

# Dossier continue glucose monitoring bij patiënten met diabetes mellitus type 1

Januari 2009



# Dossier continue glucose monitoring bij patiënten met diabetes mellitus type 1



Paradigm<sup>®</sup> Real-Time

INSULIN PUMP AND CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM



Guardian<sup>®</sup> Real-Time

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM

# INHOUDSOPGAVE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Samenvatting</b>   | <b>2</b>  |
| <b>1 Inleiding</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1 Wat is continue glucosemonitoring?                                    | 4         |
| 1.2 Vergoedingsaanvraag   | 5         |
| <b>2 Type 1 diabetes mellitus</b>   | <b>5</b>  |
| 2.1 Wat is type 1 diabetes mellitus?                                      | 5         |
| 2.2 Ziektebelasting   | 5         |
| 2.2.1 Prevalentie   | 5         |
| 2.2.2 Incidentie  | 6         |
| 2.2.3 Complicaties  | 6         |
| 2.2.4 Mortaliteit   | 7         |
| 2.3 Kwaliteit van leven   | 7         |
| 2.4 Kosten  | 8         |
| <b>3 Huidige behandeling van patiënten met type 1 diabetes</b>            | <b>9</b>  |
| 3.1 Richtlijnen   | 9         |
| 3.2 Insuline  | 9         |
| 3.3 Glucosemonitoring   | 10        |
| 3.3.1 Vingerprikken   | 10        |
| 3.3.2 Continue glucosemonitoring  | 10        |
| 3.3.3 Richtlijnontwikkeling   | 10        |
| <b>4 Klinische voordelen van continue glucosemonitoring</b>               | <b>13</b> |
| 4.1 Nauwkeurigheid van CGM  | 13        |
| 4.2 Retrospectieve CGM  | 14        |
| 4.2.1 Gebruik van CGM verlaagt de HbA1c-waarden                           | 14        |
| 4.2.2 CGM detecteert meer hypo- en hyperglykemieën                        | 16        |
| 4.2.3 Waarde van retrospectieve CGM                                       | 17        |
| 4.3 Persoonlijke CGM: GuardControl-studie                                 | 17        |
| 4.3.1 Persoonlijke CGM: STAR 1-studie                                     | 19        |
| 4.3.2 CGM-studie door JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation)        | 20        |
| 4.3.3 Persoonlijke CGM: Overige gerandomiseerde klinische studies         | 21        |
| 4.3.4 Persoonlijke CGM: niet-gerandomiseerde klinische studies            | 22        |
| 4.3.5 Persoonlijke CGM: conclusie   | 22        |
| 4.4 Patiënttevredenheid   | 23        |
| 4.5 CareLink  | 24        |
| 4.6 Overzicht van lopende klinische studies                               | 25        |
| 4.6.1 Eurythmics  | 25        |
| 4.6.2 SWITCH  | 25        |
| 4.6.3 Franse REAL Trend-studie  | 26        |
| 4.6.4 Onset-studie  | 26        |
| <b>5 Kosten van persoonlijke continue glucosemonitoring</b>               | <b>27</b> |
| <b>Appendix I Retrospectieve CGM verbetert HbA1c-gehalte</b>              | <b>28</b> |
| <b>Appendix II Retrospectieve CGM detecteert glykemische fluctuaties</b>  | <b>32</b> |
| <b>Appendix III Voordelen van persoonlijke continue glucosemonitoring</b> | <b>37</b> |
| <b>Literatuur</b>   | <b>39</b> |

# Samenvatting

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft in oktober 2007 per brief gecommuniceerd dat continue glucosemonitoring (CGM) geen onderdeel van de insulinepomptherapie is. Concreet betekent dit dat CGM niet binnen de Zorgverzekeringswet valt en dat zorgverzekeraars niet verplicht zijn CGM te vergoeden.

Om CGM als behandeling voor vergoeding in aanmerking te laten komen moet er een officiële vergoedingsaanvraag bij het CVZ worden ingediend. Een eerste belangrijke vraag die het CVZ stelt bij de beoordeling van de vergoedingsaanvraag is of CGM doet wat ervan verwacht wordt. Oftewel is er via onderzoek aangetoond dat het gebruik van CGM inderdaad – zoals aangegeven door Klonoff in 2005 - een afname in het HbA1c-gehalte of een afname in het optreden van hypo- en/of hyperglykemieën tot gevolg heeft?

Medtronic Diabetes heeft inmiddels een officiële vergoedingsaanvraag voor CGM bij het CVZ ingediend. Onderdeel van deze aanvraag is een beschrijving van de therapie en haar toepassingen plus een overzicht van de huidige stand van zaken rond de clinical evidence van CGM. Medtronic Diabetes is van mening dat deze informatie ook voor andere belanghebbenden zoals zorgverzekeraars, artsen, diabetesverpleegkundigen en patiëntenorganisaties etc., interessant is en heeft daarom besloten dit boekje uit te brengen om alle partijen op transparante wijze te informeren over de op dit moment beschikbare clinical evidence.

De belangrijkste studies (allen in peer reviewed journals gepubliceerd) naar het effect van het gebruik van CGM op het HbA1c-gehalte en op het voorkomen van hypo- en/of hyperglykemieën zijn hieronder weergegeven. Deze publicaties betreffen studies met betrekking tot zogenaamde persoonlijke CGM, ofwel systemen die glucosewaarden op continue basis meten en tonen.

- De JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group (2008) toonde aan dat volwassenen na het gebruik van persoonlijke CGM gedurende zes maanden, een statistisch significante, absolute verlaging van 0,53% in HbA1c-gehalte lieten zien in vergelijking met de controlegroep. Bovendien werd de verbetering van het HbA1c-gehalte gerealiseerd zonder een toename van het aantal ernstige hypoglykemieën (te lage bloedsuiker). Ook wordt in de studie aangetoond dat consistent gebruik van CGM resulteert in de grootste verlaging van het HbA1c-gehalte. De groep met de hoogste reductie in HbA1c – volwassenen van 25 tot 72 jaar oud – gebruikte het apparaat meer dan 85% van de tijd en deze groep liet vervolgens de grootste verbetering in HbA1c-gehalte zien. De bewijskracht van deze studie is hoog (Randomized Clinical Trial = RCT).
- Hirsch et al (2008) toonde aan dat indien de sensor voor meer dan 60% van de tijd wordt gebruikt, dit een verlaging van het HbA1c-gehalte tot gevolg heeft. De bewijskracht van deze studie is hoog (Randomized Clinical Trial).
- Deiss, et al. (2006) toonde een afname van 1,1% afname van het HbA1c-gehalte bij patiënten die CGM gebruikten. De bewijskracht van deze studie is hoog (Randomized Clinical Trial).
- Bode, et al. (2004) liet zien dat de duur van de hypoglykemieën bij patiënten die CGM gebruiken, met gemiddeld 27,8 minuten afnam. De bewijskracht van deze studie is hoog (Randomized Clinical Trial).
- Garg, et al. (2006) rapporteerde een afname in het optreden van nachtelijke hypoglykemieën en ook een afname in de duur van hypo- en hyperglykemieën bij patiënten die CGM gebruikten. De bewijskracht van deze studie is hoog (Randomized Clinical Trial).
- Bailey, et al. (2007) toonde een afname van 0,4% van het HbA1c-gehalte bij patiënten die CGM 12 weken gebruikten. De grootste reductie (1,4%) van het HbA1c-gehalte werd geobserveerd in de groep die bij de start van de studie een HbA1c > 9% hadden. De bewijskracht van deze studie is middelmatig (observatieel onderzoek).
- Halvorson, et al. (2007) liet vier weken na de start met persoonlijke CGM bij kinderen een daling van het HbA1c-gehalte zien. De bewijskracht van deze studie is middelmatig (observatieel onderzoek).
- Worm, et al. (2006) beschreef het optreden van hypoglykemieën tijdens de zwangerschap. De bewijskracht van deze studie is laag (case-studie).

Naast deze studies zijn er talloze abstracts van presentaties op medische congressen die de voordelen van het gebruik van CGM bevestigen.

Het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek naar het gebruik van CGM is een continu aandachtspunt voor Medtronic Diabetes. Momenteel lopen er grote studies (Randomized Clinical Trials = RCT's) in Europa naar de effecten van het gebruik van CGM: SWITCH, Eurythmics, REAL Trend (alleen in Frankrijk) en Onset.

Een ander element van de vergoedingsaanvraag voor CGM is de financiële haalbaarheid. Belangrijk hierbij is onder andere de indicatiestelling, en zijn er plannen om via Nederlands observationeel onderzoek hierover meer duidelijkheid te verkrijgen. Op grond van de beschikbare clinical evidence heeft Medtronic Diabetes een kosteneffectiviteitsanalyse voor de Nederlandse situatie uitgevoerd. Hierin worden de meerkosten van CGM afgezet tegen de met CGM te behalen gezondheidswinst doordat in de toekomst minder diabetes gerelateerde complicaties voorkomen. Deze analyse is wel onderdeel van de vergoedingsaanvraag maar is nog niet gepubliceerd en wordt om die reden ook niet beschreven in dit overzicht.

In de afgelopen periode heeft zowel de Diabetesvereniging Nederland (DVN) als het Diabetes Fonds zich uitgesproken over de noodzaak van vergoeding van CGM (zie kader). Medtronic sluit zich aan bij de opmerking van het Diabetes Fonds dat een goede wetenschappelijke onderbouwing van CGM belangrijk is, maar dat nieuwe ontwikkelingen niet aan de patiënt onthouden mogen worden als er in de dagelijkse praktijk al duidelijk gunstige effecten van het gebruik van CGM te zien zijn.

Medtronic gaat ondertussen niet alleen verder met de technologische ontwikkeling van CGM, maar ook met onderzoek naar de toepassing van CGM in de klinische praktijk.

Amersfoort, 7 augustus 2008

## **Diabetes Fonds pleit voor meer coulance vergoeding nieuwe sensor**

### ***Veelbelovende sensor voor mensen met diabetes niet vergoed***

***Het Diabetes Fonds, financier van een groot deel van het wetenschappelijk onderzoek naar diabetes in Nederland, betreurt de opstelling van verzekeraars wat betreft de vergoeding van de insulinepomp met sensor. Recent kregen verschillende diabetespatiënten te horen dat de sensor niet (meer) vergoed wordt. Gebruik van de sensor in combinatie met een insulinepomp is een veelbelovende ontwikkeling voor bepaalde groepen mensen met diabetes. Hierdoor kunnen zij beter leven met diabetes en kunnen complicaties op langere termijn, zoals hartproblemen en nierfalen, voorkomen worden. De insulinepomp wordt door steeds meer mensen met diabetes gebruikt en zorgt voor een continue toediening van insuline. De sensor die hieraan gekoppeld kan worden, meet continu de glucosewaarde in het bloed. Met een piep wordt aangegeven wanneer de glucosewaarde te laag wordt. De patiënt kan dan via de pomp de insulinetoediening verminderen en maatregelen nemen. Inmiddels is er een groep van enkele honderden diabetespatiënten die met de sensor veel stabiel is ingesteld.***

*Hanneke Dessing, adjunct directeur van het Diabetes Fonds: 'Het effect van de sensor is weliswaar nog niet waterdicht wetenschappelijk bewezen, maar er zijn wel duidelijke aanwijzingen dat dit voor bepaalde groepen patiënten een flinke vooruitgang betekent in de behandeling. Denk bijvoorbeeld aan mensen die een te laag bloedsuiker niet goed aanvoelen en daardoor in de problemen komen, of zwangere vrouwen waarbij het belangrijk is om de gezondheid van moeder én kind niet in gevaar te brengen. Wij vinden als wetenschappelijk fonds natuurlijk dat het effect van de sensor goed onderbouwd moet worden en dat onderzoek moet ook plaatsvinden, maar goed onderzoek kost vaak veel tijd. Als we altijd wachten op een volledige wetenschappelijke onderbouwing terwijl er in de klinische praktijk al duidelijke gunstige effecten worden gezien, dan zouden veel nieuwe ontwikkelingen onterecht in de kiem gesmoord worden of veel later beschikbaar komen voor patiënten.'*

*Diabetes is een aandoening die dagelijks impact heeft op het leven van mensen en van hun omgeving. En waar mensen hun leven lang last van hebben met soms levensbedreigende complicaties. Juist daarom vindt het Diabetes Fonds het belangrijk om te zorgen dat nieuwe ontwikkelingen voor hen snel beschikbaar komen. Het Diabetes Fonds pleit er dan ook voor om de sensor voor specifieke groepen patiënten wel te vergoeden.*

Kijk op [www.diabetesfonds.nl](http://www.diabetesfonds.nl) voor meer informatie over het Diabetes Fonds.

# 1. Inleiding

## 1.1 Wat is continue glucosemonitoring?

De Paradigm REAL-Time insulinepomp van Medtronic<sup>1</sup> is de eerste insulinepomp die gebruik maakt van continue glucosemonitoring (CGM). De basis voor CGM is een onderhuids ingebrachte sensor. Deze sensor voert iedere tien seconden een meting uit en hieruit wordt iedere vijf minuten een gemiddelde glucosewaarde berekend, wat per dag 288 meetwaarden oplevert. De glucosewaarden worden op een schermje zowel door een getal als door een trendgrafiek 'real-time' weergegeven. Het instellen van alarmgrenzen geeft de gebruiker de mogelijkheid om de glucose binnen de streefwaarden te houden en tijdig in te grijpen om hypo- en hyperglykemieën te vermijden.



Het systeem voor deze zogenaamde 'persoonlijke' continue glucosemonitoring bestaat uit een sensor en een zender<sup>2,3</sup>. De sensor is een kleine flexibele elektrode die continu het glucosegehalte in het subcutane weefsel meet. De sensor wordt met behulp van een naald ingebracht. De glucosesensor moet na een initialisatieperiode van twee uur gekalibreerd worden via een vingerprik meting en kan op dit moment drie en in de nabije toekomst zes dagen gebruikt worden. Met een zender wordt de sensorinformatie naar de insulinepomp doorgestuurd. Deze zender wordt op de sensor geklikt en met een pleister op de huid geplakt. De batterij van de zender kan worden opgeladen als deze leeg is. Aangeraden wordt om het systeem minimaal twee keer per dag te kalibreren, hiervoor zijn gegevens van vingerprikmetingen nodig. Ook wordt geadviseerd om bij tekenen van hypo- of hyperglykemieën de waarde te

controleren via een vingerprikmeting. In de huidige vorm wordt de sensorinformatie niet gebruikt om de pomp aan te sturen, maar Medtronic werkt hard aan de ontwikkeling van regelalgoritmen om de insulinetoediening door de pomp in de toekomst semi-automatisch of geheel automatisch te laten plaatsvinden. De huidige sensor en pomp vormen daarbij als het ware de hardware voor een dergelijke kunstmatige bètacel (of closed loop-systeem).

Behalve het Paradigm REAL-Time-systeem levert Medtronic op dit moment ook het Guardian REAL-Time-systeem. Verder zijn het DexCom<sup>TM</sup> STS<sup>®</sup>-7-systeem<sup>4</sup> en het Abbott Freestyle Navigator<sup>TM</sup><sup>5</sup>-systeem goedgekeurd in Europa. Deze laatste drie systemen bieden alleen de CGM-functie en zijn niet geïntegreerd met een insulinepomp.

## 1.2 Vergoedingsaanvraag

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft in oktober 2007 per brief gecommuniceerd CGM niet als onderdeel van de insulinepomptherapie te zien. CGM valt hiermee dus niet binnen de Zorgverzekeringswet<sup>6</sup>, en er bestaat dus geen vergoedingsplicht voor CGM. In zijn beoordeling heeft CVZ vooral aandacht besteed aan retrospectieve CGM waarbij glucosewaarden over een periode worden gemeten en - in tegenstelling tot persoonlijke CGM - alleen achteraf uitgelezen en geanalyseerd worden.

Op basis van de al langer bestaande en de nieuwe clinical evidence die sinds oktober 2007 beschikbaar is gekomen, heeft Medtronic Diabetes recentelijk een vergoedingsaanvraag voor persoonlijke CGM bij het CVZ ingediend. In het Beoordelingskader hulpmiddelenzorg heeft het CVZ vastgelegd aan welke eisen een vergoedingsaanvraag moet voldoen, te weten: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. In dit boekje wordt aan de hand van deze eisen van CVZ de huidige bewijslast met betrekking tot retrospectieve en persoonlijke CGM beschreven.

1. [http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1172854088666&lang=nl\\_NL](http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1172854088666&lang=nl_NL)

2. [http://www.medtronic.com/NL/health/diabetes/dia\\_prt\\_comm-p0.html](http://www.medtronic.com/NL/health/diabetes/dia_prt_comm-p0.html)

3. FDA New Device Approval P980022/S015 March 8, 2007

4. [http://www.dexcom.com/html/dexcom\\_products.html](http://www.dexcom.com/html/dexcom_products.html)

5. [http://www.abbottdiabetescare.com/adc\\_dotcom/url/content/en\\_US/10.10:10/general\\_content/General\\_Content\\_0000163.htm](http://www.abbottdiabetescare.com/adc_dotcom/url/content/en_US/10.10:10/general_content/General_Content_0000163.htm)

6. De verzekerde prestaties op grond van de Zorgverzekeringswet zijn vastgelegd in het Besluit zorgverzekering en de Regeling. In paragraaf 1.4 van de Regeling is de te verzekeren prestatie 'Hulpmiddelenzorg' opgenomen.

## 2. Type 1 diabetes mellitus

Bij de beoordeling van vergoedingsaanvragen is vooral de vraag van noodzakelijkheid van belang, oftewel: rechtvaardigt de ziekte of benodigde zorg een claim op solidariteit gegeven de culturele context? Hierbij gelden de volgende zorgbrede criteria: ziektelast, zorgbehoefte en de kosten van de interventie op individueel niveau. Het idee achter een verzekering is immers dat deze kosten dekt die niet voor eigen rekening kunnen komen. Ziektelast wordt bij voorkeur uitgedrukt in meetbare, vergelijkbare eenheden. Bij het criterium 'zorgbehoefte' vormt het CVZ zich een beeld van het beroep op zorg dat de groep patiënten met een bepaalde aandoening doet.

In dit hoofdstuk komen achtereenvolgens ziektelast, kwaliteit van leven en kosten aan de orde.

### 2.1 Wat is type 1 diabetes mellitus?

Diabetes mellitus is een verzamelnaam voor metabole ziekten gekenmerkt door hoge bloedsuiker(=glucose)waarden. Normaal gesproken worden de glucosewaarden in het bloed strikt gereguleerd door insuline, een hormoon dat door de alvleesklier wordt afgegeven. Als deze waarde stijgt (bijvoorbeeld na een maaltijd) wordt insuline afgegeven door de alvleesklier om het glucoseniveau te normaliseren. Patiënten met type 1 diabetes mellitus zijn niet in staat om insuline aan te maken, en zijn om te overleven afhankelijk van een externe insulinebron.

### 2.2 Ziektelast<sup>7</sup>

#### 2.2.1 Prevalentie

Op basis van de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) Nijmegen hadden in de periode 2000-2004 meer dan 70.000 personen type 1 diabetes. Op jonge leeftijd bestaat de prevalentie van diabetes volledig uit type 1 diabetes, bij kinderen van 0-14 jaar wordt de prevalentie geschat op 0,5 per 1000 jongens en 1,8 per 1000 meisjes (zie Tabel 1).

