

Onderwerp:	Continue glucose monitoring
Samenvatting:	Het CVZ concludeert dat er patiëntengroepen bestaan waarbij langdurige therapeutische toepassing van (real-time) CGM zinvol is. Voor deze patiëntengroepen voldoet deze interventie aan de stand van de wetenschap en praktijk wanneer de indicatiestelling en de toepassing van CGM op geprotocolleerde wijze plaatsvindt. Het betreft: <ul style="list-style-type: none">• kinderen met diabetes type 1;• volwassenen met slecht ingesteld diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of > 64 mmol/mol)); zwangeren vrouwen met bestaande diabetes (type 1 en 2).
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zw
Datum:	1 november 2010
Uitgebracht aan:	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Zorgvorm:	Medisch-specialistische zorg

Onderstaand de volledige tekst.

Standpunt**Continue glucose monitoring**

Op 1 november 2010 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud:

pag.

	Samenvatting	
1	1. Inleiding	
1	1.a. Aanleiding	
1	1.b. Achtergrond van CGM	
3	1.c. Leeswijzer	
4	2. Wet- en regelgeving	
4	2.a. Inleiding	
4	2.b. Zorgverzekeringwet (Zvw)	
4	2.c. Besluit zorgverzekering (Bzv)	
5	2.d. Regeling zorgverzekering (Rzv)	
6	3. Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk	
6	3.a. Methode	
6	3.a.1. Inleiding	
6	3.a.2. Vraagstelling en relevante uitkomstmaten	
7	3.a.3. Zoekstrategie	
9	4. Resultaten	
9	4.a. Resultaten systematische reviews DCC	
10	4.b. Resultaten aanvullende search CVZ	
10	4.b.1. Onderzoeken	
11	4.b.2. Richtlijnen	
12	4.b.3. Standpunten	
14	5. Bespreking en beoordeling stand van de wetenschap en praktijk	
14	5.a. Bespreking stand van de wetenschap en praktijk	
16	5.b. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk	
18	6. Financiële gevolgen en uitvoeringsconsequenties	
18	6.a. Financiële gevolgen	
18	6.a.1. Aantal gebruikers	
18	6.a.2. Kosten per gebruiker en totale kosten op jaarbasis	
19	6.b. Bekostiging	
19	6.c. Polisvoorwaarden	
19	6.d. Risicoverevening	
20	7. Vaststelling standpunt	

Bijlage(n)

1. Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk continue glucosemonitoring bij diabetes mellitus
2. NDF-protocol 'Indicatiecriteria voor de vergoeding van real-time continue glucose monitoring'

Samenvatting

Het CVZ heeft beoordeeld of continue glucose monitoring (CGM) voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en of het zorg betreft zoals medisch-specialisten die plegen te bieden of 'hulpmiddelenzorg'.

CGM zinvol voor bepaalde patiënten

Het CVZ concludeert dat er patiëntengroepen bestaan waarbij langdurige therapeutische toepassing van (real-time) CGM zinvol is. Voor deze patiëntengroepen voldoet deze interventie aan de stand van de wetenschap en praktijk wanneer de indicatiestelling en de toepassing van CGM op geprotocolleerde wijze plaatsvindt. Het betreft:

- kinderen met diabetes type 1;
- volwassenen met slecht ingesteld diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of > 64 mmol/mol));
- zwangeren vrouwen met bestaande diabetes (type 1 en 2).

Geprotocolleerde toepassing bevordert gepast gebruik

Het CVZ is van oordeel dat CGM bij de bovenvermelde patiëntengroepen alleen voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' als sprake is van een geprotocolleerde indicatiestelling en toepassing van CGM, inclusief de daarbij benodigde begeleiding.

Een geprotocolleerde toepassing van CGM bevordert het gepast gebruik van deze zorg.

Indicatieprotocol uitgangspunt zorginkoop

De NDF heeft hiertoe het protocol 'Indicatiecriteria voor vergoeding van RT-CGM' vastgesteld (bijlage 2).

Het CVZ adviseert verzekeraars dit protocol bij de zorginkoop als uitgangspunt te nemen.

Medisch-specialistische zorg

Omdat het hier gaat om zorg die plaatsvindt onder eindverantwoordelijkheid van een arts (medisch-specialist) en een achterwachtfunctie of spoedeisende zorg vanuit het ziekenhuis nodig kan zijn, concludeert het CVZ dat bij CGM sprake is van zorg die medisch specialisten plegen te bieden en niet van 'hulpmiddelenzorg'.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Eerder standpunt

In oktober 2007 kwam het CVZ tot de conclusie, dat er nog onvoldoende evidence was over de meerwaarde van continue glucose monitoring (CGM) met behulp van implanteerbare sensoren als onderdeel van de behandeling van diabetes mellitus. De op dat moment gevonden onderzoeken gaven geen inzicht in de effecten op langere termijn of in specifieke doelgroepen voor deze therapie.

Systematische review

Omdat sindsdien een aantal nieuwe RCT's is gepubliceerd, heeft het Dutch Cochrane Centre (DCC) in opdracht van het CVZ een systematische review van de literatuur uitgevoerd. Parallel aan dit traject heeft een producent van CGM een aanvraag ingediend voor toelating van CGM tot de hulpmiddelenparagraaf in de Regeling zorgverzekering.

Nieuwe beoordeling

In dit standpunt beoordeelt het CVZ de stand van de wetenschap en praktijk van CGM opnieuw. Daarbij gaat het CVZ ook in op de vraag of het hier zorg betreft zoals medisch-specialisten plegen te bieden of dat het 'hulpmiddelenzorg' betreft. Tevens besteedt het CVZ aandacht aan de financiële gevolgen en de (financiële) uitvoeringconsequenties die uit dit nieuwe standpunt voortvloeien.

Werkgroep van betrokken partijen

Het CVZ heeft bij de voorbereiding van dit standpunt een werkgroep betrokken, bestaande uit vertegenwoordigers van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), DBC-onderhoud, ZonMW en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Het protocol 'Indicatiecriteria voor de vergoeding van RT-CGM' dat waarborgen biedt voor een goede indicatiestelling en toepassing van CGM is, in nauw overleg met het CVZ, opgesteld door de NDF.

1.b. Achtergrond van CGM

Wat is diabetes mellitus?

Diabetes mellitus is een chronische stofwisselingsziekte waarbij het lichaam onvoldoende energie uit glucose (suikers) kan halen. Suikers kunnen in de meeste cellen alleen opgenomen worden indien er voldoende insuline aanwezig is en de insulinereceptoren in de cellen goed werken. Bij mensen met diabetes mellitus is het regelende mechanisme van de bloedsuikerspiegel niet helemaal in orde. Bij diabetes type 1 (ongeveer 15% van de mensen met diabetes in Nederland) wordt er geen of nauwelijks insuline meer gemaakt (geproduceerd door de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier) waardoor de suikers niet in de cellen worden opgenomen. Bij diabetes type 2 (ongeveer 85% van de mensen met diabetes in Nederland) is er sprake van een verminderde insulineproductie en/of werken de insulinereceptoren in de cellen niet naar behoren.

Belang van zelfcontrole

Bij zelfzorg of zelfmanagement bij personen met diabetes staat zelfcontrole van de bloedglucosespiegel centraal. Het zelf bepalen van bloedglucosewaarden kan meer inzicht geven in de factoren die op die waarden van invloed zijn. Dit kan helpen bij het streven naar adequate bloedglucose-regulatie en een afname van de kans op complicaties.

Glycaemische (metabole) controle bij patiënten met diabetes kan door zelfcontrole van het glucosegehalte in het bloed (of subcutane weefsel) en door regelmatig laten meten van het HbA1c.

Hypoglycaemie

Hypoglycaemie is een te laag bloedglucosegehalte (<3 mmol/l). Milde hypoglycaemie wordt in het algemeen goed verdragen, maar ernstige hypoglycaemie kan verwondingen, bewustzijnsverlies, coma of de dood als gevolg hebben. Herhaalde hypo's kunnen leiden tot verminderde symptoomwaarneming: 'hypo-unawareness', het niet tijdig voelen aankomen van hypo's. Doordat het lichaam went aan hypo's wordt pas bij een lagere bloedsuikerspiegel een waarschuwingssignaal afgegeven dan normaal. Veel patiënten met diabetes type 1 verliezen na lange duur van de aandoening de gewaarwording van hypo's. Ook neuropathie kan het gevoel van hypo's verminderen.

Beperkingen van standaardcontrole

Standaard geschiedt de bloedglucosecontrole op een met een vingerprik verkregen bloedmonster. Deze methode van glycaemische controle heeft zijn beperkingen. Het zijn slechts 'momentopnames' en zelfs onder ideale omstandigheden geeft de meting niet volledig accuraat de werkelijke glucosewaarde aan. Daar komt bij dat een aantal diabetespatiënten vele malen per dag moeten prikken, waardoor het gevoel in de vingers afneemt. Ook moet de gebruikte apparatuur voor zelftests conform de richtlijnen worden gecontroleerd en geijkt.

Continue glucose monitoring

CGM is mogelijk door het met sensoren meten van het glucosegehalte in het subcutane weefsel dat een correlatie heeft met het glucosegehalte in het bloedplasma. Deze sensoren moeten gekalibreerd (geijkt) worden met standaard bloedglucosecontrole (vingerprik). De sensoren kunnen ook waarschuwen voor hypo- of hyperglycaemische uitlagen. Voorafgaand aan therapie-wijzigingen blijft bevestigen van de meetresultaten met CGM door standaardcontrole (vingerprik) noodzakelijk.

Het meten van glucose in (subcutaan) interstitieel weefsel is ontwikkeld als een alternatief voor het op bepaalde momenten meten van het bloedglucosegehalte met de standaard bloedglucosecontrole (vingerprik). Een subcutaan geplaatste sensor meet continu het glucosegehalte in het interstitiële

weefsel en genereert gegevens die patronen en het verloop van de glucosemetingen tonen. Het systeem wordt meestal samen gebruikt met een insulinepomp.

Eenmaal geplaatst onder de huid is de sensor na ongeveer 2 uur 'functioneel', de huidige generatie sensoren moet elke 3 à 7 dagen worden vervangen.

