efter sex månader var lägre i insulinpumpsgruppen i både Skogsbergs och Thraikills studier. Skillnaden var dock inte signifikant i Skogsbergs studie.

Ingen av studierna har undersökt livskvalitet, risk för senkomplikationer, dödlighet eller prestation, resultat och närvaro i skolan.

SAP

Barn under ett år med diabetes

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos barn under ett år med diabetes avseende samtliga effektmått⁴ då studier saknas (⊕○○○).

⁴ Se beskrivning av effektmått under "Frågor och avgränsningar".

Förskolebarn

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos förskolebarn med typ 1-diabetes avseende samtliga effektmått⁴ då studier saknas (⊕○○○).

Barn och ungdomar i skolålder

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att barnens och ungdomarnas, samt föräldrarnas upplevelse av behandlingstillfredsställelse är högre efter 12 månader vid behandling med SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor, hos barn och ungdomar med typ 1-diabetes (⊕⊕⊕○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos barn och ungdomar med typ 1-diabetes avseende risk för ketoacidosis, svår hypoglykemi och livskvalitet (⊕○○○). För övriga effektmått (risk för senkomplikationer, dödlighet samt prestation, resultat och närvaro i skolan) saknas studier (⊕○○○).

Tre artiklar identifierades som undersökt effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor vid typ 1-diabetes hos barn och ungdomar i skolåldern (Tabell 6.1 och 6.2) [4,5,38]. Alla avser samma studie (STAR 3) som var en ett år lång RCT med 82 barn i åldrarna 7–12 år och 74 ungdomar i åldrarna 13–18 år. Bergenstal och medarbetare [5] står bakom den första publikationen (medelhög kvalitet), vilken avser studien i sin helhet, dvs alla åldersgrupper (7–70 år). Separata data presenteras dock enbart för åldersgruppen 7–18 år. Slover och medarbetare [38] presenterar endast data i barngrupperna (7–12 respektive 13–18 år). Studien bedömdes ha medelhög kvalitet. Rubin och medarbetare [4] presenterar hälsorelaterad livskvalitet och behandlingstillfredsställelse för barn och föräldrar. Studien bedömdes ha hög kvalitet förutom för effektmåttet livskvalitet där bortfallet var stort och bristfälligt redovisat.

Svår hypoglykemi

Bergenstal och medarbetare redovisar att det inte var några skillnader i antal svåra hypoglykemier i hela barngruppen (SAP: 8,98 per 100 patientår jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor: 4,95, $p=0,35$) [5].

Ketoacidosis

Bergenstal och medarbetare redovisar inte någon skillnad i antal ketoacidosiser (SAP: 1,28 episoder per 100 patientår (1 episod) jämfört med injektionsbehandling och teststickor: 2,47 (2 episoder), $p=0,20$).

Behandlingstillfredsställelse

Ökningen av behandlingstillfredsställelsen vid 12 månader jämfört med baseline var avsevärt högre för SAP-gruppen för både barnen och vårdnadshavarna än för gruppen med injektionsbehandling och teststickor [4]. För kontrollgruppen förändrades inte behandlingstillfredsställelsen, den var vid 12 månader avsevärt lägre än hos SAP gruppen (en ökning från 42,9 vid baseline till 44,1 på en skala 0–100 jämfört med en ökning från 52,1 till 82,4 för SAP-gruppen, $p<0,0001$).

Livskvalitet

Rubin och medarbetare redovisar resultat för hela barn- och ungdomsgruppen (7–18 år) och deras vårdnadshavare avseende hälsorelaterad livskvalitet med det generiska instrumentet PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) [4]. Det fanns ingen skillnad i livskvalitet mellan SAP-gruppen och gruppen med injektionsbehandling och teststickor. Förutom en förbättring av så kallat psychosocial score i gruppen med injektionsbehandling och teststickor var det inga förändringar från baseline efter ett års behandling. Den upplevda livskvaliteten mätt med instrumentet PedsQL var hög redan vid studiestart. Det är möjligt att ett mer diabetesspecifikt instrument skulle ha visat på förändringar.

HbA_{1c}

Slover och medarbetare redovisar ingen skillnad i HbA_{1c} i kontrollgruppen hos barn i åldern 7–12 år efter 12 månader (baseline: 8,2 %, 12 mån: 8,2 %), medan SAP-gruppen vid baseline hade ett HbA_{1c} -värde på 8,21 procent och efter 12 månader 7,7 procent ($p<0,05$ jämfört med kontroll). HbA_{1c} i kontrollgruppen med barn i åldern 13–18 år steg från 8,4 procent vid baseline till 8,8 procent vid 12 månader, medan SAP-gruppen sjönk från 8,33 procent vid baseline till 8,0 procent vid 12 månader, ($p<0,01$ jämfört med kontroll).

Barngruppen 7–12 år använde sensorerna mer regelbundet än tonårsgruppen 13–18 år (62 respektive 63 procent vid kvartal 1, jämfört med 63 respektive 55 procent vid kvartal 2–4, $p=0,025$ för hela året). HbA_{1c} var lägre med ökande sensoranvändning.

Glukosvariabilitet

Svängande blodglukos (glukosvariabilitet) upplevs ofta mycket negativt och en fördel med SAP är att den verkar kunna minska dessa svängningar [38]. Jämförelse av kontinuerlig glukosmätning mellan grupperna visade på minskad glukosvariabilitet mätt som standarddeviation (SD-score) för SAP i båda åldersgrupperna jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor, men minskad MAGE (Magnitude of amplitude of glucemic excursions) bara i tonårsgruppen.

Biokemisk hypo- och hyperglykemi

Jämförelse av kontinuerlig glukosmätning mellan SAP-gruppen och gruppen med injektionsbehandling och teststickor visade signifikant mindre yta (AUC, area under the curve) för glukosvärden >13,9 mmol/l och >10,0 mmol/l efter 1 år för SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor i båda åldersgrupperna. Vad gäller biokemisk hypoglykemi var det ingen skillnad för AUC (<3,9 mmol/l eller <3,3 mmol/l) [38].

Ingen av studierna har undersökt risk för senkomplikationer, dödlighet eller prestation, resultat och närvaro i skolan.

Vuxna med typ 1-diabetes

Insulinpumpsbehandling

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte finns någon skillnad i risk för svåra hypoglykemier vid behandling med insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling efter 4–6 månader hos vuxna med typ 1-diabetes (⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling hos vuxna med typ 1-diabetes avseende livskvalitet och behandlingstillfredsställelse (⊕○○○). För övriga effektmått (risk för senkomplikationer, dödlighet och ketoacidosis) saknas studier (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling hos kvinnor som planerar att bli gravida och gravida kvinnor med typ 1-diabetes avseende samtliga effektmått⁵, (⊕○○○).

En systematisk översikt (Yeh och medarbetare, 2012) identifierades som utvärderat effekten av insulinpump avseende risken för svåra hypoglykemier och påverkan på livskvalitet jämfört med intensiv injektionsbehandling vid typ 1- och typ 2-diabetes hos vuxna (Tabell 5.1 och 5.2) [3]. I översikten ingick åtta studier av typ 1-diabetes och fyra studier av typ 2-diabetes.

Svår hypoglykemi

En metaanalys av tre av de åtta studierna på typ 1-diabetes visade ingen statistiskt signifikant skillnad i förekomsten av svår hypoglykemi mellan insulinpump och intensiv injektionsbehandling. Fyra cross-overstudier exkluderas från metaanalysen. Av dessa visade två studier ingen skillnad medan en studie visade lägre förekomst av

hypoglykemi med insulinpump och en annan studie med intensiv injektionsbehandling. Evidensstyrkan bedömdes som låg (Tabell 8.1).

Livskvalitet

Översikten av Yeh och medarbetare utvärderade effekten på generisk livskvalitet av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling vid typ 1-diabetes. Två cross-overstudier med en uppföljningstid på fyra och sex månader vardera visade att insulinpump hade en positiv effekt på generisk livskvalitet. Evidensstyrkan bedömdes som låg (Tabell 8.1).

Yeh och medarbetare utvärderade också sjukdomsspecifik livskvalitet. Tre studier visade en effekt på sjukdomsspecifik livskvalitet till fördel för insulinpump och en studie visade på effekt till fördel för intensiv injektionsbehandling. En metaanalys av två av studierna visade en skillnad mellan insulinpump och intensiv injektionsbehandling avseende sjukdomsspecifik livskvalitet till fördel för insulinpump. Evidensstyrkan bedömdes som låg (Tabell 8.1).

HbA_{1c}

I den tidigare nämnda översikten (Tabell 5.1) utvärderades effekten på HbA_{1c}. En metaanalys av fyra studier på typ 1-diabetes visade att insulinpump sänkte HbA_{1c} mer än intensiv injektionsbehandling. Skillnaden var –0,30 procent (95 % KI –0,58 till –0,02) men heterogeniteten var stor.

Annan hypo- eller hyperglykemi

Incidensen av icke-allvarlig hypoglykemi vid typ 1-diabetes delades in i symptomgivande hypoglykemi och annan icke-allvarlig hypoglykemi (Tabell 5.1). Metaanalysen visade mer symptomgivande hypoglykemi med insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling men evidensstyrkan var låg, heterogeniteten var stor och endast en studie av god kvalitet ingick. För annan icke-allvarlig hypoglykemi visade fyra studier ingen skillnad.

För andra former av icke-allvarlig hypoglykemi (på dagen och på natten) var evidensen otillräcklig vid typ 1-diabetes. Detsamma gällde för hyperglykemi.

Evidensstyrkan i översikten bedömdes som låg eller otillräcklig för samtliga utfallsmått vid typ 1-diabetes.

Inga studier identifierades som undersökt effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling avseende effektmåten behandlingstillfredsställelse, sjuklighet (risk för senkomplikationer, kardiovaskulära komplikationer), dödlighet och ketoacidosis, vid typ 1-diabetes hos vuxna.

⁵ Se beskrivning av effektmått under "Frågor och avgränsningar".

Kvinnor som planerar att bli gravida och gravida kvinnor

En studie som undersökt effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling vid typ 1-diabetes hos gravida kvinnor identifierades (Tabell 4.1 och 4.2) [39].

Denna retrospektiva kohortstudie (retroPro-studie [7]) från Spanien omfattade 315 gravida kvinnor med typ 1-diabetes. Studien genomfördes mellan åren 1984 och 2006. Kvinnorna i såväl interventions- som i kontrollgruppen fick samma behandling både före och under graviditet. Interventionsgruppen omfattade kvinnor med insulinpump med regular- (humaninsulin) eller analoginsulin (lisproinsulin). Kontrollgruppen omfattade kvinnor med intensiv injektionsbehandling med regular- eller analoginsulin. Vi rapporterar endast resultat från kvinnor som behandlats med analoginsulin då studier med regularinsulin var ett exklusionskriterium i den här utvärderingen. Studien bedömdes vara av medelhög kvalitet och visar inga signifikanta skillnader mellan insulinpump och injektionsbehandling för något av utfallen.

Tre studier som jämfört graviditetsutfallet mellan behandling med insulinpump och intensiv injektionsbehandling hos kvinnor med typ 1-diabetes inkluderades men bedömdes vara av låg kvalitet [40-42]. Resultaten från dessa studier måste bedömas med försiktighet då man inte tagit hänsyn till förekomsten av störfaktorer, sk confounders i de statistiska analyserna. Studien av Kernhagan och medarbetare bedömdes även ha medelhög till hög risk för behandlingsbias och bedömningsbias [40].

En prospektiv icke-randomiserad studie från Storbritannien omfattade 40 kvinnor med typ 1-diabetes och två kvinnor med typ 2-diabetes [40]. Kvinnorna fick välja mellan att fortsätta med intensiv injektionsbehandling eller påbörja behandling med insulinpump inför eller under graviditet. Ett antal kvinnor hade redan insulinpump vid studiens start. Arton kvinnor bytte från intensiv injektionsbehandling till insulinpump, tolv av dessa före befruktningen. Man fann ingen skillnad mellan grupperna vad gäller HbA_{1c} före eller under graviditet, graviditetslängd, fostrets tillväxthastighet eller födelsevikt.

En retrospektiv italiensk fall-kontrollstudie inkluderade 42 gravida kvinnor med typ 1-diabetes [41]. Graviditetsutfallet jämfördes mellan behandling med insulinpump (n=20) och injektionsbehandling (n=20), bortfall n=2. Man fann ingen skillnad mellan grupperna vad gäller HbA_{1c} i varken tidig eller sen graviditet men insulinpumpsgruppen hade signifikant lägre insulin doser per kilogram i slutet av graviditeten. Det fanns ingen skillnad mellan grupperna för övriga utfall: graviditetslängd, kejsarsnittsfrekvens, födelsevikt, neonatal hypoglykemi, neonatal gulsot eller vård på neonatal avdelning.

Ytterligare en studie från Italien, en prospektiv multicenterstudie inkluderade 144 gravida kvinnor med typ 1-diabetes [42]. Studien var inte randomiserad. Graviditetsutfallet jämfördes mellan behandling med insulinpump (n=100) och injektionsbehandling (n=44). Insulinpumpsgruppen karaktäriserades av signifikant längre diabetesduration och större andel planerade graviditeter än i gruppen för injektionsbehandling. I båda grupperna förbättrades den metabola kontrollen under graviditeten men förbättringen inträffade signifikant tidigare i insulinpumpsgruppen som också uppvisade signifikant lägre HbA_{1c} under första, andra och tredje trimestern. Det fanns ingen skillnad mellan grupperna vad gäller förekomsten av allvarig maternell hypoglykemi, ketoacidosis, högt blodtryck orsakat av graviditeten, havandeskapsförgiftning, ökande retinopati (ögonskador) eller nefropati (njurskada), kejsarsnittsfrekvens, abort, graviditetslängd, fosterstorlek, Apgarpoäng (bedömning av det allmänna hälsotillståndet hos ett nyfött barn), missbildningar eller neonatal sjuklighet.

Det saknas studier som undersökt effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling vid typ 1-diabetes hos kvinnor som planerar att bli gravida.

SAP

- Hos vuxna med typ 1-diabetes finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandlingstillfredsställelsen är högre efter 6 månader vid behandling med SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor (⊕⊕○○).
- Hos vuxna med typ 1-diabetes finns ett måttligt vetenskapligt underlag för att behandlingstillfredsställelsen är högre efter 12 månader vid behandling med SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor (⊕⊕⊕○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte finns någon skillnad i risk för svår hypoglykemi vid behandling med SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor efter 12 månader hos vuxna med typ 1-diabetes (⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos vuxna med typ 1-diabetes avseende risk för ketoacidosis och livskvalitet (⊕○○○). För övriga effektmått (risk för senkomplikationer och dödlighet) saknas studier (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos kvinnor som planerar att bli gravida och gravida kvinnor med typ

1-diabetes avseende samtliga effektmått⁶ då studier saknas (⊕○○○).

Fyra studier identifierades som utvärderat SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos vuxna med typ 1-diabetes (Tabell 7.1 och 7.2) [4–6,43]. Tre av studierna representerar den tidigare nämnda STAR 3-studien [4,5,43]. De fyra studierna bedömdes ha medelhög kvalitet.

Livskvalitet

Två av studierna, Rubin och medarbetare och Hermanides och medarbetare [4,6], undersökte effekten av SAP i jämförelse med intensiv injektionsbehandling och teststickor på effektmåttet livskvalitet och med en uppföljningstid på sex månader. Studierna kunde inte påvisa någon skillnad i livskvalitet mellan SAP och intensiv injektionsbehandling kombinerat med teststickor (Tabell 7.2).

Behandlingstillfredsställelse

Samma studier [4,6] undersökte effekten på behandlingstillfredsställelse vid typ 1-diabetes hos vuxna med en uppföljningstid på 6 och 12 månader. De båda studierna visade att behandlingstillfredsställelsen ökade till fördel för SAP-gruppen i jämförelse med intensiv injektionsbehandling (Tabell 7.2).

Svår hypoglykemi

Hermanides och medarbetare fann en hypoglykemifrekvens på 19 per 100 patientår för SAP jämfört med 6 per 100 patientår för intensiv injektionsbehandling och teststickor ($p=0,21$) [6]. Bergenstal och medarbetare fann att hypoglykemifrekvensen var 15,31 jämfört med 17,62 per 100 patientår ($p=0,58$) men siffrorna avser hela studiepopulationen (både vuxna och barn) [5].

Ketoacidosis

Hermanides och medarbetare rapporterar endast en ketoacidosis (i SAP-gruppen) [6]. Bergenstal och medarbetare rapporterar två fall av ketoacidosis i interventionsgruppen, jämfört med inget fall i kontrollgruppen (ingen statistiskt signifikant skillnad) [5].

HbA_{1c}

Bergenstal och Hermanides jämförde SAP med intensiv injektionsbehandling och teststickor vid typ 1-diabetes vad gäller effekt på HbA_{1c}. I STAR 3-studien sågs en signifikant bättre HbA_{1c}-sänkning med SAP, med en skillnad mellan grupperna på 0,6 procentenheter ($p<0,001$) efter 12 månader [5]. I studien av Hermanides och medarbetare sågs en skillnad på 1,21 procentenheter (95 % KI 1,52

till 0,90, $p<0,001$) efter 26 veckor till fördel för SAP [6]. Resultaten av båda studierna är således samstämmiga och effektens storlek är kliniskt relevant.

Ingen av studierna har undersökt risk för senkomplikationer och dödlighet.

Vuxna med typ 2-diabetes

Insulinpumpsbehandling

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte finns någon skillnad i risk för svåra hypoglykemier vid behandling med insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling hos vuxna med typ 2-diabetes, varken efter 4 eller 12 månader (⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling hos vuxna med typ 2-diabetes avseende livskvalitet och behandlingstillfredsställelse (⊕○○○). För övriga effektmått (risk för senkomplikationer, dödlighet och ketoacidosis) saknas studier (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling hos kvinnor som planerar att bli gravida och gravida kvinnor med typ 2-diabetes avseende samtliga effektmått⁷ (⊕○○○).

SAP

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos vuxna med typ 2-diabetes avseende samtliga effektmått⁷ då studier saknas (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor hos kvinnor som planerar att bli gravida och gravida kvinnor med typ 2-diabetes avseende samtliga effektmått⁷ då studier saknas (⊕○○○).

En systematisk översikt (Yeh och medarbetare, 2012) identifierades som utvärderat effekten av insulinpump avseende risken för svåra hypoglykemier och påverkan på livskvalitet jämfört med intensiv injektionsbehandling vid typ 1- och typ 2-diabetes hos vuxna (Tabell 5.1 och 5.2) [3]. I översikten ingick åtta studier av typ 1-diabetes och fyra studier av typ 2-diabetes.

⁶ Se beskrivning av effektmått under "Frågor och avgränsningar".

⁷ Se beskrivning av effektmått under "Frågor och avgränsningar".

Svår hypoglykemi

Vid typ 2-diabetes sågs inte någon skillnad i förekomsten av svår hypoglykemi (metaanalys av två studier). Evidensstyrkan bedömdes som låg (Tabell 8.1).

HbA_{1c}

Yeh och medarbetare fann ingen signifikant skillnad i HbA_{1c} vid typ 2-diabetes.

Annan hypo- eller hyperglykemi

För andra former av icke-allvarlig hypoglykemi (på dagen och på natten) var evidensen otillräcklig vid typ 2-diabetes. Detsamma gällde för hyperglykemi.

Evidensstyrkan i översikten bedömdes som måttlig för HbA_{1c} vid typ 2-diabetes men låg eller otillräcklig vid övriga utfallsmått.

Inga studier identifierades som undersökt effekten av insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling avseende effektmåttan behandlingstillfredsställelse, sjuklighet (risk för senkomplikationer, kardiovaskulära komplikationer), dödlighet och ketoacidosis vid typ 2-diabetes hos vuxna.

Komplikationer och biverkningar

Ingen av studierna som ingår i litteraturgenomgången har redovisat olika specifika komplikationer eller biverkningar till följd av insulinpump eller SAP, förutom svåra hypoglykemier och ketoacidosis som redovisats ovan.

Ekonomiska aspekter

Detta avsnitt består av två delar. Den första delen handlar om behandling med insulinpump jämfört med injektionsbehandling och den andra delen om SAP jämfört med injektionsbehandling i kombination med teststickor. I båda avsnitten presenteras först en beräkning av behandlingens kostnader och sedan resultaten från den litteraturgenomgång som gjorts avseende metodernas kostnadseffektivitet. SBU:s beräkningar av behandlingens kostnader är baserade på uppgifter för vuxna med typ 1-diabetes men kostnaderna bedöms inte skilja sig åt i någon större utsträckning för behandling av personer med typ 2-diabetes och barn. För en närmare presentation av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i detta kapitel hänvisas till SBU:s handbok i utvärdering av medicinska teknologier, kapitel 11 [44], se www.sbu.se.

Insulinpumpsbehandling

Kostnader

SBU har beräknat en genomsnittlig årskostnad för behandling med insulinpump jämfört med injektionsbehandling. En separat beräkning har gjorts för en undergrupp av insulinpumparna, så kallade patchpumpar, efter-

som dessa skiljer åt från övriga insulinpumpar i det hänseende att de består av två separata enheter och ingen slang behövs för att koppla samman dessa.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har tidigare godkänt subvention av ett flertal insulinpumpar. Priserna som godkänts finns tillgängliga i TLV:s prisdatabas och återspeglas i apotekens prislistor [46, 101]. TLV har dock beslutat att denna subvention ska upphöra 1 december 2013 [45] och om beslutet inte ändras kommer landstingen att själva behöva börja upphandla insulinpumpar i större utsträckning. Landstingen har sedan tidigare haft möjlighet att upphandla insulinpumpar direkt från leverantörerna. De landsting som har gjort detta har fått betydligt lägre priser än de som TLV godkänt. Enligt apotekens prislistor [46] kostar en insulinpump med startpaket i genomsnitt cirka 29 000 kronor (Apotekens utförsäljningspris, AUP, exklusive moms). Priserna för de olika tillverkarnas pumpar ligger i intervallet 23–32 000 kronor. Utifrån uppgifter från upphandlingar i Västra Götalandsregionen och landstinget i Östergötland [47,48] ligger priset på pumparna, med små skillnader mellan landstingen, istället på mellan 15 000 och 23 500 kronor styck (inklusive startpaket). Då priserna i dessa upphandlingar anses representera de priser som de flesta landsting faktiskt skulle kunna få betala har SBU valt att göra beräkningen utifrån denna information. Årskostnaden för behandling med insulinpump baseras därför på genomsnittliga priser exklusive moms från de upphandlingar som genomförts. Utöver kostnaden för själva pumpen tillkommer kostnaden för insulin, infusionsset, ampuller/reservoarer, hållare samt batterier. För en detaljerad beskrivning av de uppgifter som använts i beräkningen se Bilaga 2. För barn och patienter med typ 2-diabetes kan insulindoserna skilja sig något från de insulindoser som använts i nedanstående beräkning.

SBU:s beräkning visar en genomsnittlig årskostnad (avrundat till jämna hundratal) för behandling med konventionell insulinpump på 18 600 kronor per patient (inklusive insulin), för behandling med patchpump på 23 100 kronor per patient och för injektionsbehandling på 7 500 kronor per patient (Tabell 2.1). Årskostnaden för behandling med konventionell insulinpump är alltså mer än 11 000 kronor högre än för injektionsbehandling. Idag behandlas cirka 10 000 patienter med insulinpump i Sverige, vilket innebär en total årlig merkostnad för insulinpumpar på cirka 110 miljoner kronor. Behandling med patchpump kostar ungefär 4 500 kronor mer per år än genomsnittet för de konventionella pumparna. Det är emellertid viktigt att poängtera att det även finns en variation i kostnad mellan de enskilda konventionella pumparna.

Utöver ovanstående årskostnad tillkommer kostnader för utbildning av patienter som behandlas med insulinpump.

Utbildningen av patienter tar i genomsnitt 6 timmar och 40 minuter (enligt praxisundersökning utförd av SBU, Bilaga 4 och 5) och ges oftast av en sjuksköterska. Kostnaden för detta blir cirka 3 100 kronor per patient om utbildningen hålls individuellt. Utbildningskostnaden har inte räknats med i årskostnaden då den är en engångskostnad och det saknas uppgifter över hur många år denna bör spridas.

Kostnadseffektivitet

För att bedöma om behandling med insulinpump är kostnadseffektivt behöver de ökade kostnader som förknippas med insulinpumpar jämfört med injektionsbehandling sättas i relation till skillnaden i effekt mellan behandlingarna. För att avgöra om effekten av behandling med insulinpump är tillräckligt stor för att motivera de ökade kostnaderna behöver vi veta hur behandlingen påverkar livskvalitet och överlevnad. Många av de hälsoekonomiska studier som gjorts baseras emellertid på effekten mätt med hjälp av surrogatmättet HbA_{1c}. Detta beror på att diabeteskomplikationer uppstår först efter en lång tid och att den relevanta effekten därför inte går att fånga i randomiserade studier som endast pågår några år. Istället skattas i regel effekten på överlevnad och livskvalitet med hjälp av en beslutsmodell som kombinerar information från studier på behandlingseffekt (mätt i HbA_{1c}) med resultat från studier som undersökt just relationen mellan HbA_{1c} och olika diabeteskomplikationer, och som i sin tur kopplas samman med resultaten från studier som undersökt komplikationernas effekt på livskvalitet och överlevnad.

I den hälsoekonomiska litteratursökningen identifierades totalt 291 studier. Utifrån rapportens frågeställning bedömdes åtta kostnadseffektivitetsstudier som jäm-

förde behandling med insulinpump med injektionsbehandling vara relevanta [49–56]. Gemensamt för dessa studier är att de utgår från en större effekt av insulinpumpsbehandling på HbA_{1c} och/eller antal hypoglykemier än vad som visas i SBU:s utvärdering. Till exempel grundas flera av de publicerade kostnadseffektivitetsstudierna på en reduktion i HbA_{1c} för vuxna på 0,9 eller 1,2 procent. Översikten från 2012 som ligger till grund för slutsatserna i denna rapport visar istället en minskning i HbA_{1c} på högst 0,3 procent [3]. För att tydliggöra hur viktig effekten på HbA_{1c} är för resultatet i kostnadseffektivitetsanalyserna kan nämnas att kostnaden per QALY ökade från 37 712 pund till 53 788 pund när minskningen av HbA_{1c} sattes till 0,6 istället för 0,9 procent i en av studierna [56]. SBU gör därför bedömningen att det saknas relevanta uppdaterade studier som undersökt kostnadseffektiviteten av behandling med insulinpump jämfört med injektioner vid både typ 1- och typ 2-diabetes, samt för samtliga populationer som undersöks i denna rapport. För att beräkna om insulinpumpsbehandling är en kostnadseffektiv metod vore det därför värdefullt att genomföra en modellstudie som jämför kostnader och effekter av insulinpumpsbehandling och injektionsbehandling baserat på den effekt på HbA_{1c} som presenterats i denna rapport.

SAP

Kostnader

SBU har även beräknat en genomsnittlig årskostnad för SAP. Behandlingen kan genomföras på två olika sätt; antingen genom att en av de konventionella pumparna används tillsammans med ett separat system för kontinuerlig glukosmätning (innehållande monitor, mottagare och sändare) eller att en pump som innehåller en inbyggd

Table 2.1 Intervention cost (in Swedish kronor) of insulin pumps (CSII) and multiple daily injections (MDI), per patient and year.

	Insulin pump		Daily injections
	Conventional pump	Patch pump	
Insulin (including pens for daily injections)	3 437	3 038	5 698*
Pump**	5 075	20 049***	-
Infusion sets	8 560	-	-
Reservoirs (including caps)	1 269	-	-
Batteries (including battery cap)	287	-	-
Cannulas	-	-	1 841
Total	18 628	23 087	7 539

* In the calculations of the costs of daily injections it is assumed that 50 percent of the patients use prefilled insulin pens and that 50 percent use durable insulin pens. ** The life span of the conventional pumps is assumed to be four years based on the guarantee time given by the producers. *** The costs of treatment with patch pumps are calculated based on the assumption that the patches are changed every third day.

mätare för kontinuerlig glukosmätning kopplas ihop med en sändare. Årskostnaden för båda dessa varianter av SAP jämförs här med behandling med injektioner i kombination med mätning med teststickor.

Priserna som används för pumpar och kontinuerlig glukosmätning baseras på genomsnittliga priser exklusive moms från de upphandlingar som genomförts av landstingen [47,48]. Förutom kostnaden för glukosmätningssystemet eller sändaren inräknas kostnader för de sensorer som används för att mäta blodglukosnivån. För en detaljerad beskrivning av de uppgifter som använts i beräkningen, se Bilaga 2. I beräkningarna antas kontinuerlig glukosmätning användas sex av sju dagar i veckan ([59], Online appendix) när den ingår i SAP. Det är emellertid vanligt att systemet lånas ut till patienter under 1–4 veckor. När kostnaden för ett system fördelas på flera patienter minskar naturligtvis årskostnaden betydligt.