Tabel 1. Aantal patiënten(per 1.000) met diabetes mellitus type 1

|                    | Mannen | Vrouwen |
|--------------------|--------|---------|
| 0-14               | 0.5    | 1.8     |
| 15-24              | 2.5    | 4.2     |
| 25-44              | 1.8    | 3.7     |
| 45-64              | 6.7    | 5.7     |
| 65-74              | 12.1   | 7.1     |
| 75+                | 7.8    | 16.7    |
| totaal             | 3.9    | 5.2     |
| Absolute aantallen | 31.300 | 42.700  |

Op basis van een landelijk onderzoek uit 1996-1999 onder kinderartsen, internisten en leden van de Diabetesvereniging Nederland wordt de prevalentie van type 1 diabetes mellitus in de leeftijdsklasse 0-14 jaar geschat op 4.200.

Een studie naar de incidentie van type 1 diabetes mellitus onder allochtonen (Van Wouwe et al 2002) laat zien dat kinderen van Marokkaanse afkomst een hoger risico hebben op het krijgen van type 1 diabetes, maar kinderen van Surinaamse en Turkse afkomst een lager risico dan Nederlandse kinderen.

7. Baan CA (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.natianaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten en immuunstoornissen\ Diabetes mellitus, 12 december 2005

## 2.2.2 Incidentie

De incidentie van type 1 diabetes mellitus in 1996-1999 bedroeg op basis van het landelijk onderzoek onder kinderartsen, internisten en leden van de Diabetesvereniging Nederland 0,186 per 1000 kinderen per jaar van 0-14 jaar. De incidentie in de leeftijdsklasse 0-4 jaar was 0,129 per 1000 per jaar, in de klasse 5-9 jaar 0,193 en in de klasse 10-14 jaar 0,242 per 1000 per jaar. In absolute aantallen ging het om 560 kinderen van 0-14 jaar (Van Wouwe et al, 2002).

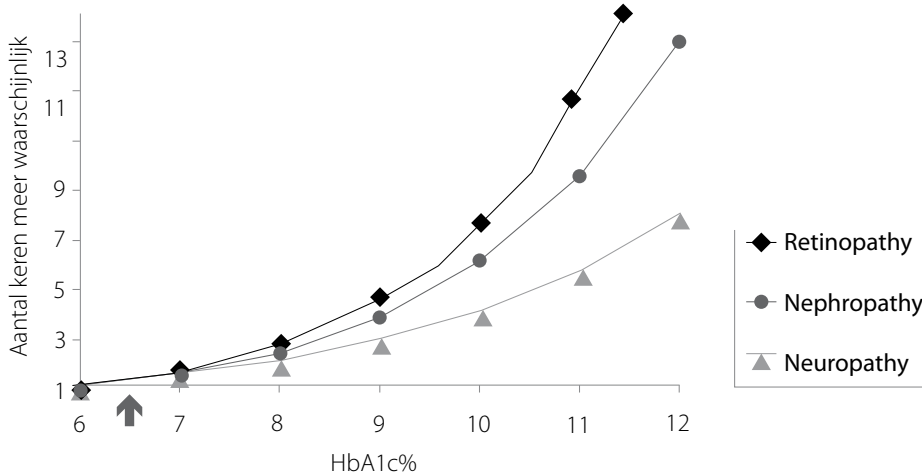
## 2.2.3 Complicaties

Hart- en vaatziekten zijn veelvoorkomende macrovasculaire complicaties. De kans op het krijgen van macrovasculaire complicaties is bij type 1 diabetes twee tot vier maal zo groot is als onder patiënten zonder diabetes mellitus. Ook microvasculaire complicaties als gevolg van schade aan de kleine bloedvaatjes (micro-angiopathie) van de ogen (diabetische retinopathie, blindheid), nieren (nefropathie) en zenuwen (neuropathie) treden vaak op.

- Diabetes mellitus is de meest voorkomende oorzaak van blindheid bij mensen van 20-60 jaar. Het voorkomen van retinopathie houdt verband met de duur van de diabetes en de mate van glucoseregulatie die tijdens de behandeling is bereikt.
- Diabetische nefropathie ontwikkelt zich in 6-27% van de patiënten met type 1 diabetes, en bij tweederde van hen zal deze voortschrijden tot nierziekte in het laatste stadium (nierfalen). Diabetische nefropathie is hiervoor de meest gangbare oorzaak. In Europa hebben meer dan 17% van de dialyse- of transplantatiepatiënten diabetes mellitus als onderliggende oorzaak. In de Verenigde Staten is dit zelfs 35%.
- Diabetische neuropathie kan optreden in elk onderdeel van het zenuwstelsel en is de meest voorkomende oorzaak van de diabetische voet. Voetproblemen zijn een belangrijk onderdeel van de verzorging bij diabetes. De meest voorkomende problemen zijn voetzweren, met of zonder infectie, en gangreen. De amputatiefrequentie bij diabetespatiënten is meer dan 15 keer zo hoog dan bij personen zonder diabetes.

Een belangrijke factor bij het ontstaan van deze complicaties is de mate van glucoseregulatie. Hoe slechter een patiënt is "ingesteld", des te groter de kans op het ontstaan en verergering van de complicaties. De mate van glucoseregulatie is bepalend voor de ontwikkeling van de complicaties van diabetes op de lange termijn (DCCT Research Group 1993, zie Figuur 1).

Figuur 1 HbA1c en het relatieve risico op lange termijn complicaties



De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT Research Group 1993) en de observationele studie 'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 2002' bij patiënten met type 1 diabetes hebben aangetoond dat de HbA1c-waarden (als maat voor glucoseregulatie) bepalend zijn voor de ontwikkeling van complicaties. Bij een 1% lager HbA1c-gehalte neemt de kans op microvasculaire complicaties af met 41%.

## 2.2.4 Mortaliteit

Voor de introductie van insuline stierven patiënten met type 1 diabetes binnen drie jaar na de diagnose aan een diabetisch coma (oftewel diabetische ketoacidose). Het beschikbaar komen van insuline zorgde voor een drastische verbetering van de prognose. Echter, de toename in levensverwachting gaat gepaard met een toename van zowel micro- als macrovasculaire complicaties. De aanwezigheid van complicaties zijn nu de hoofdoorzaak voor sterfte bij patiënten.

Volgens de CBS Doodsoorzakenstatistiek overleden in Nederland in 2003 1527 mannen en 2264 vrouwen aan diabetes. Deze cijfers geven wel een indruk van de sterfte maar zijn niet erg betrouwbaar omdat veel patiënten met diabetes overlijden aan bijvoorbeeld hart- en vaatziekten. In dat geval wordt hart- en vaatziekten als doodsoorzaak vermeld.

## 2.3 Kwaliteit van leven

Type 1 diabetes heeft een grote impact op het dagelijks leven van patiënten. Er moet minimaal vier keer per dag een zelfcontrole worden uitgevoerd en ook moet de patiënt voortdurend beslissingen nemen over de hoeveel insuline die geïnjecteerd moet worden. Patiënten met type 1 diabetes gaan sneller achteruit in termen van gezondheid en functioneren, dan de algemene populatie (Hart, 2005). Uit een Nederlandse studie blijkt dat bij patiënten met een slechte glucoseregulatie, de algemene gezondheidstoestand en ook de geestelijke gezondheid gedurende een periode van 14 weken verbetert als gevolg van een verbeterde glucoseregulatie (De Vries, 2002).

Uit recent onderzoek (van Meeteren-Schram en Baan 2007) blijkt dat jaarlijks een op de zes Nederlanders met diabetes last heeft van depressieve symptomen. Van hen wordt slechts twintig tot vijftig procent herkend binnen de diabeteszorg. Depressieve mensen met diabetes lopen een groter risico op complicaties van diabetes, zoals hart- en vaatziekten, nierziekten en oogziekten. Bovendien hebben patiënten met diabetes mellitus slechtere glucosewaarden, een verminderde kwaliteit van leven, en betalen zij meer zorgkosten.

Coffey (2002) heeft de utiliteit van het hebben van type 1 diabetes gemeten met behulp van de Quality of Wellbeing Scale. De gerapporteerde utiliteit voor een patiënt met type 1 diabetes zonder complicaties was 0,672 (schaal 0-1). Bij aanwezigheid van complicaties lopen de waarden sterk terug (zie Tabel 2).

Tabel 2 Afname utiliteitswaarde bij aanwezigheid complicatie (Coffey 2002)

| Disease status           | Complication level                                       | (Dis)utility |
|--------------------------|--|--------------|
|                          | Intercept  | 0.672        |
| Sex                      | Female   | -0.033       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Obese  | -0.016       |
| Diabetes intervention    | None or diet only  |              |
|                          | Oral antidiabetic agents                                 |              |
|                          | Insulin  |              |
| Retinopathy              | Blind in one eye   | -0.024       |
|                          | Blind in two eyes  | -0.208       |
| Nephropathy              | Diabetic kidney disease                                  | -0.017       |
|                          | Dialysis   | -0.023       |
| Neuropathy               | Tingling and burning                                     | -0.067       |
|                          | Neuropathy   | -0.055       |
|                          | Sores  | -0.076       |
|                          | Amputation   | -0.116       |
| Stroke                   | TIA or stroke  | -0.018       |
|                          | Stroke with residual                                     | -0.105       |
| Cardiovascular disease   | Congestive heart failure                                 | -0.058       |
|                          | High blood pressure High BP/high BP with meds (combined) | -0.032       |

BP; blood pressure; TIA, transient ischemic attack

## 2.4 Kosten

In 2003 bedroegen de kosten van diabeteszorg (zowel type 1 als type 2) in Nederland 735 miljoen euro (Slobbe et al 2006). Dit is 1,3% van de totale kosten van de gezondheidszorg in Nederland. De totale kosten van diabeteshulpmiddelen worden voor 2007 geraamd op 161 miljoen euro (Tabel 3).

Tabel 3 Kosten van diabeteshulpmiddelen

Totale kosten 2002-2007, hulpmiddelencategorie F: Diabeteshulpmiddelen

2003-2005: Raming voor de totale ZFW-populatie (ruim 10 miljoen verzekerden)

Vanaf 2006: Raming voor de totale ZFW-populatie (ruim 16 miljoen verzekerden)



|  | 2002       | 2003       | 2004       | 2005       | 2006        | 2007        |
|--|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| F05 Bloedglucosemeters                         | 5.995.000  | 3.697.000  | 2.685.000  | 1.850.000  | 1.319.000   | 333.900     |
| F10 Teststrips                                 | 48.135.000 | 57.988.000 | 65.379.000 | 71.076.000 | 119.942.000 | 124.435.000 |
| F15 Insuline-infuuspompen                      | 8.169.000  | 8.197.000  | 9.223.000  | 10.863.000 | 30.154.000  | 18.411.000  |
| F20 Apparatuur voor het zelf afnemen van bloed | 5.852.000  | 4.651.000  | 5.378.000  | 6.772.000  | 13.874.000  | 18.175.000  |
| F25 Overige hulpmiddelen diabetes              | 910        | 730        | 12.400     | 9.920      | 540         | 1.960       |
| Totaal   | 68.151.910 | 74.533.730 | 82.677.400 | 90.570.920 | 151.886.540 | 161.356.860 |

Bron: GIP/College voor zorgverzekerden 2008

Geactualiseerd op : 23-05-2008

De kosten van diabeteszorg zoals hierboven vermeld zijn slechts een ondergrens, omdat de kosten van behandeling van complicaties maar ten dele zijn meegenomen. Uit de literatuur is bekend dat de totale kosten van diabeteszorg grotendeels bestaan uit kosten van de behandeling van complicaties als gevolg van diabetes (CBO 2002).

### 3. Huidige behandeling van patiënten met type 1 diabetes

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de huidige stand van de praktijk met betrekking tot de behandeling van patiënten met type 1 diabetes met insuline. Hierbij komt eerst de rol van glucosemonitoring via vingerprikken aan de orde. Vervolgens worden de beperkingen van de monitoring via vingerprikken besproken waarbij ook wordt ingegaan op de noodzaak voor continue monitoring. Tot slot komen de tot nu toe ontwikkelde richtlijnen voor gebruik van continue glucosemonitoring (CGM) in de dagelijkse praktijk aan de orde.

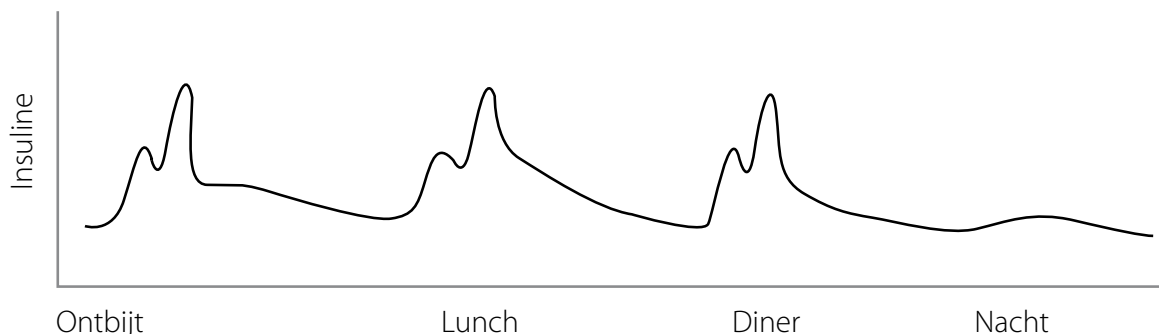
#### 3.1 Richtlijnen

Patiënten met type 1 diabetes maken zelf geen insuline meer aan en zijn dan ook afhankelijk van insuline die extern wordt toegediend. Omdat de glucosespiegel gedurende de dag fluctueert, afhankelijk van maaltijden, lichamelijke inspanning en medicatie, wordt de mate van diabetesregulatie over een langere periode gemeten aan de hand van versuikerde hemoglobinespiegels (HbA1c). Het HbA1c-gehalte vormt een afspiegeling van de glucosewaarden in het bloed in de afgelopen twee tot drie maanden en is minder aan schommelingen onderhevig dan de glucosespiegel. In de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG-standaard) worden de volgende HbA1c-waarden aangehouden voor een goede, matige of een slechte diabetesregulatie: < 7%, 7 tot 8,5% en > 8,5%.

#### 3.2 Insuline

Aanvankelijk dacht men dat een adequate behandeling bestond uit het injecteren van voldoende insuline om ketoacidose te voorkomen en symptomen tot een minimum te beperken. De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT 1993) toonde aan dat nabootsen van het normale insuline-afscheidingspatroon zorgt voor glucosespiegels die in de buurt komen van normale 24-uursniveaus.

*Figuur 1 Normale insuline-afscheiding*



Bovenstaande afbeelding illustreert de insulinerespons op vasten en eten gedurende een 24-uursperiode. De nuchtere plasmagluucose wordt normaliter gehandhaafd op 3,9 - 6,1 mmol/L, en na de maaltijd zal de plasmagluucose binnen enkele minuten stijgen. Dit gaat gepaard met een verhoging van de insulineafscheiding. De toegenomen insulineafscheiding voorkomt dat de piek boven de 8 mmol/L komt, waarmee de duur van de postprandiale glucosestijging beperkt is tot 90-120 minuten. Een normale insulineafscheiding wordt gekenmerkt door een basaal niveau voor het regelen van de nuchtere plasmagluucose; en bolusafgifte voor het regelen van de postprandiale plasmagluucose.

Insulinebehandelschema's zijn ontworpen om zowel de basale afscheiding als de postprandiale pieken in insulineafscheiding na te bootsen. De volgende schema's worden gehanteerd:

- Meerdere injecties per dag (Multiple Daily Injections, oftewel: MDI) bestaande uit bolusinjecties van kortwerkende insuline voor het ontbijt, de lunch en de avondmaaltijd, en een eenmaal-daagse toediening van langwerkende insuline voor het basale niveau. Dit is het standaardschema.
- Driemaal daags een injectie, voor het ontbijt, voor de avondmaaltijd en voor het naar bed gaan. Dit schema wordt soms gebruikt om injecties op school of op het werk en de sociale schaamte die dat soms met zich meebrengt, te vermijden.
- Tweemaal daags een mengsel van kortwerkende en middellangwerkende insuline spuiten in de ochtend voor het ontbijt en in de avond voor de hoofdmaaltijd als bovenstaande schema's niet haalbaar zijn.

### 3.3 Glucosemonitoring

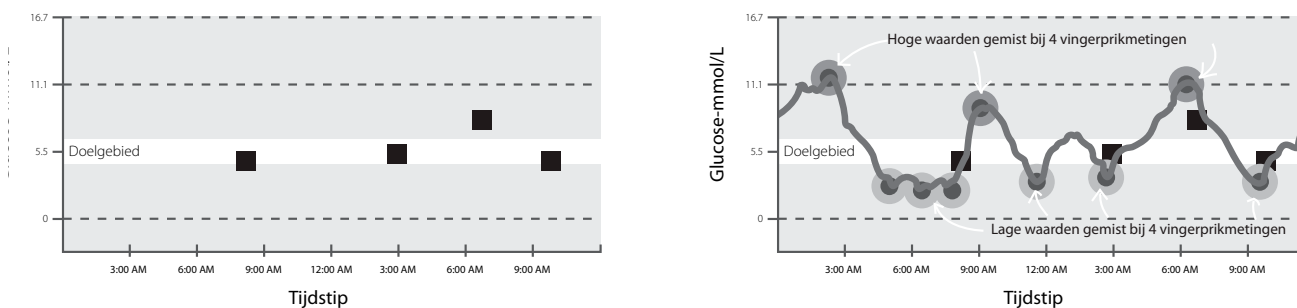
Intensieve behandeling van patiënten met type 1 diabetes met insuline in combinatie met intensieve glucosemonitoring zorgen voor een significante verlaging van het HbA1c-gehalte en een vermindering van het optreden van hypoglykemieën (DCCT Research Group 1993). Hierna komen de (on)mogelijkheden van intensieve glucosemonitoring aan de orde.

#### 3.3.1 Vingerprikken

Via vingerprikken met glucose-oxidase geïmpregneerde teststrips kan de glucosewaarde worden afgelezen uit een druppel bloed. De American Diabetes Association (ADA) adviseert patiënten om minimaal drie keer per dag de glucosewaarde van het bloed te testen.

Echter, drie vingerprikken per dag leveren geen adequaat 24-uursbeeld van het glucoseprofiel. Zelfs als patiënten vier tot zes keer per dag prikken geeft dit een beperkt inzicht in de trend (Garg et al 2004). Flinkte fluctuaties in de glucosewaarden worden niet gedetecteerd door vingerprikken, deze blijven ook vaak verborgen door goede gemiddelde waarden. Ook de nachtelijke hypoglykemieën zullen onopgemerkt blijven.

Figuur 2 Nauwkeurigheid vingerprikken



Daarnaast vormen ook ongemak, onhandigheid en angst voor pijn een belemmering bij het toepassen van vingerprikken voor glucosemeting door de patiënt.

#### 3.3.2 Continue glucosemonitoring

Conclusie uit de voorgaande paragraaf is dat er is behoefte aan een techniek die continue monitoring van glucose mogelijk maakt. Inzicht in de hoeveelheid glucose in het bloed op continue en 'real-time' basis geeft de patiënt de mogelijkheid te reageren op fluctuaties door aanpassing van de hoeveelheid insuline die wordt toegediend. Hierdoor zullen de fluctuaties gedurende de dag verminderen, met een stabiele diabetesregulatie tot gevolg. Ook geeft continu inzicht de mogelijkheid een hypoglykemie tijdig te detecteren waardoor deze mogelijk kan worden voorkomen. Het effect van insuline, lichamelijke inspanning en voedingsgewoonten wordt eveneens duidelijker waardoor de patiënt meer inzicht in zijn ziektebeeld krijgt.