Er zijn ruwweg twee typen systemen: systemen die gedurende een bepaalde periode (dagen) gegevens verzamelen en retrospectief uitgelezen worden en 'real-time' systemen die op een display de actuele glucosewaarde weergeven.

***Diagnostische en
therapeutische
inzet CGM***

CGM kan diagnostisch worden ingezet om patronen in het verloop van de glucosespiegel te herkennen bij slecht in te stellen patiënten. Veelal worden hiervoor de gegevens retrospectief uitgelezen. Als therapeutische toepassing bij de glycaemische (zelf-)controle wordt meestal real-time CGM toegepast, waarbij de gegevens direct zijn uit te lezen.

***Type 2 diabetes:
onvoldoende bewijs***

Uit de systematische review van de DCC concludeert het CVZ dat er voor het toepassen van CGM bij diabetes type 2 nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs is. Er werden slechts twee kleine RCT's over de effectiviteit bij diabetes type 2 gevonden, waarvan één met een hoog risico op bias. Er werd wel een verbetering in het HbA1c-gehalte gevonden, maar na drie maanden was er geen significant verschil in HbA1c tussen beide groepen (CGM en self-monitoring of blood glucose (SMGB) en tussen andere uitkomstmaten, zoals hypoglycaemieën.

***Beperking tot type
1 diabetes***

Om die reden beperkt het CVZ zich in dit standpunt tot het gebruik van real-time CGM bij zelfcontrole door patiënten met diabetes type 1, met uitzondering van zwangeren met bestaande diabetes.

1.c. Leeswijzer

Na deze inleiding gaat het CVZ in hoofdstuk twee in op de van toepassing zijnde wet- en regelgeving. In hoofdstuk drie besteedt het CVZ aandacht aan de EBM-methode volgens welke het CVZ de stand van de wetenschap en praktijk beoordeelt. De resultaten van deze beoordelingsmethode beschrijft het CVZ in hoofdstuk vier en in hoofdstuk vijf bespreekt het CVZ deze resultaten en komt tot een conclusie. De (financiële) uitvoeringsconsequenties van dit standpunt zijn verwoord en hoofdstuk zes en in hoofdstuk zeven stelt het CVZ het standpunt vast.

2. Wet- en regelgeving

2.a. Inleiding

Medisch-specialistische zorg en hulpmiddelen

Omdat in dit standpunt zowel de te verzekeren prestatie 'zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden' als 'hulpmiddelenzorg' aan de orde komen, schetst het CVZ hierna beide te verzekeren prestaties, zoals deze gelden in het jaar 2010. In het Pakketadvies 2010, deelrapport Hulpmiddelenzorg, heeft het CVZ de minister van VWS geadviseerd de aanspraak op diabeteshulpmiddelen met ingang van 1 januari 2011 functiegericht te omschrijven. Omdat de minister dit advies heeft overgenomen, geeft het CVZ hierna ook aan hoe deze functiegerichte omschrijving luidt.

2.b. Zorgverzekeringwet (Zvw)

Te verzekeren risico

Artikel 10, onder a en d, bepalen respectievelijk dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg en hulpmiddelenzorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.

2.c. Besluit zorgverzekering (Bzv)

Stand van de wetenschap en praktijk

In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

Redelijkerwijs aangewezen

In artikel 2.1, derde lid van het Bzv is bepaald dat een verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Geneeskundige zorg

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, eerste lid, Bzv).

Hulpmiddelenzorg

In artikel 2.9, eerste lid, Bzv is bepaald dat hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen omvat. In het tweede lid is verder bepaald dat de kosten van normaal gebruik van hulpmiddelen voor rekening van de verzekerde komen, tenzij bij ministeriële regeling anders is bepaald.

Huidige regeling

2.d. Regeling zorgverzekering (Rzv)

Artikel 2.6. onderdeel n: hulpmiddelen bij diabetes als omschreven in artikel 2.20 (tot 1 januari 2011)

Deze te verzekeren prestatie omvat:

1. Hulpmiddelen als bedoeld in artikel 2.6, onderdeel n, omvatten, indien sprake is van diabetes die met insuline wordt behandeld dan wel indien de diabetes nagenoeg is uitbehandeld met orale bloedsuikerverlagende middelen en behandeling met insuline wordt overwogen:
 - a. apparatuur voor het zelf afnemen van bloed en de daarbij behorende lancetten;
 - b. bloedglucosetestmeters, indien de verzekerde aangewezen is op teststrips, alsmede de daarbij behorende teststrips;
 - c. draagbare, uitwendige infuuspompen met toebehoren, indien tevens voldaan is aan een van de zorginhoudelijk criteria, vermeld in bijlage 3, onderdeel 6, van deze regeling.
2. Een hulpmiddel als bedoeld in het eerste lid, onderdelen a en b, omvat tevens een aan een handicap aangepaste uitvoering indien de verzekerde redelijkerwijs niet kan volstaan met een middel in een niet aangepaste uitvoering.

Functiegerichte omschrijving

Functiegerichte omschrijving Artikel 2.6 (met ingang van 1 januari 2011)

o. Uitwendige hulpmiddelen te gebruiken bij het controleren en reguleren van stoornissen in de bloedsuikerspiegel.

Toelichting op artikel 2.6, onderdeel o

Deze functiegerichte omschrijving betreft de diabeteshulpmiddelen. Onder deze functiegerichte omschrijving vallen onder andere de injectiepenningen, apparatuur voor het zelf afnemen van bloed en de bloedglucosemeter inclusief de noodzakelijke teststrips inclusief eventuele noodzakelijke toebehoren. Indien een verzekerde redelijkerwijs niet kan volstaan met een niet-aangepaste uitvoering van bijvoorbeeld een bloedglucosemeter, heeft een verzekerde aanspraak op een aan de handicap aangepaste bloedglucosemeter. Ketonen teststrips maken geen deel uit van deze functiegerichte omschrijving, maar van de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Het betreft een hulpmiddel waarvoor een achterwachtfunctie of spoedeisende zorg vanuit het ziekenhuis nodig kan zijn. Er is dus sprake van ziekenhuisverplaatste zorg in de thuissituatie.

3. Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk

3.a. Methode

Evidence based medicine

3.a.1. Inleiding

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het CVZ de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (CVZ 2007, publicatienummer 254). Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expertopinie.

De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal'. Evidence based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Het CVZ volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken.

3.a.2. Vraagstelling en relevante uitkomstmaten

De vraagstelling voor de systematische review die door het Dutch Cochrane Centre (DCC) in opdracht van het CVZ is uitgevoerd was:

Vraagstelling

Is CGM effectiever voor het onder controle houden van het glucosegehalte en beter geaccepteerd dan gangbare zelfcontrole van de bloedglucose en, zo ja, welk systeem de voorkeur verdient. Tevens diende nagegaan te worden of er wellicht subgroepen zijn bij welke CGM effectiever is. Ook is aandacht besteed aan de met CGM gepaard gaande kosten.

<i>Uitkomstmaten</i>	<p>Relevante uitkomstmaten waren primair: HbA1c-gehalte en episodes met ernstige hypoglycaemie. Secundaire uitkomsten waren: kwaliteit van leven, complicaties en bijwerkingen, en glycaemische controle.</p> <p>Voor het HbA1c-gehalte als primaire uitkomstmaat is gekozen omdat dit gehalte een goede voorspeller is van het optreden van vasculaire complicaties.</p>
	<p><i>3.a.3. Zoekstrategie</i></p>
<i>Drie systematische reviews</i>	<p>Het onderzoek dat door de DCC is uitgevoerd bestaat uit drie systematische reviews, te weten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patiënten met diabetes type 1 (deel 1); • zwangere vrouwen met diabetes (deel 2); • patiënten met diabetes type 2 (deel 3)
<i>Type 2 diabetes</i>	<p>Deel 1 is een Cochrane Review. Omdat uit de systematische review blijkt dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit voor het toepassen van CGM bij diabetes type 2, blijft dit deel van de review (deel 3) in dit standpunt verder buiten beschouwing.</p>
<i>Criteria</i>	<p>De criteria voor de te beschouwen onderzoeken waren als volgt: RCT's met patiënten met gediagnosticeerde diabetes mellitus, waarin het gebruik van een CGM-systeem vergeleken wordt met conventionele bloedglucose zelfcontrole of waarin verschillende CGM-systemen met elkaar vergeleken worden. De uitkomsten waren glycaemische controle (HbA1c gehalte, hypoglycaemie, ketoacidosis, via CGM bepaalde hypo- en hyperglycaemie), kwaliteit van leven/patiënt tevredenheid en complicaties.</p> <p>Verandering van het HbA1c gehalte was de belangrijkste uitkomstmaat. Een daling van het HbA1c-gehalte betekent een verbetering van de glycaemische controle. Wanneer het verschil in verandering van HbA1c gehalte tussen de CGM en controle groep 0.4% of groter is, wordt gesproken van een klinisch relevant effect.</p> <p>Er is naar artikelen over RCT's gezocht in de databases MEDLINE, EMBASE, CENTRAL en CINAHL. Daarnaast is gezocht in referentielijsten van relevante artikelen en trialregisters en zijn experts geraadpleegd. De selectie van artikelen werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De methodologische kwaliteit van de RCT's is beoordeeld aan de hand van de 'Risk of bias tool' van de Cochrane Collaboration, ook weer door twee onderzoekers (een methodoloog en een clinicus) onafhankelijk van elkaar. De resultaten zijn kwalitatief beschreven. Meta-analyse was niet mogelijk omdat de RCT's te veel van elkaar verschilden in studieopzet en/of patiënten populatie.</p>

Aanvullende literatuuronderzoek

Het CVZ heeft in februari 2010 een aanvullende literatuur search verricht met de zoektermen (continuous monitoring glucose) OR CGMS OR CGM) AND Diabetes en met zoektermen (continuous AND (“Monitoring, Physiologic” Mesh]) AND “Diabetes Mellitus, Type 1”[MAJR]). Beide met limieten vanaf augustus 2009 (einddatum search DCC), voor CGM toepassing bij kinderen is aanvullend naar literatuur gezocht vanaf 2003. Geselecteerd zijn studies die niet in de DCC review zijn opgenomen en die specifiek de toepassing van CGM bij kinderen met diabetes type 1, slecht ingestelde volwassenen met diabetes type 1 of bij zwangere vrouwen met bestaande diabetes behandelen. Hieronder bevinden zich ook de twee studies door een producent van CGM zijn aangeleverd en die niet waren meegenomen in de DCC-reviews.