Årskostnaden (avrundat till jämt hundratal) för behandling med SAP blir cirka 51 000 kronor oavsett vilken sammansättning av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning som används (Tabell 2.2). En stor del av kostnaden utgörs av kostnaden för sensorer till glukosmätaren (cirka 20 200 kronor per år). Årskostnaden för intensiv injektionsbehandling i kombination med teststickor är omkring 12 200 kronor. Alltså kostar ett års behandling med SAP nästan 39 000 kronor mer än ett års injektionsbehandling i kombination med teststickor. Om alla patienter som idag behandlas med insulinpump (cirka 10 000 individer) skulle behandlas med SAP innebär det att den årliga behandlingarkostnaden skulle bli omkring 390 miljoner kronor högre än om de istället behandlades med injektioner i kombination med teststickor. Då framför allt små barn ofta använder fler teststickor än vuxna, är kostnaden för behandlingalternativen som baseras på teststickor förmodligen högre för barn än i beräkningen som gjorts för vuxna.

Utöver ovanstående årskostnader tillkommer kostnader för patientutbildning och uppföljning för insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning. Utbildningen tar i genomsnitt sex timmar och 40 minuter för insulinpump och ytterligare en timme och 24 minuter för glukosmätningstillägget (enligt praxisundersökningen). Oftast ges utbildningen av en sjuksköterska. Kostnaden för detta blir cirka 3 700 kronor per patient om utbildningen hålls individuellt. Utbildningskostnaden har inte räknats med i årskostnaden då den är en engångskostnad och det saknas uppgifter på över hur många år denna bör spridas.

Kostnadseffektivitet

En relevant hälsoekonomisk studie som undersökt effekten av SAP jämfört med injektionsbehandling i kombination med mätning med teststickor identifierades i

litteratursökningen (Tabell 2.3) [60]. Studien inkluderade vuxna patienter med typ 1-diabetes. Studien bedömdes ha medelhög kvalitet och är gjord utifrån ett amerikanskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Eftersom amerikanska hälso- och sjukvårdskostnader generellt ligger betydligt högre än i Sverige kan överförbarheten till svenska förhållanden ifrågasättas. För övriga populationer med typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes saknas studier.

Analysen visade att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är omkring 1,55 miljoner kronor (6,74 kronor/amerikansk dollar, 95 % KI 0,94 till 4,86 miljoner kronor) om varje sensor används i tre dagar. Detta kan sättas i relation till att Socialstyrelsen definierar en kostnad per QALY på över en miljon kronor som en mycket hög kostnad per QALY [61,62]. Den kliniska effekt som analysen bygger på kommer från STAR-3-studien [5], vilken har bedömts ha medelhög kvalitet. STAR-3-studien visar en minskning av HbA_{1c} med 0,6 procent för SAP jämfört med injektionsbehandling och mätning med teststickor. Det finns ytterligare en klinisk studie [6] av medelhög kvalitet som studerat effekten på HbA_{1c} av SAP jämfört med teststickor i kombination med injektionsbehandling. Den studien visade en större reduktion i HbA_{1c} (–1,21 % istället för –0,6 %), vilket tyder på att kostnaden per QALY i den hälsoekonomiska studien skulle kunna vara överskattad. Effekten av en större minskning i HbA_{1c} har testats i den hälsoekonomiska studien genom att även presentera kostnaden per QALY för en minskning av HbA_{1c} med 0,8 procent i SAP-gruppen. Kostnaden per QALY minskade då med ungefär 500 000 kronor.

Den hälsoekonomiska studien indikerar alltså att merkostnaden för SAP är hög i förhållande till hälsovinsten men det finns flera anledningar att tro att kostnaden per QALY är lägre i Sverige. Om sensorerna används i sex istället för tre dagar, vilket är vanligt i Sverige, minskar kostnaden till omkring 1,13 miljoner kronor per QALY (95 % KI 0,69 till 3,53 miljoner kronor). Antalet teststickor som används har också en stor påverkan på resultatet. Om antalet teststickor reduceras till två per dag, vilket är vad som antagits i SBU:s beräkning av kostnader, och sensorerna samtidigt byts var sjätte dag går kostnaden per QALY ner till cirka 675 000 kronor, vilket dock fortfarande definieras som en hög kostnad per QALY av Socialstyrelsen. Studien räknar också med ett betydligt högre pris för insulinpumpar (cirka 37 000 kronor) än det som förekommer i landstingens upphandlingar. Å andra sidan kan den högre kostnadsnivån i USA göra att de långsiktiga kostnadsbesparingar som kan uppstå som följd av SAP:s effekt på HbA_{1c} anses vara överskattade jämfört med ett svenskt perspektiv. För att beräkna om SAP är en kostnadseffektiv behandlingsmetod vore det därför värdefullt att genomföra en modellstudie som jämför kostnader och effekter av SAP med injektionsbehandling och teststickor

Table 2.2 Intervention cost (in Swedish kronor) of SAP and daily injections in combination with self-monitoring with test strips, per patient and year.

	SAP		Daily injections and self-monitoring with test strips
	Pump and continuous monitoring-system	Pump and transmitter	
Pump/daily injections (including insulin)*	18 628	26 910***	7 538
Continuous monitoring-system (including start kit and four sensors)**	9 442	Included in cost of the pump	–
Sensors	20 217	20 972	–
Lancets	250	250	438
Test strips	2 435	2 435	4 263
Total	50 972	50 567	12 239

CGM = Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring; SAP = Sensor Augmented Pump

* The average price of pumps with integrated glucose monitoring monitors is higher than for conventional pumps. Based on the guarantee time given by the producers, the life span of pumps is assumed to be four years, ** Based on the guarantee time given by the producers, the life span of the CGM monitor is assumed to be two years while the life span of the transmitter is assumed to be 6–12 months. *** The total one-year transmitter cost is included in the cost of the pumps with integrated CGM monitor.

utifrån ett svenskt perspektiv baserat på den effekt på HbA_{1c} som presenterats i denna rapport.

Etiska och sociala aspekter

Det finns flera etiska och sociala frågeställningar som bör beaktas avseende behandling med insulinpumpar och kombinationsbehandlingar (SAP). I arbetet med dessa frågeställningar har projektgruppen använt sig av SBU:s preliminära diskussionsunderlag för etiska aspekter vid utvärdering av metoder som används inom hälso- och sjukvården (pågående arbete).

Avancerad teknik kan leda till både oro och en känsla av trygghet

Det finns insulinpumpar som är mer eller mindre tekniskt avancerade. Ett möjligt hinder för att påbörja insulinpumpsbehandling kan vara att både vårdgivare samt personen med diabetes tror att det behövs omfattande teknisk kompetens för att hantera tekniken, eller att pumpbehandling är olämplig när vissa arbeten eller aktiviteter ska utföras. Detta kan skapa en rädsla för att påbörja insulinpumpsbehandling. Det är därför viktigt att personal och patienter inom diabetesvården utbildas i hur pumparna ska användas på rätt sätt. Samtidigt bör utbildningen även innehålla en diskussion om hur det dagliga livet är med en insulinpump, som inte enbart fokuserar på den tekniska delen. Det är idag vanligt att företagsrepresentanter involveras i patientutbildningen vid start av insulinpumpsbehandling. En risk med detta skulle kunna vara att aspekter andra än bara de tekniska inte tas upp.

Många föräldrar till barn med diabetes upplever svårigheter med att lämna sina barn till förskola eller skola. Drygt

40 procent upplever oro för att förskolan eller skolan inte tar ett tillräckligt ansvar för barnets egenvård. Var femte förälder med barn som går på intensiv injektionsbehandling rapporterar att de medvetet underdoserar insulin dosen vid frukost och låter barnen komma till skolan med högt blodglukos för att de är osäkra på om personalen på skolan har tillräcklig kunskap om hur en hypoglykemi ska hanteras [63].

Enligt skollagen ska förskoleverksamhet och skolbarnsomsorg tillhandahållas i den omfattning det behövs med hänsyn till barnets eget behov⁸. Skolan har ett ansvar för att hjälpa eleverna med sin egenvård, till exempel att ta sin medicin under skoltid. I de fall där personalen inte klarar av detta på ett säkert sätt ligger ansvaret hos hälso- och sjukvården [64]. På förskolan eller skolan upplevs pumpen som enklare av personalen jämfört med att ge en injektion, eftersom man slipper sticka barnet. Om barnet använder kolhydraträkning så finns en kalkylator för detta i pumpen som underlättar uträkningen av en korrekt insulin dos utifrån aktuellt blodglukos och måltidens innehåll av kolhydrater. Med kontinuerlig glukosmätning kan personalen hela tiden se barnets glukosnivå, vilket leder till färre stick för att testa blodglukos. Personalen kan då koncentrera sig på verksamheten istället för att oroa sig för att barnet ska få hypoglykemi. De kan dock uppleva initiala svårigheter med att hantera tekniken, och det är därför viktigt att också de får lära sig den på ett bra sätt.

⁸ Kapitel 2a, §6.

Risk för stigmatisering

Insulinpumpen kan innebära att sjukdomen blir mer synlig, vilket kan upplevas som ett problem. Framför allt tonårsflickor kan tycka att det är obehagligt om pumpen syns [28,29]. Den kan också vara svår att kombinera med tattsittande kläder och kanylen kan synas exempelvis när man har badkläder på sig. Många tonåringar upplever att pumpen underlättar t ex vid idrottsutövandet eftersom basaldosen kan anpassas till lämplig nivå.

Det finns även en risk för upplevd stigmatisering hos vuxna personer med insulinpumpar. Garmo och medarbetare belyser i en kvalitativ studie att personer med insulinpump kan uppleva att de ständigt blir påmind om att de har diabetes genom att bära en insulinpump synlig för andra [26]. Detta kan medföra en känsla av både utanförskap och av att vara annorlunda. Att vara sammankopplad med en insulinpump kan leda till en upplevelse av sårbarhet och större krav på eget behandlingsansvar [26]. Vissa beskriver att de har ett behov av att hitta på praktiska lösningar för hur pumpen ska placeras vid olika klädval eller vid situationer när man är naken inför andra. Det är följdaktligen viktigt att vårdpersonalen kan förmedla både för- och nackdelarna med pumpbehandling på ett bra sätt.

En god användning av vårdens resurser?

Denna rapport visar att det finns många kunskapsluckor om den medicinska effekten av att ge insulin med hjälp av pump samt i kombination med att kontinuerligt mäta glukosen i blodet. Eftersom dessa metoder medför en högre kostnad, skulle det kunna ifrågasättas om det är en god användning av vårdens resurser.

Det som talar för metoderna är deras etablerade ställning i behandling av diabetes inom svensk sjukvård. Såväl diabetesmottagningar, patienter som anhöriga har god erfarenhet av insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning.

Det är framför allt barn och personer med svårigheter att reglera blodglukosnivån som får insulinpump idag. Diabetes är en sjukdom som kräver en stor insats av patienten dygnet runt, på ett helt annat sätt än många andra sjukdomar. Det finns därför andra värden än enbart den medicinska effekten som man måste ta hänsyn till när man tar beslut om metodernas användning. Sättet att administrera insulinet har stor betydelse för de enskilda patienterna och deras familjer. Denna rapport visar att insulinpumpsbehandling i kombination med kontinuerlig glukosmätning ger en ökad behandlingstillfredsställelse hos både vuxna och barn.

När det gäller barn under sex år går praxis, både i Sverige och internationellt, mot att de rutinmässigt får pumpbehandling redan inom några veckor från debuten. Anledningen till detta är att det oftast är svårt att reglera både diabetesbehandlingen med insulinpennor och de små insulindoser som dessa barn behöver. Insulinpumpar används av nästan hälften av alla barn och ungdomar med diabetes, vilket visar att det är en uppskattad behandlingsmetod jämfört med intensiv injektionsbehandling och det skulle uppfattas som negativt om tillgången till pumpbehandling minskade. Detta har tydligt visat sig i den opinionsbildning som både patientföreningar och allmänhet har skapat i samband med tidigare beslut om att dra in subventioneringen av insulinpumpar.

Tonåringar är en svår grupp att behandla eftersom så mycket annat händer i deras liv under den perioden, vilket kan flytta fokus från diabetesbehandlingen. För en tonåring är det en mycket stark motivationsfaktor att själv få välja typ av behandling.

Det enda sättet att avgöra vem som får en behandlingsvinst med insulinpump istället för med intensiv injektionsbehandling är att i praktiken prova en tid. Om tonåringar som trivs med insulinpump tvingas sluta med den på

Table 2.3 Cost-effectiveness studies comparing SAP with daily injections in combination with self-monitoring with test strips in adult patients with type 1 diabetes.

Author, year, type of study, perspective	Intervention/control	Incremental cost (SD)	Incremental effect in QALYs (SD)	Cost per QALY (95 % CI)	Quality of study
Kamble, 2007, model, US health care perspective [60]	Sensor-augmented pump therapy/daily injections in combination with self-monitoring with test strips	3-day sensors: \$86 324 (\$4 703) 6-day sensors and two test strips per day for SAP: \$39 034	\$0.376 (0.143)	3-day sensors: \$229 675 (\$139 071-720 865) 6-day sensors and two test strips per day for SAP: \$103 808	Moderate

CI = Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring; QALY = Quality-Adjusted Life Years; SAP = Sensor Augmented Pump; SD = Standard Deviation

grund av en minskad tillgänglighet kan detta upplevas negativt, vilket kan påverka deras motivation att sköta sin behandling. Detta skulle då kunna leda till försämrat HbA_{1c} med ökad risk för diabeteskomplikationer [65,66]. Fallbeskrivningar visar också att tonåringar som får återkommande episoder med ketoacidosis kan undvika detta med insulinpump, eftersom man då inte har några injektioner med långverkande insulin som kan glömmas bort eller hoppas över [67,68].

En annan viktig grupp är kvinnor som planerar att bli eller är gravida. Diabetes under graviditeten medför betydligt ökade risker för komplikationer hos den blivande mamman, fostret och det nyfödda barnet. En strikt blodglukoskontroll med nära normala blodglukosnivåer inför och under graviditet minskar dessa risker. Vilken behandlingsmetod som är bäst för att uppnå optimal blodglukoskontroll varierar mellan patienterna.

Jämlik vård

Det finns grupper för vilka det är extra viktigt att, ur jämlikhetssynvinkel, få möjlighet att välja behandlingsmetod. Dessa grupper är till exempel tonåringar, kvinnor inför och under graviditet och personer med funktionshinder eller nedsatt kognitiv förmåga.

Det finns stora skillnader i tillgängligheten till metoderna i landet. Om det finns fördelar med en viss behandlingsmetod kan ett etiskt dilemma uppstå vid en ojämn fördelning i landet av både tillgång till och kunskap om tekniken. God kunskap inom vården om de olika behandlingsalternativen förutsätter dock ett tillräckligt stort patientunderlag. Det finns därför en risk för att patienter som tillhör mindre kliniker inte erbjuds insulinpumpar med kontinuerlig glukosmätning. De kliniker som inte har möjlighet att erbjuda dessa metoder riskerar att tappa förtroende hos patienterna. Ett annat potentiellt etiskt dilemma är att vissa landsting erbjuder sina patienter att välja mellan marknadens alla olika pumpsorter, från olika leverantörer, medan andra landsting endast erbjuder ett eller ett fåtal märken. För att undvika geografisk ojämlikhet skulle det vara önskvärt att utbudet och tillgängligheten blev lika över hela landet.

Det är också värt att notera att det finns risk för att olikheterna i tillgänglighet i landet kommer att öka om inte betalningsansvaret tas över av landstingen på ett ändamålsenligt sätt när pumparna faller utanför den statliga subventionen i december 2013 [45]. Om insulinpumpsbehandling inte fortsätter vara kostnadsfri kommer patienternas ekonomiska situation spela större roll eftersom de då själva måste bekosta hela eller delar av behandlingen, alternativt känner sig tvingade att övergå till injektionsbehandling som är en billigare behandlings-

metod. Dessutom riskerar lagen om offentlig upphandling styra vården mot ett begränsat pumpsortiment.

Användning av metoden i Sverige – praxisundersökning

Enkätundersökningar

För att närmare kartlägga användandet av insulinpump och SAP i specialistvården, genomfördes två enkäter under vintern 2013. Frågorna rörde omfattning, indikationer, utbildning, uppföljning och orsaker till eventuella restriktioner i användningen av insulinpump, kontinuerlig glukosmätning och SAP. Se Bilagorna 4 och 5 för en fullständig information om frågor och svar.

Den första enkäten vände sig till samtliga diabetesmottagningar vid medicinkliniker och barnkliniker i Sverige. Via Nationella diabetesregistret (NDR och Swediabkids) gjordes ett utskick till kontaktpersoner vid medicinklinikerna, både för vuxna (92 personer) och barn (39 personer). Enkäten bestod av tre delar: insulinpumpar, kontinuerlig glukosmätning och SAP. I denna rapport redovisas svar för delarna om insulinpumpar och SAP. Svaren rörande kontinuerlig glukosmätning rapporteras i SBU-rapporten "Kontinuerlig subkutan glukosmätning vid diabetes".

Enkät till barnklinikerna

Av trettionio utsända enkäter inkom 35 svar på insulinpumpsdelen och 37 svar på SAP-delen, vilket motsvarar en svarsfrekvens på 90 respektive 95 procent. De som inte besvarat enkäten när svarsdatum passerat fick en påminnelse och totalt två påminnelser skickades ut. Avseende insulinpumpar erhöles svar från samtliga kliniker utom fyra. För SAP saknas svar från två kliniker.

Resultat

Insulinpump

Från det nationella barndiabetesregistret Swediabkids vet vi att insulinpumpar används på alla barnmottagningar i Sverige som behandlar barn och ungdomar med diabetes och att 46,9 procent använde insulinpump 2012. Ingen mottagning använde insulinpump eller SAP vid typ 2-diabetes enligt praxisundersökningen. Sex mottagningar redovisade att de hade erfarenhet av pumpar hos barn mellan noll och sex veckor samt 14 mottagningar på barn mellan sex veckor och ett år. Hälften av klinikerna hade insulinpump som förstahandsval vid diabetesdebut hos småbarn.

Bara en mottagning har angivit att man saknar rutiner för patientutbildning vid nystart med insulinpump. 26 mottagningar anger att patientutbildningen tar längre än två timmar, två mottagningar angav 90–120 minuter och en

30–60 minuter. Företagsrepresentanter deltar i utbildningen på 15 mottagningar, vilket kan ses som ett uttryck för bristfälliga egna resurser. Uppföljning sker vanligen i form av telefonkontakt första veckan och ett extra återbesök efter 2–4 veckor.

I huvudsak används de indikationer som professionen angivit, men även andra, t ex idrott har angivits.

De tre indikationerna som flest mottagningar anger för barn är:

1. Spädbarn-små barn där insulinadministration i tillräckligt små doser är svårt att genomföra
2. Hög plasmaglukosvariabilitet
3. Ökade möjligheter till förbättrad livskvalitet
4. Insulinpump anges som ett förstahandsval vid debuten hos små barn på 18 mottagningar, varav 14 i åldrarna 4–6 år eller yngre.

De tre indikationerna som flest mottagningar anger för tonåringar är lika på 2 av 3 punkter:

1. Ökade möjligheter till förbättrad livskvalitet
2. Urspårad metabol kontroll
3. Hög plasmaglukosvariabilitet

Elva mottagningar angav att de är restriktiva med användningen av insulinpump på grund av otillräcklig finansiering, bristande personalresurser, osäkerhet av värdet kring pump, otillräcklig kompetens eller erfarenhet, motstånd hos patienterna eller andra orsaker.

SAP

Trettionio mottagningar svarade att de använde SAP, bara en att de inte gjorde det. Tretton kliniker hade erfarenhet av SAP för barn under ett år, fyra kliniker hade använt SAP vid neonatal diabetes. Tjugosju mottagningar svarade att de hade en rutin för patientutbildning vid nystart med kontinuerlig glukosmätning i kombination med insulinpump. Gällande tid för patientutbildning är 30–60 min vanligast, och man avser då sannolikt tiden för att starta med kontinuerlig glukosmätning hos en patient som redan har insulinpump (eftersom denna tid är kortare än den som gäller patientutbildning vid start av insulinpump ovan). Det är sköterskan som ansvarar för utbildningen som oftast görs individuellt, och cirka 20 procent görs av en företagsrepresentant. Uppföljning sker av både läkare och sköterska. Majoriteten (58 %) anger att utvärderingen av resultaten för den kontinuerliga glukosmätningen tar 30–60 min. Nästan hälften (47 %) svarar att de inte är restriktiva med användningen av glukosmätning i kombination med insulinpump.

De tre vanligaste indikationerna (alla åldersgrupper tillsammans) var:

1. Återkommande svåra hypoglykemier
2. Barn som tar >10–15 blodsockerprover per dag
3. Otillfredsställande HbA_{1c} (gränsen varierar mellan 70 och 84 mmol/mol)

Behandling med insulinpump och SAP är således en väl etablerad behandlingsmetod vid mottagningar för barn- och ungdomsdiabetes som bygger på en positiv klinisk erfarenhet av metoden. Den ökande behandlingstillfredsställelsen som framkommer i studier är säkerligen starkt bidragande till detta. En av professionens indikationer för pumpbehandling är "möjligheter till förbättrad livskvalitet" [12], vilket är den vanligaste indikationen när en insulinpump startas på familjens eller tonåringens initiativ. För sjukvården är möjligheten till förbättrad metabol kontroll en mer vanlig indikation, framför allt för skolbarn och tonåringar. I bägge fallen används pump som en problemlösare. Omkring 10 procent av de som startar med pump blir inte nöjda utan återgår till pennbehandling. Det är därför en fördel att pumpen kan hyras under en initial prövotid.

Enkät till vuxenklinikerna

Nittiotvå utskick av enkäten gjordes, men sex ansågs inte vara aktuella: den som besvarade enkäten arbetade inte längre aktivt inom diabetesvården (tre st), två kliniker hade stängt samt en klinik som inte använde insulinpumpar.

Totalt inkom 67 svar på insulinpumpdelen, vilket motsvarar en svarsfrekvens på 78 procent. Motsvarande siffror för SAP-delen är 72 svar och 84 procent. De som inte besvarat enkäten när svarsdatum passerat fick en påminnelse. Totalt skickades två påminnelser ut. Svar erhöles från samtliga medicinska kliniker utom tretton stycken som inte svarade på någon av delarna. Utöver dessa saknas också svar för insulinpumpdelen från sex kliniker.

Resultat

Samtliga frågor och svar redovisas i bilagorna 4 och 5.

Insulinpump

Enkäten besvarades av sextioåtta kliniker. Av dessa angav femtioåtta kliniker (85 %) att de använder insulinpump vid typ 1-diabetes, 21 av dessa även vid typ 2-diabetes. Det finns ett stort antal indikationer för användningen av insulinpump men vanligast är att man inte uppnått HbA_{1c}-målet utan hypoglykemier eller ett svängande blodglukos men även bekvämlighet, flexibilitet eller patientens önskemål oavsett om HbA_{1c}-målet har uppnåtts är vanligt.

Rutiner för patientutbildning vid pumpstart rapporteras från femtiotvå kliniker (90 % av klinikerna med insulin-

pump) och den ges framför allt av diabetessjuksköterska (66 %). Däremot är läkare delaktiga i patientutbildningen endast på åtta ställen, vilket är anmärkningsvärt lågt, medan företagsrepresentant medverkar på hela 26 kliniker (45 %). Företagsrepresentanternas roll och deltagande i patientutbildningen bör diskuteras. På hälften av klinikerna sker patientutbildningen i grupp.

Uppföljningen efter pumpstart utgörs oftast av telefon- eller mejlkontakt (69 %) och då oftast inom en vecka (38 procent). Start av insulinpump innebär oftast ett extra mottagningsbesök (86 %) och på de flesta ställena inom fyra veckor (74 %).

SAP

Enkäten besvarades av sjuttiofyra kliniker. Av dessa angav sextiofyra kliniker (89 %) att de använder kontinuerlig glukosmätning i kombination med insulinpump. På de flesta klinikerna handlar det om få patienter, vanligtast är 0–5 patienter. Indikationen för SAP på de flesta kliniker är återkommande svåra hypoglykemier (52 kliniker eller 81 procent av de som använder SAP) medan 41 kliniker (64 %) tillämpar indikationen förhöjt HbA_{1c}. Den HbA_{1c}-nivå som angavs varierar stort, mellan >63 och >100 mmol/mol. Därutöver angavs ett mycket stort antal olika indikationer.

De flesta kliniker har rutiner för patientutbildning vid start av SAP men vid 13 kliniker (20 %) saknas sådana rutiner. Patientutbildningen ges i de flesta fall av diabetessjuksköterska eller sjuksköterska (61 %) och företagsrepresentant är mindre vanligt än för insulinpump (17 %). För SAP ges patientutbildning i huvudsak individuellt (69 procent).

Uppföljningen efter start av kontinuerlig glukosmätning i kombination med insulinpump utgörs i de flesta fall av extra mottagningsbesök (89 %) och oftast inom fyra veckor (43 kliniker). Vid 28 kliniker (44 %) sker även uppföljning via telefon eller mejl, vanligen inom två veckor.

Specialistmödrahälsovården

Den andra enkäten vände sig till ansvariga överläkare i specialistmödrahälsovården. Enkäten skickades till 39 personer, vilket var samtliga medlemmar i Sveriges Mödrahälsovårdsöverläkare (MÖL). En person arbetade inte längre inom specialistmödravården och utgick därför.

Resultat

Totalt inkom sexton svar, vilket innebär en svarsfrekvens på 42 procent. De som inte besvarat enkäten när svarsdatum passerat fick en påminnelse och totalt tre påminnelser skickades ut. Svar erhöles från verksamma i 11 av 20 landsting/regioner i Sverige. Svarsfrekvensen är låg och vi har därför valt att inte närmare kommentera de svar som erhållits. Dessa finns redovisade i Bilaga 5. Den

låga svarsfrekvensen kan vara ett resultat av att organisationen av vården av gravida med diabetes ser olika ut över landet. På vissa kliniker hålls gemensam mottagning där obstetriker och barnmorska från kvinnokliniken, diabetolog och diabetessjuksköterska deltar. På andra ställen ansvarar diabetologen helt för diabetesvården och obstetrikeren håller enbart i graviditetsrelaterade frågor. På vissa kliniker är det enbart en diabetesintresserad obstetriker som tar hand om patienten och den diabetolog som normalt ansvarar för patienten är frånkopplad vården under graviditet. Dessa skillnader i organisation kan innebära att vår praxisundersökning inte nått ut till samtliga personer som är involverade och ansvariga för vården av gravida diabetiker.

Identifierade kunskapsluckor

Diabetes är en sjukdom som kräver en stor insats av patienten dygnet runt på ett helt annat sätt än de flesta sjukdomar. Diabetesbehandling är därför svårare att utvärdera med randomiserade och kontrollerade studier jämfört med andra sjukdomar. Ett aktivt urval av patienter som utförs i samråd mellan patienten/familjen och diabetesteamet kan man inte randomisera eller kontrollera för, vilket delvis kan förklara de många kunskapsluckorna på området.

Barn under ett år

För barn under ett års ålder saknas vetenskapligt underlag för bedömning av effekten av insulinbehandling med insulinpump, med och utan kontinuerlig glukosmätning, i jämförelse med intensiv injektionsbehandling. Hos ett nyfött barn med neonatal diabetes (övergående eller bestående) kan man med hjälp av insulinpump administrera en kontinuerlig nivå av mycket små mängder insulin och snabbt förändra doserna vid behov. Med intensiv injektionsbehandling är det svårt att ge så små mängder, och en för stor dos långtidsverkande insulin kan innebära hypoglykemisk under flera timmar. Med intensiv injektionsbehandling utsätts barnet för fler stick som kan vara smärtsamma. På de flesta barnkliniker i landet och internationellt är det numera praxis att använda insulinpump vid behandling av neonatal diabetes. Neonatal diabetes är ovanligt (cirka 1 per 500 000 nyfödda). Mot denna bakgrund kan det medföra ett etiskt dilemma att genomföra randomiserade undersökningar av behandling med insulinpump respektive intensiv injektionsbehandling hos denna patientgrupp. Eftersom neonataldiabetes är ovanligt kan det också vara svårt att genomföra en tillräckligt stor studie.

Även vid diabetes hos något äldre spädbarn under ett år är det lättare att dosera insulin via pump än injektioner då mycket små doser krävs. Dessa små barn är också känsliga för både hypo- och hyperglykemier och med hjälp av pump kan man snabbt ändra dosen vid sjunkande eller sti-

gande blodglukos. Ibland är det svårt att veta i förväg hur mycket ett litet barn kommer att äta, men med en pump kan man dosera litet i taget utan att behöva sticka barnet flera gånger. Även hos denna patientgrupp är det praxis på många ställen att använda pump direkt från debuten. Dessa faktorer kan göra det etiskt svårt att genomföra randomiserade studier. Observationsstudier skulle kunna genomföras eftersom vissa av dessa småbarn behandlas med intensiv injektionsbehandling på en del ställen i landet.