#### 3.3.3 Richtlijnontwikkeling

In de wetenschappelijke literatuur zijn eerste richtlijnen voor het gebruik van CGM verschenen (Hirsch et al 2008). De auteurs zien het gebruik van CGM als grote doorbraak in de behandeling van diabetes.

De richtlijn bespreekt de potentiële gebruikers van CGM, te weten kinderen en volwassenen (met type 1 diabetes die behandeldoelen niet bereiken ondanks goed zelfmanagement, patiënten met angst voor hypoglykemieën,

intermitterend of tijdelijk gebruik door patiënten met type 2 diabetes om beter om te gaan met hun ziekte, patiënten met hypo-unawareness). Verder komt aan de orde hoe CGM geïntroduceerd kan worden bij de patiënt, dat wil zeggen de logistieke kant van het gebruik van CGM en de rol van training. Verder wordt aandacht besteed aan de rol van het instellen van een alarm en welke grenzen hierbij gekozen zouden moeten worden. Tot slot wordt er ingegaan op de rol die CGM kan hebben in het aanpassen van de behandeling van type 1 diabetes. In Tabel 4 worden deze onderwerpen in meer detail uitgewerkt.

Tabel 4 uit Hirsch et al (2008) 'Problemen gerelateerd aan de klinische toepassing van CGM-technologie'

#### Hoe CGM toe te passen in de klinische praktijk?

- CGM bezorgt patiënten "real-time" informatie over de snelheid en de richting van de verandering in glucoseconcentratie en wijst hen op een tendens tot hypoglykemie of tot hyperglykemie
- CGM maakt het patiënten mogelijk hun diabetes strikter te beheersen
- CGM bevordert een beter begrip van hoe voeding, lichaamsbeweging, stress en andere factoren de bloedglucoseconcentratie beïnvloeden

#### Wat moeten professionele zorgverleners weten om CGM effectief te kunnen gebruiken?

- CGM-systemen zijn uitsluitend goedgekeurd voor aanvullend gebruik - ze breiden het aantal traditionele bloedglucosetesten uit en vereisen dat een vingerprikmeting wordt gebruikt als basis voor beslissingen over glucoseregulatie
- Educatie over het kalibreren van het apparaat, het instellen van de alarmfuncties, het interpreteren van de gegevens en het bijstellen van de therapie is noodzakelijk
- Zou grondig bekend moeten zijn met de fysiologie van glucoseregulatie en insulinerwerking

#### Selectie van de patiënten

- CGM-toestellen zijn momenteel door de FDA goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen
- Hoewel ze op dit moment door de Food and Drug Administration niet goedgekeurd zijn voor gebruik in de pediatrie, zou de pediatrie populatie baat kunnen hebben bij de technologie
- Speciale populaties die ook voordeel zouden kunnen hebben, zijn o.a.:
- patiënten met type-I-diabetes mellitus die de A1c- en/of streefwaarden voor glykemieschommelingen niet haalden ondanks adequate SMBG
  - patiënten die de concentratie aan glucose in hun bloed opzettelijk boven de streefwaarden houden uit angst voor hypoglykemie
  - patiënten met type-II-diabetes mellitus die de sensor met tussenpozen dragen om hun eigen diabetes beter te leren kennen en om de achterliggende redenen voor het starten met of wijzigen van een specifieke therapie te begrijpen
  - patiënten die zich niet bewust zijn van hypoglykemie, of die regelmatig episoden van ernstige hypoglykemie doormaken

#### Gebruik in speciale omstandigheden

- Met CGM kunnen patiënten zien hoe verschillende factoren, zoals lichaamsbeweging, ziekte, stress, insuline of medicatie, de absorptiesnelheid van voedingsstoffen, en andere variabelen de glucose beïnvloeden en hoe zij de glucoseschommelingen kunnen verminderen die door deze voorvallen worden veroorzaakt.

#### Wat moeten patiënten weten om CGM doeltreffend te gebruiken?

- CGM-systemen zijn uitsluitend goedgekeurd voor aanvullend gebruik - ze breiden het aantal traditionele bloedglucosetesten uit en vereisen dat een vingerprikmeting wordt gebruikt als basis voor beslissingen over glucoseregulatie.
- Initiële educatie: patiënten moeten door alle voorbereidende procedures en kalibratie worden geloodst. Ze moeten leren hoe ze de streefwaarden en alarminstellingen in moeten stellen en hoe ze het systeem moeten onderhouden en reinigen.
- Patiënten moet een goed begrip hebben van hoe insuline in hun lichaam werkt voordat ze beslissen om te hoge glucoseconcentraties te behandelen. Dit helpt opstapeling van insuline te vermijden.
- Patiënten moeten worden aangemoedigd om zich te verdiepen in CGM voordat zij met de therapie te beginnen zodat ze realistische verwachtingen hebben m.b.t. de voordelen die CGM hen kan bieden.

### De streefwaarden programmeren

- Hoewel de ideale preprandiale en postprandiale bloedglucosestreefwaarden die door de ADA worden aanbevolen respectievelijk 70-130 mg/dl (3,9 - 9,4 mmol/L) en <180 mg/dl (10 mmol/L) bedragen, zouden patiënten die met CGM starten in het begin minder ambitieuze waarden moeten nastreven.
- Vóór het inbrengen van de sensor moeten patiënten gedurende 5 dagen hun glucosewaarden voor en na de maaltijd controleren om hun aanvangswaarden na te gaan en redelijke streefwaarden in te stellen.

### Gegevensbeheer

- Door de retrospectieve analyse van de CGM-gegevens kunnen glucosepatronen worden geïdentificeerd die, indien ze worden gekalibreerd met vingerprikmetingen, kunnen leiden tot bijstelling van de therapie.
- Bij het bespreken van retrospectieve gegevens met de patiënten moeten artsen rekening houden met de voorkeur van de patiënten met betrekking tot de presentatie van de gegevens (bijv. statistisch rapport vs. cirkeldiagram) om binnen de beperkte beschikbare tijdspanne de communicatie met de patiënt zo optimaal mogelijk te houden.
- Een tijdsbesparende maatregel waarvan, indien mogelijk, gebruik moet worden gemaakt is het downloaden van de gegevens voor het bezoek aan de praktijk.
- Controleer of de datum en de tijd op het scherm correct zijn. Indien de tijd op het scherm niet juist is, zullen de resultaten die werden gedownload ook foutief zijn, vooral met betrekking tot de postprandiale gegevens.

### Glucose in interstitieel vocht versus bloedglucose en bespreking van tijdsverloop

- De afleeswaarden van interstitiële glucose blijven meestal achter bij de waarden van bloedglucose, vooral tijdens perioden van snelle verandering.
- Het tijdsverloop schommelt tussen 3 en 20 min.
- Door het tijdsverloop tussen CGM en de traditionele monitoring van bloedglucose, is vergelijking van waarden de beste manier om een zicht te krijgen op de algemene dynamiek van bloedglucose.

### Aandachtspunten voor patiënten

- Patiënten kunnen gefrustreerd en overonderd raken door de toegenomen hoeveelheid gegevens en informatie.
- Patiënten moeten worden gerustgesteld dat het niet vreemd is dat ze >50 % van de tijd buiten het bereik van de streefwaarden vallen wanneer ze voor het eerst met CGM beginnen en dat deze schommelingen na verloop van tijd kunnen worden gecorrigeerd.

### Hoe kan CGM de huidige paradigma's van de diabeteszorg veranderen?

- Nieuw bewijsmateriaal lijkt er op te wijzen dat glucoseregulatie afhangt van een combinatie van A1c- en glucoseschommelingen, die beide moeten worden geminimaliseerd om complicaties te voorkomen. Met CGM kunnen patiënten glucoseschommelingen opsporen en controleren, en nagaan hoe verschillende dagelijkse activiteiten hun bloedglucose beïnvloeden.
- Dankzij de "real-time" gegevens kunnen patiënten hun glucose strikter controleren.

## 4. Klinische voordelen van continue glucosemonitoring

Het CVZ stelt zich de vraag of de interventie of zorgvorm doet wat ervan verwacht wordt. Deze vraag kan breder of smaller worden opgevat. De effectiviteit kan variëren van het bereiken van een klinisch effect tot het bereiken van het beoogde resultaat. In een bredere opvatting van effectiviteit komen ook zaken aan de orde zoals veiligheid, bijwerkingen, kwaliteit van leven en gebruikersgemak. Om de effectiviteit te beoordelen gaat het CVZ te werk volgens het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voor alle te verzekeren prestaties, dus ook voor hulpmiddelenzorg. In het geval van gezondheidsgerelateerde hulpmiddelen is de eis minimaal twee wetenschappelijke onderzoeken die gepubliceerd zijn in 'peer reviewed'-tijdschriften. De kwaliteit van deze wetenschappelijke onderzoeken is van belang bij de beoordeling; dat wil zeggen een Randomized Clinical Trial (RCT) heeft een hogere bewijskracht dan een niet-vergelijkende studie (bijvoorbeeld observationeel onderzoek).

In dit hoofdstuk wordt de stand van de wetenschap met betrekking tot continue glucosemonitoring (CGM) besproken<sup>8</sup>. De nauwkeurigheid van CGM komt eerst aan de orde. Vervolgens wordt aan de hand van relevante uitkomstmaten de effectiviteit van CGM besproken: het voorkomen van hypo- en/of hyperglykemieën en het effect op het HbA1c-gehalte aan de orde (zie Klonoff uit 2005). Hierbij moet onderscheid gemaakt worden naar retrospectieve en persoonlijke CGM. Retrospectieve CGM meet wel de glucosewaarden over een bepaalde periode maar deze waarden kunnen alleen achteraf uitgelezen en geanalyseerd worden. Persoonlijke CGM meet en toont de glucosewaarden op continue basis. Ook is het instellen van een alarm mogelijk bij te hoge of te lage glucosewaarden. Om een volledig beeld te geven komen zowel retrospectieve als persoonlijke CGM aan de orde.

Tot slot wordt ingegaan op patiënttevredenheid.

### 4.1 Nauwkeurigheid van CGM

Voor de kalibratie van systemen voor CGM moeten dagelijks twee glucosewaarden die gemeten zijn via een vingerprik ingevoerd worden. De correlatie tussen CGM en vingerprikken is een veelvuldig onderwerp van onderzoek geweest (Food and Drug Administration, Metzger et al 2002, Steil et al 2003, Gross et al 2000, Guerci et al 2003, Sachedina et al 2003, Djakoure-Platonoff et al 2003, McGowan et al 2002, Cheyne et al 2002, Direct-Net 2003). In onderzoek dat de correlatie in de klinische praktijk onderzocht, werd een correlatiecoëfficiënt van 0,91 gevonden en een gemiddeld absoluut verschil van 18% (Gross et al 2000).

Een andere maat voor de nauwkeurigheid is de Clarke Error Grid. Deze maat identificeert vijf klinisch relevante zones die aangeven in welke mate behandel fouten te verwachten zijn als gevolg van de (on)nauwkeurigheid van CGM. Drie onderzoeken (Guerci et al 2003, Sachedina et al 2003, Djakoure-Platnoff et al 2003) rapporteerden dat 93 – 99% van de met CGM bepaalde glucosewaarden binnen zone A of B van het Clarke Error Grid vielen. Dit impliceert dat de metingen voldoende nauwkeurig zijn om behandelingsfouten te vermijden.

In recent onderzoek (Mastrototaro et al 2008) met 72 patiënten met type 1 diabetes (waarvan 52 volwassenen) werd persoonlijke CGM gedurende een periode van zes maanden gebruikt. Het doel van de studie was vergelijking van persoonlijke CGM en vingerprikmetingen zowel in een Clarke Error-Grid-Plot als in termen van het gemiddelde absolute relatieve verschil (MARD). In Tabel 5 worden de resultaten voor de 60.500 metingen gepresenteerd.

Tabel 5 Nauwkeurighedsanalyse

|                                   | alle patiënten | volwassenen | kinderen/<br>adolescenten |
|-----------------------------------|----------------|-------------|---------------------------|
| MARD (%)                          | 15.8 + 18.9    | 15.2 + 17.9 | 18.0 + 22.2               |
| Bias (mg/dl)                      | -2.3           | -2.0        | -3.4                      |
| % in zone A+B van Error Grid Plot | 95.9 %         | 96.3 %      | 94.5 %                    |
| % dataparen binnen +/-20%         | 75.6 %         | 76.8 %      | 71.2 %                    |

Een recente studie (Kovatchev et al 2008) concludeerde dat de nauwkeurigheid van de CGM-systemen Guardian, Freestyle Navigator en DexCom STS vergelijkbaar was. In een recent Nederlands overzichtsartikel van Wentholt et al (2008) worden aanbevelingen gedaan voor de uitvoering van head-to-head-studies die de nauwkeurigheid van de verschillende CGM-systemen vergelijken, maar dergelijke studies zijn slechts zeer spaarzaam verricht.

## 4.2 Retrospectieve CGM

### 4.2.1 Gebruik van CGM verlaagt de HbA1c-waarden

In 1999 publiceerde Bode et al de eerste studie naar de effecten van retrospectieve CGM. Negen patiënten met type 1 diabetes maakten twee keer gedurende een periode van één week gebruik van CGM. Na vijf weken waren de HbA1c-waarden afgenomen van 9,9% naar 8,8% ( $p = 0,0006$ ), en na tien weken naar 8,6% ( $p = 0,019$ ).

Onderzoek bij 28 kinderen met type 1 diabetes toonde aan dat bij gebruik van retrospectieve CGM de HbA1c-waarden na drie en zes maanden significant lager waren dan de uitgangswaarden (Salardi et al 2002). Ook in de studies van Kaufman (2001), Maia (2005), en Schaepelynck-Belicar et al (2003) werd een significante afname van de HbA1c-waarden gerapporteerd. In deze studies werd steeds gedurende beperkte periodes van 72 uur gebruik gemaakt van CGM.

Zie Tabel 6 voor een overzicht van niet-gerandomiseerde studies naar het gebruik van retrospectieve CGM.

Tabel 6 Niet-gerandomiseerde studies naar effecten van retrospectieve CGM op HbA1c-waarden

| Referentie                | N        | Duur                   | Baseline HbA1c (%) | Follow-up HbA1c (%) | p-waarde        |
|---------------------------|----------|------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| Bode 1999                 | 9        | 5 weken<br>10 weken    | 9,9                | 8,8<br>8,6          | 0,0006<br>0,019 |
| Kaufman 2001              | 47       | 3 maanden<br>6 maanden | 8,7                | 8,4<br>8,3          | 0,03<br>0,04    |
| Salardi 2002              | 24<br>22 | 3 maanden<br>6 maanden | 8,7                | 8,30<br>8,27        | 0,05<br>0,032   |
| Schaepelynck-Belicar 2003 | 12       | 2 maanden              | 10,3               | 8,75                | < 0,05          |
| Maia 2005                 | 17       | 3 maanden              | 8,3                | 7,3                 | 0,03            |

Een belangrijke beperking in deze eerste studies naar de effecten van het gebruik van CGM is het ontbreken van een controlegroep. Tabel 7 bevat een overzicht van gerandomiseerde klinische studies (RCT's) waarin het effect van retrospectieve CGM op de HbA1c-waarden werd gemeten.

Tabel 7 Gerandomiseerde studies naar effecten van retrospectieve CGM op HbA1c-waarden

| Referentie | n  | Duur                                 | CGM HbA1C vs. Baseline (%)             | Vingerprikken HbA1C vs. baseline (%) | CGM vs. vingerprikken p-waarde |
|------------|----|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| Chase 2001 | 11 | 1 maand<br>follow-up na<br>2 maanden | -0,36, $p < 0,01$<br>-1,04, $p = 0,07$ | -0,20, NS<br>-0,62, NS               | NR<br>NR                       |
| Chase 2003 | 40 | 3 maanden                            | -0,50                                  | +0,4                                 | $P < 0,05$                     |
| Chico 2003 | 75 | 3 maanden                            | -0,80, $p < 0,01$                      | -0,40, $p < 0,01$                    | NR                             |

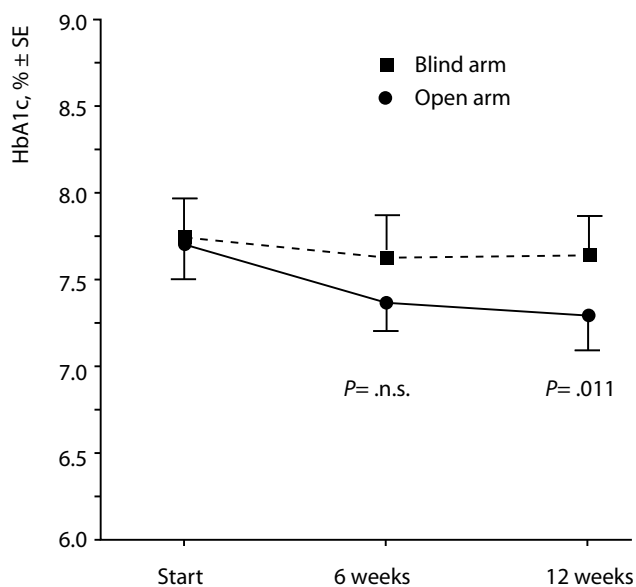
| Referentie      | n               | Duur   | CGM<br>HbA1C vs. Baseline (%) | Vingerprikken<br>HbA1C vs. baseline (%) | CGM vs. vingerprikken<br>p-waarde |
|-----------------|-----------------|--|-------------------------------|---|-----------------------------------|
|                 | 19 <sup>9</sup> | 3 maanden                                      | -2,2, p < 0,01                | -1,0, p < 0,01                          | NR                                |
| Ludvigsson 2003 | 27              | 3 maanden                                      | -0,39, p = 0,013              | -0,10, NS                               | NR                                |
| Tanenbergs 2004 | 128             | 3 maanden                                      | -0,74, p < 0,001              | -0,73, P < 0,001                        | NS                                |
| Lagarde 2006    | 27              | Drie 72-uurs- periodes<br>op 0, 2 en 4 maanden | -0,61, p = 0,03               | -0,28, NS                               | NS                                |
| Deiss 2006      | 30              | 72-uursperiode                                 | NS                            | NS                                      | NS                                |
| Yates 2007      | 36              | 3 maanden                                      | -0,4 (-0,7,-0,1)              | -0,4 (-0,7,0,2)                         | NS                                |
| Murphy 2008     | 71              | 7 dg om 4-6 wk in<br>zwangerschap              | 5,8% (0,6)                    | 6,4% (0,7)                              | P = 0,007 <sup>10</sup>           |

Een RCT (Chase et al 2001) bij 11 kinderen met type 1 diabetes liet in de groep die retrospectieve CGM gebruikte, een significante afname (0,36% na één maand) in HbA1c-gehalte zien.

In een vervolgstudie uit 2003 (Chase et al 2003) bij 40 kinderen werd na drie maanden een significant verschil in HbA1c-gehalte tussen de CGM-gebruikers (afname 0,50%) en de controle groep (toename 0,45) waargenomen.