Internationale standpunten en richtlijnen

Verder is gezocht naar internationale standpunten en richtlijnen en naar lopend onderzoek op het gebied van CGM.

4. Resultaten

4.a. Resultaten systematische reviews DCC

Geïnccludeerde studies

In totaal zijn 19 RCT's geïnccludeerd. Zeven RCT's werden uitgevoerd bij kinderen en zes RCT's bij volwassenen. Twee RCT's werden uitgevoerd bij patiënten van alle leeftijden, maar rapporteerden resultaten voor verschillende leeftijdsgroepen afzonderlijk (kinderen, adolescenten en volwassenen en adolescenten en volwassenen). Vier RCT's maakten geen onderscheid naar leeftijd. Acht RCT's zijn uitgevoerd bij patiënten met moeilijk instelbare diabetes (HbA1c >8%). RCT's bij zwangere vrouwen specifiek met type 1 diabetes en patiënten die hypoglycaemische perioden niet meer voelen aankomen (hypoglycaemia unawareness) ontbraken.

Op één RCT na werd in alle RCT's het CGM systeem in de thuissituatie gebruikt.

Glycaemische controle werd in alle RCT's als uitkomst meegenomen. Kwaliteit van leven werd slechts in drie RCT's geëvalueerd en patiënttevredenheid in twee RCT's.

Alle RCT's vergeleken CGM met conventionele bloedglucose zelfcontrole of met geblindeerde CGM. Er waren geen RCT's die CGM-systemen onderling vergeleken.

Hieronder gaat het CVZ kort in de op resultaten van de DCC-review. Uitgebreidere informatie vindt u in de (medische) achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (bijlage 1).

Kinderen met diabetes type 1

- **Patiënten met diabetes type 1** (deel 1 DCC-review)
Voor kinderen met diabetes type 1 is er zeer beperkt wetenschappelijk bewijs, gebaseerd op één RCT met een laag risico op bias, dat real-time CGM de glycaemische controle verbetert. Voor de retrospectieve CGM-systemen waren de resultaten van de RCT's zeer inconsistent.

Slecht ingestelde type 1 diabetes

Voor patiënten met slecht ingestelde diabetes type 1 (HbA1c >8% [64 mmol/mol]) is er beperkt wetenschappelijk bewijs (3 RCT's, met laag risico op bias) voor een verbetering van de glycaemische controle door het gebruik van real-time CGM. De RCT's over retrospectieve CGM-systemen geven inconsistente resultaten.

Adolescenten en volwassenen met diabetes type 1

Voor adolescenten werd voor geen enkele uitkomst een statistisch significant verschil gevonden. Gebruik van real-time CGM over een periode van 6 maanden geeft inconsistente bevindingen.

Voor volwassenen werd, voor de belangrijkste uitkomstmaten voor glycaemische controle, bij kortdurend (< 6 maanden) gebruik van real-time CGM systemen geen verschil gevonden

ten opzichte van de controlegroep, hoewel in één RCT een relatief groot en klinisch relevant verschil in daling in HbA1c werd gevonden (-0.69%, p=0.07).

Ook werd voor het gebruik van retrospectieve CGM-systemen geen verschil gevonden ten opzichte van de controlegroep in de belangrijkste uitkomstmaten voor glycaemische controle.

Wat patiënttevredenheid betreft: uit één RCT met een laag risico op bias bleek dat gebruikers van een insuliepomp gecombineerd met een CGM-systeem meer tevreden zijn over hun insulinebehandeling dan patiënten die een insuliepomp gebruiken met conventionele bloedglucose zelfcontrole.

Er was geen verschil in patiënttevredenheid tussen patiënten die 6 dagen real-time toegang tot hun CGM-gegevens hadden vergeleken met patiënten die over dezelfde periode achteraf hun CGM-gegevens konden inzien (één RCT, matig risico op bias).

Zwangere vrouwen

- **Zwangere vrouwen met diabetes (deel 2 DCC-review)**

Er is beperkt wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van CGM voor zwangere vrouwen met bestaande diabetes. CGM gebruik was geassocieerd met een verbetering van de glycaemische controle, een lager geboortegewicht en lager risico op macrosomia. Voor vrouwen met zwangerschapsdiabetes werden geen verschillen in uitkomsten tussen CGM en controlegroep gevonden.

Conclusie DCC

De DCC concludeert dat er op dit moment ten hoogste beperkt wetenschappelijk bewijs ('evidence') voor de effectiviteit van real-time CGM in enkele patiëntengroepen. Het gaat om: kinderen met diabetes type 1, patiënten met slecht ingestelde diabetes type 1 en zwangere vrouwen met bestaande diabetes (type 1 en 2). De effectiviteit van CGM is hoger wanneer de sensoren vaak gebruikt worden. Studies bij patiënten die hypoglycaemische perioden niet meer aanvoelen, ontbraken.

4.b. Resultaten aanvullende search CVZ

4.b.1. Onderzoeken

Aanvullende onderzoek CVZ

In de aanvullende search die door het CVZ is uitgevoerd zijn 10 onderzoeken geïncludeerd. Voor de kenmerken en resultaten van deze studie verwijst het CVZ u naar de achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk (bijlage 1), tabel 1, referenties 5-14.

Informatie producent

De aanvragende producent (Medtronic) heeft een dossier aangeleverd als onderbouwing van de stelling dat in de periode vanaf oktober 2007 tal van studies zijn gepubliceerd over het systeem voor persoonlijke CGM ofwel systemen die glucosewaarden op continue basis meten en tonen. Naast abstracts van presentaties op medische congressen die

de voordelen van het gebruik van CGM bevestigen, noemt Medtronic meest belangrijk 9 (in peer reviewed tijdschriften gepubliceerde) studies.

De studies zijn grotendeels ook meegenomen in de DCC-reviews. De kenmerken en resultaten van deze studies treft u aan in de achtergrondrapportage stand van de wetenschap en praktijk (bijlage 1), tabel 2.

4.b.2. Richtlijnen

ADA

In de Standards of Medical Care in Diabetes van de American Diabetes Association wordt CGM, samen met intensieve insulinebehandeling, genoemd als een bruikbaar hulpmiddel om het HbA1c te verlagen in een geselecteerde groep volwassenen (leeftijd \geq 25 jaar) met diabetes type 1.

NDF zorgstandaard

De NDF Zorgstandaard Addendum Diabetes type 1 (2009) geeft aan dat CGM met een glucosesensor een betrouwbaar beeld geeft van het verloop van de glucosewaarden, zodat mensen met diabetes in staat worden gesteld hun eigen ziekteproces beter te regisseren, waardoor de behandeling van diabetes verbetert. Volgens de NDF kan het optreden van hypoglycaemieën hierdoor zeer sterk afnemen.

NICE CG 15

In richtlijn CG15 'Type 1 diabetes in adults' (augustus 2008) geeft het Engelse NICE aan dat CGM-systemen een rol spelen bij het bepalen van het glucoseprofiel van met insuline behandelde volwassenen met voortdurende controle problemen.

In een update (juni 2009) geeft NICE aanvullend aan dat aan kinderen en jongeren met type 1 diabetes die blijvende problemen hebben met hypoglycaemie unawareness of herhaalde hypoglycaemie of hyperglycaemie CGM-systemen moeten worden aangeboden.

ADA

De American Diabetes Association geeft aan dat patiënten met onverklaarde stijgingen van het HbA1c of met onverklaarde hypo- en hyperglycaemie voordeel kunnen hebben van het gebruik van CGM of meer frequente zelfcontrole.

De Canadese Diabetes Association stelt dat het gebrek aan (in 2008) beschikbare gegevens (inclusief data over de accuratesse) het niet mogelijk maakt definitieve aanbevelingen te doen over de rol van real-time CGM bij de behandeling van diabetes.

De Duitse Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie geeft in een position paper als antwoord op vragen van het GKV-Spitzenverband (vereniging van ziekenfondsen), onder meer, het volgende aan.

Het toepassen van CGM als diagnostisch hulpmiddel is geen onderdeel van de hulpmiddelenlijst omdat in de regel voor de beoordeling een arts noodzakelijk is.

Patiënten die aantoonbaar, ondanks intensieve inspanningen (deelname aan gestructureerd scholingsprogramma, uitputting van therapeutische mogelijkheden, regelmatige bloedsuikercontrole, pogingen tot optimalisering van de therapie) geen bevredigende stofwisselingscontrole bereiken hebben substantieel voordeel van de inzet van CGM. Toepassing tijdens de zwangerschap is een belangrijke indicatie.

Bij nog niet schoolgaande kinderen ligt de reactie op de glucosewaarden en - profielen in handen van ouders/verzorgers. Voor de ouders van deze kinderen is een continue bewaking van het glucoseverloop een wezenlijke verlichting. Vooral de verhoogde zekerheid 's nachts verlicht de uitvoer van de diabetes therapie.

ANZHSN

Het Australian and New Zealand Horizon Scanning Network geeft in een horizonscan 'Continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes' aan dat studies aangeven dat de met CGM verkregen gegevens nuttig zijn voor 'patient management' beslissingen en betere uitkomsten voor zowel moeder als kind mogelijk maken. Introductie voor alle zwangeren is niet aanbevolen.

CTAF

Het Amerikaanse California technology assessment forum stelt in een review van gepubliceerde wetenschappelijke literatuur dat het criterium 'de technologie moet de netto gezondheidsuitkomsten verbeteren' is gehaald voor niet-zwangere volwassenen en niet is gehaald voor kinderen of voor zwangere vrouwen.

4.b.3. Standpunten

CIGNA

Amerikaans verzekeraar Cigna vergoedt continue glucose monitoring systemen (CGMS) onder voorwaarden.