Förskolebarn och äldre barn

En hel del studier som identifierats för barn fick uteslutas eftersom kontrollgruppen inte hade intensiv injektionsbehandling eller analoginsulin. Det saknas alltså studier i denna åldersgrupp där kontrollgruppen har intensiv injektionsbehandling med analoginsulin som måltidsinsulin. Det saknas också studier på LGS-funktionen vid SAP för barn i alla åldrar.

Stickrädsla är inte ovanligt hos förskolebarn och barn i lågstadiet [69] vilket kan försvåra randomiserade studier för denna åldersgrupp. Det skulle dock kunna göras observationstudier genom att jämföra behandling med pump mot injektionsbehandling med injektionshjälpmedel (Insufon eller iPort) [70], som kan vara ett alternativ till pump när stickrädsla är det största problemet.

Vuxna

För vuxna saknas vetenskapligt underlag för bedömning av effekten av behandling med insulinpump, med eller utan kontinuerlig glukosmätning, på dödlighet och sjuklighet (diabetiska senkomplikationer och hjärtkärlsjukdom). Det starka sambandet mellan HbA_{1c} och diabeteskomplikationer på lång sikt innebär dock att HbA_{1c} är ett särskilt viktigt surrogatmått för komplikationsutveckling [71,72]. Men även med surrogatmått som HbA_{1c} och andra glukosvariabler, behövs långsiktiga studier för att värdera effekten av insulinpump med eller utan kontinuerlig glukosmätning.

Studier som utvärderar effekten av insulinpumpsbehandling på patientens livskvalitet och behandlingstillfredsställelse bör genomföras. Det är av betydelse att i framtida studier använda både generiska och sjukdomspecifika enkäter för att kunna mäta alla möjliga effekter av behandlingen.

En allvarlig komplikation vid diabetes är om patienten förlorar varningssymptom vid hypoglykemi (så kallad unawareness) eftersom risken för allvarlig hypoglykemi då ökar. Huruvida insulinpump med eller utan kontinuerlig glukosmätning kan minska förekomsten eller konsekvenserna av förlusten av varningssymptom är inte klart.

Andelen äldre i befolkningen ökar och patienter med diabetes lever längre. Kraven på optimal diabetesbehandling skiljer sig mellan yngre och äldre bland annat därför att riskerna för akuta och långsiktiga komplikationer måste värderas olika. Behoven för att uppnå god livskvalitet kan också vara olika eftersom anpassning till arbetsliv, flexibilitet och intresset för användning av ny teknologi skiljer sig åt. Värdet av insulinpump med eller utan kontinuerlig glukosmätning bland äldre är oklart. Det saknas också studier på LGS-funktionen vid SAP för vuxna.

Gravida

Det saknas studier på kvinnor med diabetes som planerar att bli gravida. Vad gäller gravida kvinnor är det vetenskapliga underlaget otillräckligt. Det saknas välgjorda, randomiserade kliniska studier av tillräcklig kvalitet och storlek och det behövs ytterligare randomiserade undersökningar där behandling med insulinpump, med och utan kontinuerlig glukosmätning, jämförs med intensiv injektionsbehandling under graviditet. Man måste dock vara medveten om att denna typ av undersökningar är krävande för deltagarna vilket kan leda till ett snedvridet urval av inkluderade patienter och att resultaten därför kanske inte är representativa för hela populationen av gravida med diabetes. Otillfredsställande metabol kontroll inför eller i tidig graviditet kan utgöra en indikation för att prova behandling med insulinpump i stället för intensiv injektionsbehandling. En eventuell överrepresentation av svårbehandlade patienter i insulinpumpsgruppen kan medföra tolkningssvårigheter i vetenskapliga studier där effekten av insulinpump och intensiv injektionsbehandling ska utvärderas. Ett annat problem med jämförande studier av insulinpump och intensiv injektionsbehandling är ofta antalet patienter, dvs studiens power är otillräcklig för att påvisa statistiska skillnader i risk för ovanliga utfall som t ex allvarlig fostermisbildning.

Hälsoekonomi

Det saknas relevanta studier som undersökt kostnadseffektiviteten av insulinpumpsbehandling och SAP vid både typ 1- och typ 2-diabetes och för samtliga populationer som utvärderats i denna rapport. För att beräkna om insulinpumpsbehandling och SAP är kostnadseffektiva metoder vore det därför värdefullt att genomföra en uppdaterad modellstudie som jämför kostnader och effekter av insulinpumpsbehandling och SAP med injektionsbehandling och mätning med teststickor baserat på effekten på HbA_{1c} som presenterats i denna rapport.

Pågående studier

En sökning i den amerikanska databasen över pågående medicinska studier, ClinicalTrials.gov (2013-04-16) på 'CSII', 'SAP' och 'CGM' gav 120 träffar. Studierna i sökningen filtrerades på "open trials". Studier med "un-

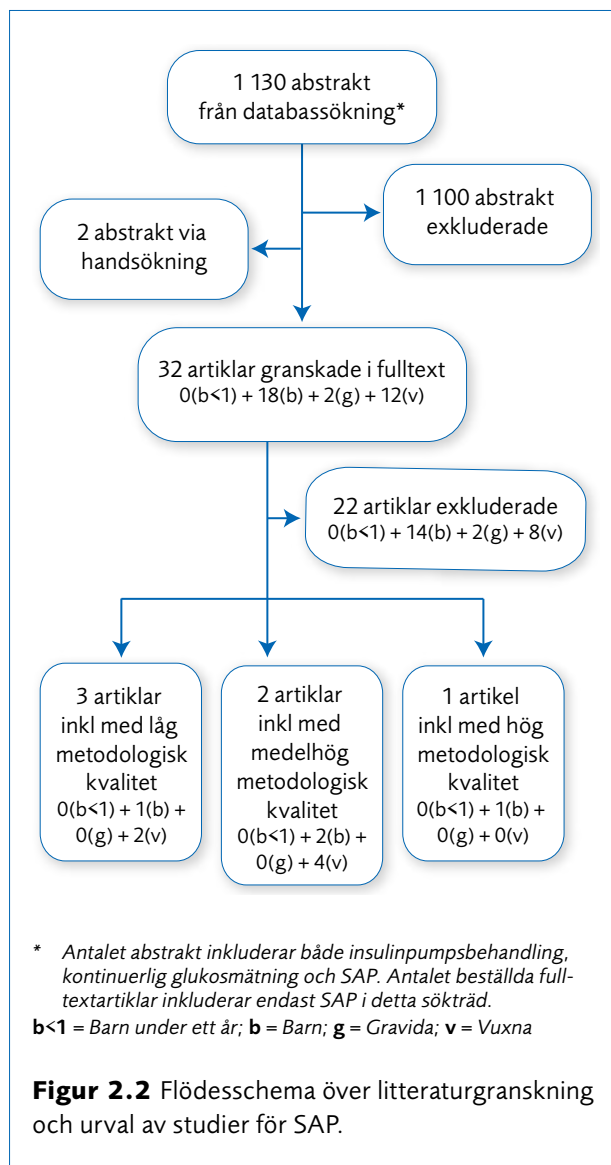
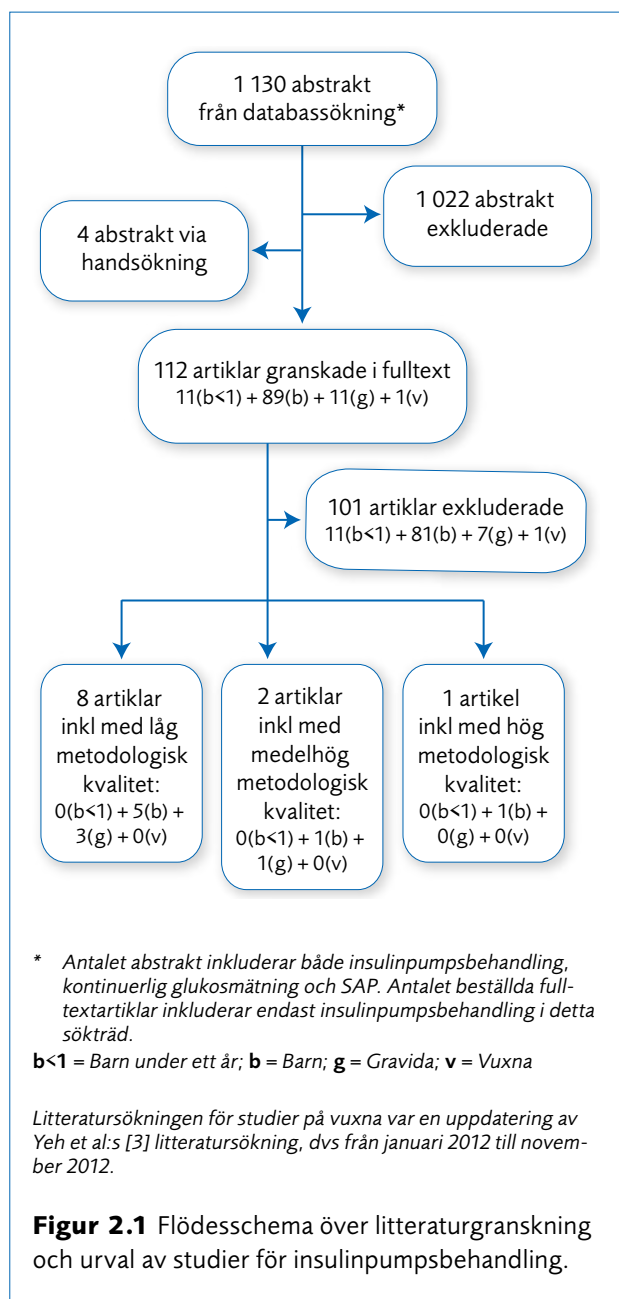
known status” togs inte med. Studier som saknar kontrollgrupp eller fallstudier sorterades bort. Fyra studier uppfyllde vårt PICO för insulinpumpar. Av dessa ska en utvärdera effekten av insulinpumpar jämfört med intensiv injektionsbehandling hos barn i åldern 6–16 år med typ 1-diabetes (NCT01338922). Två av studierna ska utvärdera effekten av insulinpump hos vuxna med typ 1-diabetes (NCT01616784, NCT01454700) och en vid typ 2-diabetes (NCT01182493). Utöver insulinpumpsstudierna hittades en studie som ska utvärdera effekten av closed loop-system hos barn i åldern 3–14 år med typ 1-diabetes (NCT01823341).

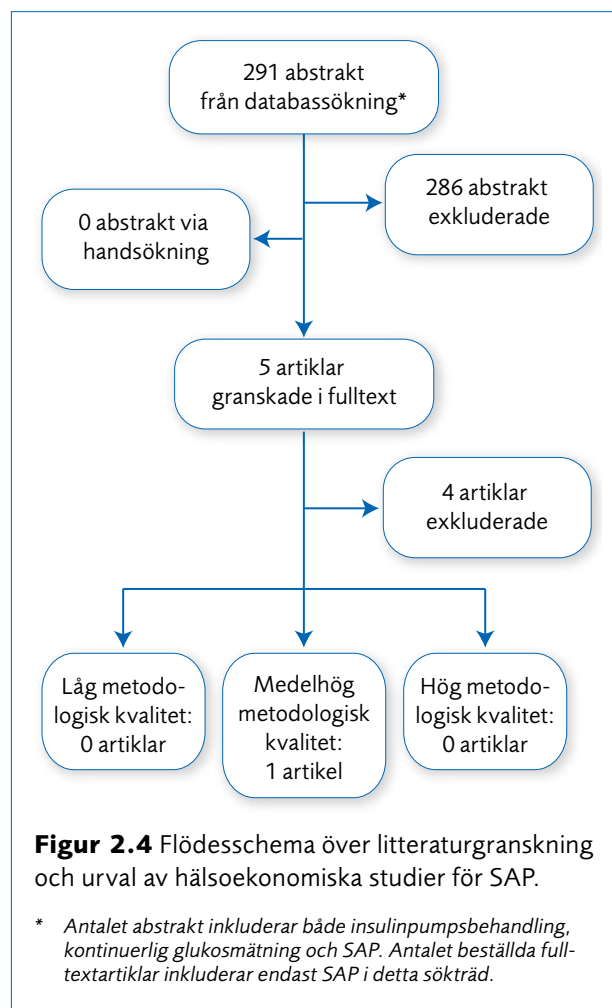
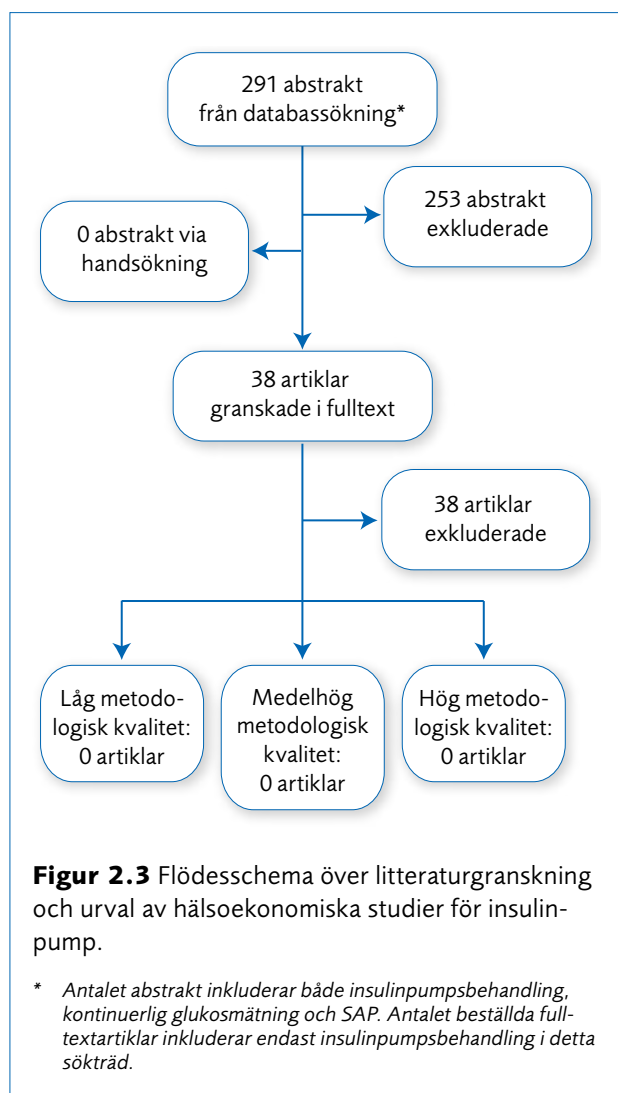
Metod för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökningen har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library, CINAHL och PsycINFO to m november 2012. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 6 på www.sbu.se/201303. Förutom sökningar i databaser har referenslistor i relevanta arbeten granskats.

I enlighet med SBU:s metodik granskades abstraktlistorna, som genererades vid databassökningen i detta projekt av de sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna beställdes i fulltext. De studier som vid granskning i fulltext inte visade sig uppfylla inklusionskriterierna exkluderades (Figur 2.1 och 2.2 samt Bilaga 8 på www.sbu.se/201303).





Den systematiska litteratursökningen av hälsoekonomiska studier identifierade 291 abstrakt. För insulinpump beställdes åtta av dessa i fulltext men alla exkluderades på grund av att de byggde på för gamla kliniska data. För SAP beställdes fem studier i fulltext. Av dessa inkluderades en studie och den bedömdes ha hög kvalitet (Figur 2.3 och 2.4).

Systematiska översikter

I denna rapport är det vetenskapliga underlaget för vuxna med diabetes baserat på tidigare publicerade systematiska översikter. Vi har arbetat enligt de steg som beskrivs av Whitlock et al 2008 [73]. I huvuddrag innebär arbetsättet att publicerade översikter identifieras genom normalt litteratursökningsförfarande. I första hand bedöms om översikterna är relevanta för frågeställningen. Därefter värderas kvaliteten med hjälp av en validerad mall för kvalitetsbedömning av systematiska översikter [74]. För att ytterligare säkerställa kvaliteten utförs kvalitetsbedömningar (stickprovskontroller) av enskilda primärstudier som ingår i de utvalda översikterna. Om det för frå-

geställningarna finns relevanta översikter av hög kvalitet bestäms om den senast publicerade ska användas och om fler än en översikt behöver beaktas för att besvara varje enskild fråga. I denna rapport har översikter av hög kvalitet använts. Efter att de olika systematiska översikterna har identifierats har primärstudier inom området, som publicerats efter den systematiska översikten, identifierats och presenterats.

Bedömning av studiekvalitet hos RCT- och CCT-studier

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. Som stöd för bedömningen användes en granskningsmall för bedömning av RCT- och CCT-studier (Bilaga 7 på www.sbu.se/201303). Studierna graderades med måtten hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer. Enbart studier som uppnått minst medelhög studiekvalitet har tabellerats.

Minimikrav för medelhög studiekvalitet hos en RCT var:

1. att bortfallet var lägre än 20 procent
2. att uppföljningstiden var sex månader eller längre
3. att den sammanlagda bedömningen av risk för selektionsbias inte var hög (enligt SBU:s kvalitetsgranskningsmall för RCT)
4. att det inte fanns några skillnader mellan grupperna vid studiens start med avseende på kända förväxlingsfaktorer (confounders*), alternativt att hänsyn tagits till eventuella skillnader i analysen

För hög studiekvalitet hos en CCT krävdes dessutom:

1. att adekvat randomiseringsmetod var angiven
2. att bortfallet var lägre än 10 procent
3. att uppföljningstiden var 12 månader eller längre
4. att det fanns minst 30 patienter i varje behandlingsgrupp

Minimikrav för medelhög studiekvalitet hos en CCT var:

1. att bortfallet var lägre än 20 procent
2. att uppföljningstiden var sex månader eller längre
3. att den sammanlagda bedömningen av risk för selektionsbias inte var hög (enligt SBU:s kvalitetsgranskningsmall för CCT)
4. att ett flertal av de kända förväxlingsfaktorerna identifierats vid studiens start samt att man justerat för eventuella skillnader i analysen
5. att grupperna rekryterats på ett sätt som minimerar risken för systematiska fel (bias)

För hög studiekvalitet hos en CCT krävdes dessutom:

1. att bortfallet var lägre än 10 procent
2. att uppföljningstiden var 12 månader eller längre
3. att det fanns minst 30 patienter i varje behandlingsgrupp
4. att det inte finns någon kliniskt relevant skillnad i basdata mellan grupperna
5. att det fanns tillräcklig statistisk styrka, alltså signifikant positiva data eller power-analys ($\geq 80\%$ power, 0,05 signifikans)

Bedömning av studiekvalitet hos systematiska översikter

Vid kvalitetsbedömning av systematiska översikter användes den internationella granskningsmallen AMSTAR [74].

Bedömning av studiekvalitet hos hälsoekonomiska studier

Vid kvalitetsbedömningen av de hälsoekonomiska studierna användes SBU:s granskningsmallar för hälsoekonomiska modellstudier (Bilaga 9) [75].

Evidensgradering

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara

en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer (påverkansfaktorer), dvs studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos–respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har starkt vetenskapligt stöd.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer bedöms ha måttligt starkt vetenskapligt stöd.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har begränsat vetenskapligt stöd.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller när studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom en överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Diskussion

Insulinpumpar har funnits i klinisk praxis i Sverige i omkring 30 år och används i stor omfattning (cirka 10 000 patienter i Sverige, varav 3 000 barn och ungdomar). Insulinpumpar sätts in när injektionsterapi inte uppfyller patientens individuella behandlingsmål och används på alla Sveriges barnkliniker och de flesta vuxenkliniker. Trots tillkomsten av nya alternativ vid injektionsterapi, såsom långverkande insulinanaloger, kvarstår behovet att på kliniska indikationer använda insulinpump som behandlingsalternativ.

Det finns en stor brist på kunskap om effekten av behandling med insulinpump med eller utan samtidig kontinuerlig glukosmätning (SAP) jämfört med intensiv insulinbehand-

ling med injektioner och teststickor. Vid den systematiska genomgången identifierades 21 originalstudier och en systematisk översikt om behandling med insulinpump eller SAP vid diabetes. Av dessa bedömdes åtta ha medelhög eller hög kvalitet. Att inte fler studier bedömdes ha tillräckligt hög kvalitet beror huvudsakligen på att de inte uppfyllde de uppsatta kvalitetskraven. Framför allt hade studierna för högt bortfall, för kort uppföljningstid eller för få deltagare. Rapporten visar på ett flertal kunskapsluckor för alla patientgrupper med diabetes som bör åtgärdas med ny forskning av hög kvalitet. Detta gäller framför allt småbarn och kvinnor inför och vid graviditet.

Barn

Omkring 7 000 barn och ungdomar upp till 18 års ålder har diabetes i Sverige. Majoriteten har typ 1-diabetes och cirka hälften behandlas med insulinpump. Bristande glukoskontroll med injektionsbehandling är den huvudsakliga indikationen hos skolbarn och tonåringar, medan små barn oftare får pump redan från diabetesdebuten. Barn utgör en särskild patientgrupp då de ofta kan ha mycket svängande blodglukosvärden, svårigheter att administrera och reglera små doser insulin eller ha stickrädsla. Eftersom insulinpump och SAP används i så stor utsträckning bland barn och ungdomar med diabetes, är det angeläget att utvärdera den kliniska effekten av dessa.

För barn med neonatal diabetes saknas studier som jämför insulinpump, med eller utan kontinuerlig glukosmätning, med intensiv injektionsbehandling. Neonatal diabetes är ovanligt (cirka 1 per 500 000 nyfödda), och flera barnkliniker i landet har använt insulinpump vid diabetes hos barn under sex veckors ålder. På grund av den låga incidensen och att praxis redan är insulinpump kan det vara svårt att genomföra randomiserade studier. Ett antal fallstudier finns dock som tyder på att insulinpump är en effektiv och säker behandlingsmetod för dessa barn [8,9,76-78].

Alla studier som berörde förskolebarn exkluderades, de flesta på grund av att behandlingen i kontrollgruppen inte uppfyllde våra kriterier, eftersom patienterna i kontrollgruppen fick icke-analogt måltidsinsulin eller använde tvådosbehandling. I Sverige används huvudsakligen flerdosbehandling med analoginsulin till barn och ungdomar.

För skolbarn och tonåringar uppfyllde endast fem studier inklusionskriterierna för insulinpumpsbehandling [36,37] och SAP [4,5,38]. Även här fick en hel del studier exkluderas på grund av att kontrollgruppen inte hade analogt måltidsinsulin. En del studier hade för kort uppföljningstid, dvs under sex månader.

Två studier visade en ökad behandlingstillfredsställelse med insulinpump från barnens perspektiv men då detta

var mätt med olika mätinstrument kunde inte studiernas resultat jämföras [36,37]. En studie som använde SAP visade att behandlingstillfredsställelsen var betydligt högre hos barn med pump, än vid injektionsbehandling och teststickor, såväl från barnens som från föräldrarnas perspektiv [4]. Det går dock inte att avgöra om den ökade behandlingstillfredsställelsen beror på insulinpumpen eller på den kontinuerliga mätningen, eller på kombinationen av dem båda.

Nära hälften av barnen och ungdomarna i Sverige med diabetes använder insulinpump och de flesta fortsätter med behandlingen, vilket tyder på att de ser fördelar med den framför intensiv injektionsbehandling. En del av dessa ungdomar har haft insulinpump sedan de var små och har svårt att tänka sig en annan behandling. En nyligen publicerad studie visar att behandlingstillfredsställelsen var högre med SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling. Barnen angav framför allt ökad bekvämlighet, medan föräldrar angav minskad påverkan på dagliga aktiviteter och ökad effektivitet av behandlingen (uppnå stabil blodglukoskontroll, undvika att söka vård akut på grund av urspårad blodglukoskontroll och undvika viktökning) [79].

Risk för ketonbildning och ketoacidosis kan uppstå vid avbrott i insulintillförseln då insulindepån är mindre vid användning av insulinpump eftersom inget långverkande insulin används. I studierna på insulinpump förekom inga ketoacidosiser i någon av grupperna under studietiden på ett till två år [36,37]. Barn med nyupptäckt diabetes har ofta en viss insulinproduktion kvar, vilket gör att risken för ketoacidosiser och svåra hypoglykemier är mindre. Risken för ketoacidosis i randomiserade studier tycks dock vara lägre än i den kliniska verkligheten som beskrivs i longitudinella studier utan kontrollgrupp [24]. En uppföljning under två år av samtliga episoder av ketoacidosis hos barn och ungdomar visade på en ungefär fördubblad risk för ketoacidosis med insulinpumpanvändning [80]. Det är därför mycket viktigt att familjen och diabetesteamet är extra vaksamma eftersom alla sådana episoder går att undvika med korrekt hantering av pumpen.

Två studier som inkluderades i vår översikt visade att barn med insulinpump hade en marginell eller likvärdig sänkning av HbA_{1c} som barn med intensiv injektionsbehandling. En nyligen publicerad stor australiensisk studie [81] jämförde 345 barn med pumpbehandling med lika många barn som fick injektionsbehandling. Under sju års uppföljning var medelskillnaden i HbA_{1c} mellan grupperna 0,6 procent till pumpens fördel. Studien visade en minskning av svåra hypoglykemier i pumpgruppen men en ökning i kontrollgruppen. Ketoacidosis var oförändrad i pumpgruppen jämfört med en ökning i injektionsgruppen. Studien är dock inte relevant i denna rapport efter-

som man delvis jämför med patienter som inte hade injektionsbehandling i flerdos (utan i tvådos) och som använde icke-analogt insulin. Vad gäller SAP inkluderades en studie som visade en sänkning av HbA_{1c} i storleksordningen 0,5–0,7 procentenheter.

För resterande effektmått är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma om insulinpump och/eller SAP är bättre, sämre eller likvärdig med sedvanlig intensiv injektionsbehandling. Fler studier behövs för att klargöra detta.

Sammanfattningsvis så är insulinpumpsbehandling en väl etablerad metod och används idag av nästan hälften av alla barn och ungdomar med diabetes i Sverige. Studier har tydligt visat på en ökad behandlingstillfredsställelse, vilket styrks av att det endast är cirka tio procent av barnen som slutar med insulinpumpsbehandling [66,82,83].

Vuxna

I Sverige har ungefär 7 000 vuxna med diabetes insulinpumpsbehandling, varav de flesta har typ 1-diabetes [18-20]. I dag används insulinpumpar framför allt som ett behandlingsalternativ när injektionsterapi inte uppfyller behandlingsmålen. Insulinbehovet varierar kraftigt både mellan olika patienter och hos en och samma patient från dag till dag. Förutom ouppfyllda behandlingsmål är även patientens önskemål, ökad flexibilitet och bekvämlighet vanliga indikationer för att sätta in insulinpumpsbehandling.

Vanliga indikationer för insulinpump är enligt vår praxisundersökning livskvalitet och behandlingstillfredsställelse. Båda dessa utfallsmått är samtidigt viktiga kunskapsluckor, vilket förstärker behovet av forskning av god kvalitet som kan fylla luckorna. Det finns också subgrupper av patienter med diabetes som behöver studeras avseende effekt och nytta av insulinpump. Till dessa hör patienter med bristfälliga varningssymptom vid diabetes (så kallad "unawareness") samt äldre personer med diabetes.

Praxisenkäten visade att ungefär lika stor andel av kliniker som använder insulinpumpsbehandling använder den i kombination med kontinuerlig glukosmätning (dvs SAP), men på de flesta ställen till ett begränsat antal patienter. Indikationen för SAP är i de flesta fall tydligt associerad till glukoskontrollen, dvs återkommande svår hypoglykemi och förhöjt HbA_{1c}.

Denna rapport utvärdering av insulinpumpsbehandling baseras på en systematisk översikt [3]. Den visade att det inte finns någon skillnad i risk för svåra hypoglykemier mellan insulinpump och intensiv injektionsbehandling vid typ 1- eller typ 2-diabetes. I översikten bedömdes evidensstyrkan vara låg och studieperioden var tämligen

kort (4–6 månader för typ 1-diabetes). Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för livskvalitet och behandlingstillfredsställelse. För övriga effektmått (risk för senkomplikationer, dödlighet och ketoacidosis) saknas studier helt. Såväl svår hypoglykemi som ketoacidosis förekommer emellertid i så låg frekvens att man inte kan förvänta sig att någon skillnad ska kunna påvisas under så pass korta studier. När det gäller risk för senkomplikationer och dödlighet skulle det också krävas betydligt längre studier för att en skillnad skulle kunna påvisas. Den viktigaste studien som visat att intensiv insulinbehandling med sänkt HbA_{1c} reducerar risken för senkomplikationer är DCCT-studien som publicerades 1993 [84]. Den pågick i nio år och medeluppföljningen var 6,5 år. För intensivbehandling kunde man i DCCT-studien använda såväl intensiv injektionsbehandling som insulinpump men en stor andel använde insulinpump under hela eller delar av studien (42 procent av de intensivt behandlade i slutet av studien) för att uppnå tillräcklig glukoskontroll. HbA_{1c} var signifikant lägre (0,27 procent) för pumpanvändarna, men eftersom behandlingsformen inte var randomiserad är det svårt att dra några säkra slutsatser om skillnaden i effekt av insulinpump eller intensiv injektionsbehandling från denna studie [85].