Chico et al (2003) rapporteerde zowel in de groep met CGM als in de controlegroep na drie maanden een significante afname in de HbA1c-waarden: 0,80% in de CGM-groep vs. 0,40% in de controlegroep. De afname in de HbA1c-waarden was het grootst in de groep van pompgebruikers (2,2%).

Figuur 3 Veranderingen in HbA1c-gehalte in de sensor- en de controlegroep (Ludvigsson 2003)



Een vergelijkende studie bij 27 kinderen met type 1 diabetes toonde aan dat de patiënten die gebruik maakten van CGM hun diabetes beter konden reguleren (Ludvigsson en Hanas 2003): een significante daling van de HbA1c-waarden met 0,4% werd alleen in de sensorgroep waargenomen (zie Figuur 3). Tijdens de studie werd de sensor elke twee weken gedurende drie dagen gedragen.

9 Pompgebruikers

10 Verschil significant in week 32-36 van de zwangerschap

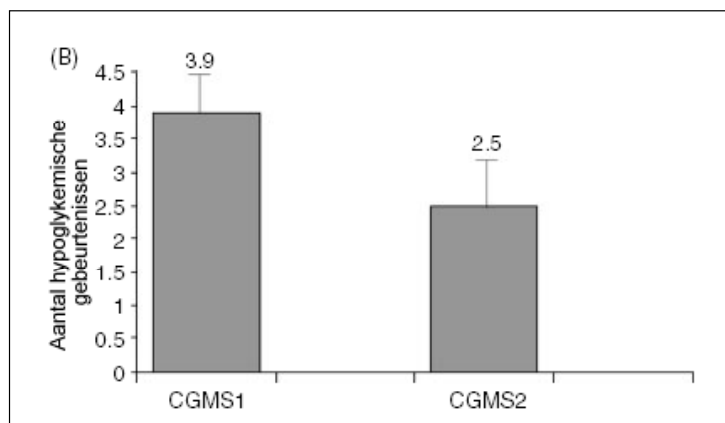
Ook in onderzoeken van Tanenberg et al (2004) en van Lagarde et al (2006) werd in de CGM-groep een significante afname in HbA1c-gehalte waargenomen. In deze studies werd gedurende periodes van 72 uur gebruik gemaakt van CGM: in de studie van Tanenburg gedurende één periode van 72 uur, en in de studie van Lagarde gedurende drie periodes van 72 uur (op 0, 2 en 4 maanden). Een gerandomiseerde cross-over-studie (Deiss et al 2006) liet geen verschillen tussen sensor- en controlegroep zien. De onderzoekers schreven dit toe aan de frequentie van het gebruik van CGM. In de eerder besproken en qua opzet vergelijkbare studie van Ludvigsson en Hanas (2003) wordt wel een duidelijk effect van het gebruik van CGM aangetoond.

Eén studie Murphy et al (2008) bij 71 zwangere vrouwen met diabetes toonde een significante afname van de HbA1c-waarden in week 32-36 van de zwangerschap Ook laat de studie een reductie van macrosomie zien.

#### 4.2.2 CGM detecteert meer hypo- en hyperglykemieën

Onder andere Schiaffini et al (2002) toonde aan dat veel van de hypoglykemieën die voorkomen bij kinderen met type 1 diabetes niet via vingerprikken gedetecteerd worden. Dit onderzoek bij 18 kinderen met type 1 diabetes toonde ook aan dat aanpassing van de behandeling op basis van retrospectieve CGM leidde tot een afname van het aantal hypoglykemieën van 3,9 naar 2,5 (zie Figuur 4).

Figuur 4 Aantal hypoglykemieën vóór (CGMS1) en na (CGMS2) aanpassing van de insulinebehandeling (Schiaffini 2002)



Ook bij zwangere vrouwen met diabetes heeft retrospectieve CGM een toegevoegde waarde. Een studie bij acht zwangere vrouwen met diabetes waarvan zes met type 1 diabetes en twee met zwangerschapsdiabetes, liet zien dat het gebruik van CGM een significante daling van de bloedglucose, het aantal hypoglykemieën en de duur van de hyperglykemieën tot gevolg had (Yogev et al 2003).

Zie Appendix II voor een overzicht van de studies naar het effect van het gebruik van CGM op het voorkomen van hypo- en hyperglykemieën.

### 4.2.3 Waarde van retrospectieve CGM

In een systematische review van studies naar de effecten van retrospectieve CGM werd geconcludeerd dat het succes van CGM samenhangt met de gebruiksfrequentie van de sensor (Reach 2008). Recente meta-analyses van gerandomiseerde klinische studies bij kinderen concludeerden dat retrospectieve CGM weinig therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van glucosemonitoring met behulp van vingerprikken (Golicki et al 2008, Chetty et al 2008).

In de richtlijnen voor CGM die door Hirsch et al (2008) zijn opgesteld wordt dan ook vooral de diagnostische meerwaarde van retrospectieve CGM benadrukt:

*'Retrospective analysis of CGM data can be used to identify glucose patterns that if confirmed with blood glucose testing may lead to therapy adjustments'*

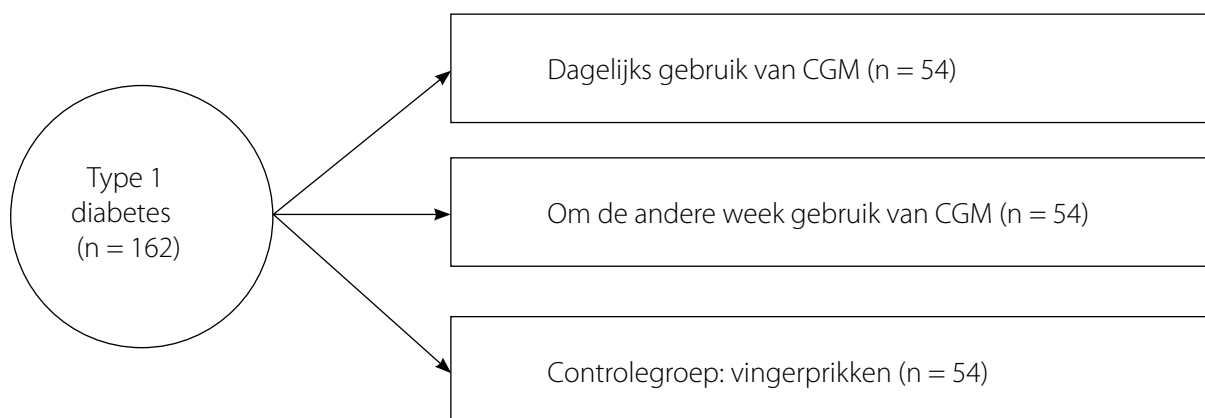
Niet onbelangrijk is dat alle studies met retrospectieve CGM hebben bijgedragen aan het opbouwen van praktijkervaring met CGM.

### 4.3 Persoonlijke CGM: GuardControl-studie

De GuardControl is de eerste vergelijkende studie (RCT) die tot doel had vast te stellen of de glucoseregulatie bij patiënten met type 1 diabetes ( $HbA1c > 8,1\%$ ) door het gebruik van persoonlijke CGM verbetert. Hiertoe werden 162 patiënten (81 kinderen en 81 volwassenen) ingedeeld in drie groepen (zie Figuur 5):

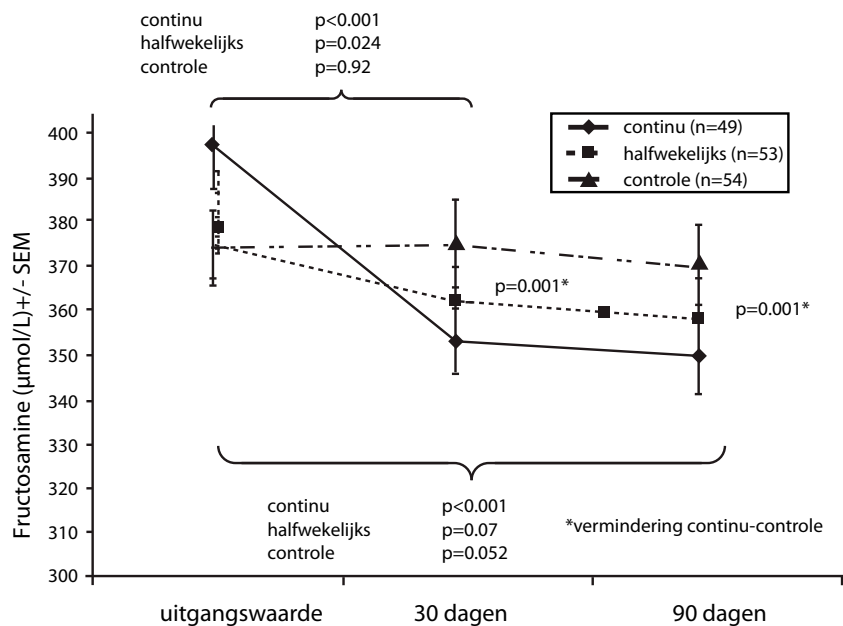
- Dagelijks gebruik van CGM,
- Om de andere week gebruik van CGM,
- Controlegroep via vingerprikken.

Figuur 5 Opzet van de studie



Na drie maanden liet de GuardControl-studie (Deiss et al 2006a) zien dat in de groep die dagelijks gebruik maakte van CGM, een significante verlaging van de HbA1c-waarden van  $1,0\% \pm 1\%$  ten opzichte van de uitgangswaarden optrad. Deze afname was significant ( $p = 0,003$ ) groter dan de afname van de HbA1c-waarden ( $0,4\% \pm 1\%$ ) in de controlegroep (zie Figuur 6).

Figuur 6 HbA1c-waarden over de studieperiode van drie maanden (Deiss et al 2006a)



In de GuardControl-studie (Deiss 2006, Medtronic data on file) werd gevonden dat 27 van de 54 patiënten (50%) die dagelijks persoonlijke CGM gebruikte een reductie in HbA1c-gehalte ondervond van tenminste 1%. In de controlegroep waren dit acht van de 54 patiënten (14,81%). Het aantal personen dat behandeld moest worden (Numbers Needed to Treat<sup>11</sup>) met CGM om een 1%-reductie van het HbA1c-gehalte te bewerkstelligen, wordt als volgt berekend:

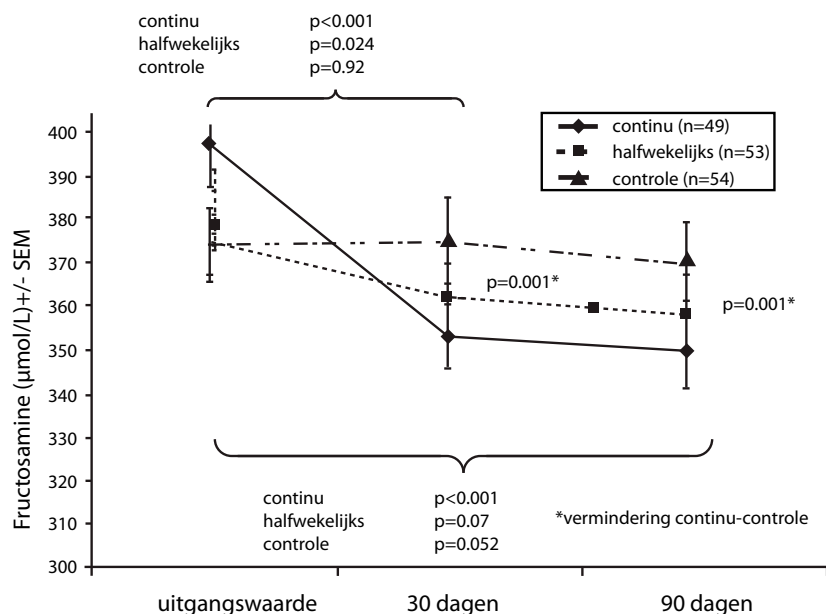
$$NNT = 1 / (50\% - 14,81\%) = 1 / 35,19\% = 2,84$$

Er moeten dus gemiddeld drie personen dagelijks gebruik maken van persoonlijke CGM om een 1%-reductie van het HbA1c-gehalte te verkrijgen. Dit aantal is zeer laag en overtreft daarmee een groot aantal andere interventies.

Ook de afname in fructosamine in de groep die dagelijks CGM gebruikte, was significant verschillend van de afname in fructosamine in de controlegroep. Dit geeft aan dat het effect van persoonlijke CGM op de glucoseregulering al zeer snel na de start met CGM zijn intrede doet (zie Figuur 7). De afname in fructosamine in de groep die dagelijks CGM gebruikte, was ook groter dan de afname in de groep die CGM om de twee weken gebruikte.

<sup>11</sup> De Number Needed to Treat (NNT) is een maat die aangeeft hoeveel patiënten behandeld moeten worden om één negatieve uitkomst (in dit geval 1% reductie in HbA1c-gehalte) te voorkomen

Figuur 7 Fructosamine over de studieperiode van drie maanden (Medtronic data on file)

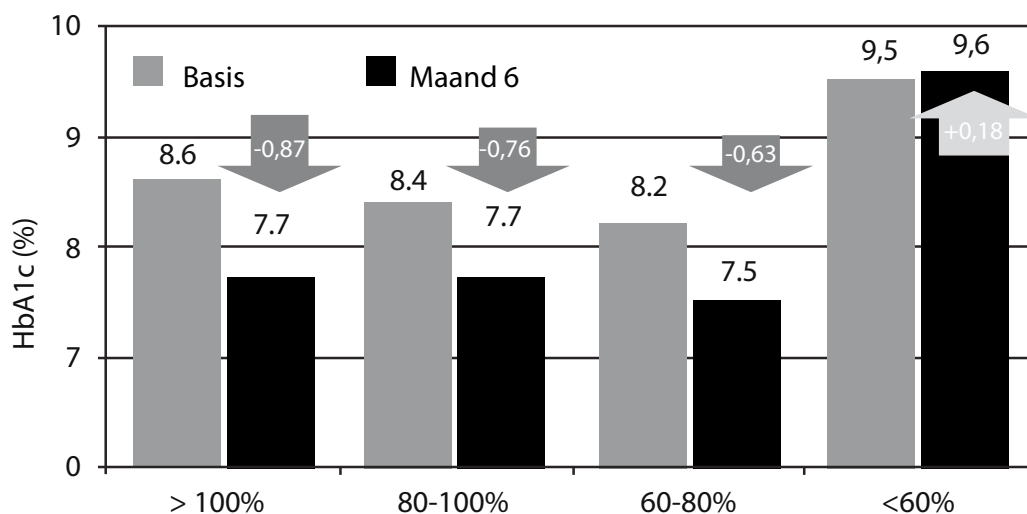


#### 4.3.1 Persoonlijke CGM: STAR 1-studie

STAR 1 (Sensor-augmented pump Therapy for A1c Reduction) is een gerandomiseerde vergelijkende studie in zeven centra waarin 138 patiënten (waarvan 98 volwassenen) met type 1 diabetes (langer dan zes maanden op een pomp) werden toegewezen aan de sensorgroep (pomp + CGM) of aan de controlegroep (pomp). De verandering in HbA1c-gehalte was significant in zowel de sensor- als de controlegroep, maar het verschil tussen de beide groepen was niet significant.

Uit de studie bleek dat veranderingen van de HbA1c-waarden bij de CGM-gebruikers gerelateerd waren aan het percentage sensorgebruik (oftewel compliance)<sup>12</sup> van de patiënt (zie Figuur 8).

Figuur 8 Veranderingen in HbA1c-waarden uitgezet tegen sensorgebruik

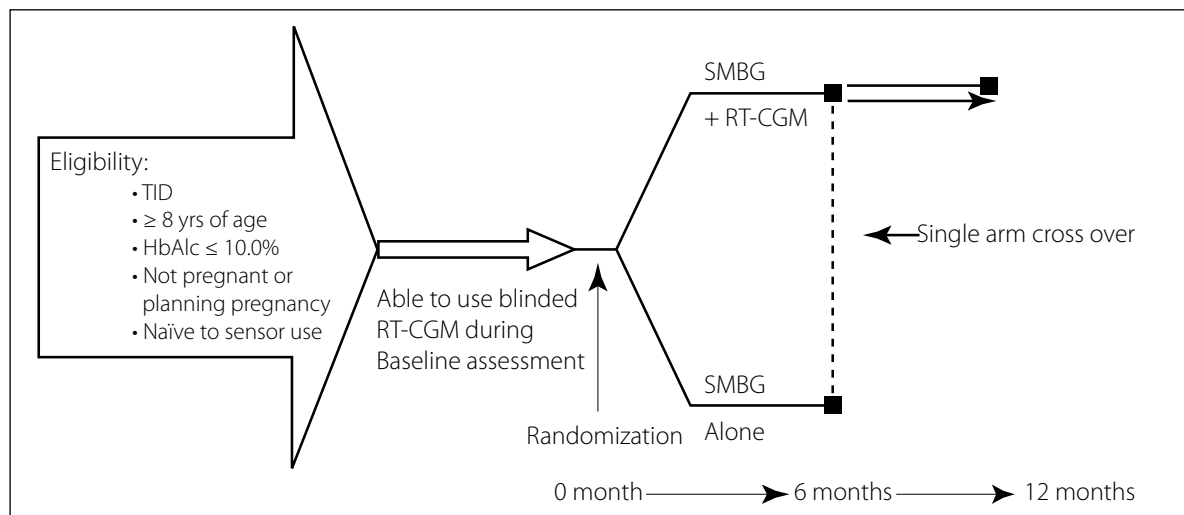


12 De Number Needed to Treat (NNT) is een maat die aangeeft hoeveel patiënten behandeld moeten worden om één negatieve uitkomst (in dit geval 1% reductie in HbA1c-gehalte) te voorkomen

### 4.3.2 CGM-studie door JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation)

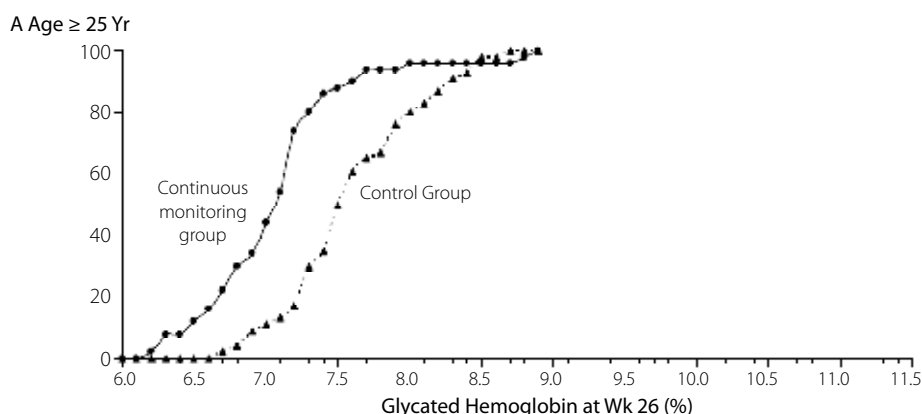
Zeer recent zijn de 6-maandenresultaten van een grote gerandomiseerde multicenter klinische studie met 322 patiënten gepresenteerd (JDRF 2008a). Zie Figuur 9 voor de studieopzet (JDRF 2008b).

Figuur 9 Studieopzet



Uit de studie bleek dat volwassenen na het gebruik van persoonlijke CGM gedurende zes maanden een statistisch significante, absolute verlaging van 0,53% in HbA1c-waarden lieten zien in vergelijking met de controlegroep. Significanter meer patiënten in de CGM-groep bereikten ook een HbA1c < 7% (zie Figuur 10). Hiermee werd het resultaat uit de GuardControl-studie bevestigd.