Aetna

Amerikaanse verzekeraar Aetna acht kortdurend (tot 72 uur en maximaal 2x per 12 maanden) diagnostisch gebruik van CGM-hulpmiddelen medisch noodzakelijk voor type 1 diabetici met bepaalde problemen bij het controleren van het bloedglucosegehalte.

Langdurig therapeutisch gebruik acht Aetna medisch aanvullend op vingerprik testen van bloedglucose noodzakelijk bij volwassenen van 25 jaar en ouder met type 1 diabetes en voor jongere personen met type 1 diabetes met herhaalde periodes van ernstige hypoglycaemie (bloedglucose < 50 mg/dl) met unawareness waarbij assistentie van een ander nodig was, ondanks aanpassen van de insulinetherapie en naleven van frequente zelfcontrole.

Regence

Amerikaanse verzekeraar Regence geeft aan dat CGM in interstitieel weefsel in sommige situaties medisch noodzakelijk kan zijn.

Tufts

Het Amerikaanse TUFTS Health Plan vergoedt CGM-systemen als voldaan is aan meerdere criteria. Daarnaast vindt vergoeding plaats bij monitoring tot 72 uur als een diagnostische test.

Humana

Leden van het Amerikaanse HUMANA kunnen in aanmerking komen voor diagnostische CGM- systemen als sprake is van type 1 diabetes en aan bepaalde criteria is voldaan. In sommige situaties kunnen leden in aanmerking komen voor langdurende CGM-gebruik, aanvullend op standaard bloedglucose vingerprik metingen.

Om in aanmerking te komen voor CGMS met draadloze communicatie met een insulinepomp moet de patiënt ook in aanmerking komen voor een insulinepomp.

5. Bespreking en beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

5.a. Bespreking stand van de wetenschap en praktijk

Toepassing CGM zinvol

Uit de gepubliceerde RCT's blijkt dat er voor langdurige therapeutische toepassing geselecteerde patiëntengroepen bestaan waarbij (real-time) CGM zinvol is. Deze groepen zijn:

- kinderen met diabetes type 1;
- volwassenen met slecht ingestelde diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of >64 mmol/mol));
- zwangere vrouwen met bestaande diabetes type 1 of 2.

Voordelen boven standaardcontrole

CGM biedt op de belangrijkste uitkomstmaat, HbA1c, voordelen boven standaard zelfcontrole bij patiënten met diabetes type 1. Er zijn korte en langere termijn resultaten (6-12 maanden) over het effect op het HbA1c. Het verband tussen HbA1c en het vóórkomen van complicaties is overtuigend aangetoond en biedt daarom voldoende zekerheid als uitkomstmaat om conclusies te kunnen trekken.

Effectiviteit niet voor alle patiënten overtuigend

De effectiviteit van CGM is niet bij alle patiëntengroepen even overtuigend aangetoond. Edelman et al (2009) geven in een narratieve literatuur review (36), onder meer, methodologische moeilijkheden aan die bij onderzoek op dit gebied bestaan:

- dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek is met deze techniek niet haalbaar (de gegevens moeten worden gebruikt bij aanpassingen in de insulinetherapie);
- de populatie van mensen met diabetes is een heterogene;
- intensieve diabetes controle bestaat uit meerdere elementen (zoals educatie, vaardigheid van de gebruiker en hoe deze op de meetgegevens reageert) die de uitkomsten beïnvloeden, hierdoor is het soms moeilijk om het specifieke effect van CGM te bepalen.

Therapietrouw en educatie van belang

Voor het verschil in resultaten tussen verschillende leeftijdsgroepen blijkt uit latere publicaties dat therapietrouw van essentieel belang is. In meerdere studies verlaagde CGM het HbA1c bij volwassen patiënten met suboptimaal gecontroleerde diabetes type 1 met name als meewerkende (compliant) patiënten die de apparatuur verdroegen, geselecteerd werden (37).

Ook educatie lijkt een belangrijke rol te spelen in het effect van CGM. Fabiato et al (2009) (38) geven aan dat duidelijkheid geven over de te verwachten effecten en uitgebreide educatie noodzakelijk zijn voor succesvolle implementatie. Evert et al (2009) beschrijven de ontwikkeling en implementatie van een educatieprogramma voor het starten van real-time CGM (39).

Hirsch (2009) noemt in een clinical review patiëntselectie een sleutel tot succes (40). Als voorspellers voor succes bij toepassing van real-time CGM noemt Hirsch:

- begrijpen van de basis van insulinetherapie;
- weinig angst voor nieuwe technologie;
- begrijpen dat de trend van glucosetijging en -daling belangrijker is dan het glucosegetal op de ontvanger;
- bereidheid om de diabetesbehandeling te wijzigen als het CGM-apparaat aangeeft dat eerder gedrag leidt tot verstoorde glucosecontrole;
- frequentie van gebruik van de sensor.

***Gestructureerd
zorgaanbod***

Voor het leveren van functioneel gestructureerde zorg is het van belang dat bij de toepassing van CGM een ter zake deskundig multidisciplinair behandelteam betrokken is, waarin tenminste een medisch eindverantwoordelijke arts (specialist), diabetesverpleegkundige en diëtist samenwerken.

***Goede selectie
verhoogt
effectiviteit CGM***

Er blijkt uit de literatuur en binnen de beroepsgroep voldoende en consistente consensus te bestaan dat goede selectie de effectiviteit nog verder verhoogt.

Therapietrouw en educatie en begeleiding door een deskundig behandelteam zijn bij de selectie van patiënten belangrijke factoren.

De bescheiden, maar klinisch relevante, effecten in onderzoeksverband, de kosten van CGM en het bovenstaande, onderstrepen het belang van een indicatieprotocol voor de selectie van patiënten waarbij toepassen van CGM effectief is. Het geprotocolleerd toepassen van CGM bevordert het gepast gebruik van deze zorgvorm. De NDF heeft hiertoe in april 2010 heeft protocol 'Indicatiecriteria voor vergoeding van RT-CGM' vastgesteld (bijlage 2). Het CVZ is van oordeel dat dit protocol waarborgen biedt voor een goede indicatiestelling en toepassing van CGM.

***Geprotocolleerde
toepassing
bevordert gepast
gebruik***

Evaluatieonderzoek

Een evaluatieonderzoek van de toepassing van CGM in de praktijk zal het inzicht in patiëntgerelateerde succes- en faalfactoren vergroten. Mogelijk kan dit leiden tot indicatieaanscherping of -uitbreiding.

***Medisch-
specialistische zorg***

Om gecontroleerd gebruik te garanderen is eindverantwoordelijkheid van een arts (medisch specialist) noodzakelijk bij het gebruik van CGM. Omdat het bij CGM gaat om middelen die in de thuissituatie worden gebruikt en waarbij een achterwachtfunctie of spoedeisende zorg vanuit het ziekenhuis nodig kan zijn, betreft het toepassen van CGM zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden en geen hulpmiddelenzorg (zie rapport 'Afbakening hulpmiddelenzorg en geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden - uitgave CVZ 2009, publicatienummer 280).

***Inhoudelijke
consultatie***

De medische beoordeling is voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan relevante wetenschappelijke verenigingen: Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), onderafdeling hiervan, de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). In de reacties genoemde opmerkingen zijn verwerkt in de (medische) achtergrondrapportage bij dit rapport (bijlage 1).

5.b. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Oordeel CVZ

Het CVZ is van oordeel dat er patiëntengroepen bestaan waarbij langdurige therapeutische toepassing van (real-time) CGM zinvol is. Voor deze patiëntengroepen voldoet deze interventie aan de stand van de wetenschap en praktijk wanneer de indicatiestelling en de toepassing van CGM op geprotocolleerde wijze plaatsvindt (zie hierna). Het betreft:

- kinderen met diabetes type 1;
- volwassenen met slecht ingesteld diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of > 64 mmol/mol);
- zwangeren vrouwen met bestaande diabetes (type 1 en 2).

***Geprotocolleerde
toepassing
bevordert gepast
gebruik***

Uit de literatuur en binnen de beroepsgroep blijkt voldoende consensus te bestaan dat goede selectie de effectiviteit nog verder verhoogt. Therapietrouw, educatie en begeleiding door een deskundig behandelteam zijn eveneens belangrijke factoren voor de effectiviteit van CGM. Het CVZ is van oordeel dat CGM bij de bovenvermelde patiëntengroepen alleen voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' als sprake is van een geprotocolleerde indicatiestelling en toepassing van CGM, inclusief de daarbij benodigde begeleiding. Een geprotocolleerde toepassing van CGM bevordert het gepast gebruik van deze zorg. De NDF heeft hiertoe het protocol 'Indicatiecriteria voor vergoeding van RT-CGM' vastgesteld (bijlage 2). Het CVZ adviseert verzekeraars dit protocol bij de zorginkoop als uitgangspunt te nemen.

***Medisch-
specialistische zorg***

Het CVZ is van oordeel dat het toepassen van CGM-zorg onder verantwoordelijkheid valt van de medisch-specialist. Het betreft zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden en geen hulpmiddelenzorg. Het CVZ concludeert dat CGM deel uit maakt van de medisch-specialistische zorg en om die reden gefinancierd dienen te worden via de DBC-systematiek.

***Positionering
insulinepomp:
nader rapport***

Het CVZ is van oordeel dat ook de insulinepomp onderdeel zou moeten zijn van de te verzekeren prestatie medisch-specialistische zorg. Op dit moment vindt vergoeding van de insulinepomp nog plaats vanuit de 'hulpmiddelenzorg'. Het overhevelen van de financiering van de insulinepomp heeft op dit moment zodanige uitvoeringsconsequenties dat dit een zorgvuldige voorbereiding vergt. In de loop van 2011 brengt het CVZ hierover een apart rapport uit.

***Uitvoerings-
consequenties***

Het CVZ realiseert zich dat dit standpunt over CGM leidt tot enkele (financiële) uitvoeringsconsequenties. In het volgende hoofdstuk brengt het CVZ de financiële gevolgen van dit standpunt in beeld en besteedt aandacht aan deze uitvoeringsconsequenties.