HbA_{1c} intar en särställning bland surrogatvariablerna genom sin tydliga association till diabeteskomplikationer, såväl mikro- som makrovaskulära och graviditetskomplikationer. Forskning visar också att sänkning av HbA_{1c} minskar risken för mikrovaskulära komplikationer medan effekten av enbart HbA_{1c}-sänkning på makrovaskulära komplikationer inte är säkerställd. För makrovaskulära komplikationer har däremot förbättring av diabeteskontrollen och samtidig behandling av andra kardiovaskulära riskfaktorer (hyperlipidemi⁹, högt blodtryck och rökning) visat sig leda till kraftig riskreducering [86,87]. Metaanalysen i den systematiska översikten [3] visade en HbA_{1c}-sänkning på 0,30 procentenheter till fördel för insulinpump vid typ 1-diabetes, en effektstorlek som anses ha klinisk relevans. Evidensstyrkan bedömdes som låg och här måste även studiernas korta längd beaktas. Vid typ 2-diabetes sågs ingen effekt i HbA_{1c} vid insulinpumpsbehandling i jämförelse med injektionsbehandling.

Vad gäller behandling med SAP vid typ 1-diabetes inkluderades fyra studier [4-6,43]. Genomgången av studierna visade att behandlingstillfredsställelsen var högre med SAP jämfört med injektionsbehandling och teststickor. Vad gäller risk för svår hypoglykemi fanns ingen skillnad mellan behandling med SAP eller sedvanlig behandling. För övriga effektmått¹⁰ är det vetenskapliga underlaget otillräckligt. Det behövs därför fler studier med lång

⁹ Förhöjda eller onormala nivåer av lipider i blodet.

¹⁰ Livskvalitet, ketoacidosis, risk för senkomplikationer och dödlighet.

uppföljningstid och för senkomplikationer blir HbA_{1c} ett viktigt surrogatmått.

Två av de inkluderade studierna som jämförde SAP med injektionsbehandling visade en signifikant bättre HbA_{1c}-sänkning med 0,6–1,2 procentenheter [5,6]. Resultaten är samstämmiga och effektens storlek är också kliniskt signifikant. För SAP-behandling vid typ 2-diabetes hos vuxna saknas studier helt.

Gravida

Hyperglykemi inför och under graviditet är en välkänd riskfaktor för komplikationer hos både mor och barn. Av den anledningen är det viktigt att minimera graviditetsrelaterade komplikationer hos kvinnor med diabetes och deras väntade barn genom att försöka normalisera blodglukosnivåerna inför och under graviditeten. I nuläget är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump jämfört med injektionsbehandling på gruppnivå. Det finns endast ett fåtal publicerade studier på behandling med insulinpump under graviditeten vid typ 1-diabetes och ingen inför graviditet. Det saknas helt studier på SAP inför eller under graviditet. Endast en studie på insulinpumpsbehandling uppfyllde medelhög kvalitet enligt våra kriterier. Ytterligare tre studier inkluderades men kvaliteten bedömdes som låg. Resultatet av studien av medelhög kvalitet [39] visade ingen skillnad mellan insulinpump och intensiv injektionsbehandling för utfallsmått¹¹ på både moder, foster och barnet. Data på övriga utfallsmått saknades, såsom livskvalitet, behandlingstillfredsställelse, havandeskapsförgiftning och förlösningsskador. I praxisundersökningen tillfrågades 38 klinker med ansvar för behandlingen av gravida kvinnor med diabetes. Endast 42 procent av klinikerna valde att delta i praxisundersökningen och resultaten som redovisas i Bilaga 5 måste därför bedömas med försiktighet. Merparten av klinikerna som svarade på enkäten använde insulinpump rutinmässigt under graviditet och utan restriktioner.

Då det är individuellt vilken behandling som lämpar sig bäst är det viktigt att göra en enskild bedömning från fall till fall. Samtidigt är det av största vikt att diabetesteam kring den gravida kvinnan är väl bekanta med risken för ketoacidosis vid insulinpumpsbehandling, en risk som är särskilt uttalad hos gravida kvinnor, med potentiellt mycket allvarliga konsekvenser för mor och barn. Vidare är det angeläget att ytterligare studier genomförs för utvärdering av metodernas respektive effekt på risken för negativt graviditetsutfall. Här måste dock svårigheterna med att genomföra såväl RCT som kohortstudier beaktas;

¹¹ Allvarlig maternell hypoglykemi, ketoacidosis, kejsarsnittsfrekvens, förtidsbörd, fosterstorlek, allvarlig fostermissbildning, neonatal hypoglykemi, neonatal andningsstörning, fetal och neonatal död.

som möjligheten att uppnå tillräcklig statistisk power och potentiell överrepresentation av särskilt svårreglerade diabetesfall i insulinpumpsgruppen (vid kohortstudier).

Insulinpumpar – ett viktigt alternativ vid intensiv insulinbehandling

De flesta som erhåller insulinpump i Sverige har först behandlats med intensiv injektionsbehandling och praxisundersökningen visar tydligt att insulinpumpar används som ett behandlingsalternativ när injektionsbehandlingen inte uppnår tillräcklig glukoskontroll eller behandlingstillfredsställelse. Detta är en viktig skillnad jämfört med användningen som rapporterats i vetenskapliga studier, till vilka patienter frivilligt rekryteras utan att ovan angivna problematik alltid finns. Resultaten från studierna kan därför inte utan vidare appliceras på det sätt som pumpar används i Sverige idag. Studierna bör istället utgöra underlag för ställningstagande till en mer generell rekommendation om pumpanvändning, inte enbart i problemsituationer.

En stor klinisk fördel vid insulinpumpsbehandling är att man kan ladda ner data för tre månader bakåt till en dator. Sedan kan patienten tillsammans med vårdpersonal gå igenom uppgifterna för att se och diskutera glömda insulindoser, doser i förhållande till blodglukosnivå (blodglukosdata kan också laddas ned), typ av måltidsdos, om kolhydratfaktorer stämmer, given totalmängd insulin per dygn m m. Detta är en mycket viktig del av pumpens totalkoncept som ger användaren möjlighet att själv se detaljer och förändra mönster i sin diabetesbehandling. Denna möjlighet saknas hos pennanvändaren där patienten inte kan få någon information om hur många doser som glömts eller missats.

Randomiserade studier har visat att insulinpump bidrar till att minska HbA_{1c} med omkring 0,3 procent. Detta kan tyckas vara en liten effekt, speciellt om denna vägs mot en ökad behandlingkostnad på 11 000 kronor per år och patient. Men om minskningen av HbA_{1c} bibehålls under en längre tid kan detta leda till en minskad förekomst av diabeteskomplikationer, vilket i sin tur leder till ökad livskvalitet och sparade hälso- och sjukvårdsresurser. Exempelvis har studier visat att om en minskning av HbA_{1c} med 0,3 procent kvarstår i 10–12 år så behöver man endast behandla 13 personer för att undvika ett fall av retinopati (ögonskador) [88]. Det så kallade metabola minnet¹² visar tydligt på en mångårig kvarvarande effekt på komplikationer av en god diabetesbehandling redan tidigt efter

¹² Med metabola minnet menas att en period på flera år med god blodglukoskontroll har positiva effekter på utvecklingen av diabeteskomplikationer 5–10 år senare, även om glukoskontrollen är sämre under denna tid. Omvänt ger ett par års dålig glukoskontroll med högt HbA_{1c} risk för komplikationer senare i livet även om man sänker HbA_{1c}.

debuten (EDIC-studien¹³) [71]. Förutom att diabeteskomplikationer som t ex njurskador samt hjärt- och kärlsjukdomar som påverkar patienternas livskvalitet och överlevnad, finns det även stora resurser att spara om dessa kan undvikas. Det är därför ytterst väsentligt att alla personer med diabetes får en optimal behandling redan från diabetesdebuten. Det är också angeläget att de kan välja en behandling som ger en så god tillfredsställelse som möjligt för att undvika det som har kallats "diabetes burnout", vilket innebär att patienten helt tappar motivationen till egenvård, dvs en form av utbrändhet [89].

Vad gäller barn innebär diabetes alltid en stor omställning för hela familjen. Behandlingen av diabetes skiljer sig från andra kroniska sjukdomar och kräver mycket av både patient och de anhöriga då det krävs att blodglukosnivån hålls inom rimliga nivåer dygnet runt. Detta kräver en betydande egeninsats. För föräldrar till yngre barn innebär det att man dygnet runt tänker på vad blodglukosnivån är just nu, om det är på väg upp eller ner, eller om det finns risk för en för låg eller för hög nivå, (t ex tankar som: "blir det lågt nu när mitt barn springer ut och leker?", "gav jag för hög eller låg insulin dos?", "blir det lågt på natten?", "ska jag sätta klockan en eller två gånger i natt för att kontrollera blodglukosnivån?", "är det så många höga nivåer nu att HbA1c blir högre och risken för komplikationer ökar?", "kan personalen på förskolan/skolan ta hand om mitt barn?", "tänk om jag inte vaknar när klockan ringer för att kolla blodglukosnivån").

Sammanfattningsvis är det därför angeläget att insulinpumpar fortsätter vara ett behandlingsalternativ med lika tillgänglighet över landet.

Efter omkring 30 års användning av insulinpumpar i Sverige går utvecklingen nu snabbt på SAP-området genom att pumpfunktionen i allt större grad styrs via sensorn mot både lägre HbA_{1c} och säkrare glukoskontroll för att undvika allvarliga hypoglykemier. Detta kan ske genom att insulininfusionen automatiskt stängs av innan hypoglykemi inträffar (så kallad LGS-pumpar). Målet är en så kallad "closed-loop" där styrningen av basalinsulinet sker helt utifrån värden från den kontinuerliga glukosmätningen, utan patientens medverkan, men det ser ut som om patienten även fortsättningsvis måste ge en del av måltidsdosen manuellt före måltiderna. Om man på så sätt kan förbättra HbA_{1c} och minska risken för hypoglykemi skulle detta förmodligen leda till förbättrad livskvalitet och minskad risk för senkomplikationer. Praxisundersökningen visar också att diabetesmottagningarna i Sverige har förutsättningar att kunna ta del av den fort-

sätta utvecklingen genom den utbredda erfarenheten av insulinpumpar och SAP.

Följande producenter har givits möjlighet att kommentera SBU:s ekonomiska beräkning

Abbott Scandiavia AB, NordiInfu Care AB, Medtronic AB, Roche AB, Rubin Medical AB och Ypsomed AB har alla getts möjlighet att lämna synpunkter på SBU:s kostnadsberäkningar före publicering.

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.

Inkluderade studier av medelhög och/eller hög kvalitet

Barn

Insulinpump

1. Skogsberg et al, 2008, Sverige [36]
2. Thraillkill et al, 2011, USA [37]

SAP

1. Bergenstal et al, 2010, USA [5]
2. Rubin et al, 2012, USA (STAR 3) [4]
3. Slover et al, 2012, USA [38]

Gravida

Insulinpump

1. Chico et al, 2010, Spanien [39]

Vuxna

Insulinpump

1. Yeh et al, 2012, USA (systematisk litteraturoversikt) [3]

SAP

1. Bergenstal et al, 2010, USA och Kanada (STAR 3 studie) [5]
2. Buse et al, 2012, USA och Kanada (STAR 3 studie) [43]
3. Rubin et al, 2012, USA (STAR 3 studie) [4]
4. Hermanides et al, 2011, Europa [6]

Hälsoekonomiska studier

SAP

1. Kamble et al, 2007, USA [60]

¹³ *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, en observationsstudie från 2010.*

Inkluderade studier av låg kvalitet

Ytterligare 11 studier uppfyllde inklusionskriterierna men bedömdes ha låg kvalitet och ligger därför inte till grund för de evidensgraderade resultaten och har inte tabellerats.

Insulinpump

Barn

1. Alemzadeh et al, 2004, USA [90]
2. Doyle et al, 2004 [91]
3. Katz et al, 2012 [92]
4. Opipari-Arrigan et al, 2007 [93]
5. Wilson et al, 2005 [94]

Gravida

1. Bruttomesso et al, 2011 [42]
2. Volpe et al, 2010 [41]
3. Kernaghan et al, 2008 [40]

SAP

Barn

1. Raccah et al, 2009 [95]

Vuxna

1. Peterson et al, 2009 [96]
2. Peyrot et al, 2009 [97]

Outcome results of included studies on insulin pump therapy¹⁴

Children

Table 3.1 Characteristics and quality assessment of original studies for insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Age (range; yrs)	Study size
Skogsberg et al 2008 [36] Sweden	RCT, multicenter <u>Treatment period</u> 24 months <u>Years performed</u> 5.5 years	<u>Male/female</u> 42/30 <u>Diabetes duration</u> <3 weeks <u>Ethnicity</u> nr	7–17	Total n=72 I: 34 C: 38 <u>Lost to follow-up (n, %)</u> 12 months: 1 (MDI), 1.4% 24 months: 5 (all MDI), 6.9% <u>Follow-up (months)</u> 1, 6, 12, 24
Thraikill et al 2011 [37] USA	RCT, pilot study <u>Treatment period</u> 12 months <u>Years performed</u> 4 years	<u>Male/female</u> 11/13 <u>Diabetes duration</u> <1 month <u>Ethnicity</u> Non-Hispanic white I: 9 C: 11	8–18	Total n=24 I: 12 C: 12 <u>Lost to follow-up (n, %)</u> 1 month: 2, 8% 6 months: 3, 12.5% 9 months: 4, 17% 12 months: 5, 20.8% <u>Follow-up (months)</u> 1, 3, 6, 9 and 12

BMI = Body Mass Index; **C** = Control; **CSII** = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; **I** = Intervention; **MDI** = Multiple Daily Injections; **nr** = not reported; **RCT** = Randomized Controlled Trial; **SD** = Standard Deviation

¹⁴ Surrogate outcome data presented in Table 9.1.

	Intervention		Reported outcome	Study quality	Comments
	I	C			
	CSII <u>Insulin type</u> Insulin Aspart <u>Insulin pump</u> H-tron	MDI <u>Insulin type</u> NPHx2+Aspartx3-4 <u>Matching</u> Gender and puberty	HbA _{1c} BMI SD score Severe hypoglycemia Insulin dose Treatment satisfaction Ketoacidosis	High	Ethically approved No differences in metabolic control or treatment satisfaction between drop-outs and study group
	CSII <u>Insulin type (n)</u> Aspart (11) Lispro (1) <u>Insulin pump</u> Animas IR 1250	MDI <u>Insulin type (n)</u> Glarginx1+Aspart (7) NPH x2+Aspart (5) <u>Matching</u> nr	HbA _{1c} BMI Hypoglycemia Hyperglycemia Glucose variability Duration of euglycemia Treatment satisfaction Insulin dose C-peptide	Moderate	Ethically approved Data at 12 months not included here due to high rate of drop

Table 3.2 Outcome results of included studies for insulin pump therapy vs multiple daily injections (MDI) in children and adolescents with type 1 diabetes.

Author Year Reference Country	Study design	Nr of patients	Drop-out (n, %)	Treatment satisfaction	
				Intervention	Control
Skogsberg et al 2008 [36] Sweden	RCT, multicenter	n=72	<u>12 months</u> 1, 1.4% <u>24 months</u> 5, 7% All in the control group.	DTSQ Score range: 1–36 (higher satisfaction) <u>Baseline</u> N/A <u>6 months</u> 33.4±1.0 p<0.001 <u>12 months</u> 32.7±0.9 p=0.001 <u>24 months</u> 33.1±0.9 p<0.001	DTSQ Score range: 1–36 (higher satisfaction) <u>Baseline</u> N/A <u>6 months</u> 28.5±1.7 <u>12 months</u> 28.2±2.2 <u>24 months</u> 27.5±2.0

	Ketoacidosis		Severe hypoglycemia/100 patient years		Study quality
	Intervention	Control	Intervention	Control	
	No events	No events	<u>Baseline</u> N/A <u>24 months</u> 19	<u>Baseline</u> N/A <u>24 months</u> 17	High

The table continues on the next page

Table 3.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Nr of patients	Drop-out (n, %)	Treatment satisfaction	
				Intervention	Control
Thraikill et al 2011 [37] USA	RCT, pilot study	n=24	<u>6 months</u> 3, 12.5% I: 1 C: 2 <u>12 months</u> 5, 20.8% I: 2 C: 3	<u>6 months</u> Answers from 5/20 treatment satisfaction questions significantly favored pump treatment <u>OR (95% CI)</u> <i>Form of treatment:</i> 1.7 (1.01; 2.85) p=0.033 <i>Convenience:</i> 1.69 (1.1; 2.6) p=0.009 <i>Interfering with eating out:</i> 1.96 (1.22; 3.15) p=0.039 <i>Easiness of use:</i> 2.31 (1.25; 4.26) p=0.041 <i>Flexibility:</i> 2.07 (1.34; 3.21) p=0.003 The remaining 15/20 questions showed no difference Assessed by Self-Report of Satisfaction	

C = Control; CI = Confidence Interval; CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; DTSQ = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; I = Intervention; MDI = Multiple Daily Injections; N/A = Not Applicable; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial

	Ketoacidosis		Severe hypoglycemia/100 patient years		Study quality
	Intervention	Control	Intervention	Control	
	No events	No events	No events	No events	Moderate

Pregnant women

Table 4.1 Characteristics and quality assessment of original studies for insulin pump therapy in pregnant women with type 1 diabetes.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Age (yrs) (interquartile range; median)	Study size
Chico et al 2010 [39] Spain	RetroPro CCT <u>Treatment period</u> Females followed during pregnancy. Time of inclusion not further specified. <u>Years performed</u> N/A	<u>Diabetes duration</u> I: 13 (0–36) years C: 8.5 (0–18) years <u>Ethnicity</u> nr	I: 31 (25–42) C: 30.5 (26–39)	Total n=315 (lispro and regular insulin) Only lispro n=75 I: 59 C: 16 <u>Lost to follow-up</u> N/A <u>Follow-up (months)</u> At delivery

CCT = Clinical Controlled Trial; CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; I = Intervention; LGA = Large for Gestational Age; MDI = Multiple Daily Injections; N/A = Not Applicable; nr = not reported; Peds QL = Pediatric Quality of Life; SGA = Small for Gestational Age

Table 4.2 Outcome results of included studies for CSII in pregnant women with type 1 diabetes¹⁵.

Author Year Reference Country	Study design	Nr of patients	Preterm birth (%)		Severe hypo-glycemia (%)		Ketoacidosis		Cesarean section (%)		LGA (%)	
			I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
Chico et al 2010 [39] Spain	CCT	n=75	13.5	7.7	5.1	6.7	0	0	67.6	38.5	43.2	23.1

C = Control; CCT = Clinical Controlled Trial; CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; I = Intervention; LGA = Large for Gestational Age; MDI = Multiple Daily Injections; SGA = Small for Gestational Age

¹⁵ We do not report the results from the multivariate regression analyses performed in this study as the reference group comprised women with regular insulin. This study compared pregnancy outcome in four different groups: MDI/CSII with regular or lispro insulin. The study did not include a subanalysis on differences between the MDI and CSII lispro groups. The reader will have to make his/her own conclusion as to whether any differences reported between MDI and CSII lispro are clinically significant or not. We also do not report the results from the multivariate analysis as the reference group comprised of women treated with regular insulin.

	Intervention		Reported outcome	Study quality	Comments
	I	C			
	CSII <u>Insulin type</u> Lispro <u>Insulin pump</u> nr	MDI <u>Insulin type</u> Lispro <u>Matching</u> nr	HbA _{1c} Mean blood glucose Insulin dose Severe hypoglycemia Miscarriage Preterm birth Cesarean section LGA SGA Macrosomia Major malformation Neonatal hypoglycemia Respiratory distress Stillbirth Perinatal mortality Neonatal death	Moderate	Ethically approved Significant differences between groups at baseline with respect to age, diabetes duration, BMI, pre-pregnancy care, year of delivery.

	SGA (%)		Macro-somia (%)		Major mal-formation (%)		Neonatal hypo-glycemia (%)		Respiratory distress (%)		Stillbirth (%)		Perinatal mortality (%)		Neonatal death (%)	
	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
	2.7	15.4	27	15.4	5.4	0	2.8	0	5.5	7.7	0	0	2.7	0	2.7	0

Adults

Table 5.1 Characteristics and quality assessment of systematic reviews of insulin pump therapy for adults with type 1 or type 2 diabetes.

Author Year Reference Country	Study design	Population Number of studies/number of patients Age	Intervention	Included studies	Number of patients/study	Reported outcomes	Study quality Comments
Yeh et al 2012 [3] USA	RCT	Type 1 diabetes 8/762 Adults ≥18 yrs	CSII vs MDI	Bolli (2009) Bruttomesso (2008) DeVries (2002) Hanair-Brouin (2000) Hirsch (2005) Hoogma (2006) Thomas (2007) Tsui (2001)	58 42 89 107 146 272 21 27	HbA _{1c} Hyperglycemia Severe hypoglycemia* Mild hypoglycemia Nocturnal hypoglycemia Symptomatic hypoglycemia Weight gain General QoL Diabetes mellitus-specific QoL Diabetes mellitus treatment-related QoL	High Insufficient or low strength of evidence and medium-high risk of bias for all outcomes. * Only 3 studies included in meta-analysis
Yeh et al 2012 [3] USA	RCT	Type 2 diabetes 4/343 Adults ≥18 yrs	CSII vs MDI	Derosa (2009) Herman (2005) Raskin (2003) Wainstein* (2005)	64 107 132 40	HbA _{1c} Hyperglycemia Severe hypoglycemia Mild hypoglycemia Nocturnal hypoglycemia Weight gain General QoL Diabetes mellitus-specific QoL Diabetes mellitus treatment-related QoL	High Moderate strength of evidence (HbA _{1c} and mild hypoglycemia). Others low or insufficient. Medium risk of bias in all studies.

RCT = Randomized Controlled Trial; **CSII** = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; **MDI** = Multiple Daily Injections; **QoL** = Quality of Life

Table 5.2 Results of systematic reviews of insulin pump therapy for adults with type 1 or type 2 diabetes.

Author Year Reference Country	Population Number of studies/number of patients	Severe hypoglycemia (95% CI)	Quality of life Scale Range of total scores (indication of high score)
Yeh et al 2012 [3] USA	T1D <u>Severe hypoglycemia</u> 8/762 <u>General QoL</u> 2/361 <u>Diabetes- specific QoL</u> 4/378 <u>Diabetes treatment- related QoL</u> 1/21	<u>Risk reduction</u> OR 0.69 (0.24; 1.94) ns <u>Overall strength of evidence</u> Low <u>Risk of bias</u> Medium	<u>General</u> SF-36 0–100 (higher score denotes higher level of health) <u>Physical Component score (2 studies):</u> One study showed: I: –1.2; C: 5.9; p=0.048 The other study showed no difference. Estimates not reported. <u>Mental Component score (2 studies):</u> One study showed: I: –0.6; C: 5.2; p=0.05 The other study favored CSII (p<0.05). Estimates were not reported. <u>Overall strength of evidence:</u> Low <u>Diabetes-specific (4 studies)</u> Diabetes QoL 0–100 (better QoL) <u>Mean between-group difference:</u> 2.99 (0.006; 5.97) CSII>MDI <u>Overall strength of evidence:</u> Low <u>Overall strength of evidence:</u> Insufficient <u>Diabetes treatment-related</u> Phase V Outcomes System Diabetes Treatment Satisfaction 0–100 (higher satisfaction) <u>Mean between-group difference (I-C)</u> <u>from baseline to 24 weeks:</u> 13.1 (7.4; 18.8) <u>Overall strength of evidence:</u> Insufficient

The table continues on the next page

Table 5.2 Continued.

Author Year Reference Country	Population Number of studies/number of patients	Severe hypoglycemia (95% CI)	Quality of life Scale Range of total scores (indication of high score)
Continued Yeh et al 2012 [3] USA	T2D <u>Severe hypoglycemia</u> 3/279 <u>General QoL</u> 1/107 <u>Diabetes-specific QoL</u> 1/107 <u>Diabetes treatment- related QoL</u> 1/132	RR 0.76 (CI 0.26 to 2.19)* ns Overall strength of evidence: Low * Two studies	<u>General</u> SF-36 0–100 (higher level of health) <u>Physical Component score:</u> I: 0.6; C: 0.4; p=ns <u>Mental Component score:</u> I: 1.0; C: 2.5; p=ns <u>Overall strength of evidence:</u> Insufficient <u>Diabetes-specific</u> Diabetes QoL Clinical Trial Questionnaire 0–100 (higher satisfaction) <u>Baseline:</u> I: 52; C: 50 <u>12 months:</u> I: 81; C: 78

C = Control; CI = Confidence Interval; CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; I = Intervention; MDI = Multiple Daily Injections; QoL = Quality of Life; OR = Odds Ratio; ns = statistically significant; RR = Relative Risk; T1D = Type 1 Diabetes; T2D = Type 2 Diabetes

Outcome results of included studies on SAP¹⁶

Children

Table 6.1 Characteristics and quality assessment of original studies for SAP in children with type 1 diabetes.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Age (range; yrs)	Study size
Bergenstal et al 2010 [5] USA Canada	RCT, multicenter 30 outpatient centers <u>Treatment period</u> 1 year <u>Years performed</u> 2 years	<u>Male/female</u> 87/69 <u>Diabetes duration (yrs)</u> I: 4.7±3.; C: 6.4±3.7 <u>Ethnicity</u> I (n): Hispanic (2); Caucasian (70); Other (6) C (n): Hispanic (4); Caucasian (69); Other (5)	7–18 Mean: I: 11.7±3.0; C: 12.7±3.1	Total n=156* I: 78; C: 78 <u>Lost to follow-up</u> n=52, 10.5% ^A <u>Follow-up (months)</u> 3, 6, 9 and 12
Rubin et al 2012 [4] USA STAR 3 study	RCT, multicenter 26 outpatient centers <u>Treatment period</u> 1 year <u>Years performed</u> 2 years	<u>Male/female</u> 87/69 <u>Diabetes duration (yrs)</u> I: 4.7±3.1; C: 6.4±3.7 <u>Ethnicity</u> I (n): Hispanic (2); Caucasian (70); Other (6) C (n): Hispanic (4); Caucasian (69); Other (5)	Range: 7–18 Mean: I: 11.7±3.0; C: 12.7±3.1	Totalt n=156* I: 78; C: 78 <u>Lost to follow-up</u> n=9, 5.8% rate <u>Follow-up (months)</u> 3, 6, 9 and 12

¹⁶ Surrogate outcome data presented in Table 9.2.

^A For the total group adults and children.

Intervention		Reported outcome	Study quality	Comments
I	C			
SAP <u>Insulin type</u> Aspart <u>Product name</u> The Paradigm Real-Time system (Medtronic)	MDI + SMBG <u>Insulin type</u> Aspart+glargine	HbA _{1c} Severe hypoglycemia Ketoacidosis	Moderate	Ethically approved * Study included adults and children (only data for children reported here)
SAP <u>Insulin type</u> Aspart <u>Product name</u> Paradigm RT (Medtronic)	MDI + SMBG <u>Insulin type</u> Aspart+glargine	Quality of life (children and caregivers) Treatment satisfaction	High (moderate for quality of life)	Ethically approved * Study included adults and children (only data for children reported here)

The table continues on the next page

Table 6.1 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Age (range; yrs)	Study size
Slover et al 2012 [38] USA	RCT, multicenter* <u>Treatment period</u> 1 year <u>Years performed</u> 2 years	<u>Male</u> 7–12 years: I: 65%; C: 54% 13–18 years: I: 51%; C: 51% <u>Diabetes duration (yrs)</u> 7–12 years: I: 3.8±2.4; C: 4.2±2.6 13–18 years: I: 5.8±3.5; C: 6.7±4.2 <u>Ethnicity</u> I (n): Hispanic (2); Caucasian (70); Other (6) C (n): Hispanic (4); Caucasian (69); Other (5)	7–18	7–12 years: Total n=82 I: 43; C: 39 13–18 years: Total n=74 I: 35; C: 39 <u>Lost to follow-up</u> (n, %) nr <u>Follow-up (months)</u> 3, 6, 9, 12

C = Control; I = Intervention; **IDSRO**=Insulin Delivery System Rating Questionnaire; **MDI** = Multiple Daily Injections; **Peds QL** = Pediatric Quality of Life; **QoL** = Quality of Life; **RCT** = Randomized Controlled Trial; **RT** = Real-time; **SAP** = Sensor augmented pump; **SMBG** = Self Monitoring of Blood Glucose

Intervention		Reported outcome	Study quality	Comments
I	C			
SAP <u>Insulin type</u> Aspart <u>Product name</u> Paradigm REAL-Time (Medtronic)	MDI + SMBG <u>Insulin type:</u> Aspart/lispro+glargine	HbA _{1c} Glucose variability	Moderate	Ethically approved * Number of participating centers not reported.