Figuur 10 HbA1c-waarden gedurende zes maanden (JDRF 2008a)



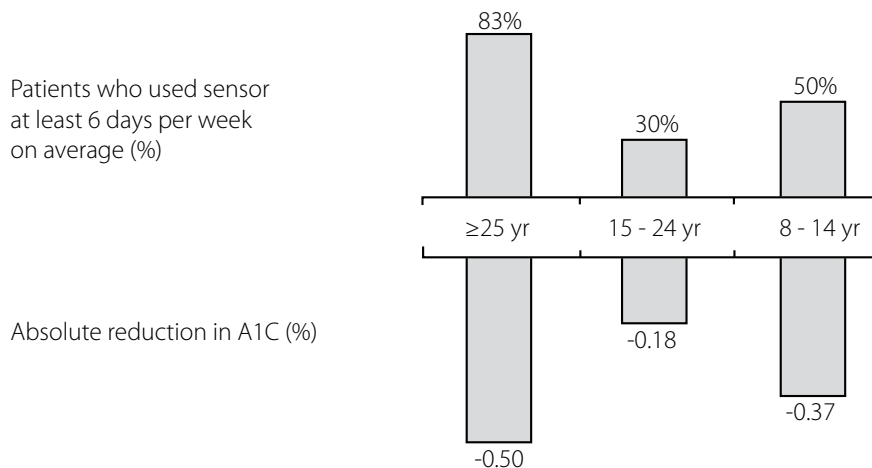
Bovendien werd de verbetering van de HbA1c-waarden gerealiseerd zonder dat het aantal ernstige hypoglykemieën toenam.

De groep met de hoogste reductie in HbA1c-gehalte – volwassenen van 25 tot 72 jaar oud – gebruikte het apparaat meer dan 85% van de tijd, en deze groep liet vervolgens de grootste verbetering in HbA1c-waarden zien. Jongere patiëntenpopulaties lieten geen statistisch significante verlaging in HbA1c-waarden zien, echter deze patiënten maakten

minder dan de voorgeschreven 50% van de tijd gebruik van CGM. Met name in de puberteit verloopt de behandeling van type 1 diabetes vaak moeizaam.

Ongeacht hun leeftijd, ondervonden alle patiënten een verlaging in HbA1c-waarden als ze het apparaat gedurende minimaal zes dagen per week gebruikten.

Figuur 11 Compliance met gebruik van de sensor (JDRF 2008a)



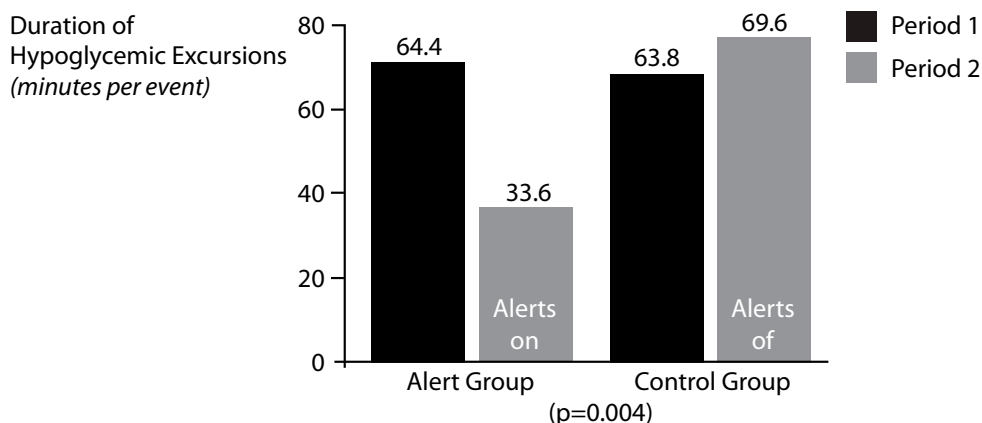
#### 4.3.3 Persoonlijke CGM: Overige gerandomiseerde klinische studies

Een vergelijkende studie (RCT) bij 71 patiënten met type 1 diabetes heeft het effect van het gebruik van een alarm in de detectie van hypoglykemieën onderzocht (Bode et al 2004). Hiertoe werden de patiënten opgedeeld in

- een alarmgroep met het alarm gedurende een periode van één maand uit, en vervolgens voor een periode van één maand aan;
- een controlegroep met het alarm gedurende twee maanden uit.

In de alarmgroep werd een significante afname van 27,8 minuten ( $p = 0,004$ ) in de duur van hypoglykemieën gemeten. Ook het verschil ten opzichte van de controlegroep was significant (Zie Figuur 12).

Figuur 12 Duur van hypoglykemieën in alarm- en controlegroep (Bode 2004)



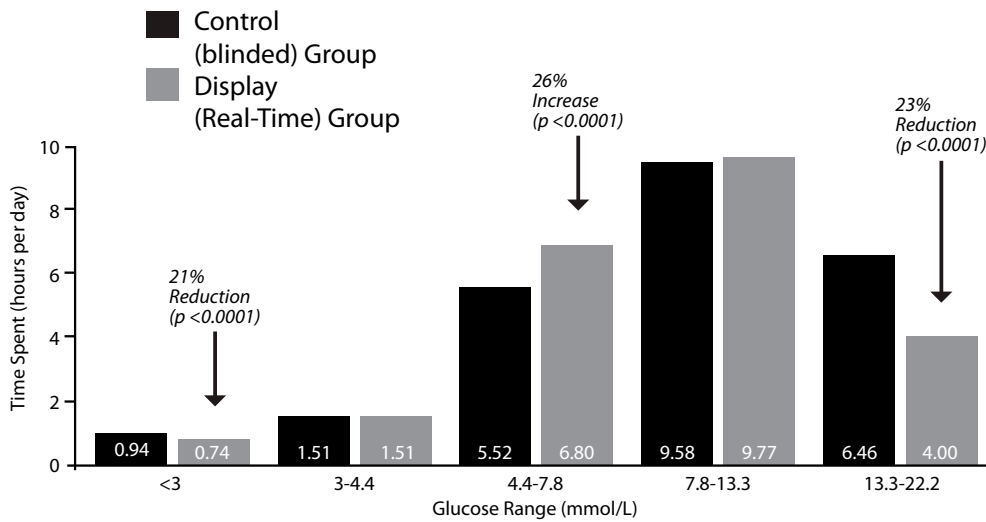
In een vergelijkend onderzoek (RCT) bij 91 diabetespatiënten (waarvan 75 met type 1 diabetes) werd drie keer gedurende een periode van 72 uur gebruik gemaakt van persoonlijke CGM (Garg et al 2006).

De patiënten werden aan een van de volgende groepen toegewezen:

- controlegroep waarin meetresultaten niet getoond werden (n = 44);
- CGM-groep waarin in de eerste periode van 72 uur geen resultaten van de metingen getoond werden, en waarin in de volgende twee periodes van 72 uur de meetresultaten wel continu getoond werden (n = 47).

In vergelijking met de controlegroep kwamen er in de CGM-groep significant minder nachtelijke hypoglykemieën voor. Door het gebruik van CGM nam de duur van de hypo- en hyperglykemieën significant af. (zie Figuur 13)

Figuur 13 Duur van hypo- en hyperglykemieën in CGM- en controlegroep



#### 4.3.4 Persoonlijke CGM: niet-gerandomiseerde klinische studies

In observationeel onderzoek gebruikten 86 diabetespatiënten (waarvan 80% met type 1 diabetes) CGM gedurende drie periodes van zeven dagen (Garg en Jovanovic 2006). In de eerste periode van zeven dagen kon de informatie niet uitgelezen worden, en gedurende de volgende twee periodes van zeven dagen kon de informatie wel uitgelezen worden. In vergelijking met de eerste periode was de duur van hypo- en hyperglykemieën in de tweede en derde periode significant korter. De beste resultaten werden gevonden bij patiënten met HbA1c > 10%.

Observationeel onderzoek (Bailey et al 2007) toonde aan dat bij patiënten die persoonlijke CGM 12 weken gebruikten, een afname van 0,4% van het HbA1c-gehalte optrad. De grootste reductie (1,4%) van het HbA1c-gehalte werd waargenomen in de groep die bij de start van de studie een HbA1c > 9% had.

Een pilot-studie bij tien kinderen met diabetes liet na vier weken een significante daling in het HbA1c-gehalte zien (Halvorson et al 2007). Alle kinderen in de studie maakten gebruik van een insulinepomp in combinatie met CGM.

De case van een 32-jarige vrouw die al 21 jaar diabetes had en in het jaar voordat ze zwanger werd 18 hypoglykemieën doormaakte, toonde de bruikbaarheid van CGM aan bij zwangere patiënten met type 1 diabetes die vaak hypoglykemieën doormaken (Worm et al 2006).

#### 4.3.5 Persoonlijke CGM: conclusie

De recente literatuur toont de nauwkeurigheid van het gebruik van persoonlijke CGM aan bij volwassenen. Ook laten GuardControl- (Deiss 2006), Star 1- (Hirsch et al 2008) en JDRF-studie (2008) zien dat de HbA1c-waarden verbeterd worden terwijl tegelijkertijd het aantal hypoglykemieën omlaag wordt gebracht.

In zowel de GuardControl- (Deiss 2006), de Star 1- (Hirsch et al 2008) als de JDRF-studie (2008) is een cohort van kinderen/ jong volwassen opgenomen. De resultaten van de studies naar de effecten van het gebruik van persoonlijke CGM door kinderen/jong volwassen op de HbA1c-waarden worden vooralsnog beïnvloed door de diabetesregulatie bij de start van de studie en de zogenaamde compliance. De kinderen (8 tot 14-jarigen) staan vaak onder strikte begeleiding van de ouders en hebben mede daardoor een relatief goede diabetesregulatie. De jong volwassenen (leeftijd 15 - 24 jaar) worden (vaak) niet meer begeleid door de ouders en uit de bovengenoemde studies (in het bijzonder JDRF) is ook gebleken dat deze groep minder 'compliant' is met het gebruik van sensoren.

Deze bevindingen worden ondersteund door een recent verschenen literatuurreview naar het gebruik van CGM bij patiënten met type 1 diabetes (Ellis et al 2008). Ook in een ander overzichtsartikel van Battelino en Bolinder (2008) worden de mogelijkheden van CGM om tot een betere diabetesregulatie te komen, onderstreept. Een kanttekening die in dit artikel wordt gemaakt, is dat er meer inzicht moet komen in patiëntengroepen die het meeste baat hebben bij CGM.

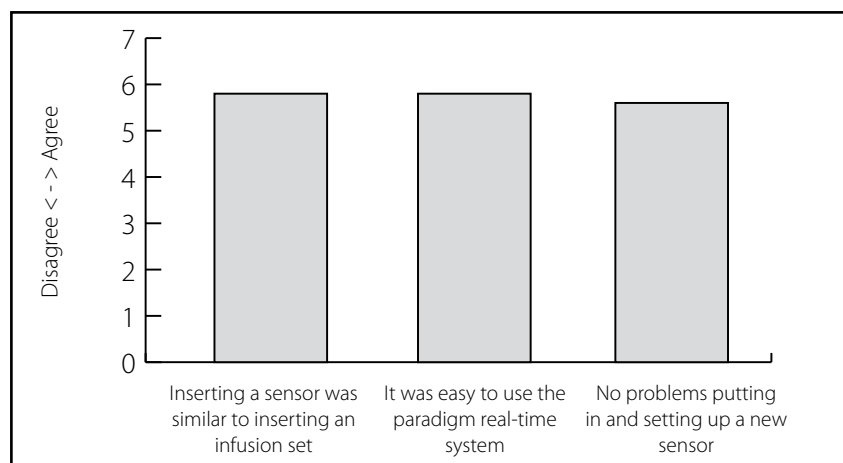
#### 4.4 Patiënttevredenheid

De REAL-Time User Evaluation is een studie uitgevoerd in de Benelux. In totaal deden 46 volwassenen en 36 kinderen & adolescenten met type 1 diabetes mee aan de studie. Een deel van de patiënten kreeg CGM plus pomp en een ander deel alleen CGM (Guardian). Na drie maanden werd de tevredenheid van de patiënten over CGM gemeten. Hieronder worden de bevindingen samengevat:

- Er was een verbetering te zien van de tevredenheid over de glucoseregulatie na drie maanden gebruik van persoonlijke CGM.
- Het merendeel van de patiënten zou anderen CGM aanraden.
- CGM plus pomp-gebruikers waren over het algemeen iets positiever dan CGM-gebruikers met een losse monitor (Guardian).
- De alarmfunctie en het inzicht in het glucoseverloop zijn de meest aansprekende aspecten van CGM.
- De fysieke aspecten van de sensoren, de zender en pleisters zijn minder aansprekende aspecten.
- De gebruikers rapporteerden:
  - Verbeterde glucoseregulatie en een daling van het HbA1c-gehalte;
  - Minder schommelingen en minder en kortere hypo- en hyperglykemieën;
  - Meer rust, vrijheid, zekerheid en flexibiliteit
- Effecten van het gebruik van persoonlijke CGM werden gemiddeld na drie weken merkbaar.

In een vergelijkbare studie in een Duits kinderziekenhuis bij tien kinderen met type 1 diabetes waarin gebruik gemaakt werd van CGM plus pomp, werd een hoge waardering gegeven voor het gebruiksgemak van CGM (Danne et al 2008). Zie Figuur 14 voor de resultaten van de studie.

*Figuur 14 Uitkomsten van de gebruikersevaluatie in een Duits kinderziekenhuis (Danne 2008)*



Een recente prospectieve studie met 137 patiënten bevestigde deze patiënttevredenheidsresultaten (Bode et al 2008).

## 4.5 CareLink

In een groot deel van de eerder in dit hoofdstuk aangehaalde publicaties wordt benadrukt dat de interpretatie van de data die door het gebruik van CGM verkregen worden, van essentieel belang is voor het slagen van deze therapie (onder andere Hirsch et al 2008, Ellis et al 2008, DirecNet 2008).

Het door Medtronic ontwikkelde softwarepakket CareLink geeft inzicht in de effecten van de insulinedosering, eetgewoonten, lichaamsbeweging en medicatie op de glucosewaarden en kan hiermee de sleutel tot het verbeteren van de behandeling van diabetes zijn. Door het zien van de oorzaak- en gevolgrelatie hiervan in tabellen en grafieken is de patiënt beter in staat om patronen en problemen te identificeren, en het ondersteunt het zoeken naar de oorzaak van lage en hoge bloedsuikerwaarden. De CareLink-software is dus een hulpmiddel om de behandeling op een effectieve wijze te optimaliseren.

Corriveau et al (2008) rapporteerde over een onderzoek naar de diabetesregulatie en het zorggebruik bij CareLink- vs. niet-CareLink-gebruikers. Het onderzoek werd in de periode tussen 2004 en 2007 uitgevoerd bij 94 kinderen met type 1 diabetes die met een insulinepomp behandeld werden. In de groep van kinderen die CareLink gebruikte, werd een significante afname in het HbA1c-gehalte van 8,0% naar 7,7% ( $p = 0,002$ ) waargenomen (zie Tabel 6). In de groepen die geen CareLink gebruikten, werd geen afname in HbA1c-waarden waargenomen.

Tabel 8 Veranderingen in HbA1c-waarden bij CareLink- en niet-CareLink-gebruikers (Corriveau 2008)

| Group          | Uploads/month<br>[mean (SD)] | n  | Before<br>[mean (SE)] | After<br>[mean (SE)] | Difference<br>[mean (SE)] | p-value |
|----------------|------------------------------|----|-----------------------|----------------------|---------------------------|---------|
| No-access      | N/A                          | 33 | 8.0 (0.2)             | 8.1 (0.2)            | 0.2 (0.1)                 | 0.17    |
| Non-users      | N/A                          | 20 | 8.9 (0.2)†            | 9.0 (0.3)*           | 0.1 (0.2)                 | 0.82    |
| Carelink users | 2.2 (1.8)                    | 41 | 8.0 (0.1)             | 7.7 (0.12)           | -0.4 (0.1)†               | 0.002   |
| p-value        |                              |    | 0.002                 | < 0.001              | 0.01                      |         |

N/A not applicable  
 \* The mean for the non-user group is significantly different from the means for the other groups.  
 † The mean for the user group is significantly different from the means for the other groups.

De onderzoekers schreven de verbeterde diabetesregulatie in de CareLink-groep vooral toe aan de toename in het aantal contacten tussen arts en patiënt, en aan het toegenomen inzicht dat ouders hadden in de ziekte van hun kind. Aanbevolen wordt op regelmatige basis met behulp van CareLink de beschikbare data te bekijken en te analyseren, en indien noodzakelijk de behandeling aan te passen.

## 4.6 Overzicht van lopende klinische studies

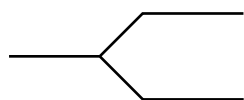
In de volgende paragrafen wordt een overzicht gegeven van lopende studies met CGM. Achtereenvolgens worden de volgende studies besproken: Eurythmics, SWITCH en REAL Trend.

### 4.6.1 Eurythmics

Opzet

- multicenter RCT, negen Europese centra, Principal Investigator: Dr De Vries - AMC, Amsterdam;
- twee studiearmen: Paradigm REAL-Time met CGM vs. MDI (zie Figuur 15)
- 104 volwassen MDI-patiënten met HbA1C > 8,2%;
- zes-maanden-follow-up.

*Figuur 15 Schematische weergave van de studieopzet*



Eindpunten

- primair: HbA1c-reductie na zes maanden;
- secundair: glykemische fluctuaties & ernstige hypoglykemieën, Quality of Life, hypo- en hyperglykemieën-alarminstellingen.

Tijdslijnen

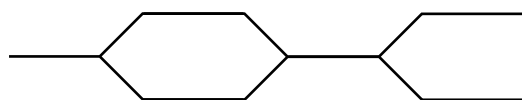
- studie gestart in maart 2007;
- recruitment afgesloten;
- 84 patiënten worden gevolgd.

### 4.6.2 SWITCH

Opzet

- multicenter cross-over RCT, acht Europese centra (vier met volwassenen, vier met kinderen);
- Paradigm REAL-Time met sensor AAN vs. Paradigm REAL-Time met sensor UIT;
- 160 pompgebruikers, volwassenen en kinderen met HbA1c-gehalte tussen 7,5 en 9,5%;
- twee behandelperioden van zes maanden met een 'wash-out'-periode van vier maanden daartussen (zie Figuur 13).

*Figuur 16 Schematische weergave van de studieopzet*



Eindpunten

- primair: HbA1c-reductie na zes maanden;
- secundair: glykemische fluctuaties & ernstige hypoglykemieën, Quality of Life (QOL), hypo- en hyperglykemieën-alarminstellingen.

Tijdslijnen

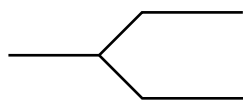
- studie is in januari 2008 gestart;
- 77 patiënten worden gevolgd.

#### 4.6.4 Franse REAL Trend-studie

##### Opzet

- multicenter RCT, zes Franse centra (vier met volwassenen, twee met kinderen);
- twee studiearmen – Paradigm REAL-Time met CGM vs. Paradigm 512/712 (zie Figuur 17);
- 130 MDI-patiënten met HbA1c > 8%;
- zes-maanden-follow-up.