6. Financiële gevolgen en uitvoeringsconsequenties

6.a. Financiële gevolgen

6.a.1. Aantal gebruikers

Aantal mensen dat voor CGM in aanmerking komt

In Nederland zijn ongeveer 70.000 mensen met diabetes type 1. Uitgaande van het hanteren door zorgverzekeraars van het protocol voor de indicatiestelling en toepassing van CGM, zoals opgesteld door de NDF, berekent het CVZ het aantal gebruikers van CGM op 3.000 per jaar. Het gaat om 70.000 type 1 diabeten, waarvan 20% gebruik maakt van een insulinepomp en waarvan vervolgens 20% geschikt is voor de toepassing van CGM. Dit aantal rondt het CVZ af naar 3.000 omdat ook zwangere vrouwen met bestaande diabetes type 2 die voldoen aan de criteria genoemd in het NDF-protocol voor CGM in aanmerking kunnen komen.

6.a.2. Kosten per gebruiker en totale kosten op jaarbasis

Meerkosten CGM

In Nederland is er op de markt één systeem beschikbaar voor real-time CGM als onderdeel van de insulinepomp: Paradigm RT-CGMS. Er zijn twee niet aan een insulinepomp gekoppelde systemen voor real-time CGM, te weten: de Freestyle Navigator en Guardian RT-CGMS. Het CVZ concludeert op basis van de door leden van de werkgroep aangedragen kosten- en gebruiksinformatie, dat de meerkosten van CGM op jaarbasis per gebruiker afgerond ongeveer € 2.900 bedragen. Hieronder geeft het CVZ deze meerkostenberekening voor beide systemen weer.

De totale kosten van het gebruik van CGM bedragen op jaarbasis, uitgaande van een gebruik van 80%, ongeveer € 3.800. Het betreft hier de kosten van strips en lancetten, de kosten van de zender (en de ontvanger bij de Freestyle Navigator) en in hoofdzaak de kosten van de sensoren.

Ten opzichte van de traditionele meetmethode (vingerprik) leidt toepassing van CGM tot een besparing op het gebruik van teststrips en lancetten. De besparing begroot het CVZ op (afgerond) € 900.

Per saldo leidt het toepassen van CGM tot een bedrag aan meerkosten van € 8,7 miljoen per jaar (3.000 x € 2.900).

Het CVZ tekent hierbij nog het volgende aan. Het geprotocolleerd indiceren en toepassen van CGM zal mogelijk tot meer behandelcontacten leiden tussen de verzekerden en de diabetesverpleegkundige/medisch specialist. Anderzijds kan de frequentie van deze contacten bij slecht ingestelde diabeten afnemen ten gevolge van het gebruik van CGM. Of dit per saldo leidt tot extra kosten is op dit moment niet bekend. De eventuele extra kosten zullen moeten worden vertaald in de DBC-systematiek.

Daartegenover staat dat toepassing van CGM bij de patiënt leidt tot een verbeterde instelling van de diabetes en dus een vermindering van bijvoorbeeld ambulancevervoer en ziekenhuisopnamen en verbetering van kwaliteit van leven. Op dit moment bestaat geen inzicht in de verhouding tussen deze meer- en minderkosten. Het CVZ acht het daarom van groot belang dat de door de NDF opgestelde evaluatie van het protocol 'Proeftuin CGM' door de bij de diabeteszorg betrokken partijen ter hand wordt genomen.

6.b. Bekostiging

DBC-systematiek

Het CVZ oordeelt in dit standpunt dat CGM tot de zorg behoort die medisch-specialisten plegen te bieden en dat CGM, mits geprotocolleerd toegepast, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit betekent dat CGM behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet en dat CGM derhalve via de DBC-systematiek vergoed dient te worden vanuit het basispakket. Voor diabetes mellitus zijn DBC's beschikbaar binnen het (vrij onderhandelbare) B-segment. In het B-segment kunnen zorgaanbieders en zorgverzekeraars zelf onderhandelen over de prijs van CGM. Dit kan worden meegenomen in de onderhandelingen voor 2011 die binnenkort van start gaan. Of de kosten van CGM op termijn naast de DBC-prijs, feitelijk als een zogenoemde add-on, kunnen worden gedeclareerd, is uiteindelijk aan de NZa.

6.c. Polisvoorwaarden

Aanpassing niet noodzakelijk

De medisch-specialistische zorg kent een open omschrijving als te verzekeren prestatie. Het feit dat het CVZ van oordeel is dat het bij CGM gaat om zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, eerste lid, Bzv), betekent dat aanpassing van de polisvoorwaarden van verzekeraars niet noodzakelijk is. Desgewenst kunnen verzekeraars de geprotocolleerde toepassing van CGM, zoals opgenomen in het NDF-protocol, in de polisvoorwaarden opnemen.

6.d. Risicoverevening

Het CVZ is nagegaan of dit standpunt consequenties heeft voor de risicoverevening. Binnen de risicoverevening wordt onderscheid gemaakt tussen insuline-afhankelijke en niet insuline-afhankelijke diabetes. De achterliggende oorzaak voor het insulinegebruik (indicatie) speelt in de risicoverevening geen rol. In totaal gaat men in de risicoverevening uit van 210.000 insuline-afhankelijke diabetes. Op basis van de berekende jaarlijkse meerkosten voor CGM van € 8,7 miljoen (3.000 x € 2.900) beveelt het CVZ het ministerie van VWS aan een verhoging door te voeren in de parameter FKG Diabetes type 1 van (afgerond) € 41 (zijnde 8,7 miljoen : 210.000).

7. Vaststelling standpunt

Dit standpunt is vastgesteld op 1 november 2010.

Indicatiecriteria voor vergoeding van Real Time – Continue Glucose Monitoring (RT-CGM)

Amersfoort, 20 april 2010
(vastgesteld door het NDF bestuur)



Stationsplein 139 | 3818 LE Amersfoort
T 033 448 08 45 | info@diabetesfederatie.nl
F 033 462 30 53 | www.diabetesfederatie.nl

Inleiding

Dit protocol is ontwikkeld door de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF). De NDF is de koepel van samenwerkende diabetesorganisaties en is al langer van mening dat voor specifieke groepen mensen het gebruik en de vergoeding van RT-CGM van groot belang is. Daarom werd in 2008 een adviesgroep ingesteld om onderzoek naar RT-CGM te verrichten en klinische ervaring te bundelen. Gedurende het traject was de NDF steeds in gesprek met het College voor Zorgverzekeringen (en andere belanghebbende partijen) en het bleek mogelijk om daarbij tot een gedeeld standpunt te komen. In deze adviesgroep zijn deskundigen uit verschillende sectoren en van verschillende disciplines vertegenwoordigd. De adviesgroep bestaat uit de volgende deskundigen:

- dhr. dr. H.W. de Valk (internist-endocrinoloog; voorzitter van de commissie)
- mw. Prof. dr. M. Diamant (internist-diabetoloog),
- mw. J. Krijgsman-van Niel (nurse practitioner diabeteszorg),
- dhr. drs. P.A.W. Scheffelaar Klots (ervaringsdeskundige),
- dhr. Prof. dr. F.J. Snoek (medisch psycholoog) en
- dhr. dr. H.J. Veeze (kinderarts/diabetoloog).

De groep deskundigen is tevens verzocht een onderbouwd advies te formuleren voor welke groepen patiënten gebruik van RT-CGM een belangrijke bijdrage kan zijn aan factoren zoals hun mogelijkheid om de ziekte te 'managen', kwaliteit van leven, verbeteren van de glucoseregulatie met preventie van bedreigende hypoglykemische episoden, ed. De adviesgroep RT-CGM wilde bij de formulering van haar advies gebruik maken van de beschikbare evidence. Dr. H.W. de Valk bleek bereid om onder zijn aansturing een review uit te laten voeren. Dit rapport kwam in december 2009 beschikbaar: "*Real-Time Continuous Glucose Monitoring System: a systematic review*" door drs. L.B.E.A. Hoeks (AIOS UMCU), drs. W.L. Greven (AIOS UMCU), dr. H.W. de Valk (internist UMCU). De patiëntcriteria zijn derhalve gebaseerd op resultaten uit de meest recente literatuur gekoppeld aan klinische ervaring van werkgroepleden en uiteindelijk tot stand gekomen na discussie in de adviesgroep.

Indicatiecriteria voor vergoeding van Real Time – Continue Glucose Monitoring (RT-CGM)

Dit protocol schetst een beeld van de algemene randvoorwaarden die in essentie voor alle specifieke subgroepen gelden. Een aantal gemeenschappelijke items wordt in het navolgende benoemd.

1. Selectie van de verschillende deelgebieden

- a) RT-CGM in volwassen patiënten (zie blz. 4)
- b) RT-CGM in kinderen (zie blz. 5)
- c) RT-CGM in zwangerschap of bij zwangerschapswens (zie blz. 6)

2. Selectie van patiënten

- a) Intensieve insulinebehandeling, in principe met CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion), minimaal gedurende een periode van 6 maanden, en bij voorkeur in combinatie met wizard gebruik gedurende 3 maanden. Indien gebruik van CSII niet mogelijk/haalbaar is gebleken is basaal bolusschema de minimumeis. Bij inclusie van patiënten met een basaal bolusschema worden indicatie / omstandigheden geëxpliciteerd.
- b) Adequate zelfmeting van de bloedsuikers (minimaal dagcurves nuchter, pre- en post-prandiaal en voor de nacht gedurende minimaal 5 dagen per week.
- c) Bewezen verdraagbaarheid van- en vermogen om te gaan met een sensor (proefmeting on line/off line)
- d) Voldoende educatie, ter beoordeling aan het diabetesteam.
- e) Voldoende motivatie, blijkend uit het nakomen van gemaakte afspraken door de patiënt voorafgaand aan en gedurende gebruik van RT-CGM.
- f) Voldoende kennis van en compliance met dieetadviezen. Voorafgaand aan de aanvraag van RT-CGM vindt in ieder geval een consult bij de diëtist plaats. Zo nodig wordt aanvullende educatie gegeven, w.o. rekenen met koolhydraten.
- g) Sociale situatie levert geen beperkingen op naar inzicht van het diabetesteam
- h) Psychologische screening: door arts of diabetesverpleegkundige¹

3. Aanbevelingen voor behandelende centra

- a) Voldoende ervaring met intensieve insulinerapie in de vorm van CSII-behandeling
- b) Gebruik van een vorm van elektronische statusvoering
- c) Voldoende aantallen patiënten die mee kunnen doen, met een minimum van 10 patiënten per ziekenhuis die met RT-CGM behandeld worden
- d) Voldoende ervaring met het interpreteren van off-line (en on-line RT-) CGM
- e) Adequate mogelijkheid tot het digitaal vastleggen van gegevens
- f) De bij het device behorende software is gebruiksklaar
- g) 24-uurs bereikbaarheid van een geregistreerd internist (endocrinoloog) cq ter zake deskundige kinderarts
- h) Adequate mogelijkheden tot gestructureerde intervisie/supervisie binnen het diabetesteam en het vastleggen daarvan.
- i) Psycholoog beschikbaar als onderdeel van diabetesteam dan wel toegang tot een psycholoog of de mogelijkheid tot het realiseren hiervan of mogelijkheid tot het gestructureerd inschatten van de psychische en psychosociale conditie.