Table 6.2 Outcome results of included studies for SAP vs MDI and SMBG in children with type 1 diabetes.

Author Year Country	Study design	Nr of patients	Drop-out (n, %)	Quality of life (children)		Quality of life (caregivers)	
				Intervention	Control	Intervention	Control
Rubin et al 2012 USA [4] STAR 3 study	RCT Multicenter	n=82 (7–18 yrs)	n=9, 5.8%	<u>PedsQL</u> Score range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction) <u>Psychosocial health score</u> Baseline: 78.38 12 months: Δ3.39 ns vs baseline <u>Physical health score</u> Baseline: 86.99 12 months: Δ2.53 ns vs baseline	<u>PedsQL</u> Score range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction) <u>Psychosocial health score</u> Baseline: 78.76 12 months: Δ3.64 p<0.01 vs baseline <u>Physical health score</u> Baseline: 88.37 12 months: Δ1.41 ns vs baseline	<u>PedsQL</u> Score range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction) <u>Psychosocial health score</u> Baseline: 78.61 12 months: Δ4.06 ns vs baseline <u>Physical health score</u> Baseline: 87.92 12 months: Δ0.94 ns vs baseline	<u>PedsQL</u> Score range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction) <u>Psychosocial health score</u> Baseline: 73.27 12 months: Δ3.06 ns vs baseline <u>Physical health score</u> Baseline: 85.53 12 months: Δ0.01 ns vs baseline
Bergental et al 2010 [5] USA Canada	RCT Multicenter	n=156 (7–18 yrs)	n=52, 10.5% rate ^B				

IDSQR=Insulin Delivery System Rating Questionnaire; MDI = Multiple Daily Injections; ns = statistically significant; Peds QL = Pediatric Quality of Life; RCT = Randomized Controlled Trial; SAP = Sensor Augmented Pump; SMBG = Self Monitoring of Blood Glucose

^B For the total group adults and children.

	Treatment satisfaction (children)		Treatment satisfaction (caregivers)		Severe hypoglycemic events/100 patient years		Ketoacidosis events/100 patient years	
	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control
	<p><u>IDSRO</u> Scale range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction)</p> <p><u>Overall preference</u> Baseline: 52.1±22.44</p> <p>12 months: Δ30.33</p> <p>p<0.0001 vs baseline p<0.001 between groups</p>	<p><u>IDSRO</u> Scale range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction)</p> <p><u>Overall preference</u> Baseline: 42.94±19.00</p> <p>12 months: Δ1.19</p> <p>ns vs baseline p<0.001 between groups</p>	<p><u>IDSRO</u> Scale range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction)</p> <p><u>Overall preference</u> Baseline: 44.9±14.66</p> <p>12 months: Δ40.19</p> <p>p<0.0001 vs baseline p<0.001 between groups</p>	<p><u>IDSRO</u> Scale range: 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction)</p> <p><u>Overall preference</u> Baseline: 38.40±17.43</p> <p>12 months: Δ5.07</p> <p>ns vs baseline p<0.001 between groups</p>				
					8.98 (7 events)	4.95 (4 events) ns between groups	1.28 (1 event)	2.47 (2 events) ns between groups

Adults

Table 7.1 Characteristics and quality assessment of original studies for SAP in adults with type 1 diabetes.

Author Year Reference Country	Study design	Participants Gender Diabetes duration Ethnicity	Age (range; yrs)	Study size
Bergental et al 2010 [5] USA Canada STAR 3 study	RCT*, multicenter 30 outpatient centers <u>Treatment period</u> 1 year <u>Years performed</u> 1 year	<u>Male/female</u> 187/142 <u>Diabetes duration</u> >6 months <u>Ethnicity</u> Hispanic 2.5%; White 92%; Other 5.5%	7–70 (data reported here: 19–70 yrs)	Total n=329* I: 166; C: 163 <u>Lost to follow-up</u> nr <u>Follow-up (months)</u> 3, 6, 9 and 12
Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium Italy	RCT, European multicenter 8 outpatient centers <u>Treatment period</u> 6 months <u>Years performed</u> April 2007–January 2009	<u>Male/female</u> 43/40 <u>Diabetes duration (yrs)</u> >1 year <u>Ethnicity</u> nr	18–65	Total n=83 I: 44; C: 39 <u>Lost to follow-up (n, %)</u> I: 1, 0.2%; C: 4, 10% <u>Follow-up (months)</u> 3 and 6
Buse et al 2012 [43] USA STAR 3 study	RCT, multicenter 30 outpatient centers (USA 26, Canada 4) <u>Treatment period</u> 1 year <u>Years performed</u> 1 year	<u>Male/female</u> N/A* <u>Diabetes duration</u> >6 months <u>Ethnicity</u> nr	Range N/A*	Total n=495** I: 247; C: 248 <u>Lost to follow-up (n, %)</u> I: 29, 11.7; C: 34, 13.7 <u>Follow-up (months)</u> 3, 6, 9 and 12
Rubin et al 2012 [4] USA STAR 3 study	RCT, multicenter 30 outpatient centers (USA 26, Canada 4) <u>Treatment period</u> 1 year <u>Years performed</u> 1 year	<u>Male/female</u> 190/144 <u>Diabetes duration (yrs)</u> 20.2±12.0 <u>Ethnicity</u> Non-Hispanic white 92%; Hispanic 3%; Other 5%	<u>Mean</u> 41.3±12.3	Total n=334 I: 166; C: 168 <u>Lost to follow-up</u> nr <u>Follow-up (months)</u> 12

C = Control; I = Intervention; **IDSQR** = Insulin Delivery System Rating Questionnaire; **MDI** = Multiple Daily Injections; **nr** = not reported; **RCT** = Randomized Controlled Trial; **SAP** = Sensor Augmented Pump; **SMBG** = Self Monitoring of Blood Glucose

	Intervention		Reported outcome	Study quality	Comments
	I	C			
	SAP <u>Insulin type</u> Aspart <u>Product name</u> The Paradigm Real-Time system (Medtronic)	MDI + SMBG <u>Insulin type</u> Glargine + Aspart	HbA _{1c} Severe Hypoglycemia Diabetic ketoacidosis	Moderate	No information on ethical approval * Study included adults and children (only data for adults reported here) ** The design and conduct of the STAR 3 study are described in Davis 2010 [98]
	SAP <u>Insulin type</u> nr <u>Product name</u> Mini-med Paradigm Real-Time System (Medtronic)	MDI + SMBG <u>Insulin type</u> nr	HbA _{1c} Severe hypoglycemia* Ketoacidosis* Quality of life Treatment Satisfaction	Moderate	Ethically approved * Reported as adverse events
	SAP <u>Insulin type</u> Aspart <u>Product name</u> The Paradigm Real-Time system (Medtronic)	MDI + SMBG <u>Insulin type</u> Glargine + Aspart <u>Matching</u> nr	HbA _{1c}	Moderate	No information on ethical approval * The design and conduct of STAR 3 study are described in Davis 2010 [98]. ** Study included adults and children (only data for adults reported here)
	SAP <u>Insulin type</u> Aspart <u>Product name</u> The Paradigm Real-Time system (Medtronic)	MDI + SMBG <u>Insulin type</u> Glargine + Aspart <u>Matching</u> Age	Treatment satisfaction Quality of life	Moderate	No information on ethical approval Drop-out rate not reported but was low enough to qualify for moderate quality level of health)

Table 7.2 Outcome results of included studies for SAP vs MDI and SMBG in adults with type 1 diabetes.

Author Year Country	Study design	Nr of patients	Drop-out (n, %)	Quality of life	
				Intervention	Control
Rubin et al 2012 [4] USA STAR 3 study	RCT	n=334	<u>12 months</u> nr	<u>SF-36</u> 0–100 (higher score denotes higher level of health) Physical Component Summary score <i>Baseline:</i> 50.61±7.12 <i>12 months:</i> Δ1.22 <u>Mental Component</u> <i>Summary score:</i> <i>Baseline:</i> 49.86±9.64 <i>12 months:</i> Δ0.05	<u>SF-36</u> 0–100 (higher score denotes higher level of health) Physical Component Summary score <i>Baseline:</i> 50.97±7.86 <i>12 months:</i> Δ0.26 <u>Mental Component</u> <i>Summary score</i> <i>Baseline:</i> 49.50±9.09 <i>12 months:</i> Δ–1.26 ns between groups and baseline
Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium, Italy	RCT	n=83	<u>26 weeks</u> 5, 6%	<u>SF-36</u> 0–100 (higher score denotes higher level of health) Physical Functioning Summary score <i>Baseline:</i> 89.4±14.5 <i>26 weeks:</i> 92.7±11.2 <u>Role-Physical</u> Summary score <i>Baseline:</i> 76.8±23.8 <i>26 weeks:</i> 85.7±20.7 <u>Bodily Pain</u> Summary score <i>Baseline:</i> 78.9±25.4 <i>26 weeks:</i> 79.9±24.4 <u>General Health</u> Summary score <i>Baseline:</i> 55.5±20.3 <i>26 weeks:</i> 67.7±21.6 <u>Vitality</u> Summary score <i>Baseline:</i> 53.9±20.0 <i>26 weeks:</i> 66.7±20.2 <u>Social Functioning</u> Summary score <i>Baseline:</i> 81.5±20.3 <i>26 weeks:</i> 89.3±16.0	<u>SF-36</u> 0–100 (higher score denotes higher level of health) Physical Functioning Summary score <i>Baseline:</i> 90.5±14.3 <i>26 weeks:</i> 91.4±12.7 <u>Role-Physical</u> Summary score <i>Baseline:</i> 84.4±19.3 <i>26 weeks:</i> 87.3±20.4 <u>Bodily Pain</u> Summary score <i>Baseline:</i> 78.7±23.0 <i>26 weeks:</i> 78.7±22.6 <u>General Health</u> Summary score <i>Baseline:</i> 59.8±22.3 <i>26 weeks:</i> 63.1±19.1 <u>Vitality</u> Summary score <i>Baseline:</i> 61.0±23.7 <i>26 weeks:</i> 65.2±19.3 <u>Social Functioning</u> Summary score <i>Baseline:</i> 86.4±21.0 <i>26 weeks:</i> 82.2±25.2

Treatment satisfaction		Severe hypoglycemic events/ 100 patient years		Ketoacidosis events/ 100 patient years	
Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control
<p><u>IDSRO</u> 0–100 (higher level of satisfaction)^C</p> <p>Overall Preference <i>Baseline:</i> 42.10±13.88</p> <p><i>12 months:</i> Δ40.63</p>	<p><u>IDSRO</u> 0–100 (higher level of satisfaction)</p> <p>Overall Preference <i>Baseline:</i> 43.32±15.74</p> <p><i>12 months:</i> Δ6.94</p>				
<p><u>DTSQ</u> 0–36 (higher score denotes higher level of satisfaction)</p> <p><i>Baseline:</i> 21.6±5.5 <i>26 weeks:</i> 32.4±3.5</p>	<p><u>DTSQ</u> 0–36 (higher score denotes higher level of satisfaction)</p> <p><i>Baseline:</i> 22.5±6.3 <i>26 weeks:</i> 23.8±6.2</p> <p>p<0.001 between groups, CI: 8.6 (6.2; 11.0)</p>	<p><u>26 weeks</u> 19</p>	<p><u>26 weeks</u> 6 p=0.21</p>	<p><u>26 weeks</u> 1 event</p>	<p><u>26 weeks</u> 0 events</p>

The table continues on the next page

Table 7.2 Continued.

Author Year Country	Study design	Nr of patients	Drop-out (n, %)	Quality of life	
				Intervention	Control
Continued Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium and Italy				<u>Role-Emotional</u> Summary score Baseline: 84.9±20.4 26 weeks: 87.1±19.6 <u>Mental Health</u> Summary score Baseline: 72.6±14.8 26 weeks: 79.2±12.5	<u>Role-Emotional</u> Summary score Baseline: 89.6±16.7 26 weeks: 88.0±16.0 <u>Mental Health</u> Summary score Baseline: 77.9±20.2 26 weeks: 76.8±16.5
Bergental et al 2010 [5] USA Canada STAR 3 study	RCT	n=329	nr		

CI = Confidence Interval; **DTSQ** = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; **IDSRQ** = Insulin Delivery System Rating Questionnaire;
MDI = Multiple Daily Injections; **N/A** = Not Applicable; **nr** = not reported; **RCT** = Randomized Controlled Trial; **SAP** = Sensor augmented pump;
SMBG = Self Monitoring of Blood Glucose

^c Except measures of interference, worries and burden where lower scores indicate higher treatment satisfaction.

	Treatment satisfaction		Severe hypoglycemic events/ 100 patient years		Ketoacidosis events/ 100 patient years	
	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control
			<u>12 months</u> 15.31 (25 events, 17 patients)	<u>12 months</u> 17.62 (23 events, 13 patients)	<u>12 months</u> 1.1 (2 events, 2 patients)	<u>12 months</u> 0

Grade table for insulin pump therapy

Table 8.1 Summary of findings, insulin pump therapy for type 1 diabetes.

Outcome	Study design No of participants (no of studies)	Effect (95% CI) ^D	Quality of evidence	Reduced/increased ranking according to GRADE
Children and adolescents				
Treatment satisfaction at 6 months	RCT 96 (2) [37] [36]	–	⊕○○○	–2 risk of bias ^E –1 indirectness
Treatment satisfaction at 12 months	RCT 72 (1) [36]	–	⊕○○○	–2 indirectness ^F –1 imprecision
Treatment satisfaction at 24 months	RCT 72 (1) [36]	–	⊕○○○	–2 indirectness ^F –1 risk of bias
Ketoacidosis at 12–24 months	RCT 96 (2) [36] [37]	–	⊕○○○	–1 imprecision –1 indirectness –1 risk of bias
Severe hypoglycemia at 12 months	RCT 24 (1) [37]	–	⊕○○○	–2 indirectness ^F –1 risk of bias
Severe hypoglycemia at 24 months	RCT 72 (1) [36]	–	⊕○○○	–2 indirectness ^F –1 inconsistency
Pregnancy related outcomes measured at end of pregnancy				
Maternal outcomes				
Severe hypoglycemia	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Ketoacidosis	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Caesarean section frequency	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Neonatal outcomes				
Preterm birth	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
LGA	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
SGA	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Birthweight >4 kg	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Major malformation	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias

The table continues on the next page

Table 8.1 Continued.

Outcome	Study design No of participants (no of studies)	Effect (95% CI) ^D	Quality of evidence	Reduced/increased ranking according to GRADE
Neonatal hypoglycemia	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Respiratory distress	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Stillbirth	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Neonatal death	CCT 75 (1) [39]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Adults^G				
Severe hypoglycemia at 4–6 months	RCT 762 (8)* 168 (3)**	No difference	⊕⊕○○	<u>Grading of evidence by Yeh et al [3]</u> Overall strength of evidence: Low Risk of bias: Medium * Bolli (2009) Bruttomesso (2008) DeVries (2002) Hanaire-Broutin (2000) Hirsch (2005) Hoogma (2006) Thomas (2007) Tsui (2001) ** Included in meta-analysis: DeVries (2002) Bolli (2009) Thomas (2007)
Quality of life at 4–6 months	RCT 361 (2)*	–	⊕○○○	<u>Grading of evidence by Yeh et al [3]</u> Overall strength of evidence: Low Risk of bias: High Translation by SBU: Insufficient scientific evidence due to high risk of bias * DeVries (2002) Hoogma (2006)

The table continues on the next page

Table 8.1 Continued.

Outcome	Study design No of participants (no of studies)	Effect (95% CI) ^D	Quality of evidence	Reduced/increased ranking according to GRADE
Diabetes-related quality of life at 6 months	RCT 378 (4)*	–	⊕○○○	<i>Grading of evidence by Yeh et al [3]</i> Overall strength of evidence: Low Risk of bias: High Translation by SBU: Insufficient scientific evidence due to high risk of bias * Bolli (2009) Hoogma (2006) Thomas (2007) Tsui (2001) Included in meta-analysis: Bolli (2009) Thomas (2007)
Treatment satisfaction at 6 months	RCT 21 (1)*	–	⊕○○○	<i>Grading of evidence by Yeh et al [3]</i> Overall strength of evidence: Low Risk of bias: High Translation by SBU: Insufficient scientific evidence due to high risk of bias * Thomas (2007)

CI = Confidence Interval; CCT = Clinical Controlled Trial; LGA = Large for Gestational Age; RCT = Randomized Controlled Trial; SGA = Small for Gestational Age

^D Data is not reported when the evidence is of very low quality.

^E –2 for study quality refers to: –1 for study quality, and –1 due to two different scales, one of which is not validated.

^F –2 indirectness refers to: –1 for only one study and –1 for sub group analysis.

^G Results from a systematic review (Yeh [3]).

Table 8.2 Summary of findings insulin pump therapy for type 2 diabetes.

Outcome	Study design No of participants (no of studies)	Effect (95% CI) ^k	Quality of evidence	Comments
Adults^H				
Severe hypoglycemia at 4 and 12 months	279 (3)* 147 (2)**	No difference	⊕⊕○○	<u>Grading of evidence by Yeh et al [3]</u> Overall strength of evidence: Low Risk of bias: Medium * Herman (2005) Wainstein (2005) Raskin (2003) ** <u>Included in meta-analysis:</u> Herman (2005) Wainstein (2005)
Quality of life at 12 months	107 (1)*	–	⊕○○○	<u>Grading of evidence by Yeh et al [3]</u> Overall strength of evidence: Insufficient Risk of bias: High * Herman (2005)
Diabetes-related quality of life at 12 months	107 (1)*	–	⊕○○○	<u>Grading of evidence by Yeh et al [3]</u> Overall strength of evidence: Insufficient Risk of bias: High * Herman (2005)
Treatment satisfaction at 6 months	132 (1)*	–	⊕○○○	<u>Grading of evidence by Yeh et al [3]</u> Overall strength of evidence: Insufficient Risk of bias: High * Raskin (2003)

^H Data is not reported when the evidence is of very low quality.

Grade table for SAP therapy

Table 8.3 Summary of findings, SAP therapy for type 1 diabetes.

Outcome	Study design No of participants (no of studies)	Effect (95% CI) ¹	Quality of evidence	Reduced/increased ranking according to GRADE
Children and adolescents				
Outcomes for children				
Quality of life at 12 months	RCT 130 (1) [4]	–	⊕○○○	–1 indirectness –2 risk of bias ^l
Treatment satisfaction at 12 months	RCT 130 (1) [4]	29.14 difference in increase of satisfaction, favouring SAP p<0.001	⊕⊕⊕○	–1 risk of bias –1 indirectness +1 effect size
Ketoacidosis at 12 months	RCT 152 (1) [5]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias –1 imprecision
Severe hypoglycemia at 12 months	RCT 152 (1) [5]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias –1 imprecision
Outcomes for caregivers				
Treatment satisfaction at 12 months	RCT 147 (1) [4]	35.12 difference in increase of satisfaction, favouring SAP p<0.001	⊕⊕⊕○	–1 risk of bias –1 indirectness +1 effect size
Quality of life at 12 months	RCT 118 (1) [4]	–	⊕○○○	–1 indirectness –2 risk of bias ^l
Adults				
Treatment satisfaction at 6 months	RCT 83 (1) [6]	CI: 8.6 (6.2; 11.0)	⊕⊕○○	–1 indirectness –1 risk of bias
Treatment satisfaction at 12 months	RCT 334 (1) [4]	IDSRQ Overall Preference Δ33.67 p<0.001	⊕⊕⊕○	–1 indirectness –1 risk of bias +1 effect size
Quality of life at 6 months	RCT 83 (1) [6]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias –1 imprecision
Quality of life at 12 months	RCT 334 (1) [4]	–	⊕⊕○○	–1 indirectness –2 risk of bias ^l
Events severe hypoglycemia at 6 months	RCT 83 (1) [6]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias –1 imprecision
Events severe hypoglycemia at 12 months	RCT 329 (1) [5]	No difference	⊕⊕○○	–1 indirectness –1 risk of bias

The table continues on the next page

Table 8.3 Continued.

Outcome	Study design No of participants (no of studies)	Effect (95% CI) ^I	Quality of evidence	Reduced/increased ranking according to GRADE
Events ketoacidosis at 6 months	RCT 83 (1) [6]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 risk of bias –1 imprecision
Events ketoacidosis at 12 months	RCT 329 (1) [5]	–	⊕○○○	–1 indirectness –1 imprecision –1 risk of bias

RCT = Randomized Controlled Trial; CCT = Clinical Controlled Trial; CI = Confidence Interval; IDSRQ = Insulin Delivery System Rating Questionnaire; SAP = Sensor Augmented Pump

^I Data is not reported when the evidence is of very low quality

^J –2 for risk of bias refers to: –1 for study quality and –1 for non-inferiority

Referenser

- Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:87-92.
- Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1616-24.
- Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-47.
- Rubin RR, Peyrot M. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:143-51.
- Bergental RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311-20.
- Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA_{1c} in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011;28:1158-67.
- Hall JC, Hall JL. Emergence of 'retropro' studies in the surgical literature. *ANZ J Surg* 2008;78:411-3.
- Polak M, Cave H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:12.
- Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2006;7:284-8.
- Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Vanweissenbruch M, Midgley P, et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012.
- Nationellt register för barn- och ungdomsdiabetes (SWEDIABKIDS). Årsrapport, 2012 års resultat. SWEDIABKIDS; 2013. ISSN 2001-3701.
- Adamsson U, Forsander G, Attvall S. Kliniska riktlinjer för insulinpump-behandling vid diabetes hos vuxna och barn-ungdom: Behandlingsriktlinjer 2007. Svensk Förening för Diabetologi (SFD). Hämtad från <http://diabetolognytt.se/extra/artikel3.html>.
- Svenska barnläkarföreningen. Sjöblad, S (red). Barn- och ungdomsdiabetes: Ett vårdprogram. Studentlitteratur, Lund, 2008.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Beslut, diarienummer 2526/2008 (2009). Hämtad från http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2009/bes090923-minilink.pdf.
- Svenskt Medicinskt Födelseregister sf. Svenskt Medicinskt Födelseregister, statistik framtagen 130910. 2013.
- Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003;20:734-8.
- Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Westgren M, Norman M. Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000601.
- Heintz E, Wirehn AB, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin LA. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: a population-based register study in Sweden. *Diabetologia* 2010;53:2147-54.
- Statistiska centralbyrån (SCB). Befolkningsstatistik [Internet]. Hämtad från: http://www.scb.se/Pages/ProductDocumentations____25797.aspx.
- Nationella diabetesregistret (NDR). Årsrapport, 2012 års resultat. ISSN 2001-2632.
- Marie LM, Kristine JE, Matthew P, Denise OC, Jonathan S. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
- Moberg E. Insulinpump med glukossensor vid typ 1-diabetes fungerar bra. *Läkartidningen* 2010;107:3120-1.
- Anhalt H, Bohannon NJ. Insulin patch pumps: their development and future in closed-loop systems. *Diabetes Technol Ther* 2010;12 Suppl 1:S51-8.
- Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006;7 Suppl 4:32-8.
- Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:607-17.
- Garmo A, Hornsten A, Leksell J. 'The pump was a saviour for me.' Patients' experiences of insulin pump therapy. *Diabet Med* 2013;30:717-23.
- Juliusson PB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Sovik O. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2006;95:1481-7.
- Lindholm Olinder A, Kernell A, Smide B. CSII in young girls: Do young girls accept pump therapy? A two-year follow-up study. *European Diabetes Nursing* 2007;4:34-39.
- Low KG, Massa L, Lehman D, Olshan JS. Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes: a descriptive study. *Pediatr Diabetes* 2005;6:22-31.
- Sullivan-Bolyai S, Knaf K, Tamborlane W, Grey M. Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *J Nurs Scholarsh* 2004;36:316-23.
- Enander R, Gundeval C, Stromgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents

- with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes* 2012;13:545-51.
32. Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K, et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1129-34.
 33. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
 34. Wojciechowski P, Rys P, Lipowska A, Gaweska M, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121:333-43.
 35. Schober E, Rami B. Dermatological side effects and complications of continuous subcutaneous insulin infusion in preschool-age and school-age children. *Pediatr Diabetes* 2009;10:198-201.
 36. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9:472-9.
 37. Thrailkill KM, Moreau CS, Swearingen C, Rettiganti M, Edwards K, Morales AE, et al. Insulin Pump Therapy Started at the Time of Diagnosis: Effects on Glycemic Control and Pancreatic [beta]-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13:1023-1030.
 38. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012;13:6-11.
 39. Chico A, Saigi I, Garcia-Patterson A, Santos MD, Adelantado JM, Ginovart G, et al. Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 diabetes: influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:937-45.
 40. Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:47-9.
 41. Volpe L, Pancani F, Aragona M, Lencioni C, Battini L, Ghio A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in Type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:193-6.
 42. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, Di Cianni G, Pellicano F, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 2011;37:426-31.
 43. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:644-7.
 44. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2013-03-25. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2013.
 45. Tandvårds- och läkemedelförmånsverket (TLV). Pressmeddelande 2012-04-26: Insulinpumpar kommer inte längre ingå i förmånssystemet - landstingen hoppas att en mer rationell hantering ska ge fler tillgång till produkterna. Hämtad från <http://www.tlv.se/press/pressmeddelanden/insulinpumpar-ut-ur-formanssystemet/> den 2013-08-23. .
 46. ApoteketFarmaci AB. Prislistor och förteckningar. 2013. Hämtad från http://www.apoteketfarmaci.se/NyheterOchFakta/Farmaci%20Broschyrer/SortimentFort_Diabetes.pdf den 2013-08-09.
 47. Västra Götalandsregionen. Upphandlade diabeteshjälpmedel. 2012. Hämtad från <http://www.vgregion.se/sv/Regionservice/tjanster/Centrum-for-Lakemedelsnara-produkter/Diabetes/Upphandlade-diabeteshjalpmedel-2012/> den 2013-08-09.
 48. Landstinget i Östergötland. Upphandlingsprotokoll Insulinpumpar UC-2012-105, Bilaga 1: Anbudssammanställning. 2013-03-05.
 49. St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: a third-party US payer perspective. *Value Health* 2009;12:674-86.
 50. St Charles ME, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther* 2009;31:657-67.
 51. Norgaard K, Sohlberg A, Goodall G. [Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes]. *Ugeskr Laeger* 2010;172:2020-5.
 52. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007;25:881-97.
 53. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 2003;20:586-93.
 54. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005;22:1239-45.
 55. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004;8:iii, 1-171.
 56. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:iii-iv, xi-xvi, 1-181.
 57. Västra Götalandsregionen. Upphandlade diabeteshjälpmedel. 2012. Hämtad från <http://www.vgregion.se/sv/Regionservice/tjanster/Centrum-for-Lakemedelsnara-produkter/Diabetes/Upphandlade-diabeteshjalpmedel-2012/> den 2013-08-09.
 58. Landstinget i Östergötland. Upphandlingsprotokoll Insulinpumpar UC-2012-105, Bilaga 1: Anbudssammanställning. 2013-03-05.
 59. Huang ES, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J, et al. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1269-74.
 60. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the United States. *Value Health* 2012;15:632-8.
 61. Socialstyrelsen. Bilaga 4, Metod. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning. Stockholm. Socialstyrelsen; 2010. ISBN 978-91-86301-88-0. 2010.
 62. Socialstyrelsen. Metodbilaga, Metod för Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer. Nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd 2011 – stöd för styrning och ledning. Stockholm: . Socialstyrelsen; 2011. ISBN 978-91-86585-77-8 2011.
 63. Nationella Diabetesteamet, Särnblad S, Berg L, Detlofsson I-L, Forsander G, Jönsson Å. Diabetes i skolan 2008. En nationell enkätstudie. *Diabetolognytt* 2009;22:15-17.
 64. Skolverket. Egenvård av barn och elever. [Internet] Hämtad från: <http://www.skolverket.se/regelverk/juridisk-vagledning/egenvard-av-barn-och-elever-1.47312>. 2009;6:6.
 65. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr* 1994;125:177-88.
 66. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2355-60.
 67. Blackett PR. Insulin pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence. *Diabetes Care* 1995;18:881-2.

68. Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:199-204.
69. Hanas R, J. L. Experience of pain from insulin injections and needle-phobia in young patients with IDDM. *Practical Diabetes* 1997;1997; 14:95-9:95-99.
70. Hanas R, Adolfsson P, Elfvin-Akesson K, Hammaren L, Ilvered R, Jansson I, et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr* 2002 Aug 2002;Aug;141(2):298.
71. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010;59:1244-53.
72. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, et al. Association of HbA_{1c} levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55:636-43.
73. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med* 2008;148:776-82.
74. 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.
75. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2013-05-16. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Hämtad från www.sbu.se/metodbok den 2013-06-24.
76. Bharucha T, Brown J, McDonnell C, Gebert R, McDougall P, Cameron F, et al. Neonatal diabetes mellitus: Insulin pump as an alternative management strategy. *J Paediatr Child Health* 2005;41:522-6.
77. Tubiana-Rufi N. Insulin pump therapy in neonatal diabetes. *Endocr Dev* 2007;12:67-74.
78. Wintergerst KA, Hargadon S, Hsiang HY. Continuous subcutaneous insulin infusion in neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004;5:202-6.
79. Peyrot M, Rubin RR. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013;30:464-7.
80. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009;10:33-7.
81. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 2013.
82. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006;7:25-31.
83. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med* 2006;23:900-6.
84. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
85. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995;18:361-76.
86. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
87. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
88. Lind M, Oden A, Fahlen M, Eliasson B. The shape of the metabolic memory of HbA_{1c}: re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia* 2010;53:1093-8.
89. Polonsky WH. *Diabetes hela livet*. Studentlitteratur, Lund 2002.
90. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004;114:e91-5.
91. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8.
92. Katz ML, Volkening LK, Anderson BJ, Laffel LM. Contemporary rates of severe hypoglycaemia in youth with Type 1 diabetes: variability by insulin regimen. *Diabet Med* 2012;29:926-32.
93. Opiari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007;8:377-83.
94. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:15-9.
95. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009;32:2245-50.
96. Peterson K, Zapletalova J, Kudlova P, Matuskova V, Bartek J, Novotny D, et al. Benefits of three-month continuous glucose monitoring for persons with diabetes using insulin pumps and sensors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009;153:47-51.
97. Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:57-62.
98. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WV. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:249-55.
99. Chuck A. Section Three: Economic analysis. Insulin pump therapy for type 1 diabetes, Alberta STE Report March 2012. Alberta, Kanada: Institute of Health Economics; 2012.
100. Västra Götalandsregionen. Beställningsblanketter för Insulinpumpar, Ypsomed. 2013.
101. Tandvårds- och läkemedelförmånsverket (TLV). Prisdatabas, läkemedel. Uppdaterad 2013-02-26. Hämtad från <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> den 2013-08-09.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

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

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemiddelverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2013. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2013-03 • ISSN 1652-7151 (webb)
Rapporten kan beställas från SBU:
Internet: www.sbu.se • Telefon: 08-412 32 00

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)
Eva Lindström, Docent, Psykiatri
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)
Jenny Rehnman, Fil dr (repr SoS)
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin
Lars Sandman, Professor, Etik
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

SBU:s nämnds arbetsutskott

Susanna Axelsson, Jan Liliemark, Sven Ohlman,
Nina Rehnqvist, Måns Rosén och Sofia Tranæus.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Sofia Tranæus, SBU
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU

Bilaga 1 Included studies on insulin pump therapy (CSII) and sensor-augmented pump therapy (SAP).

Table 9.1 Description of included studies on insulin pump therapy.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Chico et al 2010 [39] Spain	<p><u>Study type</u> RetroPro CCT</p> <p><u>Setting/Population</u> Pregnant women attending the Diabetes and Pregnancy Unit of Hospital de la Sabta Creu in Sant Pau Barcelona</p> <p><u>Intervention</u> CSII</p> <p><u>Control</u> MDI</p> <p><u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> Lispro or regular insulin</p> <p><u>Primary outcome measure</u> <i>Maternal outcomes:</i> Severe hypoglycemia, DKA, weight gain in pregnancy, pregnancy induced hypertension, cesarean section</p> <p><i>Fetal/neonatal outcomes:</i> Fetal death <22 weeks, pregnancy interruption, preterm birth, macrosomia (birth weight≥4000g), LGA, SGA, neonatal hypoglycemia, respiratory distress, neonatal jaundice, major malformation, stillbirth (<22 weeks of gestational age), perinatal mortality (>22 weeks), neonatal mortality (within 4 first weeks of life)</p> <p><u>Treatment period</u> Women were followed during pregnancy. Time of inclusion not further specified.</p> <p><u>Time to follow-up</u> At delivery</p> <p><u>Years performed</u> 1984–2006</p>	<p>n=315, lispro and regular insulin n=75, only lispro</p> <p>I: 59; C: 16</p> <p><u>Age (mean yrs, range)</u> I: 31, 25–42; C: 30.5, 26–39</p> <p><u>Diabetes duration (yrs)</u> I: 13 (0.001–36) C: 8.5 (0.001–18)</p> <p><u>BMI (kg/m²)</u> I: 23.1, 18.1–37 C: 22.8, 20.4–37</p> <p><u>Retinopathy CSII (%)</u> I: 33.8; C: 22.8</p> <p><u>Nephropathy (%)</u> I: 11.5; C: 12.5</p> <p><u>Chronic hypertension (%)</u> I: 0; C: 26.7</p> <p><u>Pre pregnancy care (%)</u> I: 88.1; C: 81.3</p> <p><u>Year of delivery</u> I: 1999 (1984–2006) C: 2005 (2002–2006)</p> <p><u>Non-smokers CSII (%)</u> I: 62.7; C: 50.0</p> <p><u>Prio pregnancy (%)</u> I: 62.7; C: 50</p> <p><u>History of recurrent miscarriages (%)</u> I: 8.6; C: 0</p>	<p><u>HbA_{1c} (%)</u> <i>First trimester:</i> I: 6.5 (5.4–9.4) C: 6.3 (6.0–8.1)</p> <p><i>Second trimester:</i> I: 6.3 (5.4–9.2) C: 5.8 (5.3–6.2)</p> <p><i>Third trimester:</i> I: 6.3 (5.3–7.8) C: 5.9 (5.6–6.4)</p> <p><u>Mean blood glucose (mmol/l)</u> <i>First trimester:</i> I: 6.83 (5.5–8.1) C: 6.66 (5.1–8.8)</p> <p><i>Second trimester:</i> I: 6.83 (5.7–9.8) C: 6.50 (5.1–8.8)</p> <p><i>Third trimester:</i> I: 6.44 (5.6–7.6) C: 6.00 (5.4–7.3)</p> <p><u>Insulin dose (IU/kg/day)</u> <i>First trimester:</i> I: 0.62 (0.30–1.01) C: 0.75 (0.34–1.25)</p> <p><i>Second trimester:</i> I: 0.65 (0.37–1.07) C: 0.74 (0.43–1.35)</p> <p><i>Third trimester:</i> I: 0.90 (0.23–1.69) C: 1.02 (0.58–1.69)</p> <p><u>Severe hypoglycemia, women suffering >1 episode (%)</u> I: 5.1; C: 6.7</p> <p><u>DKA (episodes per woman)</u> I: 0; C: 0</p> <p><u>Miscarriage (%)</u> I: 37.3; C: 18.8</p>	<p>Moderate</p> <p>Ethically approved</p> <p>We do not report the results from the multivariate regression analyses performed in this study as the reference group comprised of women with regular insulin.</p> <p>There were significant differences between groups at baseline with respect to: age, diabetes duration, BMI, pre-pregnancy care, year of delivery.</p>

The table continues on the next page

Table 9.1 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Chico et al 2010 [39] Spain			<u>Preterm birth (%)</u> I: 13.5; C: 7.7 <u>Cesarean section (%)</u> I: 67.6; C: 38.5 <u>LGA (%)</u> I: 43.2; C: 23.1 <u>SGA (%)</u> I: 2.7; C: 15.4 <u>Macrosomia (%)</u> I: 27; C: 15.4 <u>Major malformation (%)</u> I: 5.4; C: 0 <u>Neonatal hypoglycemia (%)</u> I: 2.8; C: 0 <u>Respiratory distress (%)</u> I: 5.5; C: 7.7 <u>Stillbirth (%)</u> I: 0; C: 0 <u>Perinatal mortality (%)</u> I: 2.7; C: 0 <u>Neonatal death (%)</u> I: 2.7; C: 0	
Skogsberg et al 2008 [36] Sweden	<u>Study type</u> RCT <u>Setting/Population</u> Onset, 7–17 years, multicenter <u>Intervention</u> CSII <u>Control</u> MDI <u>Product name</u> H-tron insulin pump <u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> CSII: Insulin Aspart MDI: NPHx2, Aspartx3-4 <u>Inclusion criteria</u> 7–17 years Within 3 weeks of diagnosis	n=72 I: 34; C: 38 <u>Male/female</u> 42/30 <u>Age</u> 7–17 years Drop-out (n, %) n=5, 7% No differences in metabolic control or treatment satisfaction between drop-outs and study group	<u>HbA_{1c} (%)</u> Baseline: I: 8.2±0.4, n=34 C: 8.4±0.5, n=38 p=0.57 <u>6 months:</u> I: 5.5±0.2, n=34; C: 5.7±0.3, n=38 p=0.33 <u>12 months:</u> I: 6.0±0.3, n=34 C: 6.0±0.4, n=37 p=0.99 <u>24 months:</u> I: 6.5±0.4, n=34 C: 6.7±0.5, n=33 p=0.66	High Ethically approved

The table continues on the next page

Table 9.1 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Skogsberg et al 2008 [36] Sweden	<p><u>Primary outcome measure</u> HbA_{1c}, safety, treatment satisfaction</p> <p><u>Treatment period</u> 24 months</p> <p><u>Time to follow-up</u> 1, 6, 12 and 24 months</p> <p><u>Years performed</u> 24 months</p>		<p><u>BMI (kg/m²)</u> Baseline: No data</p> <p><u>6 months:</u> I: 0.31±0.22, n=34 C: 0.04±0.18, n=38 p=0.07</p> <p><u>12 months:</u> I: 0.27±0.27, n=34 C: 0.14±0.23, n=37 p=0.45</p> <p><u>24 months:</u> I: 0.13±0.31, n=34 C: 0.30±0.21, n=33 p=0.37</p> <p><u>Insulin dose (U/kg)</u> Baseline: I: 0.74±0.10, n=34 C: 0.85±0.15, n=38 p=0.25</p> <p><u>6 months:</u> I: 0.53±0.06, n=34 C: 0.65±0.1, n=38 p=0.07</p> <p><u>12 months:</u> I: 0.62±0.8, n=34 C: 0.89±0.12, n=37 p=0.001</p> <p><u>24 months:</u> I: 0.74±0.09, n=34 C: 1.07±0.16, n=33 p=0.001</p> <p><u>Treatment satisfaction</u> DTSQ 1-36 (higher satisfaction)</p> <p>Baseline: N/A</p> <p><u>6 months:</u> I: 33.4±1.0, n=34 C: 28.5±1.7, n=38 P<0.001</p> <p><u>12 months:</u> I: 32.7±0.9, n=34 C: 28.2±2.2, n=37 p=0.001</p>	

The table continues on the next page

Table 9.1 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Skogsberg et al 2008 [36] Sweden			24 months: I: 33.1±0.9, n=34 C: 27.5±2.0, n=33 p<0.001 <u>Severe hypoglycemia</u> I: 19/100 patient years C: 17/100 patient years <u>Ketoacidosis</u> Not found in either group	
Thraillkill et al 2011 [37] USA	<u>Study type</u> RCT, pilot study <u>Setting/Population</u> Onset, 8–18 years <u>Intervention</u> CSII <u>Control</u> MDI <u>Product name</u> Animas IR 1250 <u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> CSII: Aspart (n=11) or Lispro (n=1) MDI: Glarginx1 or NPHx2, Aspart <u>Inclusion criteria</u> T1D, 8-18 years ICA512 or GAD65 Bicarbonate level >15 mmol/L Newly diagnosed (<4 weeks) <u>Exclusion criteria</u> Ketoacidosis at diagnosis bicarbonate <14 mmol/L Type 2 diabetes Other chronic systemic inflammatory or autoimmune disease or malignancy Pregnancy Participation in another research protocol or use of another investigational agent for the treatment of newly diagnosed T1D <u>Primary outcome measure</u> C-peptide (via MMT)	n=24 I: 12; C: 12 <u>Male/female</u> 11/13 <u>Age</u> 8–18 years <u>Drop-out</u> n=3, 12.5% at 6 months n=5, 20.8% at 12 months	<u>C-peptide (ng/dL)</u> <u>Baseline:</u> I: 0.73±0.75, n=12 C: 0.98±0.98, n=12 p=0.78 <u>6 months:</u> Fasting-values I: 1.37±1.46, n=11 C: 0.85, n=10 (data from figure) 60 minutes CSII: 3.1±2.2; MDI: 1.8±1.4 p=0.1 <u>AUC (ng/mL/h)</u> I: 316.4; C: 202.7 p=0.14 <u>HbA_{1c} (%)</u> <u>Baseline:</u> I: 11.2±2.1, n=12; C: 11.7±2.6, n=12 p=0.33 <u>6 months:</u> I: 6.34±0.7, n=11; C: 7.0±1.1, n=10 p=0.06 <u>Hypoglycemia (%)</u> <u>6 months:</u> I: 5.9±7.2; C: 11.1±16.1 p=0.51 <u>Hyperglycemia (%)</u> <u>6 months:</u> I: 21.1±16.9; C: 36±28 p=0.04 <u>Duration of euglycemia (%)</u> <u>6 months:</u> I: 73.1±18.4; C: 52.9±34 p=0.03	Moderate Ethically approved Data at 12 months excluded due to high drop-out rate

The table continues on the next page

Table 9.1 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Thraillkill et al 2011 [37] USA	<u>Treatment period</u> 12 months <u>Time to follow-up</u> 1, 3, 6 and 12 months <u>Years performed</u> 12 months		<u>Treatment satisfaction</u> 6 months: n=11+10 OR (95% CI) pump vs. MDI 5/25 treatment satisfaction questions significantly favored pump treatment; form of treatment, convenience, interfering with eating out, easiness of use, flexibility <u>Insulin doses (U/kg/day)</u> <u>Baseline:</u> I: 0.62±0.34, n=12 C: 0.84±0.27, n=12 p=0.07 6 months: I: 0.45±0.22, n=11 C: 0.61±0.16, n=10 p=0.03 <u>Difference from baseline at 6 months:</u> I: 0.17 U/kg/day C: 0.23 U/kg/day	

AUC = Area Under the Curve; BMI = Body Mass Index; C = Control; CCT = Clinical Controlled Trial; CI = Confidence Interval; CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; DKA = Diabetic Ketoacidosis; DTSQ = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; I = Intervention; LGA = Large for Gestational Age; MAGE = Mean Amplitude of Glucose Excursions; MDI = Multiple Daily Injections; MMT = Mixed Meal Tolerance Test; N/A = Not Applicable; nr = not reported; ns = not statistically significant; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial; SD = Standard Deviation; SGA = Small for Gestational Age; T1D = Type 1 Diabetes

Table 9.2 Description of included studies on sensor augmented pump therapy (SAP).

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Bergental et al 2010 [5] USA and Canada	<u>Study type</u> RCT, multicenter* <u>Setting/Population</u> 30 outpatient centers, children and adults	n=485 329 adults and 156 children <u>Adults:</u> I: 166; C:163 <u>Children:</u> I: 78; C: 81	<u>HbA_{1c} (%)</u> Children <u>Baseline:</u> I: 8.3+0.6; C: 8.3+0.5 <u>6 months (from figure):</u> I: 7.7; C: 8.4; p<0.001 <u>12 months:</u> I: 7.9; C: 8.5; p<0.001	Moderate Ethnically approved * The design and conduct of STAR 3 study are described in Davis (2010) [98]
STAR 3 study	<u>Intervention</u> SAP <u>Control</u> MDI+SMBG	<u>Male/female (%)</u> Adults: 57/43 Children: 56/44	p<0.001 between groups, -0.5 (95% CI -0.8 to -0.2)	

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Bergental et al 2010 [5] USA and Canada STAR 3 study	<p><u>Inclusion criteria</u> 7–70 years HbA_{1c} >7.4%–9.5% MDI with long-acting analogue insulin during previous 3 months Care of principal investigator or referring physician for ≥6 months Access to computer SMBG average ≥4 times/day for previous 30 days</p> <p><u>Exclusion criteria</u> CSII therapy in past 3 years, History of ≥2 severe hypoglycemic events/year Use of pharmacological noninsulin treatment for diabetes during previous 3 months Pregnancy or intention to become pregnant</p> <p><u>Product name</u> The Paradigm Real-Time system (Medtronic)</p> <p><u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> SAP: Insulin aspart MDI: Insulin glargine and insulin aspart</p> <p><u>Primary outcome measure</u> HbA_{1c}</p> <p><u>Treatment period</u> 12 months</p> <p><u>Time to follow-up</u> 3, 6, 9, 12 months</p> <p><u>Years performed</u> 12 months</p>	<p><u>Age (years)</u> Adults: I: 41.9±12.3; C: 40.6±12.0</p> <p>Children: I: 11.7±3.0; C: 12.7±3.1</p> <p><u>Diabetes duration</u> Adults: nr</p> <p>Children: I: 4.7±3.1; C: 5.4±3.7</p> <p><u>BMI (kg/m²)</u> Adults: I: 27.4±4.4; C: 28.4±5.7</p> <p>Children: I: 20.2±3.8; C: 20.6±4.5</p> <p><u>Ethnicity (I/C)</u> Hispanic 2/4 White 70/69 Other 6/5</p> <p><u>Drop-out (n, %)</u> Children: 52, 10.5% Adults: nr</p>	<p>Children with HbA_{1c}<7%: I: 10/78; C: 4/78; p=0.15</p> <p>Adults: <u>Baseline:</u> I: 8.3±0.5; C: 8.3±0.5</p> <p><u>6 months: (from figure)</u> I: 7.4; C: 7.9; p<0.001</p> <p><u>12 months:</u> I: 7.3; C: 7.9</p> <p>p<0.001 between groups, –0.6 (95% CI, –0.8; –0.4)</p> <p><u>Severe Hypoglycemia</u> Children: I: 7 events (8.98 events per 100 patient years) C: 4 events (4.95 events per 100 patient years) p=0.35 between groups</p> <p>No severe hypoglycemia in either group for children with HbA_{1c} <7%.</p> <p>Adults: I: 25 events (15.31 events per 100 patient years) C: 23 events (17.62 events per 100 patient years)</p> <p>p=0.53 between groups (number of events) p=0.66 between groups (rate per 100 patient years)</p> <p><u>Diabetic ketoacidosis</u> Children: I: 1 event (1.28 events per 100 patient years) C: 2 events (4.95 events per 100 patient years) ns between groups</p> <p>Adults: I: 2 events (0.01 per 100 patient years) C: 0 events</p>	

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Buse et al 2012 [43] USA and Canada STAR 3 study	<p><u>Study type</u> RCT*</p> <p><u>Setting/Population</u> Outpatients, diabetes centers from the United States (n=26), Canada (n=4)</p> <p><u>Intervention</u> SAP</p> <p><u>Control</u> MDI + SMBG</p> <p><u>Inclusion criteria</u> T1D Under care of one of the study's primary investigators at least 6 months before screening HbA_{1c} 7.4-9.5%. Naive to CSII therapy, or no CSII therapy for past 3 years SMBG an average of 4times/day for ≥30 days before screening</p> <p><u>Exclusion criteria</u> T2D Hypoglycemia unawareness within past year Use of anything other than insulin to manage T1D three months before screening Pregnancy or intent to become pregnant, presence of significant psychiatric or medical disorder</p> <p><u>Product name</u> The Paradigm Real-Time system (Medtronic)</p> <p><u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> Insulin aspart (SAP) Insulin glargine and insulin aspart (MDI)</p>	<p>n=495** I: 247; C: 248</p> <p><u>Male/female</u> 196/148</p> <p><u>Age, mean (range)</u> I: 42.3 years (18-69) C: 12.6 years (18-66)</p> <p><u>Drop-out (n. %)</u> I: 29, 11.7; C: 34 13.7</p>	<p>Glucose variability at 12 months:</p> <p>CV lower with SAP at different HbA_{1c} levels (p=0,001)</p> <p>SD lower with SAP at different HbA_{1c} levels (p<0,001)</p> <p>MAGE no difference at different HbA_{1c} levels (p=0,21)</p>	<p>Moderate No information on ethical approval</p> <p>* The design and conduct of STAR 3 study are described in Davis (2010) [98].</p> <p>** Study included adults and children (only data for adults reported here)</p>

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Buse et al 2012 [43] USA and Canada STAR 3 study	<u>Primary outcome measure</u> Glucose variability <u>Treatment period</u> 12 months <u>Time to follow-up</u> 12 months <u>Years performed</u> 12 months			
Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium and Italy The Eurythmics Trial	<u>Study type</u> RCT <u>Setting/Population</u> Eight outpatient centers Adults <u>Intervention</u> SAP <u>Control</u> MDI + SMBG <u>Inclusion criteria</u> 18-65 years HbA _{1c} >8.2% (>66 mmol/mol) T1D >1 year <u>Exclusion criteria</u> Hearing problems or impaired vision substance abuse other than nicotine; abdominal skin abnormalities; current treatment for any psychiatric disorder other than depression; CSII therapy in past 6 months prior to study entry; pregnancy; heart failure; cancer or kidney disease; participation in another therapeutic study <u>Product name</u> Paradigm Real Time System Insulin Pump (Medtronic) <u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> SAP: short-acting insulin analogues MDI: rapid-acting insulin analogue and long-acting analogues or human insulines	n=83 I: 44; C: 39 <u>Male/female</u> 43/40 <u>Age</u> I: 39.3±11.9 years C: 37.3±10.7 years <u>Diabetes duration (years)</u> I: 16.9±10.7; C: 21.0±9.4 <u>Drop-out (n, %)</u> I: 1 (2%); C: 4 (10%)	<u>Quality of life</u> SF-36, 0–100 (higher score denotes higher level of health) SAP Baseline: <u>Physical Functioning</u> 89.4±14.5 <u>Role Physical</u> 76.8±23.8 <u>Bodily pain</u> 78.9±25.4 <u>General Health</u> 55.5±20.3 <u>Vitality</u> 53.9±20.4 <u>Social Functioning</u> 81.5±20.3 <u>Role emotional</u> 84.9±20.4 <u>Mental Health</u> 72.6±14.8 26 weeks: <u>Physical Functioning</u> 92.7±11.2 <u>Role Physical</u> 85.7±20.7	

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium and Italy The Eurythmics Trial	<u>Primary outcome measure</u> HbA _{1c} <u>Treatment period</u> 26 weeks <u>Time to follow-up</u> 26 weeks <u>Years performed</u> April 2007–January 2009		<i>Bodily pain</i> 79.9±24.4 <i>General Health</i> 67.4±21.6 <i>Vitality</i> 66.7±20.2 <i>Social Functioning</i> 89.3±16.0 <i>Role emotional</i> 87.1±19.6 <i>Mental Health</i> 79.2±12.5 <i>MDI + SMBG</i> Baseline: Physical Functioning 90.5±14.3 <i>Role Physical</i> 84.4±19.3 <i>Bodily pain</i> 78.7±23.0 <i>General Health</i> 59.8±22.3 <i>Vitality</i> 61.0±23.7 <i>Social Functioning</i> 86.4±21.0 <i>Role emotional</i> 89.6±16.7 <i>Mental Health</i> 77.9±20.2 26 weeks: <i>Physical Functioning</i> 91.4±12.7 <i>Role Physical</i> 87.3±20.4 <i>Bodily pain</i> 78.7±22.6 <i>General Health</i> 63.1±19.1	

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium and Italy The Eurythmics Trial			Vitality 65.2±19.3 Social Functioning 82.2±25.2 Role emotional 88.0±16.0 Mental Health 76.8±16.5 ns between groups <u>Treatment satisfaction</u> DSTQ 0–36 scale (higher score denotes higher level of health) SAP Baseline: 21.6±5.5 26 weeks: 32.4±3.5 MDI+SMBG Baseline: 22.5±6.3 26 weeks: 23.8±6.2 p<0.001 between groups 8.6, (95% CI, 6.2; 11.0) <u>Sensor data: % of time in hyperglycemia</u> SAP Baseline: 38.0±17.4 26 weeks: 21.6±12.2 MDI + SMBG Baseline: 40.1±18.4 26 weeks: 38.2±21.5	

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
<p><i>Continued</i></p> <p>Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium and Italy</p> <p>The Eurythmics Trial</p>			<p>p<0.001 between groups, CI: 16.5 (95% CI, 7.8; 25.2)</p> <p><u>Sensor data: % of time in hypoglycemia</u> SAP Baseline: 3.9±4.7</p> <p>26 weeks: 2.7±3.4</p> <p>MDI + SMBG Baseline: 2.5±2.8</p> <p>26 weeks: 2.5±3.6</p> <p>p<0.79 between groups, CI: 0.2 (95% CI, 1.4; 1.9)</p> <p><u>Severe hypoglycemia</u> SAP: 19 episodes per 100 patient years</p> <p>MDI + SMBG: 6 episodes per 100 patient years p=0.21</p> <p><u>Ketoacidosis</u> SAP: 1; MDI: 0</p> <p><u>Skinrelated problems</u> SAP: n=17 patients reported itch/ exanthema/infection, redness/ plaster allergy/bruising/ haematoma at the sensor or insulin infusion site</p> <p><u>HbA_{1c} (% , mmol/mol)</u> SAP Baseline: 8.46±0.95, 69</p> <p>13 weeks: 7.29±0.71, 56</p> <p>Δ-1.17±0.93</p> <p>26 weeks: 7.23±0.65, 56</p>	

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Hermanides et al 2011 [6] Denmark, Switzerland, The Netherlands, Sweden, France, United Kingdom, Belgium and Italy The Eurythmics Trial			$\Delta -1.23 \pm 1.01$ MDI + SMBG <i>Baseline:</i> $8.59 \pm 0.82, 70$ <i>13 weeks:</i> $8.55 \pm 1.21, 70$ $\Delta -0.05 \pm 0.73$ <i>26 weeks:</i> $8.46 \pm 1.04, 69$ $\Delta -0.13 \pm 0.56$ <u>Difference between SAP vs. MDI:</u> <i>Δ Baseline-13 weeks:</i> -1.13 (95% CI, $-1.51; -0.74$), $p < 0.001$ <i>Δ Baseline-26 weeks:</i> -1.21 (95% CI, $-1.52; -0.90$), $p < 0.001$	
Rubin et al 2012 [4] USA Star 3 study	<u>Study type</u> RCT, multicenter* <u>Setting/Population</u> Outpatients, adults and children <u>Intervention</u> SAP <u>Control</u> MDI + SMBG <u>Inclusion criteria</u> T1D MDI with long-acting analogue for ≥ 3 months Under care of one of the study's primary investigators at least 6 months before screening HbA _{1c} level 7.4–9.5% Access to computer Naive to CSII therapy or no CSII-therapy in past 3 years SMBG an average of 4 times/ day for ≥ 30 days before screening	n=481 334 adults and 147 children <i>Adults:</i> I: 166; C: 168 <i>Children:</i> I: 77; C: 70 <u>Male/female (%)</u> Adults: 57/43 Children: 56/44 <u>Age (years)</u> Adults: 41.3 ± 12.3 Children: 12.2 ± 3.1 <u>Diabetes duration</u> Adults: 20.2 ± 12.0 Children: 5.0 ± 3.4	Children (7–18 years) <u>Quality of life:</u> <i>PedsQL – children</i> 0–100 (higher scores higher satisfaction) Psychosocial health score <i>Baseline:</i> I: 78.38; C: 78.76 $\Delta 12$ months: I: 3.39, p=ns; C: 3.64, p<0.01 <u>Physical health score</u> <i>Baseline:</i> I: 86.99; C: 88.37 $\Delta 12$ months: I: 2.53, p=ns; C: 1.41, p=ns	Moderate Ethically approved * The design and conduct of STAR 3 study are described in Davis (2010)

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Rubin et al 2012 [4] USA Star 3 study	<u>Exclusion criteria</u> T2D ≥2 severe hypoglycemia during previous year Use of anything other than insulin to manage T1D in past 3 months before screening Pregnancy or intent to become pregnant Presence of significant psychiatric or medical disorder <u>Product name</u> The Paradigm Real-Time system (Medtronic) <u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> SAP: insulin aspart MDI: insulin glargine and insulin aspart <u>Primary outcome measure</u> HbA _{1c} Treatment satisfaction Quality of life <u>Treatment period</u> 12 months <u>Time to follow-up</u> 3, 6, 9 and 12 months <u>Years performed</u> 12 months	<u>HbA_{1c} (mmol/mol)</u> Adults: 8.3±0.5 Children: 8.3±0.5 <u>BMI (kg/m²)</u> Adults: 27.9±5.0 Children: 20.4±4.1 <u>Ethnicity</u> Adults: 92% hispanic white 3% hispanic 5% other Children: 89% hispanic white 4% hispanic 7% other <u>Drop-out</u> nr	<u>Quality of life</u> PedsQL – Caregivers Psychosocial health score Baseline: I: 78.61; C: 73.27 Δ12 months: I: 4.06, p=ns; C: 3.06, p=ns Physical health score Baseline: I: 87.92; C: 85.53 Δ12 months: I: 0.94, p=ns; C: 0.01, p=ns <u>Quality of life</u> SF-36 – Adults 0–100 (higher level of health) Mental Composite Score Baseline: I: 49.86±9.64; C: 49.50±9.09 Δ12 months: I: 0.05; C: –1.26 Physical Composite Baseline: I: 50.61±7.12; C: 50.97±7.86 Δ12 months: I: 1.22; C: 0.26 <u>Treatment satisfaction</u> IDSRQ – Children 0–100 (higher score denotes higher level of satisfaction) Overall preference Baseline: I: 52.1±22.44; C: 42.94±19.00 Δ12 months: I: 30.33, p<0.001 vs baseline C: 1.19, p=ns vs baseline p<0.001 between groups	

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Rubin et al 2012 [4] USA Star 3 study			<u>Treatment satisfaction</u> IDSRQ – Caregivers Overall preference Baseline: I: 44.9±14.66; C: 38.40±17.43 Δ 12 months: I: 40.19, p<0.0001 vs baseline C: 5.07, p=ns vs baseline p<0.001 between groups <u>Treatment satisfaction</u> IDSRQ – Adults 0-100 (higher score denotes higher level of satisfaction) Overall Preference Baseline: I: 42.10±13.88; C: 43.32±15.74 Δ12 months: I: 40.63, p<0.001 vs baseline C: 6.94, p<0.001 vs baseline	
Slover et al 2012 [38] USA	<u>Study type</u> RCT, multicenter <u>Setting/Population</u> Children and adolescents <u>Intervention</u> SAP <u>Control</u> MDI + SMBG <u>Product name</u> Paradigm real-time (Medtronic) <u>Type of insulin, dose and dosage schedules</u> CSII: Aspart MDI: Aspart/lispro + glargine <u>Inclusion criteria</u> 7–18 years MDI with long-acting analog for ≥3 months HbA _{1c} 7.4–9.5% Access to computer BG testing ≥4 times/day for previous 30 days	Total n=156 n=82 (7–12 years) n=74 (13–18 years) 7–12 years: I: 43; C: 39 13–18 years: I: 35; C: 39 <u>Male/female (%)</u> 7–12 years: I: 65/35; C: 54/46 13–18 years: I: 51/49; C: 51/49 <u>Age (mean)</u> 7–12 years: I: 9.4±1.7; C: 10.1±1.7 13–18 years: I: 14.5±1.4; C: 15.2±1.8 <u>Diabetes duration (years)</u> 7–12 years: I: 3.8±2.4; C: 4.2±2.6 13–18 years: I: 5.8±3.5; C: 6.7±4.2	<u>HbA_{1c} (%)</u> Baseline 7–12 years: I: 8.21±0.56; C: 8.19±0.51 13–18 years: I: 8.33±0.53; C: 8.40±0.54 6 months (read from figure) 7–12 years: I: 7.6; C: 8.5, p<0.001 13–18 years: I: 7.8; C: 8.6, p<0.01 12 months 7–12 years: I: 7.7; C: 8.2, p<0.05 13–18 years: I: 8.0%; C: 8.8%, p<0.01 7–18 years: HbA _{1c} meeting age-specific ADA goals: 62% sensor use vs 46% sensor use for not meeting ADA goals (p<0.001)	Moderate Ethically approved

The table continues on the next page

Table 9.2 Continued.