*Figuur 17 Schematische weergave van de studieopzet*



##### Eindpunten

- primair: HbA1c-reductie na zes maanden;
- secundair: glykemische fluctuaties & ernstige hypoglykemieën, Quality of Life (QOL).

##### Tijdslijnen

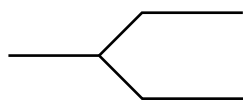
- studie is afgerond en de resultaten worden geanalyseerd / zijn in besloten kring gepresenteerd op de EASD 2008 in Rome.

#### 4.6.4 Onset-studie

##### Opzet

- RCT (kinderen);
- twee studiearmen – RT-CSII vs. CSII (zie Figuur 18);
- 160 nieuw gediagnosticeerde kinderen;
- één jaar-follow-up.

*Figuur 18 Schematische weergave van de studieopzet*



##### Tijdslijnen

- studie gestart in januari 2007.
- inclusie van patiënten is afgerond.

## 5. Kosten van persoonlijke continue glucosemonitoring

Bij het beoordelingscriterium kosteneffectiviteit stelt het CVZ de vraag of de verhouding tussen de kosten en de baten in de meeste brede zin acceptabel is, ofwel 'Wat zijn de kosten van de zorgvoorziening per gewonnen levensjaar, gecorrigeerd voor kwaliteit?'

Als onderdeel van de vergoedingsaanvraag is een kosteneffectiviteitanalyse gedaan waarin de kosten en baten van het gebruik van persoonlijke CGM wordt vergeleken met het gebruik van teststrips voor intensieve glucosemonitoring door patiënten met diabetes type 1 die een insulinepomp gebruiken.

Deze kosteneffectiviteitanalyse is echter nog niet in een peer-reviewed journal gepubliceerd en wordt daarom in dit boekje ook niet besproken, wel worden de meerkosten van persoonlijke CGM in perspectief geplaatst.

De jaarlijkse meerkosten van persoonlijke CGM worden bepaald door de extra kosten van het gebruik van sensoren (60 per jaar) en zender (1 per jaar) en door de besparing op het gebruik van de teststrips (van 5 naar 2 per dag) die voor het doen van vingerprikken worden gebruikt. Jarenlang gebruik van persoonlijke CGM moeten afgezet worden tegen de kosten van een selectie van complicaties die gerelateerd zijn aan type 1 diabetes (zie onderstaande tabel)

| <b>Complicatie</b>           | <b>Kosten eerste jaar (Euro 2007)</b> | <b>Kosten volgende jaren (Euro 2007)</b> |
|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Beroerte                     | 30,830                                | 9,071                                    |
| Niertransplantatie           | 55,463                                | 10,515                                   |
| Blindheid                    |                                       | 11,310                                   |
| Amputatie (lage extremiteit) |                                       | 14,913                                   |

*Bron: Effecten en kosten van de herziene richtlijnen voor diabetes. Gezamenlijke uitgave van CBO, NDF en iMTA (ISBN 90-76906-19-X)*

Twintig jaar gebruik van persoonlijke CGM (extra kosten van ongeveer 25,000 Euro) moeten dan afgezet worden tegen het voorkomen van een beroerte (baten minimaal 30,830 Euro).

## Appendix I Retrospective CGM verbetert HbA1c-gehalte

| Citation            | Study Duration and Design   | Sample Characteristics (N)   | Results  |
|---------------------|---|--|--|
| Bode et al., 1999   | Single group, open label 5-week study<br>CGMS worn 6 days at wk 2 and wk 4<br>FU at end of 5th week<br>Device: Medtronic CGMS®  | 9 Type 1 patients with A1C>8.5%<br>Mean Age= 42.7 yrs<br>SMCG: 3.4x/day<br>Diabetes Tx: 5 MDI, 5 insulin pump therapy<br>Mean A1C: 9.9%  | Treatment changes derived from CGMS led to significant A1C decrease at 5-week FU (9.9% to 8.8%, p = 0.0006).<br>CGMS and SMBG median correlation of 0.92, and MAD = 19.1%  |
| Brynes et al., 2003 | Non-randomized controlled trial<br>2 24-hour CGMS periods: one at baseline and one 7 days following low glycemic index diet   | 14 Type 2 patients<br>Mean Age=54 yrs<br>Mean A1C=8.1%<br>Diabetes TX: 6 insulin+OAD   | Patients were able to reduce the glycemic index of their diet during the CGMS 24 hour monitoring period.<br>CGMS revealed that the diet consisting of low glycemic index foods was associated with:<br>Reduction in fasting glucose and mean glucose<br>Reduction in 24-hour AUC and 8-hour overnight AUC for glucose<br>CGMS provides valuable info on glycemic excursions that would be missed by SMBG.  |
| Chase et al., 2001  | Six 72-hour CGMS periods over 30 days<br>RCT: CGMS vs. Control (SMBG)<br>Insulin dose changes made during 1-month CGMS use period<br>FU: 3 months<br>Device: Medtronic CGMS   | 11 Type 1 children<br>SMBG: 4x/day (all subjects)<br>CGMS (N = 5):<br>Diabetes Tx: 4 insulin pump therapy, 1 MDI<br>Mean Age = 14.8 yrs<br>Mean Baseline A1C= 10.0%<br>Control (N = 6):<br>Diabetes Tx: 2 insulin pump therapy, 4 MDI<br>Mean Age = 12 yrs<br>Mean Baseline A1C = 9.0%   | Significantly more insulin dose changes made in CGMS group vs. Control during 1-month period (11.5 per patient vs. 5.2 per patient, p=0.001)<br>After 1 month, CGM led to significant mean decrease in A1C (0.36%, p <0 .01).<br>No significant A1C reduction in SMBG (mean decrease= 0.2%)<br>After 3-month FU, 4 of 5 CGMS patients continued to have lower A1C values vs. baseline (mean decrease=1.04%). Although the mean decrease was greater @ 3 mo, it was not significant (p=0.07) due to wide variance.<br>No significant differences on quality of life or fear of hypoglycemia surveys between CGMS and control groups at any time.  |
| Chase et al., 2003  | RCT: CGMS vs. Control (SMBG only)<br>3 month intervention phase with CGMS vs. SMBG<br>During intervention, weekly BG data were reviewed by a doctor for both groups and tx changes made based on data.<br>At 3 mo, SMBG group given CGMS<br>FU: 6 and 9 mo<br>Device: GlucoWatch® G2TM Biographer | 40 poorly controlled Type 1 children with A1C > 8%<br>SMBG: 4x/day (all patients)<br>CGMS: 2 daytime and 2 night-time 12-hour periods per week<br>CGMS (N = 20):<br>Diabetes Tx: 6 insulin pump therapy, 14 MDI (12 2x/d, 2 >3x/d)<br>Mean Age = 11.9 yrs<br>Mean A1C=8.9%<br>Control (N = 20):<br>Diabetes Tx: 7 insulin pump therapy, 13 MDI (7 2x/d, 5 >3x/d)<br>Mean Age = 11.9 yrs<br>Mean A1C=8.6% | Insulin dose changes were slightly more frequent in control than CGMS group (p<0.05).<br>After 3 months, median A1C was significantly lower in CGMS group vs. control group (8.4% vs. 9.0%, p<0.05).<br>During 6-month FU (both groups using CGMS as often as they liked), A1C was reduced in control group after 3 mo of CGMS use (from 9.0% to 8.5%) and maintained at this level through the 9-mo FU. The CGMS group maintained their 3-mo A1C reduction at 9-month FU.<br>No significant differences on quality of life or fear of hypoglycemia surveys between CGMS and control groups at any time.<br>During intervention phase, half of calibrations of GlucoWatch G2 Biographer were done incorrectly. The biographer skipped about 30% of possible readings during the intervention period. |

| Citation                | Study Duration and Design   | Sample Characteristics (N)  | Results   |
|-------------------------|---|---|---|
| Chico et al., 2003      | 72-hour CGMS use<br>RCT: CGMS vs. Control (frequent SMBG)<br>CGMS data used to modify tx<br>FU: 2-3 months<br>Device: Medtronic CGMS®   | 105 patients: Type 1 (N=75), Type 2 (N=30)<br>CGMS (N=70) vs. Control (N=35)<br>Diabetes Tx: 90 MDI, 9 OAD, 1 insulin pump therapy<br>Mean A1C:<br>Type 1 CGMS (N=40): 8.3%<br>Type 2 CGMS (N=30): 7.4%<br>Type 1 Control (N=35): 8.0%<br>Mean Age:<br>Type 1=39, Type 2=58 | CGMS group had significant A1C reduction (8.3% to 7.5%, p<0.01).<br>Subjects in CGMS group who were treated with insulin pumps (N=9) had greatest reduction (9.4% to 7.2%, p<0.01).<br>Subjects in CGMS group who were treated with MDI (N=31) also showed significant reduction (8.0% to 7.6%, p<0.05).  |
| Gross et al., 2000      | CGMS use for up to 3 weeks<br>Single group, open label<br>SMBG: 11x/day<br>FU: 5 weeks, 10 weeks<br>Device: Medtronic CGMS  | 62 subjects, 94% diagnosed Type 1 diabetes<br>Mean A1C=9.9%<br>Mean Age: 44 yrs<br>55% using insulin pump therapy   | At 5-week FU, CGMS decreased A1C by 1.1% from baseline. This result was sustained at 10-week FU.  |
| Kaufman et al., 2001    | 72-hour CGMS use<br>Recorded SMBG values in a logbook<br>Tx changes based on CGMS values<br>Single group, open label<br>FU: 3 and 6 months<br>Device: Medtronic CGMS  | 47 Type 1 children with A1C>8% or severe or nocturnal hypoglycemia or hypoglycemia unawareness<br>SMBG: 4x/day<br>Diabetes Tx: 23 insulin pump therapy, 24 MDI (all 3-4x/d)<br>Mean A1C=8.6%<br>Mean Age: 11.8 yrs  | Tx altered according to CGMS readings including insulin dose, change to rapid-acting insulin, and diet. Mean 3.3 recommendations per patient.<br>Significant decrease in A1C from baseline to 3-month FU (8.6% to 8.4%, p=0.03), which was maintained through 6 month FU (8.6% to 8.3%, p=0.04).  |
| Lagarde, et al., 2006   | Single blind, RCT<br>All pts wore CGMS for 72 hrs at 0, 2, and 4 months<br>Intervention: Diabetes therapy adjusted based on CGMS + SMBG (N=18)<br>Control: Diabetes therapy adjusted based on SMBG only (N=9)   | 27 Type 1 children<br>Intervention (N=18):<br>Mean Age: 9.9 yrs<br>A1C=8.4%<br>Diabetes Tx: 12 insulin pump therapy, 5 MDI, 1 conventional insulin<br>Control (N=9):<br>Mean Age: 14.2 yrs<br>A1C=8.8%<br>Diabetes Tx: 7 insulin pump therapy, 2 MDI                        | At study end, A1C was significantly lower in intervention group compared to control (7.8% vs. 8.6%, p=0.02), but the between-groups comparison for change in A1C from baseline was not significant.<br>The intervention group significantly reduced A1C from pre-study levels (0.61 decrease, p=0.03).<br>The control group did not experience a significant decrease in A1C. |
| Ludvigsson et al., 2003 | 6-month randomized cross-over design: open and blinded arms<br>72-hour CGMS use every 2 wks for 3 months; 2 SMBG calibrations per day; 1 7-point SMBG per week<br>Open arm: pt and diabetes team reviewed CGMS results<br>Blinded arm: pt and team had no access to CGMS results<br>Device: Medtronic CGMS® | 27 Type 1 patients with A1C>6.8%<br>Mean Age: 12.5 yrs<br>Diabetes Tx: 14 MDI, 13 insulin pump therapy<br>Mean A1C=8.0%   | In the open arm, A1C significantly decreased (7.70% to 7.31%, p=0.013).<br>A1C did not significantly decrease in the blinded arm (7.75% to 7.65%, NS)   |
| Maia, et al., 2005      | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label.<br>FU: 3 months<br>Device: Medtronic CGMS   | 17 Type 1 children<br>Diabetes tx: 29.4% insulin pump therapy, 70.6% MDI<br>SMBG: 4x/d<br>Mean A1C=8.30%<br>Mean Age: 15.76 yrs   | Significant reduction in A1C after 3 months (8.30% to 7.32%, p=0.03)<br>Useful for improving metabolic control in children with Type 1 diabetes<br>Diabetes tx was changed due to CGMS readings in all patients, including insulin dose, insulin type, diet, and physical activity.   |

| Citation                          | Study Duration and Design  | Sample Characteristics (N)   | Results  |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Pallayova et al., 2005            | 72-hour CGMS<br>SMBG: 4 x/day<br>Single group, open label<br>FU: A1C at 3 months following CGMS therapy changes<br>Device: Medtronic CGMS®   | 47 Type 1 poorly controlled diabetics<br>Mean age: 23.47 yrs<br>Mean A1C =9.56%<br>BMI=21.98   | Correlation between CGMS and SMBG=0.86, MAD=16.4%<br>A1C significantly decreased from 9.56% at baseline to 8.86% within 3 months after changes in treatment based on CGMS results (p=0.021).   |
| Schaepelynck-Belicar et al., 2003 | 2 sessions of 72-hour CGMS use: 1 at study start and 1 after 2-month FU<br>Adjusted Tx after first CGMS session<br>Single group, open label<br>FU: 2months<br>Device: Medtronic CGMS | 12 Type 1 adolescents with A1C>8%<br>SMBG: 4x/day<br>Diabetes Tx: 2 insulin pump therapy, 10 MDI (2x and 3x/day)<br>Mean Age: 16.2<br>A1C > 8%   | Tx adjustment given initial CGMS readings in all 12 pts led to significantly improved glycemic control.<br>A1C significantly decreased from 10.3% to 8.75% at 2-month FU (p<0.05).<br>Significant reduction in mean number of glycemic excursions at 2 month FU (3.5 to 2.08 per 72h, p<0.05)  |
| Schiaffini et al., 2002           | 72-hour CGMS use at beginning and end of 6wk period  | 18 Type 1 children<br>Mean Age: 10.4 yrs   | After 6 weeks, hypoglycemic events decreased from 3.9 to 2.5 per patient (p<0.05).<br>A1C did not significantly change (7.5% vs. 7.6%, NS).  |
| Tanenberg et al., 2004            | 72-hour CGMS use<br>RCT: CGMS vs. SMBG<br>FU: 12 weeks<br>Device: Medtronic CGMS®  | 109 insulin-treated diabetics<br>Baseline SMBG: 4x/d (all pts)<br>SMBG freq during study: 7x/d (all pts)<br>CGMS (N=51):<br>Diabetes Tx: 25 insulin pump therapy, 25 MDI<br>A1C=9.1%<br>Mean age: 44 yrs<br>SMBG (N=58):<br>Mean Age: 44.5 yrs<br>Diabetes Tx: 25 insulin pump therapy, 33 MDI<br>A1C=9.0% | At week 12, CGMS group had a significantly shorter duration of hypoglycemia compared to SMBG (49.4 vs. 81.0 minutes per event, p=0.009).<br>CGMS pts who had therapy adjustments had a significant decrease in A1C at wk 8 (-0.75%) and wk 12 (-0.74%) compared to baseline.<br>Similar improvements in A1C were seen in the SMBG group at week 8 (-0.64%) and week 12 (-0.73%).<br>There were no significant between-groups differences in A1C and 8 or 12 weeks. |
| Yates et al 2006                  | 72-hour CGMS use<br>RCT: CGMS vs. SMBG<br>FU: 3 months<br>Device: Medtronic CGMS   | 36 children with A1c<10% and on insulin treatment for at least 3 months<br>CMGS (n=19):<br>Mean age 14.7 years<br>Baseline A1c = 8.2%<br>47% on pump therapy<br>SMBG (n=17):<br>Mean age 14.1 years<br>Baseline A1c = 7.9%<br>47% on pump therapy  | There was a significant improvement in A1C from baseline values in both groups, but there was no difference in the degree of improvement in A1C at 12 weeks between the CGMS (-0.4% [95% CI -0.7 to -0.1]) and the control group (-0.4% [-0.8 to 0.2]). In the CGMS group, improved A1C was at the cost of increased duration of hypoglycemia.   |
| Yogev et al., 2003                | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>SMBG: 6-8 x/day<br>Tx adjusted based on findings.<br>FU: 2-4 weeks<br>Device: Medtronic CGMS   | 8 women with diabetic pregnancy, 6 with pre-pregnancy Type 1 diabetes, and 2 with gestational diabetes<br>Diabetes Tx: insulin (all pts)<br>Mean age: 27 yrs<br>A1C=5.7%   | Insulin dose adjustments were made in all pts based on CGMS.<br>Mean total time of undetected hyperglycemia fell from 152 min/d to 89 min/d (p<0.03).<br>The number of nights with hypoglycemic events reduced from 15 to 2 (NS).<br>Mean 72-hour BG level (CGMS) reduced from 6.5 to 5.6 mmol/l (p<0.02).<br>A1C did not change.  |

| Citation             | Study Duration and Design  | Sample Characteristics (N)   | Results  |
|----------------------|--|--|--|
| Murphy et al., 2008  | <p>Two secondary care multi-disciplinary obstetric clinics for diabetes in the United Kingdom.</p> <p>Continuous glucose monitoring was used as an educational tool to inform shared decision making and future therapeutic changes at intervals of 4-6 weeks during pregnancy. All other aspects of antenatal care were equal between the groups.</p> | 71 women with type 1 diabetes (n=46) or type 2 diabetes (n=25) allocated to antenatal care plus continuous glucose monitoring (n=38) or to standard antenatal care (n=33).     | <p>Women randomized to continuous glucose monitoring had lower mean HbA1c levels from 32 to 36 weeks' gestation compared with women randomized to standard antenatal care: 5.8% (SD 0.6) v 6.4% (SD 0.7)</p> <p>Compared with infants of mothers in the control arm those of mothers in the intervention arm had decreased mean birth weight standard deviation scores (0.9 v 1.6; effect size 0.7 SD, 95% confidence interval 0.0 to 1.3), decreased median customized birth weight centiles (69% v 93%), and a reduced risk of macrosomia (odds ratio 0.36, 95% confidence interval 0.13 to 0.98).</p> |
| Reach 2008           | The aim of this paper is to provide a critical appraisal of the data generated through the clinical assessment of these systems, specifically focusing on their impact on health outcomes.   | Assessing randomized trials concerning the CGM and real-time CGM   | Only two studies convincingly showed that it can be used to improve HbA1c: the study of Ludvigsson and Hanas with the Holter system and the study of Deiss et al with the Guardian real-time study. A decrease in time spent in hypoglycemia was demonstrated in several studies.  |
| Chetty et al., 2008  | <p>Randomized trials comparing CGMS and SBGM in Type 1 diabetic patients were identified using MEDLINE, EMBASE, PUBMED and Cochrane Central Registry of Controlled Trials from 1996 to March 2007.</p> <p>Data from all trials were pooled using random effects model</p>  | Seven studies with a total of 335 patients fulfilled inclusion criteria. Five studies were confined to the pediatric population (<18). Study duration varied from 12-24 weeks. | Compared with SBGM, CGM was associated with a non-significant reduction in HbA1c (0.22%; 95% CI: -0.439% to 0.004%, p=0.055)   |
| Golocki et al., 2008 | <p>The following electronic databases were searched throughout June 2007: MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library.</p> <p>Additional articles were obtained from reviewed articles. Only RCT's were included.</p>   | Five trials, involving 131 type 1 diabetic patients were included.   | The pooled weighted mean difference was -0.02% (95%CI -0.29 to 0.25)   |