¹ Deze screening is verkrijgbaar bij de NDF en de adviescommissie.

VOLWASSENEN

Specifiekere omschrijving van de indicaties:

1. Mensen met evidente hypo-unawareness, gebaseerd op zelfrapportage instrument².
2. Mensen met een langdurig onvoldoende glucose-regulatie bij wie het niet lukt ondanks intensieve educatie, goede compliance met intensieve insulinetherapie (zie punt 2a. op blz 3) en minimaal 4 gemeten bloedglucoses per dag gedurende 3 maanden, het niet lukt een voldoende glucose-regulatie te behalen (frequente hypo- en hyperglycemieën). Hierbij onderliggende psychologische problematiek dient te zijn uitgesloten of behandeld te zijn/worden. Alle maatregelen die reeds genomen zijn om tot een lagere HbA1c waarde te komen worden voorafgaand aan de indicatie geëxpliciteerd.
3. Patiënten met type 1 diabetes die snel keto-acidotisch ontregelen en hierdoor regelmatig worden opgenomen in het ziekenhuis (> 2 x in het laatste jaar; en bij wie psychosociale factoren en therapieontrouw vooraf zijn uitgesloten).
4. Gedocumenteerde onverklaarbare sterk wisselende glucosewaarden (gebaseerd op de glucosevariabiliteit per dag), waarvoor via andere interventies geen verbetering bereikt is en psychosociale factoren en therapieontrouw dienen vooraf te zijn uitgesloten

BIJZONDERE INDICATIES

Specifiekere omschrijving van de indicaties

1. Type 1 diabetespatiënten ter verlichting van de ziektelast en verbetering van de kwaliteit van leven. Deze indicatiestelling moet door een psycholoog gedaan worden d.m.v. bv. scorelijst hypoangst, PAID-score e.d.)
2. Type 1 met bijkomende aandoening (bijvoorbeeld multipele sclerose of na CVA) die niet in staat zijn de reguliere bloedsuikermetingen te doen, maar wel adequate geestelijke vermogens voor zelfregulatie hebben
3. Mensen met type 1 met epilepsie om het onderscheid tussen een epileptische aanval of een hypoglykemie inzichtelijk te krijgen en om hypoglykemieën te voorkomen omdat deze een epileptische aanval zouden kunnen uitlokken
4. Type 1 diabetespatiënten die beroepsmatig schade ondervinden door de wisselende bloedglucoses, waardoor zij hun beroep niet meer uit kunnen oefenen, zoals (vrachtwagen)chauffeurs, artsen, verpleegkundigen enz.

² Dit zelfrapportage instrument (Janssen, Snoek, Heine, Diabetes Care, 2000) is verkrijgbaar bij de NDF en de adviescommissie.

KINDEREN

Specifiekere omschrijving van de indicaties

1. Jonge leeftijd (<6j)

Voor alle leeftijden:

2. Hypo unawareness
3. Persistierende/niet anders behandelbare bloedsuikerfluctuaties
4. Ernstige hinder bij cerebrale of fysieke prestaties
5. Co-morbiditeit welke de regulatie negatief beïnvloed (bv coelakie, CF, oncologie)

Bijkomende inclusiecriteria (allen met Ja te beantwoorden)

1. Positieve beoordeling diagnostisch sensor gebruik door de patiënt: Ja/Nee
2. Patiënt is gemotiveerd aan het protocol deel te nemen: Ja/Nee
3. Patiënt is in staat om aan het protocol deel te nemen: Ja/Nee
4. Laatste HbA1c <8.5%: Ja/Nee
5. De pomp is volledig incl 'Wizard' ingesteld: Ja/Nee
6. De technische educatie is volledig afgerond: Ja/Nee
7. De educatie tav bloedsuikerregulatie is afgerond: Ja/Nee
8. De koolhydraat-kennis is gecontroleerd en voldoende: Ja/Nee

Exclusie-criteria

1. Onvoldoende aandacht / tijd / motivatie
2. Ernstige sociale problematiek

ZWANGERSCHAP(SWENS)

Specifiekere omschrijving van de indicaties

1. Vrouwen in de vruchtbare levensperiode (geen leeftijdsbegrenzing)
2. Intensieve insuline-behandeling met sterke voorkeur voor insuline-pompbehandeling doch geen absolute voorwaarde vooraf; de indicatie voor basaal-blus injectieschema (en niet CSII) moet duidelijk geëxpliciteerd worden (zie punt 2a. op blz 3).
3. Bestaan van orgaancomplicaties zijn geen bezwaar indien geen interventie geïndiceerd is; speciale aandacht voor mogelijkheid maagontledigingsstoornis (diagnostiek indien er klinisch aanwijzingen voor zijn); indien dit het geval is dan is CSII wel een voorwaarde voor deelname
4. Sociale situatie: geen beperkingen
5. Deelname compatibel met de werksituatie

Specifieke periode van de zwangerschap/indicatie interventie

1. Preconceptionele periode (type 1 en 2 diabetes)
 - a. HbA1c die de streefwaarde niet bereikt (gemiddelde + 4SD) standaard deviatie minimaal 4 mnd na start intensieve begeleiding en/of
 - b. Frequente en/of ernstige hypoglykemie cq hypo-unawareness in het laatste jaar onafhankelijk van de HbA1c-waarde cq hypo-unawareness
 - c. Sterk wisselende en onvoorspelbare bloedsuikerwaarden
2. Tijdens de zwangerschap (type 1 en 2 diabetes)
 - a. Onvoldoende regulatie met wisselende bloedsuikerwaarden met frequente hyperglykemische episoden
 - b. Frequente en/of ernstige hypoglykemie (minimaal 1 episode) cq hypo-unawareness
 - c. Foetale groeiversnelling bij onvoldoende glucose-regulatie
3. Zwangerschapdiabetes indien daar specifiek aanleiding toe is, zoals een foetale groeiversnelling bij onvoldoende glucoseregulatie.

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Continue glucosemonitoring bij diabetes mellitus type 1

ICD-10 code: Insuline afhankelijke diabetes mellitus (type1):
ICD-10 code: E10.

Mei 2010

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2010060975
<i>Afdeling</i>	Zorg-ZA
<i>Auteurs</i>	H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G
<i>Telefoonnummer</i>	Tel. (020) 797 85 55

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Samenvatting	3
1. Inleiding.....	4
1.a. Aanleiding	4
1.b. Achtergrond continue glucosemonitoring bij diabetes mellitus type 1	5
1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek	7
2. Zoekstrategie	7
3. Resultaten.....	9
3.a. Resultaten Systematische reviews DCC	9
3.b. Resultaten aanvullende search CVZ	11
3.c. Informatie aangeleverd door Medtronic	11
3.d. Standpunten en richtlijnen.....	12
3.e. Kosten-effectiviteit.....	17
3.f. Lopend onderzoek	17
4. Bespreking.....	33
5. Inhoudelijke consultatie	35
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk	36
7. Literatuurlijst.....	36

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch Continue bloedglucosemeting bij patiënten met diabetes type 1

Bijlage 2: Langendam M, et al. Continuous glucose monitoring for diabetes mellitus. A systematic review. Dutch Cochrane Centre 2010

Bijlage 3: NDF Protocol 'proeftuin' RT-CGM april 201045

Samenvatting

Bij zelfzorg of zelfmanagement van personen met diabetes staat zelfcontrole van de bloedglucosespiegel centraal. Het zelf bepalen van bloedglucosewaarden kan helpen bij het streven naar adequate bloedglucoseregulatie en een afname van de kans op complicaties.

Standaard is de bloedglucosecontrole in een met een vingerprik verkregen bloedmonster. Deze methode van glycaemische controle heeft zijn beperkingen. Het zijn slechts 'momentopnames' en zelfs onder ideale omstandigheden geeft de meting niet volledig accuraat de werkelijke glucosewaarde aan.

Continue glucosemonitoring (CGM) is mogelijk door het met sensoren meten van het glucosegehalte in het subcutane weefsel dat een correlatie heeft met het glucosegehalte in het bloedplasma.

Uit de gepubliceerde RCT's blijkt dat er voor langdurige therapeutische toepassing geselecteerde patiëntengroepen bestaan waarbij (real-time) continue glucosemonitoring zinvol is. Deze groepen zijn:

Kinderen met diabetes type 1;

Volwassenen met slecht ingestelde diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of >64 mmol/mol);

Zwangere vrouwen met bestaande diabetes type 1 of 2.

Er blijkt voldoende en consistente consensus te bestaan dat goede selectie de effectiviteit nog verder verhoogt.

Therapietrouw en educatie en begeleiding door een deskundig behandelteam zijn hierbij belangrijke factoren.

Voorwaarde voor het vergoeden van CGM vanuit het basispakket moet dan ook zijn het bestaan en toepassen van een richtlijn/protocol voor het stellen van de indicatie voor het toepassen van CGM en voor de begeleiding bij het toepassen van CGM.