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Continued Slover et al 2012 [38] USA	<u>Exclusion criteria</u> Use of CSII within previous 3 years ≥2 severe hypoglycemia during previous year Non-insulin treatment for diabetes Pregnancy <u>Primary outcome measure</u> HbA _{1c} <u>Treatment period</u> 12 months <u>Time to follow-up</u> 3, 6, 9 and 12 months <u>Years performed</u> 12 months	<u>BMI (kg/m²)</u> 7–12 years: I: 18.1±2.4; C: 18.5±3.0 13–18 years: I: 22.9±3.6; C: 22.6±4.8 <u>Drop-out</u> nr	<u>Glucose variability</u> Baseline 7–12 years: I: 77.3; C: 83.8 13–18 years: I: 75.7; C: 74.3 12 months 7–12 years: I: 70.1, p=0.009 vs baseline C: 80.6, p=ns vs baseline 13–18 years: I: 66.0, p<0.001 vs baseline C: 81.8, p=ns	

ADA = American Diabetes Association; **AUC** = Area Under the Curve; **BMI** = Body Mass Index; **C** = Control; **CCT** = Clinical Controlled Trial; **CGM** = Continuous Glucose Monitoring; **CI** = Confidence Interval; **CSII** = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; **CV** = Coefficient of Variation; **DTSQ** = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; **I** = Intervention; **MAGE** = Mean Amplitude of Glucose Excursions; **MDI** = Multiple Daily Injections; **MMT** = Mixed Meal Tolerance Test; **N/A** = Not Applicable; **nr** = not reported; **ns** = not statistically significant; **OR** = Odds Ratio; **PedsQL** = Pediatric Quality of Life; **RCT** = Randomized Controlled Trial; **RR** = Relative Risk; **SAP** = Sensor Augmented Pump; **SD** = Standard Deviation; **SMBG** = Self Monitoring of Blood Glucose; **T1D** = Type 1 Diabetes; **T2D** = Type 2 Diabetes

Bilaga 2 Inhämtade uppgifter till SBU:s beräkningar av kostnader för insulinpumpsbehandling (CSII) och sensor augmented pump therapy (SAP)

I beräkningen av årskostnaden för behandling med insulinpumpar och SAP har pumparnas livstid satts till fyra år, i enlighet med leverantörernas garantitid. På samma sätt har livstiden för apparaturen för kontinuerlig glukosmätning satts till två år och sändarens livstid till 6 eller 12 månader beroende av leverantör. Infusionsseten antas i beräkningen bytas var tredje dygn och ampullerna minst en gång per vecka. En patchpump kostar 165 kronor styck och byts var tredje dag. Den tillhörande handenheten tillhandahålls utan kostnad. Då ingen slang behövs till patchpumparna har vi räknat med ett lägre svinn av insulin och reducerat insulinanvändningen med 15 enheter var tredje dag. Sensorerna till CGM-systemen antas behöva bytas var sjätte till var sjunde dag.

Insulinanvändningen vid intensiv injektionsbehandling för vuxna har satts till 54 enheter per dag (hälften måltidsinsulin och hälften basalinsulin) [60]. Vid behandling med pump, då endast direktverkande insulin används, beräknas insulinåtgången (total dygnsinsulindos) vara 20 procent lägre än vid intensiv injektionsbehandling (kort- och långverkande insulin tillsammans) [99]. För intensiv injektionsbehandling tillkommer kostnader för pennor och kanyler. I beräkningen av kostnaden för dessa antas 50 procent av patienterna använda engångspennor och 50 procent använda flergångspennor. I enlighet med praxis antas det gå åt 5 kanyler per dag (1–2 injektioner långverkande insulin och minst tre injektioner till måltider).

Tabell 10.1 Resursanvändning i beräkningen av interventionskostnad.

Resurs	Antal enheter använda i beräkningen	Referens
Intensiv injektionsbehandling (MDI)		
Antal enheter insulin per dag (hälften måltidsinsulin och hälften basalinsulin)	54	[60]
Måltidsinsulin (antal enheter per år)	9 855	[60]
Basalinsulin (antal enheter per år)	9 855	[60]
Antal flerdospennor per år	3	Expertbedömning
Antal engångspennor (måltidsinsulin) per år	35	Expertbedömning
Antal engångspennor (basalinsulin) per år	35	Expertbedömning
Antal dagar som varje engångspenna räcker	11,1	Expertbedömning
Antal kanyler per dag	5	Expertbedömning
Antal kanyler per år	1 825	Expertbedömning
Andel som använder flergångspennor	0,5	Expertbedömning
Insulinpumpsbehandling (CSII)		
Livstid pump (år)	4	Leverantörernas garantitid
Antal infusionsset per år	122	Expertbedömning
Ampuller per år (3 ml)	52	Expertbedömning
Användning insulin i relation till MDI	0,8	Institute of Health Economics [99]
Antal insulinenheter (måltidsinsulin) per år –konventionella pumpar	15 768	Institute of Health Economics [99]
Antal insulinenheter (måltidsinsulin) per år –patchpump	13 938	Expertbedömning
Antal patchpumpar per år	122 (byte var 3:e dag)	Personlig kommunikation Ypsomed
Patientutbildning för insulinpump (antal personaltimmar)	6,66	SBU:s praxisundersökning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.1 Fortsättning.

Resurs	Antal enheter använda i beräkningen	Referens
Blodglukosmätning med teststickor (SMBG)		
Lancetter per år	1 460 (4 per dag)	Expertbedömning
Teststickor per år	1 460 (4 per dag)	Expertbedömning
SAP		
Teststickor per år	834 (4 per dag när CGM inte används, 2 per dag när CGM används)	Expertbedömning
Lancetter per år	834 (4 per dag när CGM inte används, 2 per dag när CGM används)	Expertbedömning
Antal dagars användning av CGM per år	313 (6 av 7 dagar i veckan)	Online appendix. Huang et al. [59]
Livstid CGM-mätare (år)	2	Leverantörernas garantitid
Livstid CGM-sändare (år)	0,5 – 1	Leverantörernas garantitid
Antal sensorer per år	48 (byte var 6-7:e dag på 313 dagar)	Expertbedömning
Patientutbildning i CGM (antal personaltimmar)	1,81	Praxisundersökning

CGM = Kontinuerlig subkutan glukosmätning; **SAP** = Kombinationsbehandling med kontinuerlig subkutan insulininfusion och kontinuerlig glukosmätning

Tabell 11.1 Enhetskostnader använda i beräkningen.

Resurs	Kostnad per enhet (i svenska kronor)	Referens
Pump för konventionell användning, genomsnittligt pris (min–max)	19 125 (15 000–26 000)	Upphandlingar i Västra Götalandsregionen och Landstinget i Östergötland [47,48]
Pump med integrerad CGM-mätare (inklusive en sändare och 4 sensorer m.m.), genomsnittligt pris (min–max)	29 250 (27 500–31 000)	Upphandlingar i Västra Götalandsregionen och Landstinget i Östergötland [47,48]
Infusionsset, genomsnittligt pris (min–max)	70,37 (40–105)	Upphandling i Landstinget i Östergötland [48]
Ampuller (3 ml), genomsnittligt pris justerat för storlek på ampull (min–max)	27 (20–37,5)	Upphandling i Landstinget i Östergötland [48]
Patchpump (per styck)	165	Upphandling i Västra Götalandsregionen [47]
CGM-system med startkit inklusive mottagare, monitor, 1 sändare, laddare, 1 förpackning sensorer m.m.	9 442 (9 950–12 699)	Upphandlingar i Västra Götalandsregionen och Landstinget i Östergötland [47,48]
CGM-sändare	4 667 (4 500–5 000)	Upphandlingar i Västra Götalandsregionen och Landstinget i Östergötland [47,48]
Sensor fristående CGM	465 (320–625)	Upphandlingar i Västra Götalandsregionen och Landstinget i Östergötland [47,48]
Sensor SAP	440 (375–504)	Upphandlingar i Västra Götalandsregionen och Landstinget i Östergötland [47,48]
Kanyl	1,01	ApoteketFarmaci AB [46]
Flergångspenna (måltidsinsulin)	500	ApoteketFarmaci AB [46]
Flergångspenna (basalinsulin)	500	ApoteketFarmaci AB [46]
Engångspenna (måltidsinsulin)	57,5	ApoteketFarmaci AB [46]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 11.1 Fortsättning.

Resurs	Kostnad per enhet (i svenska kronor)	Referens
Engångspenna (basalinsulin)	78,8	ApoteketFarmaci AB [46]
MDI – Måltidinsulin per enhet	0,21	TLV:s prisdatabas [101]
CSII – Måltidinsulin per enhet	0,22	TLV:s prisdatabas [101]
Basalinsulin per enhet	0,31	TLV:s prisdatabas [101]
Timkostnad personal för patientutbildning (sjuksköterska)	463	Praxisundersökningen
Lancett	0,3	ApoteketFarmaci AB [46]
Teststicka	2,92	ApoteketFarmaci AB [46]

CGM = kontinuerlig subkutan glukosmätning; CSII = kontinuerlig subkutan insulininfusion; MDI = intensiv injektionsbehandling; SAP = kombinations-behandling med kontinuerlig subkutan insulininfusion och kontinuerlig glukosmätning; SMBG = mätning av bldglukos med teststickor

Bilaga 3 Results for HbA_{1c}

Table 12.1 HbA_{1c} (%) for children and adults with type 1 diabetes.

The results of HbA_{1c} have not been included in the evidence grading.

The HbA_{1c}-values refers to the difference between the intervention and control groups.

	Children and adolescents	Adults
Insulin pump therapy	<u>6 months</u> -0.16% 8–18 years of age [37]	<u>4-9 months</u> -0.3% [3]
	<u>24 months</u> 0%, -1.7% in both groups 7–17 years of age with newly diagnosed type 1 diabetes [36]	
SAP	<u>12 months</u> -0.5% 7–12 years of age [38]	<u>6 months</u> -1.21% [5]
	-0.7% 13–18 years of age [38]	<u>12 months</u> -0.6% [6]

SAP = Sensor Augmented Pump

Bilaga 4.1 Praxisundersökning angående insulinpumpsbehandling (kontinuerlig subkutan insulininfusion, CSII) vid diabetes

Fråga 1–9 avser öppenvård/mottagningar, fråga 10 vänder sig även till slutenvård på barnklinik.

Namn på personen som besvarar enkäten: _____

Mottagning: _____ Vuxen Barn

Klinik: _____

Totalt antal patienter med typ 1 diabetes på mottagningen: _____

Totalt antal patienter med typ 2 diabetes på mottagningen: _____

1. Använder er mottagning subkutan insulininfusion (CSII)?
 - a. Vid typ 1 diabetes?
 - Ja
 - Nej
 - b. Vid typ 2 diabetes?
 - Ja
 - Nej
2. Vilka indikationer använder ni för CSII *hos vuxna*?
Ni kan använda flera svarsalternativ.
 - Ej uppnått HbA_{1c}-mål (>52 mmol/mol) som enda orsak
 - Ej uppnått HbA_{1c}-mål på grund av hypoglykemier
 - Ej uppnått HbA_{1c}-mål på grund av fastehyperglykemi
 - Behov eller patientönskemål att ge mycket små insulin doser (oavsett uppnått HbA_{1c}-värde)
 - Bekvämlighet eller flexibilitet (oavsett uppnått HbA_{1c}-värde)
 - Patientens uttalade önskemål att använda pump (oavsett uppnått HbA_{1c}-värde)
 - Andra indikationer, i så fall vilka? _____

Vilka är de 3 vanligaste indikationerna? _____
3. Vilka indikationer använder ni för CSII *barn*?
Ni kan använda flera svarsalternativ.
 - Spädbarn/små barn där insulinadministration i tillräckligt små doser är svårt att genomföra
 - Barn med uppfödningssproblem
 - Extrem stickrädsla
 - Upprepade, svåra hypoglykemier
 - Hög plasmaglukosvariabilitet
 - Ketosbenägenhet
 - Stickrädsla
 - Ökade möjligheter till förbättrad livskvalitet
4. Är CSII ett förstahandsval vid diabetesdebuten (pump startas inom några veckor) hos små barn?
 - Ja
 - Nej

Om ja, upp till vilken ålder ___ år
5. Vilka indikationer använder ni för CSII *tonåringar*?
Ni kan använda flera svarsalternativ.
 - Urspårad metabol kontroll där patienten uppfattar försök med insulinpump som en positiv åtgärd
 - "Insulin omission", dvs frekvent utelämnande av doser
 - Svårkontrollerade morgonplasma-glukos under pubertetsutveckling
 - Upprepade, svåra hypoglykemier
 - Ätstörningsproblematik
 - Hög plasmaglukosvariabilitet
 - Ketosbenägenhet
 - Ökade möjligheter till förbättrad livskvalitet
 - Andra indikationer, i så fall vilka? _____

Vilka är de 3 vanligaste indikationerna? _____
6. Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med CSII?
 - Ja
 - Nej

a. Om ja, hur lång tid tar patientutbildningen?
Uppskatta antal timmar/patient _____

- b. Vem utför patientutbildningen? _____
- c. Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp? _____
7. Hur sker uppföljningen av insulinpumps-behandlingens resultat?
- Extra återbesök efter __ veckor (ange antal veckor)
 - Telefon/epostuppföljning efter __ veckor (ange antal veckor)
- a. Enbart vid ordinarie återbesök?
- Ja
 - Nej
- b. Vem gör uppföljningen? _____
- c. Hur lång tid tar genomförande och analys av resultaten från blodsockermätningar? Uppskatta antal minuter/patient _____
8. Använder er mottagning CSII vid graviditet?
- Ja
 - Nej
- Om ja, på vilket/vilka sätt:
- Rutinmässigt inför graviditet?
 - Rutinmässigt under graviditet?
- Vid speciella problem inför graviditet
 - Vid speciella problem under graviditet
9. Är ni restriktiva med användningen av CSII på er enhet? Ni kan använda flera svarsalternativ.
- Nej
 - Ja, på grund av osäkerhet kring värdet (vetenskapliga evidens oklara)
 - Ja, på grund av otillräcklig finansiering
 - Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet
 - Ja, på grund av att det tar för mycket tid/personalresurser
 - Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna
 - Ja, på grund av andra orsaker, i så fall vilka? _____
10. Upplever ni några tekniska problem med produkterna för CSII? Beskriv i så fall problemen _____
11. Har er barnklinik erfarenhet av CSII för barn under 1 år med diabetes? Om ja, vilken ålder?
- 0–6 veckor
 - 6 veckor–1 år

Bilaga 4.2 Praxisundersökning angående SAP, dvs kontinuerlig subkutan glukosmätning (CGM) i kombination med insulinpump vid diabetes

Fråga 1–8 avser öppenvård/mottagningar, fråga 9 vänder sig även till slutenvård på barnklinik.

Namn på personen som besvarar enkäten: _____

Mottagning: _____ Vuxen Barn

Klinik: _____

Totalt antal patienter med typ 1-diabetes på mottagningen: _____

1. Är mottagning subkutan glukosmätning (CGM) i kombination med insulinpump?
 - Ja
 - Nej
2. Hur många av era patienter har haft CGM i kombination med insulinpump? _____ (antal patienter)
3. Vilka indikationer använder ni för CGM i kombination med insulinpump? Ni kan använda flera svarsalternativ.
 - a. Återkommande svåra hypoglykemier?
 - b. HbA_{1c} (>__ mmol/mol)
 - c. Barn som tar minst __ blodsockerprov/dag
 - d. Andra indikationer, i så fall vilka?
4. Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med CGM i kombination med insulinpump?
 - Ja
 - Nej
 - a. Om ja, hur lång tid tar patientutbildningen?
Uppskatta antal timmar/patient _____
 - b. Vem utför patientutbildningen? _____
 - c. Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp? _____
5. Hur sker uppföljningen av behandlingsresultaten med CGM i kombination med insulinpump?
 - Extra återbesök efter __ veckor (ange antal veckor)
 - Telefon/epostuppföljning efter __ veckor (ange antal veckor)
 - a. Enbart vid ordinarie återbesök?
 - Ja
 - Nej
 - b. Vem gör uppföljningen? _____
 - c. Hur lång tid tar genomförande och analys av resultaten från CGM-mätningen? Uppskatta antal minuter/patient _____
6. Använder er mottagning CGM i kombination med insulinpump vid graviditet?
 - Ja
 - Nej

Om ja, på vilket/vilka sätt:

 - Rutinmässigt inför graviditet?
 - Rutinmässigt under graviditet?
 - Vid speciella problem inför graviditet
 - Vid speciella problem under graviditet
7. Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump på er enhet? Ni kan använda flera svarsalternativ.
 - Nej
 - Ja, på grund av osäkerhet kring värdet (vetenskapliga evidens oklara)
 - Ja, på grund av otillräcklig finansiering
 - Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet
 - Ja, på grund av att det tar för mycket tid/personalresurser
 - Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna
 - Ja, på grund av andra orsaker, i så fall vilka? _____
8. Upplever ni några tekniska problem med produkterna för CGM i kombination med insulinpump? Beskriv i så fall problemen _____
9. Har er barnklinik erfarenhet av CGM i kombination med insulinpump för barn under 1 år med diabetes? Om ja, vilken ålder?
 - 0–6 veckor
 - 6 veckor–1 år

Bilaga 4.3 Praxisundersökning angående kontinuerlig subkutan glukosmätning (CGM) och/eller insulinpumpsbehandling (CSII) vid graviditet hos kvinnor med typ 1-diabetes

Enkäten avser behandling och kontroll under graviditeten fram till partus. Den avser inte åtgärder inför en planerad graviditet och inte behandling och kontroll under själva förlossningen.

Namn på personen som besvarar enkäten: _____

Mottagning: _____

Klinik: _____

Totalt antal gravida patienter med typ 1-diabetes på mottagningen per år: _____

- Använder er mottagning insulinpumpsbehandling av gravida?
 Ja
 Nej, fortsatt till fråga 5

Om ja, på vilket/vilka sätt:
 Rutinmässigt under graviditet
 Vid speciella problem inför graviditet
 Vid speciella problem under graviditet
- Hur sker uppföljningen av insulinpumpsbehandlingens resultat vid graviditet?
 Extra återbesök efter ___ veckor (ange antal veckor)
 Telefon/epostuppföljning efter ___ veckor (ange antal veckor)
 Enbart vid ordinarie återbesök?
- Är ni restriktiva med användningen av insulinpump vid graviditet på er enhet? Ni kan använda flera svarsalternativ.
 Nej
 Ja, på grund av osäkerhet kring värdet (vetenskapliga evidens oklara)
 Ja, på grund av otillräcklig finansiering
 Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet
 Ja, på grund av att det tar för mycket tid/personalresurser
 Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna
 Ja, på grund av andra orsaker, i så fall vilka? _____

- Hur många av era patienter har insulinpump under någon del av graviditeten? ___ (antal patienter)
- Använder er mottagning CGM i kombination med flerdosbehandling vid graviditet?
 Ja
 Nej, fortsatt till fråga 14
- Om ja, på vilket/vilka sätt:
 Rutinmässigt under graviditet
 Vid speciella problem inför graviditet
 Vid speciella problem under graviditet
- Hur många av era patienter har haft CGM *kontinuerligt* under det senaste året (>3 mån i sträck) vid graviditet? ___ (antal patienter)
- Hur många av era patienter har haft CGM *intermittent* under det senaste året (<3 mån i sträck) vid graviditet?
 - Real-Time (värdena avläses i realtid) ___ (antal patienter)
 - Blindad (värdena kan inte avläsas i realtid) ___ (antal patienter)
- Vilka indikationer använder ni för *kontinuerlig* CGM (>3 mån i sträck) vid graviditet? Ni kan använda flera svarsalternativ.
 - Återkommande svåra hypoglykemier
 - HbA_{1c} (ange gränsvärde >___ mmol/mol)
 - Andra indikationer, i så fall vilka? _____
_____Vilka är de 3 vanligaste indikationerna på er mottagning? _____
- Vilka indikationer använder ni för *intermittent* CGM (<3 mån i sträck) vid graviditet? Ni kan använda flera svarsalternativ.
 Analys av nattlig glukoskontroll
 Analys för att hitta mönster av glukosfluktuationer
 Analys av postprandiell glukoskontroll
 Diagnostik av glykemisk omedvetenhet (unawareness of hypoglycemia)
 Optimal inställning av doser vid behandling med pump
 Diskrepans mellan HbA_{1c} och resultat av självtester

- Som pedagogiskt instrument i patientundervisningen
- När det är svårt att få tillräckligt med blodsockertester
- Återkommande svåra hypoglykemier
- Otillfredsställande HbA_{1c}
- Andra indikationer, i så fall vilka? _____

Vilka är de 3 vanligaste indikationerna på er mottagning? _____

10. Hur sker uppföljningen av CGM-mätningens resultat vid graviditet?

- Extra återbesök efter ___ veckor (ange antal veckor)
- Telefon/epost-uppföljning efter ___ veckor (ange antal veckor)
- Enbart vid ordinarie återbesök

11. Framför allt när under graviditeten använder ni CGM?

- Första trimestern
- Andra trimestern
- Tredje trimestern

12. Är ni restriktiva med användningen av *kontinuerlig* CGM vid graviditet på er enhet? Ni kan använda flera svarsalternativ.

- Nej
- Ja, på grund av osäkerhet kring värdet (vetenskapliga evidens oklara)
- Ja, på grund av otillräcklig finansiering
- Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet
- Ja, på grund av att det tar för mycket tid/personalresurser
- Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna
- Ja, på grund av andra orsaker, i så fall vilka? _____

13. Är ni restriktiva med användningen av *intermittent* CGM vid graviditet på er enhet? Ni kan använda flera svarsalternativ.

- Nej
- Ja, på grund av osäkerhet kring värdet (vetenskapliga evidens oklara)
- Ja, på grund av otillräcklig finansiering
- Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet
- Ja, på grund av att det tar för mycket tid/personalresurser
- Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna
- Ja, på grund av andra orsaker, i så fall vilka? _____

14. Använder er mottagning kontinuerlig subkutan glukosmätning (CGM) i kombination med insulinpump vid graviditet?

- Ja
- Nej, fortsatt till fråga 18

Om ja, på vilket/vilka sätt:

- Rutinmässigt under graviditet
- Vid speciella problem inför graviditet
- Vid speciella problem under graviditet

15. Vilka indikationer använder ni för *kontinuerlig* CGM i kombination med insulinpump vid graviditet?

Ni kan använda flera svarsalternativ.

- Återkommande svåra hypoglykemier
- HbA_{1c} (ange gränsvärde >___ mmol/mol)
- Andra indikationer, i så fall vilka? _____

Vilka är de 3 vanligaste indikationerna på er mottagning? _____

16. Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump vid graviditet på er enhet? Ni kan använda flera svarsalternativ.

- Nej
- Ja, på grund av osäkerhet kring värdet (vetenskapliga evidens oklara)
- Ja, på grund av otillräcklig finansiering
- Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet
- Ja, på grund av att det tar för mycket tid/personalresurser
- Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna
- Ja, på grund av andra orsaker, i så fall vilka? _____

17. Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med insulinpump eller CGM vid graviditet?

- Ja
- Nej

a. Om ja, hur lång tid tar patientutbildningen? Uppskatta antal minuter/patient.

i. Insulinpump _____

ii. CGM för patienter med insulinpump _____

iii. CGM för patienter med flerdosbehandling _____

b. Vem utför patientutbildningen? _____

c. Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp? _____

18. Övriga kommentarer: _____

Bilaga 5.1 Resultat av praxisundersökning angående insulinpumpsbehandling (CSII) vid diabetes hos barn

Svarsfrekvens: 35 av 39 (90%).

Svar erhöles från samtliga barnkliniker i Sverige utom fyra stycken (Eskilstuna, Kalmar, Halmstad och Visby). För SAP saknas svar från två kliniker (Eskilstuna och Visby).

Totalt antal patienter med typ 1-diabetes på mottagningen	
0–100	9
100–200	15
200–300	6
300–400	0
400–500	2
>500	1

Totalt antal patienter med typ 2-diabetes på mottagningen	
0	17
1–5	13
5–15	2
70	1
Ej svar	1

Använder er mottagning insulinpump vid typ 1-diabetes?	
Ja	32
Nej	2

Använder er mottagning insulinpump vid typ 2-diabetes?	
Ja	0
Nej	32
Ej svar	2

Vilka indikationer använder ni för insulinpump hos barn?	
Spädbarn/småbarn där insulinadministration i tillräckligt små doser är svårt att genomföra	27
Barn med uppfödningproblem	8
Extrem stickrädsla	20
Upprepade, svåra hypoglykemier	19
Hög plasmaglukosvariabilitet	29
Ketosbenägenhet	3
Stickrädsla	21
Ökade möjligheter för förbättrad livskvalitet	31
Andra indikationer	11

Andra indikationer för insulinpump hos barn:

- Egen önskan, problem vid matsituationen – äter inte upp...
- Möjlighet till optimerad behandling
- Otillräcklig metabol kontroll, behov av individanpassad insulinbehandling i större utsträckning än vad pennor kan ge
- Högt HbA_{1C}
- Idrott
- Hyperinsulinism
- Stark föräldraönskan
- Utbildning/motivation. Ej tillräckligt antal p-glukos-tester. Rädsla för hypoglykemier.

Vilka är de tre vanligaste indikationerna hos barn?	
Ökade möjligheter till förbättrad livskvalitet	14
Spädbarn/små barn där insulinadministration i tillräckligt små doser är svårt att genomföra	14
Stickrädsla	10

Är insulinpump ett förstahandsval vid diabetesdebuten (pump startas inom några veckor) hos småbarn?

Ja	19
Om ja, upp till vilken ålder?	
1–2 år	4
2–4 år	8
4–6 år	3
>6 år	2
Individuellt	1
Ej svar	1
Nej	13
Ej svar	3

Vilka indikationer använder ni för insulinpump hos tonåringar?