## Appendix II Retrospectieve CGM detecteert glykemische fluctuaties

| Citation            | Study Duration and Design   | Sample Characteristics (N)  | Results   |
|---------------------|---|---|---|
| Boland et al., 2001 | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS  | 56 Type 1 children<br>Mean Age=11.6 yrs<br>Mean A1C=7.7%<br>Diabetes Tx: 42 insulin pump therapy, 14 MDI (12 2x/d, 1 3x/d, 1 4x/d)<br>SMBG: 4x/d  | CGM revealed ~90% of peak postprandial values exceeded target of <180 mg/dL; 50% of readings were > 300 mg/dL. There were 0.9 events per day where BG < 60 mg/dL during the daytime; only 29% of these hypoglycemic events were symptomatic.<br>CGM revealed frequent and prolonged asymptomatic hypoglycemia (glucose <60 mg/dL) in 70% of the children.<br>CGM particularly useful for detecting asymptomatic nocturnal hypoglycemia: 67.8% had at least 1 nocturnal reading < 60 mg/dL, 32.1% had at least 1 reading < 40 mg/dL.<br>25% of children had BG < 60 mg/dL on all 3 nights of CGMS use. Even though 75% of children were using insulin pump therapy, two thirds had nocturnal asymptomatic hypoglycemia.<br>Only 1 child was awakened due to nocturnal hypoglycemic symptoms.<br>Conventional SMBG may miss marked glycemic excursions. |
| Chase et al., 2001  | Six 72-hour CGMS periods over 30 days<br>RCT: CGMS vs. Control (SMBG)<br>FU: 3 months<br>Device: Medtronic CGMS   | 11 Type 1 children<br>SMBG: 4x/d (all patients)<br>CGMS (N=5):<br>Diabetes Tx: 4 insulin pump therapy, 1 MDI<br>Mean Age = 14.8 yrs<br>Mean A1C= 10.0%<br>Control (N=6):<br>Diabetes Tx: 2 insulin pump therapy, 4 MDI<br>Mean Age = 12 yrs<br>Mean A1C = 9.0%  | Significantly higher mean number of hypoglycemic events (<60 mg/dL) per person detected by CGMS vs. SMBG (12.8 vs. 6.7, p=.001)<br><br>Only CGMS detected 17 asymptomatic nocturnal hypoglycemic events that occurred in 85% of subjects during 1 mo.<br><br>3 symptomatic nocturnal hypoglycemic episodes caused persons to awaken in CGMS group and 4 in Control.<br><br>Correlation between CGMS and BG meter $\geq$ 0.78  |
| Chase et al., 2003  | RCT: CGMS vs. Control (SMBG only)<br>3-month intervention phase with CGMS vs. SMBG<br>After 3 months, both groups allowed to use CGMS as much as desired<br>FU: 6 and 9 months<br>Device: GlucoWatch® G2TM Biographer | 40 poorly controlled Type 1 children with A1C > 8%<br>SMBG: 4x/d (all patients)<br>CGMS: 2 daytime and 2 night-time 12-hour periods per week for 3 months<br>CGMS (N = 20):<br>Diabetes Tx: 6 insulin pump therapy, 14 MDI (12 2x/d, 2 >3x/d)<br>Mean Age = 11.9 yrs<br>Mean A1C=8.9%<br>Control (N = 20):<br>Diabetes Tx: 7 insulin pump therapy, 13 MDI (7 2x/d, 5 >3x/d)<br>Mean Age = 11.9 yrs<br>Mean A1C=8.6% | CGMS detected hypoglycemic episodes (BG $\leq$ 70 mg/dL) more frequently than SMBG (p < .0005) during 3-month intervention.<br>Greatest relative increase in detection for CGMS over SMBG occurred at night<br>Significant increase in detection of nocturnal hypoglycemia in CGMS group when not wearing the device (p=0.03)<br>Of 42 SMBG-detected hypoglycemia events (BG $\leq$ 70 mg/dL), CGMS detected these events 78% of the time.  |
| Chen et al., 2003   | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>SMBG 6-8 times/day<br>Device: Medtronic CGMS®   | 57 women with gestational diabetes (47 Israel, 10 US)<br>23 treated by diet alone, 34 by diet plus insulin<br>Mean A1C:<br>Diet alone= 5.1%<br>Diet+insulin (US): 5.2<br>Diet+insulin (Israel): 5.6%  | Correlation between CGMS and BG meter=0.94<br>Correlation between CGMS and plasma BG=0.90<br>Majority of women had higher than recommended BG levels, which were undetected by SMBG.<br>In Israeli group, mean hyperglycemia (BG>140 mg/dL) total time undetected by SMBG but detected by CGMS was 132 min/d (insulin) & 94 min/d (diet).<br>In U.S. group, mean undetected hyperglycemia was 78 min/day.<br>CGMS recorded nocturnal hypoglycemia in 39% of patients.<br>Physicians recommended change in tx regimen for 82% of women based on CGMS.  |

| Citation             | Study Duration and Design  | Sample Characteristics (N)  | Results   |
|----------------------|--|---|---|
| Chico et al., 2003   | 72-hour CGMS use<br>RCT: CGMS vs. Control (frequent SMBG)<br>CGMS data used to modify tx<br>FU: 2-3 months<br>Device: Medtronic CGMS                             | 105 patients: Type 1 (N=75), Type 2 (N=30)<br>RCT:<br>Type 1 CGMS (N=40)<br>Type 2 CGMS (N=30)<br>Type 1 Control (N=35)<br>Diabetes Tx: 90 MDI, 9 OAD, 1 insulin pump therapy<br>Mean A1C:<br>Type 1 CGMS (N=40): 8.3%<br>Type 2 CGMS (N=30): 7.4%<br>Type 1 Control (N=35): 8.0%<br>Mean Age:<br>Type 1=39,<br>Type 2=58 | Correlation between CGMS and BG meter: 0.82, absolute difference=19%.<br>CGMS detected 81 asymptomatic hypoglycemic events in 55.7% of patients (62.5% of Type 1 and 46.6% of Type 2).<br>73.7% of hypoglycemic events occurred at night.<br>Of pts with asymptomatic hypoglycemia, 40% of Type 1 and 44% of Type 2 patients had this event only at night.  |
| Desouza et al., 2003 | 72-hour CGMS use<br>SMBG: 4x/day<br>Single group, open label<br>No adjustment of insulin based on CGMS<br>Device: Medtronic CGMS*                                | 19 Type 2 patients with A1C < 8%, hx of frequent hypoglycemia, and coronary artery disease<br>Diabetes Tx: 19 insulin (5 1x/d, 14 2x/d); 6 also used metformin<br>Mean A1C = 7.1%<br>Mean Age = 58  | CGMS detected 26 symptomatic and 28 asymptomatic hypoglycemic episodes (BG < 70 mg/dL).<br>CGMS detected 59 asymptomatic hyperglycemic episodes (BG > 200 mg/dL).<br>CGMS detected 50 episodes of rapid falls in glucose (>100 mg/dL decrease over 60 min).<br>Mean time spent in hypoglycemia was 3.01 h, hyperglycemia was 6.44 h, and normoglycemia was 61.72 h.<br>CGMS revealed that most hypoglycemic events are asymptomatic, and that hypoglycemia is more strongly associated with cardiac ischemia than hyperglycemia or normoglycemia. |
| Gertzman et al. 2004 | 72-hour CGMS use<br>200 most recent preprandial and postprandial self-monitoring of plasma glucose (SMPG) readings<br>Single group, open label                   | 60 Type 1 patients<br>Mean A1C = 7.50   | Three CGMS parameters (preprandial BG, postprandial BG, and % BG > 160 mg/dL) were significantly associated with A1C (P < .001).<br>Multivariate analysis yielded postprandial glycemia as the only CGMS variable that was independently predictive of A1C (p = .002).<br>The variability in peak postprandial glycemia suggests that obtaining this info from SMPG is nearly impossible.   |
| Hay et al., 2003     | 2 consecutive 72-hour sessions of CGMS at baseline, and another 72-hour CGMS at 1 mo (mean total = 188 h)<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS  | 25 Type 2 elderly pts with A1C < 7.5% and taking OAD.<br>Diabetes Tx: 25 OAD<br>SMBG: 4x/day<br>Mean A1C = 6.2%<br>Mean Age = 73.9  | 54% of hypoglycemic and 51% of borderline hypoglycemic events occurred during the night.<br>No episode of hypoglycemia or borderline hypoglycemia occurring at night was recognized by patients.<br>2-h postprandial hyperglycemia (BG > 144 mg/dL) occurred after 57% of meals.<br>Well-controlled Type 2 pts will have wide daily glycemic excursions. Many neither clinically obvious nor detected by SMBG.  |
| Jamali et al., 2005  | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS*  | 9 nursing home residents; no known diabetes or metabolic disorders<br>SMBG: 4x/day<br>Mean Age = 85.2 yrs   | 22.5% of glucose values during 72-hour period were >8 mmol/L.<br>Values <3.5 mmol/L were rare.<br>A marked (>5 mmol/L) and short-term (2.4h) increase in interstitial glucose was seen after meals.<br>Postprandial hyperglycemia was common in elderly individuals living in nursing homes.  |
| Kaufman et al., 2001 | 72-hour CGMS<br>Recorded SMBG values in a logbook<br>Tx changes based on CGMS values<br>Single group, open label<br>FU: 3 and 6 months<br>Device: Medtronic CGMS | 47 Type 1 children with A1C > 8% or severe or nocturnal hypoglycemia or hypoglycemia unawareness<br>SMBG: 4x/day<br>Diabetes Tx: 23 insulin pump therapy, 24 MDI (all 3-4x/d)<br>Mean A1C = 8.6%.<br>Mean Age: 11.8 yrs   | CGMS detected more glycemic excursions than were recorded via SMBG (191 vs. 42).<br>CGMS detected a mean 1.17 asymptomatic nocturnal hypoglycemic events per pt, with 83% of pts having at least one episode.<br>CGMS recorded morning hyperglycemia (dawn phenomenon) in 10 pts.   |

| Citation             | Study Duration and Design  | Sample Characteristics (N)   | Results  |
|----------------------|--|--|--|
| Kerssen et al., 2003 | 72-hour CGMS diagnosis<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS         | 13 women with Type 1 diabetes in their 1st trimester of pregnancy<br>Mean gestational age=11 weeks<br>Mean A1C=7.2%<br>Mean Age=32 yrs   | Up to 41.3% of CGMS readings < 70 mg/dL, and up to 52.8% > 140 mg/dL.<br>A1C was not related to median BG levels, % readings BG < 3.9 mmol/l, or % readings BG > 7.8 (all correlations nonsignificant).<br>There was no straightforward relation between A1C and hyper- and hypoglycemic events.<br>A1C was not an accurate tool for monitoring BG in Type 1 women in first trimester.   |
| Kessler et al., 2002 | 72-hour CGMS use<br>Device: Medtronic CGMS®  | 26 Type 1 patients treated with either an implantable insulin pump (IPII) or simultaneous kidney-pancreas transplantation (SPK) or pancreatic islet transplantation after kidney grafting (IAK)<br>IPII (N=10):<br>Mean Age=48.5<br>Mean A1C=7.1%<br>SPK (N=9):<br>Mean Age=40.5<br>Mean A1C=5.2%<br><br>IAK (N=7, 4 insulin-independent):<br>Mean Age=42.6<br>Mean A1C=5.5% | CGMS revealed IPII pts had 4.12 hypoglycemic events, insulin-dependent IAK pts had 0.66 events, and insulin-independent IAK and SPK pts had no events.<br>Daytime hypoglycemic events lasted 130 min for IPII pts, whereas events lasted 30 min for insulin-dependent IAK.<br>CGMS reveals differences between treatment methods.  |
| Kubiak et al., 2004  | 72-hour CGMS use<br>Two groups, open label<br>Device: Medtronic CGMS                 | 20 Type 1 patients either hypoglycemia aware or unaware via self-report<br>SMBG: 8x/d (all patients)<br>Aware (N=10):<br>Diabetes Tx: 9 insulin pump therapy, 1 MDI<br>Mean Age=34.3<br>Mean A1C=7.6<br>Unaware (N=10):<br>Diabetes Tx: 8 insulin pump therapy, 2 MDI<br>Mean Age=34.3<br>Mean A1C=7.6   | Overall correlation between CGMS and SMBG was .89; MAD=20.6%<br>CGMS BG was significantly lower in unaware pts (7.5 vs. 6.0 mmol/l, p<0.05).<br>CGMS recorded more hypoglycemic events in unaware vs. aware pts (4.6 vs. 2.1 per 24h, p<0.05).<br>Aware and unaware pts did not differ in the number of nocturnal hypoglycemic events per 24h (0.7 vs. 1.6, NS).<br>The unaware pts had significantly more undetected hypoglycemic events than aware pts (4.1 vs. 1.3 per 24h, p < 0.01).  |
| Lee et al., 2004     | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS®              | 24 adults w/ Type 1 diabetes (n=8), Type 2 diabetes (n=16)<br>Diabetes Tx: insulin pump therapy (all pts)<br>Mean age: 42 yrs  | Correlation between CGMS & SMBG was 0.80, MAD=15%<br>In 100% of individuals who performed CGMS, there were either hypoglycemic or hyperglycemic excursion(s) that were undetected by SMBG.<br><br>Hyper- or hypoglycemia during the night occurred in 96% of pts; 96% of pts had hyperglycemia not detected by SMBG and 63% of pts had hypoglycemia not detected by SMBG.<br><br>100% of pts had changes in management based on the CGMS tracings.<br><br>92% had some form of medication change, which included insulin adjustments, 46% had a dietary prescription change, 17% had a lifestyle recommendation and/or 25% had a referral. |
| Maia et al., 2005    | 72-hours CGMS use<br>Single group, open label<br>FU: 3 mos<br>Device: Medtronic CGMS | 17 Type 1 children with A1C>7%<br>Diabetes tx: 29.4% insulin pump therapy, 70.6% MDI<br>SMBG: 4x/day<br>Mean A1C=8.30%<br>Mean Age: 15.76 yrs  | Overall correlation between CGMS and SMBG =0.93; MAD= 13.6%<br>CGMS detected postprandial hyperglycemia (BG > 180 mg/dL) in 66.7% of pts.<br><br>CGMS detected unrecognized hypoglycemia (BG < 70 mg/dL) in 56.5% of pts.<br><br>Correlation of CGMS and SMBG during hypoglycemia was NS, but CGMS & SMBG were significantly correlated during hyperglycemia (p<0.001) and normoglycemia (p=0.004).  |

| Citation                          | Study Duration and Design   | Sample Characteristics (N)  | Results   |
|-----------------------------------|---|---|---|
| Maia et al., 2006                 | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS  | 46 Type 1 subjects with A1C>7%<br>SMBG: 8x/day<br>Diabetes Tx: 25% insulin pump therapy, 75% MDI<br>Mean A1C: > 7.0% (7.0-10.5%)<br>Mean Age: 25.9 yrs  | MAD between CGMS and SMBG was 13.6%.<br>95% of paired readings were in clinically acceptable zones of Clarke error grid.<br>CGMS detected more glycemic excursions than SMBG (13.4 vs. 10.0, p<0.001).<br>CGMS detected postprandial hyperglycemia in 76.9% of pts.<br>CGMS detected asymptomatic hypoglycemia in 58.2% of pts.   |
| Plodkowski et al., 2004           | Pilot study to evaluate the feasibility of using CGMS during non-emergent surgical procedures in geriatric patients   | 6 elderly pts (60-80 yrs) with Type 2 diabetes<br>A1C=8.3%  | During the anesthesia period, the BG levels decreased by a mean of -12 mg/dL.<br>During the peri-operative period the BG levels increased by a mean of 6.8 mg/dL.<br>CGMS is a feasible tool to characterize glucose trends during surgery  |
| Praet et al., 2006                | 24-hr CGMS<br>Matched control design<br>Device: Glucoday® System  | 11 patients with Type 2 diabetes and 11 matched controls<br>Type 2 Diabetes (N=11):<br>Diabetes Tx: 11 OAD<br>Mean Age=58<br>Mean A1C=7.4%<br>Controls (N=11)<br>Mean Age=59<br>Mean A1C=5.5% | CGMS correlated with mean 24h BG in controls (0.84, p<0.01) and patients (0.61, p<0.05).<br>A1C did not correlate with % hyperglycemia in controls (-.18, NS.) but did correlate in patients (0.70, p<0.05).<br>CGMS detected more hyperglycemic episodes in patients than controls (13.3 vs. 0.4, p<0.001).<br>CGMS detected higher nocturnal BG in patients than controls (9.3 vs. 7.0 mmol/l, p<0.001).<br>Hyperglycemia was experienced in Type 2 patients as much as 55% of the time in 24h but was absent in healthy controls.<br>Standard measures of glycemic control underestimate the amount of hyperglycemia in the daily lives of Type 2 diabetes patients. |
| Sachedina and Pickup, 2003        | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS®   | 18 Type 1 patients with poorly controlled diabetes<br>SMBG: 8x/day<br>Mean Age= 41 yrs  | CGMS and BGSMS correlation = 0.85 (p<0.001).<br>96.6% of paired readings fell within clinically acceptable zones of Clarke error grid.<br>SMBG underestimated duration of hypoglycemia vs. CGMS (20 min vs. 85 min, p=0.001).<br>A greater duration of hypoglycemia (p=0.001), nocturnal hypoglycemia (p=0.008), and postprandial hyperglycemia (p=0.01) was detected with CGMS vs. SMBG.<br>Mean BG, total duration of hyperglycemia, BG oscillations and daily variability were similar for CGMS vs. SMBG.  |
| Salardi et al., 2002              | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>FU: 3 and 6 months<br>Device: Medtronic CGMS®   | 28 Type 1 children with A1C≥8% or frequent hypoglycemia<br>Diabetes Tx: 28 MDI ( 26 3x/d, 2 4x/d)<br>Age Range: 5.7–24.8<br>Mean A1C=8.7%   | CGMS detected prolonged hyperglycemia in >80% of subjects.<br>Asymptomatic nocturnal hypoglycemia (≤40 mg/dL) was detected in 50% of patients   |
| Schaepelynck-Belicar et al., 2003 | 2 sessions of 72-hour CGMS use: 1 at study start and 1 after 2-month FU<br>Adjusted Tx after first CGMS session<br>Single group, open label<br>FU: 2 months<br>Device: Medtronic CGMS | 12 Type 1 adolescents with A1C>8%<br>SMBG: 4x/day<br>Diabetes Tx: 2 insulin pump therapy, 10 MDI (2x and 3x/day)<br>Mean Age: 16.2 yrs<br>A1C > 8%  | CGMS during observation revealed 43 glycemic excursions occurring in all 12 pts, none detected by SMBG: 24 episodes of postprandial hyperglycemia, 7 episodes prolonged nocturnal hyperglycemia, 6 episodes dawn phenomenon, 4 episodes nocturnal hypoglycemia.   |
| Schiaffini et al., 2002           | 72-hour CGMS use at beginning and end of 6-week period<br>Device: Medtronic CGMS  | 27 Type 1 children<br>Diabetes Tx: All MDI (4-5 x/d)<br>Mean Age: 10.4 yrs<br>Mean A1C=7.6%   | CGMS detected a significantly higher median number of asymptomatic hypoglycemic events per patient compared to SMBG (3.6 vs. 0.7, p<0.0001).<br>The majority of these hypoglycemic events were asymptomatic and occurred at night.  |

| Citation           | Study Duration and Design   | Sample Characteristics (N)   | Results   |
|--------------------|---|--|---|
| Streja, 2005       | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>Device: Medtronic CGMS  | 60 Type 1 patients<br>(25 hypoglycemic unaware, 35 aware)<br>with A1C<9%<br>Diabetes Tx: insulin pump therapy or MDI<br>SMBG: 4+x/d<br>Age=18-84<br>A1C =7.50%           | CGMS was the best predictor of hypoglycemic unawareness; SMPG and A1C did not predict hypoglycemic unawareness. All 3 CGMS parameters (% time hypoglycemia, % time nocturnal hypoglycemia, max duration of hypoglycemia) all were significant predictors of hypoglycemia unawareness. CGMS can be used to objectively identify patients who are hypoglycemic unaware. |
| Yogev et al., 2003 | 72-hour CGMS use<br>Single group, open label<br>SMBG: 6-8 x/d<br>Tx adjusted based on findings.<br>FU: 2-4 weeks<br>Device: Medtronic CGMS® | 8 women with diabetic pregnancy, 6 with pre-pregnancy Type 1 diabetes, and 2 with gestational diabetes<br>Diabetes Tx: insulin (all pts)<br>Mean age: 27 yrs<br>A1C=5.7% | Correlation between CGMS & SMBG was 0.94<br><br>Mean total hyperglycemic duration undetected by SMBG was 153 min/day  |