De NDF heeft in april 2010 het protocol 'proeftuin RT-CGM' vastgesteld. Dit protocol moet als een onlosmakelijk onderdeel van het CVZ standpunt over de toepassing van CGM worden gezien.

Omdat het zorg is die onder de verantwoordelijkheid valt van de medisch specialist betreft het toepassen van CGM zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden en geen hulpmiddelenzorg.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

In oktober 2007 heeft het CVZ een standpunt ingenomen over de vraag (zaak 27055872): Is een insulinepomp met sensoren voor een continue glucosemeting een te verzekeren prestatie op grond van de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving?

Het standpunt was: Er is nog onvoldoende evidence over de meerwaarde van continue (bloed)glucosemonitoring in de thuissituatie, met behulp van implanteerbare sensoren, als onderdeel van de behandeling van diabetes. De gevonden vergelijkende onderzoeken geven geen inzicht in de effecten op langere termijn of over specifieke doelgroepen voor deze therapie. Het toepassen van deze behandeling van diabetes is niet conform de stand van de wetenschap en praktijk en is daarom geen te verzekeren prestatie op grond van de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving.

Omdat er inmiddels nieuwe RCT's zijn gepubliceerd heeft het CVZ een systematische review naar continue glucosemonitoring versus gangbare bloedglucosecontrole bij patiënten met diabetes mellitus laten uitvoeren bij het Dutch Cochrane Centre (DCC) (zaaknummer 29001430).

Eind 2008 heeft producent Medtronic een aanvraag ingediend voor toelating van persoonlijke continue glucosemonitoring onder de hulpmiddelenparagraaf van de Regeling Zwv. De door het CVZ bij het Dutch Cochrane Centre (DCC) uitgezette systematische review liep parallel hieraan.

De definitieve rapportage van de door het Dutch Cochrane Center uitgevoerde systematische review naar de toepassing van continue glucosemonitoring bij diabetes heeft het CVZ eind februari 2010 ontvangen (bijlage 2).

Continue glucosemeting kan diagnostisch worden ingezet, om patronen in het verloop van de glucosespiegel te herkennen bij slecht in te stellen patiënten, veelal worden hiervoor de gegevens retrospectief uitgelezen. Als therapeutische toepassing bij de glycaemische (zelf-)controle wordt meestal real-time CGM, waarbij de gegevens direct zijn uit te lezen, toegepast. Dit rapport beperkt zich tot het gebruik van real-time continue glucose monitoring bij zelfcontrole door patiënten met diabetes type 1.

1.b. Achtergrond continue glucosemonitoring bij diabetes mellitus type 1

Begrippen

Bij zelfzorg of zelfmanagement van personen met diabetes staat zelfcontrole van de bloedglucosespiegel centraal. Het zelf bepalen van bloedglucosewaarden kan meer inzicht geven in de factoren die op die waarden van invloed zijn. Dit kan helpen bij het streven naar adequate bloedglucoseregulatie en een afname van de kans op complicaties. (1)

Glycaemische (metabole) controle bij patiënten met diabetes kan door zelfcontrole van het glucosegehalte in het bloed (of subcutane weefsel) en door regelmatig laten meten van het HbA1c. Algemeen doel van de glycaemische controle is (voor volwassenen) het bereiken van een HbA1c van < 7% (53 mmol/mol). Er is aangetoond dat een HbA1c onder of rond 7% microvasculaire en neuropathische complicaties van diabetes vermindert. (1,2)

Streefwaarden voor de bloedglucosespiegel zijn globaal: nuchter 4 - 7 mmol/l en na een maaltijd < 10 mmol/l (1 mmol/l = 18 mg/dl).

Hypoglycaemie is een te laag bloedglucosegehalte (<3 mmol/l). Milde hypoglycaemie wordt in het algemeen goed verdragen maar ernstige hypoglycaemie kan verwondingen, bewustzijnsverlies, coma of de dood als gevolg hebben. Herhaalde hypo's kunnen leiden tot verminderde symptoomwaarneming: 'hypo-unawareness', het niet tijdig voelen aankomen van hypo's. (1) Doordat het lichaam went aan hypo's wordt pas bij een lagere bloedsuikerspiegel een waarschuwingssignaal afgegeven dan normaal. Veel patiënten met diabetes type 1 verliezen na lange duur van de aandoening de gewaarwording van hypo's. (43) Ook neuropathie kan het gevoel van hypo's verminderen.

Standaardbehandeling

Standaard is de bloedglucosecontrole in een met een vingerprik verkregen bloedmonster Deze methode van glycaemische controle heeft zijn beperkingen. Het zijn slechts 'momentopnames' en zelfs onder ideale omstandigheden geeft de meting niet volledig accuraat de werkelijke glucosewaarde aan. Ook moet de gebruikte apparatuur voor zelftests conform de richtlijnen worden gecontroleerd en geijkt. (1)

Continue glucose monitoring (CGM)

Continue glucosemonitoring (CGM) is mogelijk door het met sensoren meten van het glucosegehalte in het subcutane weefsel dat een correlatie heeft met het glucosegehalte in het bloedplasma. Deze sensoren moeten gekalibreerd (geijkt) worden met standaard bloedglucosecontrole (vingerprik). De sensoren kunnen ook waarschuwen voor hypo- of hyperglycaemische uitslagen. Voorafgaand aan therapiewijzigingen blijft bevestigen van de metingen met standaard controle noodzakelijk. Het meten van glucose in (subcutaan) interstitieel weefsel is ontwikkeld als een alternatief voor het op bepaalde momenten meten van het bloedglucosegehalte met de standaard bloedglucosecontrole (vingerprik). Een subcutaan geplaatste sensor meet continu het glucosegehalte in het interstitiële weefsel en genereert gegevens die patronen en het verloop van de glucosemetingen tonen. Het systeem kan ook worden gebruikt met een insulinepomp. Eenmaal geplaatst onder de huid is de sensor na ongeveer 2 uur 'functioneel', de huidige generatie sensoren moet elke 3 à 7 dagen worden vervangen. Er zijn ruwweg twee typen systemen: systemen die gedurende een bepaalde periode (dagen) gegevens verzamelen en retrospectief uitgelezen worden en 'real-time' systemen die op een display de actuele glucosewaarde weergeven (bijlage 2).

Kosten CGM apparatuur

Cox (2009) geeft in een overzicht van beschikbare CGM systemen aan dat de geschatte kosten voor de apparatuur tussen de \$800 tot \$1300 liggen en de kosten voor de sensoren tussen \$35 en \$64 per sensor. Waarbij de duurdere sensoren langer bruikbaar zijn (3 dagen - 7 dagen). (3) Hirsch (2009) noemt als initiële kosten \$1200 tot \$1250 en als maandelijkse kosten voor de sensoren \$175 tot \$450 afhankelijk van type sensor. (4)

Model kostenberekening

Veeze (voorzitter RvB Diabeter Rotterdam) heeft op basis van een eigen model berekend dat de jaarlijkse kosten van het gebruik van continue glucosemonitoring in Nederland ongeveer € 3900 per gebruiker bedragen. Dit bij gebruik in 80% van het jaar en de aanname dat de monitor 9 maanden meegaat en de sensor een overlevingsduur heeft van gemiddeld 5 dagen. Uitgaande van een besparing op het gebruik van conventionele glucosestrips (van 8 strips per dag naar 3 strips per dag) van bijna € 1000 betekent dit een totaal aan extra kosten van ongeveer € 2900 per jaar. (Veeze HJ. persoonlijke mededeling mei 2010)

1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling

De systematische review van het Dutch Cochrane Centrum (DCC) heeft als doel in kaart te brengen of CGM effectiever is voor het onder controle houden van het glucosegehalte en beter geaccepteerd wordt dan gangbare zelfcontrole van de bloedglucose en, zo ja, welk systeem de voorkeur verdient. Tevens wordt nagegaan of er wellicht subgroepen zijn bij welke CGM effectiever is. Ook wordt aandacht besteed aan de met CGM gepaard gaande kosten.

Het onderzoek bestaat uit drie systematische reviews: patiënten met diabetes type 1, zwangere vrouwen met diabetes en patiënten met diabetes type 2.

Relevante uitkomstmaten

Primair: HbA1c, episodes met ernstige hypoglycaemie.
Secundair: kwaliteit van leven, complicaties en bijwerkingen, glycaemische controle.

Het HbA1c gehalte is een goede voorspeller van het optreden van vasculaire complicaties

2. Zoekstrategie

Zoektermen

Voor de door het DCC toegepaste zoekstrategie en methodes wordt verwezen naar de betreffende systematische review (bijlage 2).

Het CVZ heeft in februari 2010 een aanvullende literatuur search verricht met de zoektermen (continuous monitoring glucose) OR CGMS OR CGM) AND Diabetes en met zoektermen (continuous AND ("Monitoring, Physiologic"Mesh)) AND "Diabetes Mellitus, Type 1"[MAJR]). Beide met limieten vanaf augustus 2009 (einddatum search DCC), voor CGM toepassing bij kinderen is aanvullend naar literatuur gezocht vanaf 2003.

Verder is gezocht naar internationale standpunten en richtlijnen en naar lopend onderzoek op het gebied van continue glucosemonitoring.

Selectie

Geselecteerd zijn studies die niet in de DCC review zijn opgenomen en die specifiek de toepassing van CGM bij kinderen met diabetes type 1, slecht ingestelde volwassenen met diabetes type 1 of bij zwangere vrouwen met bestaande diabetes behandelen.

3. Resultaten

3.a. Resultaten Systematische reviews DCC

Diabetes type 1

In totaal 19 RCT's konden worden geïncludeerd. Zeven RCT's werden uitgevoerd bij kinderen en zes RCT's bij volwassenen. Twee RCT's werden uitgevoerd bij patiënten van alle leeftijden, maar rapporteerden resultaten voor verschillende leeftijdsgroepen afzonderlijk (kinderen, adolescenten en volwassenen en adolescenten en volwassenen). Vier RCT's maakten geen onderscheid naar leeftijd. Acht RCT's zijn uitgevoerd bij patiënten met moeilijk instelbare diabetes (HbA1c >8%). RCT's bij zwangere vrouwen specifiek met type 1 diabetes en patiënten die hypoglycemische perioden niet meer voelen aankomen (hypoglycaemia unawareness) ontbraken. Op één RCT na werd in alle RCT's het CGM systeem in de thuissituatie gebruikt.