Urspårad metabol kontroll där patienten uppfattar försök med insulinpump som en positiv åtgärd	27
"Insulin omission", dvs frekvent utelämnande av doser	17
Svårkontrollerade morgonplasma-glukos under pubertetsutveckling	23
Upprepade, svåra hypoglykemier	14
Ätstörningsproblematik	3
Hög plasmaglukosvaribilitet	26
Ketosbenägenhet	5
Ökade möjligheter till förbättrad livskvalitet	31
Andra indikationer	4
Ej svarat	1

Vilka är de tre vanligaste indikationerna hos tonåringar?

Ökade möjligheter till förbättrad livskvalitet	16
Urspårad metabol kontroll där patienten uppfattar försök med insulinpump som en positiv åtgärd	16
Svårkontrollerade morgonplasmaglukos under pubertetsutveckling	9

Andra indikationer för insulinpump hos tonåringar:

- Optimerad metabol kontroll
- Stickrädsla

Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med insulinpump?

Ja	31
Nej	1
Ej svar	3

Hur lång tid tar patientutbildningen? Uppskatta antal timmar/patient.

0–30 minuter	0
30–60 minuter	1
60–90 minuter	0
90–120 minuter	2
>120 minuter	27
Ej svar	1

Vem utför patientutbildningen?

Diabetessjuksköterska	22
Sjuksköterska	7
Läkare	10
Dietist	5
Företagsrepresentant	16

Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp?

Individuellt	9
I grupp	23

Hur sker uppföljningen av insulinpumpsbehandlingsresultat?	
Extra återbesök	30
Efter hur många veckor?	
0–1 vecka	2
1–2 veckor	8
2–4 veckor	17
Ej svar	3
Telefon-/e-postuppföljning	15
Efter hur många veckor?	
0–1 vecka	8
1–2 veckor	2
2–4 veckor	3
Ej svar	0
Ej svar	2
Enbart vid ordinarie återbesök?	
Ja	1
Nej	0
Ej svar	3

Vem gör uppföljningen?	
Diabetessjuksköterska	14
Sjuksköterska	12
Läkare	27
Företagsrepresentant	1
Ej svarat	1

Hur lång tid tar genomförande och analys av resultaten från blodsockermätningarna? Uppskatta antal minuter/patient	
0–30 minuter	16
30–60 minuter	8
Mycket varierande	1
Ej svarat	6

Är ni restriktiva med användningen av insulinpump på er enhet?	
Nej	23
Ja, på grund av osäkerhet kring värdet	1
Ja, på grund av otillräcklig finansiering	2
Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet	1
Ja, på grund av att det för mycket tid/personalresurser	2
Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna	3
Ja, på grund av andra orsaker	2
Ej svarat	3

Är ni restriktiva med användningen av insulinpump på er enhet?

Andra orsaker:

- Jag tror att vi kunde använda mer pump vilket kräver ett annat personalupplägg än det vi har nu. Vissa patienter vill inte ha pump dock, många tonåringar är tveksamma då de inte vill bli påmind om sin diabetes hela tiden. Andra tycker det är skönt att slippa sticka sig.
- Vi är inte restriktiva men har en ca 1/2 års kö för starter.
- Nej men just nu pga sköterskebrist, men vi ska sätta pumpar så snart vi får tid igen.

Upplevelser av tekniska problem med produkterna för insulinpump

- Olika för olika pumpar. Vissa pumpar har haft mycket problem med stopp i slangar osv - annars tycker vi inte att pumpen krånglar.
- Larm om ingen dosering ökad då vi använder infusionsset av annat fabrikat än pumptillverkarens.
- Problem med klister ibland. Emellanåt epidemi med nålar som knickar sig.
- Ibland. Nålar som gått av vid två tillfällen, pumpstopp, batterislukande.
- Pumparna fungerar bra men infusionsseten krånglar ibland.
- Ibland stopp i slangarna.
- Olika urladdningsprogram. Olika sätt att använda kolhydratguiden osv (hos olika pumpföretag).

Har er barnklinik erfarenhet av insulinpump hos barn under 1 år med diabetes?	
Ja, mellan 0–6 veckor	6
Ja, mellan 6 veckor – 1 år	14

Bilaga 5.2 Resultat av praxisundersökning angående insulinpumpsbehandling (CSII) vid diabetes hos vuxna

Svarsfrekvens 67/86 (78%)

Svar erhöles från samtliga medicinska kliniker utom 13 som inte svarade på någon av delarna (Gällivare, Hudiksvall, Härnösand, Kungsbacka, Lysekil, Sandviken, Skellefteå, Karolinska Universitetssjukhus Solna, Södertälje sjukhus, Uddevalla, Visby, Uppsala och Finsprång). Utöver dessa saknas också svar för CSII-delen från 6 kliniker (Halmstad, Jönköping (Ryhov), Kalix, Ludvika, Västervik, Östersund).

Totalt antal patienter med typ 1-diabetes på mottagningen	
0–100	7
100–200	18
200–300	7
300–400	12
400–500	5
>500	29
Ej svarat	7

Totalt antal patienter med typ 2-diabetes på mottagningen	
0–100	27
100–200	23
200–300	11
300–400	3
400–500	2
>500	1
Ej svarat	1

Använder er mottagning insulinpumpsbehandling vid typ 1-diabetes?	
Ja	58
Nej	10

Kliniker som inte erbjuder insulinpump vid typ 1-diabetes

- Diabetesmottagningen Örnsköldsvik, Västernorrlands län
- Medicinmottagningen Sala, Västmanlands sjukhus
- Medicinmottagningen Köpings lasarett, Västmanlands län
- Angered, Västra Götaland

- Medicinmottagningen Landskronas lasarett, Skåne län
- Medicinmottagningen Enköping, Enköping/Uppsala län
- Medicinkliniken i Torsby, Värmlands län
- Medicinkliniken Lycksele lasarett, Västernorrlands län
- Medicinkliniken Karlskrona, Blekinge län.

Använder er mottagning insulinpumpsbehandling vid typ 2-diabetes?	
Ja	21
Nej	46
Ej svarat	1

Vilka indikationer använder ni för insulinpump hos vuxna?	
Ej uppnått HbA _{1c} -mål (>52 mmol/mol) som enda orsak	22
Ej uppnått HbA _{1c} -mål på grund av hypoglykemier	41
Ej uppnått HbA _{1c} -mål på grund av fastehyperglykemi	29
Behov eller patientönskemål att ge mycket små insulindoser (oavsett uppnått HbA _{1c} -värde)	29
Bekvämlighet eller flexibilitet (oavsett uppnått HbA _{1c} -värde)	29
Patientens uttalade önskemål att använda pump (oavsett uppnått HbA _{1c} -värde)	40
Andra indikationer	25
Ej svarat	2

Andra indikationer för insulinpump hos vuxna

- Unawareness
- Gryningsfenomen, svängande blodsocker trots insatser
- Svårintällda med penna
- Kraftiga p-glukos, svängningar
- Mycket stora insulindoser
- Svängande blodsockervärden trots bra HbA_{1c}
- Svängande blodsocker, högt HbA_{1c} efter ha provat flera andra behandlingsmodeller
- Insulinallergi (konserveringsmedel)
- Arbetsrelaterat då yrkeschaufför
- Oregelbundna arbetstider t ex nattjobb
- Stickrädsla
- Svårigheter att dosera basalinsulin.
- Intresserad patient som vill förbättra sitt HbA_{1c}, teknikintresse

- Missade bolusdoser
- Planerad graviditet-förbättra HbA_{1c}
- Nattnliga hypoglykemier
- Uteblivna insulindoser
- Överlevnadssyfte
- Gastropares.

Vilka är de tre vanligaste indikationerna?	
Ej uppnått HbA _{1c} -mål på grund av hypoglykemier	17
Svängande blodglukos	15
Patientens uttalande önskemål att använda pump (oavsett uppnått HbA _{1c} -värde)	11

Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med insulinpump?	
Ja	52
Nej	0
Ej svarat	6

Hur lång tid tar patientutbildningen? Uppskatta antal timmar/patient.	
0–30	0
30–60	1
60–90	1
90–120	5
>120	38
Ej svarat	7

Vem utför patientutbildningen?	
Diabetessjuksköterska	38
Sjuksköterska	12
Läkare	8
Dietist	4
Företagsrepresentant	26
Fotterapeut	1
Ej svarat	3

Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp?	
Individuellt	22
I grupp	29
Ej svarat	2

Hur sker uppföljningen av insulinpumpsbehandlingsresultat?	
Extra återbesök	50
Efter hur många veckor?	
0–1 vecka	22
1–2 veckor	11
2–4 veckor	18
4–6 veckor	4
Ej svarat	4
Telefon-/e-postuppföljning	40
Efter hur många veckor?	
0–1 vecka	22
1–2 veckor	5
2–4 veckor	6
4–6 veckor	1
Dagligen	3
Vid behov	2
Ej svarat	2
Ej svarat	7
Enbart vid ordinarie återbesök?	
Ja	1
Nej	40
Ej svarat	17

Vem gör uppföljningen?	
Diabetessjuksköterska	30
Sjuksköterska	11
Läkare	8
Dietist	1
Företagsrepresentant	1
Ej svarat	6

Hur lång tid tar genomförande och analys av resultaten från blodsockermätningarna? Uppskatta antal minuter/patient	
0–30	13
30–60	20
60–90	1
90–120	2
>120	1
Ej svarat	21

Använder er mottagning insulinpump vid graviditet?	
Ja	23
Nej	25
Ej svarat	10

På vilket/vilka sätt?	
Rutinmässigt inför graviditet	0
Rutinmässigt under graviditet	2
Vid speciella problem inför graviditet	6
Vid speciella problem under graviditet	4
Ej svarat	13

Är ni restriktiva med användningen av insulinpump på er enhet?	
Nej	37
Ja, på grund av osäkerhet kring värdet	2
Ja, på grund av otillräcklig finansiering	11
Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet	0
Ja, på grund av att det för mycket tid/ personalresurser	3
Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna	2
Ja, på grund av andra orsaker	2
Ej svarat	7

Är ni restriktiva med användningen av insulinpump på er enhet?

Andra orsaker:

- Nej, vi följer Socialstyrelsens prio indikationer
- Nej, vi lägger in i bedömningen att det är en dyr behandling och att vi utvärderar förväntad nytta mot stor kostnad. Plockar bort pumpar om ej uppfyller behandlingsmål!
- Värdet för den individuella patienten osäkert
- Om patienten inte följer eller uppfyller utsatta indikationer och handhavande.

Upplevelser av tekniska problem med produkterna för insulinpump

- Sensorer fallerar. "Stop i nålen" vanligaste problem
- Att den av vissa används som en "lyxpenna"
- Pumparna är vanligen problemfria, men tillbehören (infusionsset bl a) krånglar ofta, kan lossna med mera
- Mycket teknik att hålla sig uppdaterad på. Läkarna kan inte tekniken
- Risk för ocklusion av nål
- Tidigt slitage av t ex funktionsknappar, håller ej till garantitidens slut
- Dålig display (Paradigm) dåligt fungerande knappar Kolvsom ej matar fram insulinet korrekt
- Vanligast är kanyl krångel dvs att mjuka kanyler knickar sej och därmed stoppas infusionen
- Att man utvecklar i snabb takt och vi inom vården inte riktigt hinner lära oss alla nyheter. Att menyupplägget är olika mellan pumparna
- En hel del pumpar byts ut inom garantitiden pga av t ex knappfel, skärmfel
- Nej, men en del handhavandeproblem
- Olika tekniska problem, svårt att definiera.

Har er barnklinik erfarenhet av CSII för barn under 1 år med diabetes?

Ja, mellan 6 veckor – 1 år	1
----------------------------	---

Kommentarer graviditet

- De får behålla pumpen om de har den innan grav. Ej rutinmässig nystart
- De kvinnor som har pumpbehandling fortsätter med det även under graviditeten (2 svar).

Bilaga 5.3 Resultat av praxisundersökning angående insulinpumpsbehandling (CSII) vid graviditet hos kvinnor med typ 1-diabetes

Svarsfrekvens 42 % (16/38)

Totalt antal gravida patienter med typ 1-diabetes på mottagningen	
0–10	8
10–20	3
20–30	1
30–40	1
40–50	1
>500	1
Ej svarat	1

Använder er mottagning insulinpumpsbehandling av gravida?	
Ja	10
Nej	6

På vilket/vilka sätt?	
Rutinmässigt under graviditet	6
Vid speciella problem inför graviditet	1
Vid speciella problem under graviditet	1
Ej svarat	2

Hur sker uppföljningen av insulinpumpsbehandlingens resultat vid graviditet?	
Extra återbesök	0
Telefon-/e-postuppföljning	2
Efter hur många veckor?	
Varje vecka	1
Vid behov	1
Enbart vid ordinarie återbesök	8
Ej svarat	1

Är ni restriktiva med användningen av insulinpump vid graviditet på er enhet?	
Nej	7
Ja, på grund av osäkerhet kring värdet	0
Ja, på grund av otillräcklig finansiering	0
Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet	0
Ja, på grund av att det tar för mycket tid/ personalresurser	0
Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna	0
Ja, på grund av andra orsaker	2
Ej svarat	1

Är ni restriktiva med användningen av insulinpump vid graviditet på er enhet?

Andra orsaker:

- Bara för patienter som redan har insulinpump, ej höja doser utan tillägg av Lantus vid ökat behov
- Ofta bättre blodsockerkontroll utan insulinpump

Hur många av era patienter har insulinpump under någon del av graviditeten?	
0	1
1–5	3
5–10	2
30	1
Ca 25%	1
5/år	1
Ej svarat	1

Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump vid graviditet på er enhet?	
Nej	3
Ja, på grund av osäkerhet kring värdet	0
Ja, på grund av otillräcklig finansiering	2
Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet	0
Ja, på grund av att det tar för mycket tid/ personalresurser	1
Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna	0
Ja, på grund av andra orsaker	0
Ej svarat	1

Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med insulinpump eller CGM vid graviditet?

Ja	3
Nej	2

Hur lång tid tar patientutbildningen? Uppskatta antalet timmar/patient

Insulinpump	
Vet ej	1
Ej svarat	2

Vem utför patientutbildningen?

Diabetesjuksköterska	3
----------------------	---

Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp?

Individuellt	3
I grupp	0

Övriga kommentarer

- Nyinsätter ej under graviditet (3 st)
- Vi har inte startat insulinpumpsbehandling under graviditet de senaste 5 åren
- Vi sköter våra diabetespatienter under graviditet tillsammans med sköterskor och läkare vid diabetesmottagningen. De patienter som har pump innan

graviditet eller CGM kan fortsätta med det under graviditeten. Det beslutas dock ej av läkare på MVC utan från diabetesmottagningen.

- Vi nyinsätter sällan pump under graviditet, men många av våra yngre kvinnor har redan pumpbehandling när de blir gravida
- Mycket av detta sköts via medicinkliniken och det går därför inte att svara på frågorna fullt ut. Medicinkliniken sköter patientens diabetes och vi graviditeten.
- Vi har bara haft en patient med insulinpump och hon hade det innan hon blev gravid. Vi har alltså inte det med i vårt "sortiment".
- Samtliga typ 1-diabetiker sköts på Specialistmödravården på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Totalt antal patienter med typ 1-diabetes på mottagningen

0–100	12
100–200	19
200–300	5
300–400	0
400–500	2
>500	1
Ej svarat	1

Använder er mottagning subkutan glukosmätning (CGM) i kombination med insulinpump?

Ja	39
Nej	1

Bilaga 5.4 Resultat av praxisundersökning angående SAP, dvs kontinuerlig subkutan glukosmätning i kombination med insulinpump, vid diabetes hos barn

Svarsfrekvens 95 % (37/39)

Hur många av era patienter har haft CGM i kombination med insulinpump?	
0–5	14
5–10	8
10–15	4
15–20	3
20–25	0
25–30	3
30–35	1
>35	3
Ej svarat	4

Vilka indikationer använder ni för CGM i kombination med insulinpump?	
Återkommande svåra hypoglykemier?	27
HbA _{1c} (<__mmol/mol)	19
70	3
72	1
73	2
75	2
78	1
80	1
>80	1
84	1
Högt	1
Ingen fast gräns	1
Ej svarat	5
Barn som tar__ blodsockerprov/dag	23
10	12
>10	3
12	2
12–15	1
15	2
>15	1
Många – ingen speciell	1
Ej svar	1

Andra indikationer

- Eget önskemål
- Uttröttad familj
- Pumpuppstart, svängande blodsocker, rädsla nattliga hypoglykemier
- Svängande blodsocker (2 svar)
- Patienten själv intresserad
- Inställning av doser
- Kunskap kring fysisk aktivitet, idrottare
- Nattliga provtagningar
- Väldigt små barn, neuropsykiatriska åkommor där vanliga glukoskontroller inte fungerar
- Stark oro hos föräldrar
- Optimering av pumpbehandlingen
- Finns ingen tydlig uttalad indikation. Anledningarna kan variera. Ofta sker det på familjens önskan och ibland på läkare eller diabetessjuksköterskans initiativ
- Ej kontinuerlig mätning. Intermittent för insulininställning i pumpen. Föräldrarnas initiativ pga rädsla för hypoglykemi
- Små barn, svängande blodsocker
- Strulpatienter, glömda doser som man inte kommer åt på annat sätt
- Unawerness, rädd för hypoglykemi, vill lära sig mera mm.

Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med CGM i kombination med insulinpump?

Ja	27
Nej	12
Ej svarat	1

Hur lång tid tar patientutbildningen? Uppskatta antal minuter/patient.

0–30 minuter	4
30–60 minuter	12
60–90 minuter	3
90–120 minuter	4
>120 minuter	2
Ej svarat	2

Vem utför patientutbildningen?

Diabetessjuksköterska	19
Sjuksköterska	7
Företagsrepresentant	7
Ej svarat	1

Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp?	
Individuellt	26
I grupp	4

Hur sker uppföljningen av behandlingsresultaten med CGM i kombination med insulinpump?	
Extra återbesök	32
Efter hur många veckor?	
1–2 veckor	17
2–4 veckor	14
Ej svarat	1
Telefon-/e-postuppföljning	9
Efter hur många veckor?	
1–2 veckor	7
2–4 veckor	2
Ej svarat	6
Enbart vid ordinarie återbesök?	
Ja	1
Nej	33
Ej svarat	6

Vem gör uppföljningen?	
Diabetesjuvsköterska	19
Sjuvsköterska	12
Läkare	29
Dietist	7

Hur lång tid tar genomförande och analys av resultaten från CGM-mätningen? Uppskatta antal minuter/patient	
0–30	10
30–60	22
60–90	3
90–120	1
Ej svarat	2

Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump på er enhet?	
Nej	18
Ja, på grund av osäkerhet kring värdet	4
Ja, på grund av otillräcklig finansiering	13
Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet	1

Fortsätter

Fortsättning

Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump på er enhet?	
Ja, på grund av att det för mycket tid/ personalresurser	3
Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna	6
Ja, på grund av andra orsaker	6
Ej svarat	1

Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump på er enhet?

Andra orsaker:

- Tidigare även ekonomiska funderingar
- Har inte så många system ännu
- Avvaktar upphandling
- Vi har bara en patient som har den pump som fungerar ihop med vårt CGM-system
- Fungerat dåligt med många falsklarm och svårt att ställa in adekvat.

Upplevelser av tekniska problem med produkterna för CGM i kombination med insulinpump?

- Fungerat dåligt med många falsklarm och svårt att ställa in adekvat. Larmar i tid o otid
- Ja – en del kontaktproblem hos dem som inte vill veta svaren på CGM
- Dålig kvalitet på sensorerna, fungerar ibland ibland inte. En del patienter tycker inte att CGM och blodsocker stämmer överens, känner sig osäkra på CGM
- Få tekniska problem. En del patienter upplever att värdena inte stämmer efter några dagars användning av sensor och byter oftare
- Upplever inte problem med just kombinationen pump och CGM - snarare med CGM mätningen i sig
- Tar mycket plats på en liten kropp, ovilja pga det och känslighet på huden med alla plåster
- Sensorer kan sluta fungera i förtid
- Dålig tillförlitlighet, lossnar vid träning, håller inte tillräckligt länge
- Tappar kontakt med pumpen
- Osäkerhet kring värdena. Avbrott i registrering. Falska alarm som stör.
- För det riktigt små barnen som har pump och CGM och som får larm på lågt vävnadssocker tar det längre tid innan CGM visar att vävnadssockret har stigit än om man tar blodsocker, så har barnet normoglykemi när CGM fortfarande visar hypo värde.

Har er barnklinik erfarenhet av CGM i kombination med insulinpump för barn under 1 år med diabetes?

Ja, mellan 0–6 veckor	4
Ja, mellan 6 veckor – 1 år	9

Bilaga 5.5 Resultat av praxisundersökning angående SAP, dvs kontinuerlig subkutan glukosmätning i kombination med insulinpump, vid diabetes hos vuxna

Svarsfrekvens 84 % (72/86)

Totalt antal patienter med typ 1-diabetes på mottagningen	
0–100	5
100–200	18
200–300	7
300–400	11
400–500	4
>500	24
Ej svarat	2

Använder er mottagning subkutan glukosmätning (CGM) i kombination med insulinpump?	
Ja	62
Nej	9

Hur många av era patienter har haft CGM i kombination med insulinpump?	
0–5	18
5–10	9
10–15	6
15–20	6
20–25	3
25–30	5
30–35	2
>35	5
Ej svarat	9

Vilka indikationer använder ni för CGM i kombination med insulinpump?	
Återkommande svåra hypoglykemier?	52
HbA _{1c} (<__mmol/mol)	41
63	1
72	2
73	5
>73	1
74	1
80	3
>80	1
82	1
83	8
84	1
85	1
90	1
>90	1
100	1
Ingen fast gräns	2
Individuellt	1
Ej svarat	10
Barn som tar __ blodsockerprov/dag	0
Andra indikationer	30
Ej svarat	0

Andra indikationer

- Svängande blodsocker (9 svar)
- Pedagogiskt lärande (5 svar)
- Inställning av tex basal- och bolusdos (5 svar)
- Spåra nattliga hypoglykemier (4 svar)
- Mönster, graviditet (3 svar)
- I samband med pumpstart (2 svar)
- Hjälpt och stöd vid dosering under fysisk träning (2 svar)
- Rädsla för hypoglykemi
- Alla som har en pump med CGM, går med denna funktion
- Patienten glömmer att ta bolusdoser
- Högt HbA_{1c} men <83 mmol/mol där patienten förbättrat sitt HbA_{1c} med CGM
- Finjustering av insulin doser
- Otillfredsställande blodsockerläge
- Orolig patient
- Oförmåga att känna hypoglykemi

- Som vid Guardian användning
- Skärpt glykemisk kontroll pga mikrovaskulär komplikation
- Hyperglykemi
- Upprepade svåra ögonblödningar
- Addison hypofysskad
- Optimerade diabetesläget
- Lånar ut MiniLink och sensorer till pat med pump utan egen förskrivning.

Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med CGM i kombination med insulinpump?	
Ja	44
Nej	13
Ej svarat	12

Hur lång tid tar patientutbildningen? Uppskatta antal minuter/patient.	
0–30 minuter	6
30–60 minuter	22
60–90 minuter	1
90–120 minuter	10
>120 minuter	4
Ej svarat	1

Vem utför patientutbildningen?	
Diabetesjuksköterska	32
Sjuksköterska	7
Dietist	1
Företagsrepresentant	11
Mottagningspersonal	1
Ej svarat	2

Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp?	
Individuellt	44
I grupp	10
Ej svarat	1

Hur sker uppföljningen av behandlingsresultaten med CGM i kombination med insulinpump?	
Extra återbesök	57
Efter hur många veckor?	
1–2 veckor	23
2–4 veckor	20
4–6 veckor	4
>6 veckor	2
Individuellt	1
Ej svarat	7
Telefon-/e-postuppföljning	28
Efter hur många veckor?	
1–2 veckor	16
2–4 veckor	9
4–6 veckor	1
>6 veckor	0
Ej svarat	2
Ej svarat	6
Enbart vid ordinarie återbesök?	
Ja	1
Nej	53
Ej svarat	4

Vem gör uppföljningen?	
Diabetesjuksköterska	42
Sjuksköterska	9
Läkare	19
Dietist	4

Hur lång tid tar genomförande och analys av resultaten från CGM-mätningen? Uppskatta antal minuter/patient	
0–30 minuter	6
30–60 minuter	32
60–90 minuter	6
90–120 minuter	6
>120 minuter	1
Ej svarat	6

Använder er mottagning CGM i kombination med insulinpump vid graviditet?	
Ja	26
Nej	27
Ej svarat	10

På vilket/vilka sätt?	
Rutinmässigt inför graviditet	2
Rutinmässigt under graviditet	1
Vid speciella problem inför graviditet	12
Vid speciella problem under graviditet	23

Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump på er enhet?	
Nej	24
Ja, på grund av osäkerhet kring värdet	5
Ja, på grund av otillräcklig finansiering	28
Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet	1
Ja, på grund av att det för mycket tid/personalresurser	9
Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna	2
Ja, på grund av andra orsaker	4
Ej svarat	9

Upplevelser av tekniska problem med produkterna för CGM i kombination med insulinpump?

- Ibland svårt att få kontakt från sändare till pump (6 svar)
- Ibland svår att sätta (3 svar)
- Ibland sensorproblem (3 svar)
- Sensorerna fallerar (2 svar)
- Enklare att sätta CGM ihop med pump
- Hoppas på bättre precision framöver. Problem kan uppstå vid alltför stora svängningar
- Mätresultat osäkra vid kraftigt svängande blodsocker
- Nedladdning via Minilink besvärligare än via diasend
- Vissa kanylproblem förekommer (intermittent)
- Fördröjning av glukosvärde
- Ja, men oftast handhavandeproblematik
- Att patienten måste ha en sak till på sig och att man uppfattar fördröjning av värden främst vid larmen.
- Vi har ofta problem med nedladdning via diasend, har bara en station, räcker inte hos oss, tar lång tid, hakar upp sig, gäller även de separata systemen
- Fall med att sensordata i pumpen ej funnits trots fungerande mätning.

Har er barnklinik erfarenhet av CGM i kombination med insulinpump för barn under 1 år med diabetes?

Ja, mellan 6 veckor – 1 år	1
----------------------------	---

Bilaga 5.6 Resultat av praxisundersökning angående SAP, dvs kontinuerlig subkutan glukosmätning i kombination med insulinpump vid graviditet hos kvinnor med typ 1-diabetes

Svarsfrekvens 42 % (16/38)

Totalt antal gravida patienter med typ 1-diabetes på mottagningen	
0–10	8
10–20	3
20–30	1
30–40	1
40–50	1
>500	1
Ej svarat	1

Använder er mottagning kontinuerlig subkutan glukosmätning (CGM) i kombination med insulinpump vid graviditet?	
Ja	5
Nej	9
Ej svarat	1

På vilket/vilka sätt?	
Rutinmässigt under graviditet	0
Vid speciella problem inför graviditet	3
Vid speciella problem under graviditet	5

Vilka indikationer använder ni för kontinuerlig CGM i kombination med insulinpump vid graviditet?	
Återkommande svåra hypoglykemier	5
HbA _{1c}	1
Andra indikationer	0

Gränsvärde HbA_{1c}

- 52 mmol/mol (1 svar)

De tre vanligaste indikationerna för SAP

Ett svar erhöles:

- Återkommande svåra hypoglykemier, HbA_{1c} (gränsvärde 52 mmol/mol)

Är ni restriktiva med användningen av CGM i kombination med insulinpump vid graviditet på er enhet?	
Nej	3
Ja, på grund av osäkerhet kring värdet	0
Ja, på grund av otillräcklig finansiering	2
Ja, på grund av otillräcklig kompetens eller erfarenhet	0
Ja, på grund av att det tar för mycket tid/personalresurser	1
Ja, på grund av motstånd/ovilja hos patienterna	0
Ja, på grund av andra orsaker	0
Ej svarat	1

Finns det en rutin för patientutbildning vid nystart med insulinpump eller CGM vid graviditet?	
Ja	3
Nej	2

Hur lång tid tar patientutbildningen? Uppskatta antalet timmar/patient	
2 timmar	1
Vet ej	1
Ej svarat	1

Vem utför patientutbildningen?	
Diabetessjuksköterska	3

Utförs patientutbildningen individuellt eller i grupp?	
Individuellt	3
I grupp	0

Övriga kommentarer

- Vi har inte startat insulinpumpsbehandling under graviditet de senaste 5 åren
- Vi sköter våra diabetespatienter under graviditet tillsammans med sköterskor och läkare vid diabetesmottagningen. De patienter som har pump innan graviditet eller CGM kan fortsätta med det under graviditeten. Det beslutas dock ej av läkare på MVC utan från diabetesmottagningen

- Vi nyinsätter sällan pump under graviditet, men många av våra yngre kvinnor har redan pumpbehandling när de blir gravida
- Mycket av detta sköts via medicinkliniken och det går därför inte att svara på frågorna fullt ut. Medicinkliniken sköter patientens diabetes och vi graviditeten
- Vi har bara haft en patient med insulinpump och hon hade det innan hon blev gravid. Vi har alltså inte det med i vårt "sortiment"
- Samtliga typ 1-diabetiker sköts på Specialistmödravården på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.