## Appendix III Voordelen van persoonlijke continue glucosemonitoring

| Citation            | Study Duration and Design   | Sample Characteristics (N)   | Results  |
|---------------------|---|--|--|
| Bode et al., 2004   | RCT: hypo/hyperglycemia Alert vs. Control<br>Alert: Pts wore 2 glucose sensors with alerts turned off followed by 2 glucose sensors with alert turned on.<br>Contro: All 4 glucose sensors turned off<br>SMBG: 4x/day (all pts)<br>Device: Guardian® RT | 71 Type 1 adults<br>Alert (N=35):<br>Mean age: 42.2 yrs<br>Diabetes Tx: 1 conven insulin, 5 MDI, 29 insulin pump therapy<br>Mean A1C: 7.5%<br>Control (N=36):<br>Mean Age= 45.8 yrs<br>Diabetes Tx: 1 conven insulin, 10 MDI, 25 insulin pump therapy<br>A1C= 7.6% | MAD = 17.3% (median)<br>Hypoglycemia alert distinguished glucose values ≤ 70 mg/dL with 67% sensitivity and 90% specificity and the hyperglycemia alert detected sensor values ≥ 250 mg/dL with 63% sensitivity and 97% specificity.<br>The Alert group demonstrated a decrease in median duration of hypoglycemic excursions (-27.8 min per excursion) that was significantly greater than the decrease in the median duration of hypoglycemic excursions in the Control group (-4.5 minutes; p=0.03) |
| Deiss et al., 2006  | 3-month RCT<br>Randomized 1:1:1 to:<br>Guardian® RT System continuous<br>Guardian RT System 3 days<br>biweekly (once every 2 weeks)<br>Control (SMBG)   | 162 adults and children with Type 1 diabetes<br>Diabetes Tx: 78 insulin pump, 84 MDI<br>Baseline A1C:<br>9.5% (continuous)<br>9.6% (biweekly)<br>9.7% (control)<br>SMBG: 4.6-5.1 times/day   | Reduction in A1C from BL to 1 month:<br>0.6% (continuous) vs. 0.2% (control), p=0.008<br>0.4% (biweekly) vs. 0.2% (control), NS<br>Reduction in A1C from BL to 3 months:<br>1.0% (continuous) vs. 0.4% (control), p=0.003<br>0.7% (biweekly) vs. 0.2% (control), NS  |
| Worm, 2006          | Real-time CGM use from gestational week 17 to end of pregnancy<br>Case Study<br>Device: Guardian® RT System   | 32-yr-old woman with Type 2 diabetes<br>Insulin pump<br>Frequent SMBG<br>A1C=7.5%<br>18 episodes severe hypoglycemia in yr before pregnancy;<br>7 episodes during 7-16 weeks gestation   | A1C declined from 6.7% to 6.2% while using CGMS.<br>Severe hypoglycemia reduced from 1.5 episodes per month to 0.3 episodes per month.   |
| Bailey et al., 2006 | 12-week real-time CGM<br>A1C measured @ day 1, week 6 and week 12<br>DexComTM STS® CGMS   | 60 patients (37 Type 1, 23 Type 2)<br>A1C=7.7%   | Over 12 weeks, A1C was reduced from 7.72% to 7.22 (mean change 0.49%, p<0.0001).<br>Subjects with poorer baseline control (A1C>8%) reduced A1C by 1.03% (p=0.004).   |
| Garg et al., 2006   | RCT<br>21-day real-time CGM:<br>7-days blinded real-time CGM (control period) followed by 14 days unblinded real-time CGM<br>Device: DexComTM<br>7-day transcutaneous sensor  | 86 insulin-requiring patients:<br>69 Type 1 and 17 Type 2<br>Age=42±13<br>Diabetes tx: 43 insulin pump therapy, 43 MDI<br>A1C=7.7%   | 97.2% of sensor readings fell in Clarke Error Grid zones A and B.<br>Correlation between sensor and SMBG was 0.89; mean ARD=11.4%; median ARD=15.7%<br>Compared to the control period, unblinded CGMS increased time spent in glycemic target range by 1.4 h/d (22.6%), p<0.0001. Time spent hypoglycemic (<55 mg/dl) was reduced by an average of 0.3 h/d (33%), p=0.0039, and time spent hyperglycemic (>240 mg/dl) was reduced by an average of 1.5 h/d (28%), p<0.0001.                            |
| Garg et al., 2006   | RCT<br>3 72-hour real-time CGM periods<br>Intervention: CGM with real-time readings provided<br>Control: CGM w/o real-time readings<br>Device: DexCom STS CGMS  | 91 insulin-requiring patients:<br>75 Type 1 and 16 Type 2<br>Age=44±13<br>Intervention (N=47):<br>Diabetes tx: 27 CSII, 20 MDI<br>A1C=7.6%<br>Control (N=44):<br>Diabetes tx: 24 CSII, 20 MDI<br>A1C=8.0%  | 95.4% of sensor readings fell in Clarke Error Grid zones A and B.<br>Correlation between sensor and SMBG was 0.88; mean ARD=21.2%; median ARD=15.9%<br>Intervention subjects spent 21% less time as hypoglycemic, 23% less time as hyperglycemic, and 26% more time in the target glucose range as compared to controls.<br>Nocturnal hypoglycemia was reduced by 38% in intervention group compared to control.   |

| Citation              | Study Duration and Design   | Sample Characteristics (N)  | Results  |
|-----------------------|---|---|--|
| Halvorson et al, 2007 | 21-day real-time CGM<br>Single group, open label<br>Device: Guardian® RT System   | 10 children ages 10-18 years with Type 1 diabetes<br>Mean age: 14.5 yrs<br>Diabetes Tx: insulin pump therapy<br>SMBG: 4x/day  | 202 days of device exposure<br>Mean (median) absolute difference between the paired observations was 17% (12%).<br>Correlation between SMBG and Guardian = 0.89<br>96% of pairs fell within Clarke Error Grid zones A and B<br>A mean of 3.2 changes per patient in the treatment regimen were made based on sensor-identified trends.<br>After 4 weeks of sensor-augmented insulin pump use:<br>Mean A1C decreased from 8.1% to 7.8% over 4 weeks.<br>Mean blood glucose decreased from 167 to 155 mg/dL.<br>The mean number of 5-minute blocks of hypoglycemia was reduced from 9.4 to 5.3 per patient.  |
| Hirsch et al., 2008   | Description: Intensive treat-to-target study with insulin pump and SMBG only v. insulin pump with Personal CGM (real-time data)<br><br>Design: Randomized control trial (6 months + 6 months). Not designed for reimbursement; study was designed to supplement FDA data. | 140 (adult and pediatric)   | Significant A1C reduction, but not statistically different from Control Group.<br><br>Clinically meaningful learnings:<br>(1) more patients stayed within glucose target range,<br>(2) appropriate CGM use equates to better results, improved accuracy  |
| JDRF 2008             | 12 month randomized, parallel group, efficacy and safety study, with cohort analysis at 6 months.   | 322 type 1 diabetes patients (ages 8 – 72) with a baseline HbA1c of 7.0% -10.0%.<br><br>Three age groups were analyzed separately: 8 to 14 years of age, 15 to 24 years of age, and 25 years of age and older.<br><br>Two study groups were compared: One group used a Personal CGM device as a supplement to SMBG, and the other group used SMBG alone to manage their diabetes.<br><br>Patients in each study group were on either insulin pump therapy or multiple daily injections (MDI) to meet insulin needs. | All age groups experienced a similar HbA1c reduction with near daily use of Personal CGM.<br>• Adults (25+ years old): Personal CGM users experienced a statistically significant HbA1c absolute reduction of 0.53%, met all secondary endpoints, and spent more time in target glucose range.<br>• Children (8-14 years old): while there was no statistically significant change in HbA1c, a greater percentage of Personal CGM users achieved a 0.5% or greater absolute reduction in HbA1c, a 10% or greater relative reduction in HbA1c, and an HbA1c level of < 7.0% (secondary endpoints).<br>• Adolescents (15-24 years old): no statistically significant change in HbA1c – although this age cohort had the lowest Personal CGM utilization (adherence).<br>• When Personal CGM was used at least six times a week, all age groups achieved at least 0.5% absolute reduction in HbA1c, with Adults achieving a 0.7% reduction.<br>HbA1c improvements occurred without an increase in hypoglycemia. |

## Literatuur

Bailey TS, Zisser HC, Garg SK. Reduction in hemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther*. 2007 Jun;9(3):203-10.

Battelino T, Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr Diabetes Rev*. 2008 Aug;4(3):218-22.

Bode B, Gross K, Rikalo N, et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2004;6(2):105-13.

Bode B, Silver M, Weiss R, Martin K. Evaluation of a continuous glucose monitoring system for home-use conditions. *Manag Care*. 2008 Aug;17(8):40-5.

Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J. Alarms Based on Real-Time Sensor Glucose Values Alert Patients to Hypo- and Hyperglycemia: The Guardian Continuous Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2004;6:105-113.

Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. 1999. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 46:183-190.

Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(11):1858-62.

Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin*. 2004 Aug;20 Suppl 1:S1-3.

Brynes AE, Lee JL, Brighton RE, Leeds AR, Dornhorst A, Frost GS. A low glycemic diet significantly improves the 24-h blood glucose profile in people with type 2 diabetes, as assessed using the continuous glucose MiniMed monitor. *Diabetes Care* 2003;26(2):548-9.

Chase HP, Kim LM, Owen SL, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001;107(2):222-6.

Chase HP, Roberts MD, Wightman C, et al. Use of the GlucoWatch biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):790-4.

Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14(4):256-60.

Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Jul;81(1):79-87. Epub 2008 Apr 15.

Cheyne E., Kerr D. Making 'sense' of diabetes: using a continuous glucose sensor in clinical practice. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2002;18(Supp 1):S43-S48.

Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D. 2002. Performance of a Continuous Glucose Monitoring System During Controlled Hypoglycaemia in Healthy Volunteers. *Diabetes Technology & Therapeutics* 4: 607-613

Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. 2003. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with Type 1 and Type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 26: 1153 – 1163.

Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2238-43.

Corriveau EA, Durso PJ, Kaufman ED, Skipper BJ, Laskaratos LA, Heintzman KB. Effect of Carelink, an internet-based insulin pump monitoring system, on glycemic control in rural and urban children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*.

2008 Aug;9(4 Pt 2):360-6.

Danne T, Lange K, Kordonouri O. Real-Time Glucose Sensors in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes. *Horm Res.* 2008 Sep 5;70(4):193-202. [Epub ahead of print]

DCCT Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1996;Vol 276 (17) 1409-1415

De Vries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. On behalf of the Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes for patients with longstanding poor glycemic control. *Diabetes Care* 25: 2074-2080, 2002

Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29(12):2730-2.

Deiss D, Hartmann R, Schmidt J, Kordonouri O. Results of a randomised controlled cross-over trial on the effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) on glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(2):63-7.

Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26(5):1485-9.

Diabetes Research In Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, Fiallo-Scharer R, Kollman C, Mauras N, Tsalkian E, Tamborlane W, Wysocki T, Ruedy K, Beck R. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes*. 2008 Apr;9(2):142-7. Epub 2008 Jan 24.

Diabetes Research in Children Network (DIRECNET) Study Group. The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(5):781-9.

Djakoure-Platonoff C, Radermecker R, Reach G, Slama G, Selam JL: Accuracy of the continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2002;25:1185–1191

Ellis SL, Naik RG, Gemperline K, Garg SK. Use of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2008 Aug;4(3):207-17. PMID: 18690902

Garg S, Jovanovic L. Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values. *Diabetes Care* 2006;29(12):2644-9.

Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29(1):44-50.

Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):734-8.

Gertzman J, White B, Streja D. Postprandial CGMS values are strong predictors of HbA1c. *Diabetes* 2004;53(Suppl 2):436.

Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008 Feb;51(2):233-40. Epub 2007 Dec 1.

Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro JJ. 2000. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2:49-56.

Gross TM, Mastrototaro JJ. 2000. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2 (Suppl. 1):S19-26.

- Gross TM, Ter Veer A. 2000. Continuous glucose monitoring in previously unstudied population subgroups. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2 (Suppl. 1):S27-34.
- Guerci B, Floriot M, Böhme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S, Drouin P. 2003 Clinical Performance of GRT in Type 1 Diabetic Patients Treated by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs. *Diabetes Care* 26:582-589.
- Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr.* 2007 Jan;150(1):103-105.e1.
- Hart HE, Redekop WK, Berg M, Bilo HJ, Meyboom-de Jong B. Factors that predicted change in health-related quality of life were identified in a cohort of diabetes mellitus type 1 patients. *J Clin Epidemiol.* 2005 Nov;58(11):1158-64. Epub 2005 Sep 12.
- Hay LC, Wilmschurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2003;5(1):19-26.
- Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008 Oct;10(5):377-83.
- Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, Peters A, Wolpert H. Clinical Application of Emerging Sensor Technologies in Diabetes Management: Consensus Guidelines for Continuous Glucose Monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther.* 2008 Aug;10(4):232-46.
- iMTA. Effecten en kosten van de herziene richtlijnen voor diabetes. Rotterdam iMTA
- Jamali R, Bachrach-Lindstrom M, Mohseni S. Continuous glucose monitoring system signals the occurrence of marked postprandial hyperglycemia in the elderly. *Diabetes Technol Ther* 2005;7(3):509-15.
- JDRF CGM Study Group. JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Vol. 10, Nr. 4:310-21, 2008
- Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. 2001. A pilot study of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 24(12): 2030-2034.
- Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24(12):2030-4.
- Kerssen A, Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and 'safe' hemoglobin A1c values in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13(5):309-13.
- Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, et al. Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2002;25(12):2256-62.
- Klonoff DC. A review of continuous glucose monitoring technology. *Diabetes Technol Ther.* 2005 Oct;7(5):770-5.
- Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care.* 2008 Jun;31(6):1160-4. Epub 2008 Mar 13.
- Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2004;21(5):487-90.
- Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2006;7(3):159-64.

Lee SW, Freitas M, Petrofsky J, et al. Glucose excursions detected by the continuous glucose monitoring system and missed by routine self-monitoring blood glucose measurements in patients with Type 1 and Type 2 diabetes requiring insulin. Presented at: American Diabetes Association 64th Annual Scientific Sessions; June 4-8, 2004; Orlando, FL. Abstract No. 444-P.

Ludvigsson J, Hanas R. 2003. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 111(5): 933-938.

Maia FF, Araujo LR. [Accuracy, effect on insulin therapy and glycemic control and complications of the continuous glucose monitoring system in type 1 diabetic patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(4):563-8.

Maia FF, Araujo LR. Efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect postprandial hyperglycemia and unrecognized hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006.

Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G; STAR 1 Clinical Trial Investigators. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2008 Oct;10(5):385-90.

McGowan K, Thomas W, Moran A. 2002. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by GRT in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:1499-1503.

Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I. 2002. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care* 25(7):1185-1191.

Pallayova M, Donicova V, Donic V. Clinical utility of the continuous glucose monitoring in intensified insulin treated patient *Physiol Res* 2006;55:36P-7P.

Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, Jaksic T, Agus MS. Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1176-84.

Plodkowski RA, Chau DL, Quitadamo C, et al. Continuous glucose monitoring used as a tool to characterize glucose trends in geriatric patients with diabetes during surgery. Presented at: American Diabetes Association 64th Annual Scientific Sessions; June 4-8, 2004; Orlando, FL. Abstract No. 1939-PO.

Preat SFE, Manders RJF, Meex RCR, et al. Glycaemic instability is an underestimated problem in type II diabetes. *Clin Sci* 2006;111:119-26.

Reach G. Continuous glucose monitoring and diabetes health outcomes: a critical appraisal. *Diabetes Technol Ther*. 2008 Apr;10(2):69-80. Review.

Sachedina N, Pickup JC. 2003. Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. *Diabetic Medicine* 20, 1012-1015

Sachedina N, Pickup JC. Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 2003;20(12):1012-5.

Salardi S, Zucchini S, Santoni R, Ragni L, Gualandi S, Cicognani A, Cacciari E. 2002. The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA1c in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 25(10):1840-1844.

Schaepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab* 2003;29(6):608-12.

Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, Crinò A. 2002. The Continuous Glucose Monitoring System (GRT) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 18:324-329.

- Steil GM, Rebrin K, Mastrototaro J, Bernaba B, Saad MF. 2003. Determination of plasma glucose during rapid glucose excursions with a subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technology & Therapeutics* 5(1):27-31.
- Streja D. Can continuous glucose monitoring provide objective documentation of hypoglycemia unawareness? *Endocr Pract* 2005;11(2):83-90.
- Tanenberg RJ, Pfeifer, MA. 2000. Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2 (Suppl. 1):S73-80.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Sep 8. [Epub ahead of print]
- van Meeteren-Schram MT, Baan CA. Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel. RIVM Rapport 260801003/2007
- Wentholt IM, Hart AA, Hoekstra JB, Devries JH. Evaluating clinical accuracy of continuous glucose monitoring devices: other methods. *Curr Diabetes Rev*. 2008 Aug;4(3):200-6.
- Worm D, Nielsen LR, Mathiesen ER, Nørgaard K. Continuous glucose monitoring system with an alarm: a tool to reduce hypoglycemic episodes in pregnancy with diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2759-60.
- Wouwe JP van, Verkerk PH, Mattiazzo GF, Mokadem N el, HiraSing RA. Variation by ethnicity in incidence of diabetes type 1 and clinical condition at onset in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 559-560
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2563-9.
- Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, Ambler G. Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1512-7.
- Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Kaplan B, Phillip M, Hod M. 2003. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies-a pilot study. *Diabetic Med*. 20:558-562.





[www.medtronic-diabetes.nl](http://www.medtronic-diabetes.nl)

**Nederland**

Medtronic Trading NL B.V.  
Earl Bakkenstraat 10  
NL-6422 PJ Heerlen