Glycemische controle werd in alle RCT's als uitkomst meegenomen. Kwaliteit van leven werd slechts in drie RCT's geëvalueerd en patiënttevredenheid in twee RCT's.

Alle RCT's vergeleken CGM met conventionele bloedglucose zelfcontrole of met geblindeerde CGM. Er waren geen RCT's die CGM systemen onderling vergeleken.

Kinderen met diabetes type 1

Voor kinderen met diabetes type 1 is er zeer beperkt wetenschappelijk bewijs, gebaseerd op 1 RCT met een laag risico op bias, dat real-time CGM de glycemische controle verbetert. Na 6 maanden hadden meer kinderen in de CGM groep een daling van 0.5% van hun HbA1c waarde in vergelijking met de kinderen in de controle groep (54% versus 31%, risicoverschil 23%, 95% BI 5%; 40%). De totale daling in HbA1c tijdens de 6 maanden durende studieperiode was echter niet verschillend tussen de twee groepen en er waren ook geen verschillen in de andere uitkomsten.

Voor de retrospectieve CGM systemen waren de resultaten van de RCT's zeer inconsistent.

Slecht ingestelde diabetes type 1

Voor patiënten met slecht ingestelde diabetes type 1 (HbA1c >8% [64 mmol/mol]) is er beperkt wetenschappelijk bewijs (3 RCT's, met laag risico op bias) voor een verbetering van de glycemische controle door het gebruik van real-time CGM. In alle drie de RCT's was de daling in HbA1c groter in de CGM groep dan in de controle groep, maar statistisch en klinisch significant in één RCT (gemiddeld verschil in verandering in HbA1c -0.60%, 95% CI -1.00; -0.20). In een van de andere twee RCT's was er wel een significant verschil tussen CGM en controle groep als alleen de CGM gebruikers werden

meegenomen die 70% of meer van de studieperiode een CGM systeem gebruikten.

De RCT's over retrospectieve CGM systemen geven inconsistente resultaten.

Adolescenten en volwassenen met diabetes type 1

Voor adolescenten werd voor geen enkele uitkomst een statistisch significant verschil gevonden. In één RCT werd, bij ervaren insulinepomp gebruikers, in de groep CGM gebruikers een (niet statistisch significante) dalende trend in HbA1c gezien vergeleken met de controle groep.

Gebruik van real-time CGM over een periode van 6 maanden geeft inconsistente bevindingen. Uit één RCT blijkt een statistisch en klinisch significant verschil in verbetering van HbA1c (-0.52%, 95% -0.72%; -0.32%) tussen CGM en controle groep, terwijl er in een andere RCT geen verschil gevonden werd (-0.02%, 95% -0.28%; 0.32%).

Voor volwassenen werd, voor de belangrijkste uitkomstmaten voor glycaemische controle, bij kortdurend (< 6 maanden) gebruik van real-time CGM systemen geen verschil gevonden ten opzichte van de controlegroep, hoewel in één RCT een relatief groot en klinisch relevant verschil in daling in HbA1c werd gevonden (-0.69%, p=0.07).

Ook werd voor het gebruik van retrospectieve CGM systemen geen verschil gevonden ten opzichte van de controle groep in de belangrijkste uitkomstmaten voor glycemische controle.

Wat patiënttevredenheid betreft, uit één RCT met een laag risico op bias bleek dat gebruikers van een insulinepomp gecombineerd met een CGM systeem meer tevreden zijn over hun insulinebehandeling dan patiënten die een insulinepomp gebruiken met conventionele bloedglucose zelfcontrole. Er was geen verschil in patiënttevredenheid tussen patiënten die 6 dagen real-time toegang tot hun CGM gegevens hadden vergeleken met patiënten die over dezelfde periode achteraf hun CGM gegevens konden inzien (1 RCT, matig risico op bias).

Zwangere vrouwen met diabetes type 1 of 2

Uit de zoekactie naar RCT's over CGM gebruik bij zwangere vrouwen volgden twee RCT's, één RCT bij vrouwen met bestaande type 1 of type 2 diabetes en één RCT bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes.

Er is beperkt wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van CGM voor zwangere vrouwen met bestaande diabetes. CGM gebruik was geassocieerd met een verbetering van de glycemische controle, een lager geboortegewicht en lager risico op macrosomia. Voor vrouwen met

zwangerschapsdiabetes werden geen verschillen in uitkomsten tussen CGM en controle groep gevonden.

Kosten

Afgezien van één onderzoek over een CGM systeem dat niet meer op de markt is (GlucoWatch Biographer) zijn er geen gegevens over de kosten-effectiviteit van CGM. Er zijn wel plannen voor kosten-effectiviteitsstudies.

Conclusie (DCC)

Op dit moment is er ten hoogste beperkt wetenschappelijk bewijs ('evidence') voor de effectiviteit van real-time CGM in enkele patiëntengroepen: kinderen, patiënten met slecht ingestelde diabetes type 1 en zwangere vrouwen met bestaande diabetes. De effectiviteit van CGM is hoger wanneer de sensoren vaak gebruikt worden. Studies bij patiënten die hypoglycemische perioden niet meer aanvoelen, ontbraken.

3.b. Resultaten aanvullende search CVZ

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in tabel 1. (referenties 5-14)

3.c. Informatie aangeleverd door Medtronic

De aanvragende producent (Medtronic) heeft een dossier aangeleverd als onderbouwing van de stelling dat in de periode vanaf oktober 2007 tal van studies zijn gepubliceerd over het systeem voor persoonlijke CGM ofwel systemen die glucosewaarden op continue basis meten en tonen.

Naast abstracts van presentaties op medische congressen die de voordelen van het gebruik van CGM bevestigen, noemt Medtronic als belangrijkste (in peer reviewed tijdschriften gepubliceerde) studies:

- JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group (2008) (15,16);
- Hirsch et al (2008) (17);
- Deiss et al (2006) (18);
- Bode et al (2004) (19);
- Garg et al (2006) (20);
- Bailey et al (2007) (21)

Bovenstaande studies zijn meegenomen in de DCC reviews.

Verder heeft Medtronic als literatuur aangeleverd:

- Halvorson et al (2007) (22);
- Worm et al (2006) (23).

De kenmerken en resultaten van deze studies zijn weergegeven in tabel 2.

3.d. Standpunten en richtlijnen

Richtlijnen

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010.** (2)
- In de Standards of Medical Care in Diabetes van de American Diabetes Association wordt continue glucosemeting (Continuous glucose monitoring = CGM) samen met intensieve insulinebehandeling genoemd als een bruikbaar hulpmiddel om het HbA1c te verlagen in een geselecteerde groep volwassenen (leeftijd \geq 25 jaar) met diabetes type 1 (bewijskracht A = duidelijke evidence uit goede RCT's)¹. Onderzoek liet in deze groep een HbA1c reductie van 0,5% (van 7,6 naar 7,1%) zien in vergelijking met standaard bloedglucosecontrole. Grootste voorspellende factor voor HbA1c verlaging was de frequentie van het gebruik van de sensor, deze frequentie was lager in de jongere leeftijdsgroepen. Alhoewel het bewijs voor HbA1c verlaging onder de 25 jaar minder sterk is, kan CGM in deze groep ook behulpzaam zijn. Succes hangt samen met blijvend gebruik (bewijskracht C = ondersteunende evidence uit zwakker vergelijkend onderzoek of niet-gecontroleerd onderzoek). CGM is mogelijk aanvullend bij standaard bloedglucosecontrole bij hypoglycemie un-awareness en/of frequente hypoglycemische periodes (bewijskracht E = expert consensus of klinische ervaring). Voor het nemen van acute behandel beslissingen blijft standaard bloedglucosecontrole aanbevolen.
- NDF zorgstandaard Addendum Diabetes type 1** (1)
- De NDF Zorgstandaard Addendum Diabetes type 1 (2009) geeft aan dat continue glucosemeting (CGMS = Continue Glucose Monitoring Systeem) met een glucosesensor een betrouwbaar beeld geeft van het verloop van de glucosewaarden zodat de mens met diabetes in staat wordt gesteld zijn eigen ziekteproces beter te regisseren waardoor de behandeling van diabetes verbetert. Volgens de NDF kan het optreden van hypoglycemieën hierdoor zeer sterk afnemen.
- NICE CG15 'Type 1 diabetes in adults'** (august 2008) (24)
- In richtlijn CG15 'Type 1 diabetes in adults' (augustus 2008) geeft het Engelse NICE aan dat CGM systemen een rol spelen bij het bepalen van het glucoseprofiel van met insuline

¹ ADA evidence grading system for clinical practice recommendations

behandelde volwassenen met voortdurende controle problemen:

- Herhaalde hyper- of hypoglycemieën op het zelfde tijdstip van de dag

Hypoglycemie unawareness die niet reageert op aanpassing van de insulinedosis. (aanbeveling graad B²)

'Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults' (update June 2009)
(25)

In een update (juni 2009), waarin ook management van type 1 diabetes bij kinderen en jongeren is opgenomen, geeft NICE aanvullend aan dat aan kinderen en jongeren met type 1 diabetes die blijvende problemen hebben met hypoglycemie unawareness of herhaalde hypoglycemie of hyperglycemie continue glucosemonitoring systemen moeten worden aangeboden. (aanbeveling graad B)

American Dietetic Association (ADA). Diabetes type 1 and 2 evidence-based nutrition practice guideline for adults. Chicago (IL): American Dietetic Association (ADA); 2008 (26)

De Amerikaanse ADA geeft aan dat patiënten met onverklaarde stijgingen van het HbA1c of met onverklaarde hypo- en hyperglycemie voordeel kunnen hebben van het gebruik van continue glucosemonitoring (CGM) of meer frequente zelfcontrole. Bij toepassing van CGM is het essentieel dat mensen met diabetes wordt uitgelegd hoe de CGM moet worden gekalibreerd en hoe de resultaten moeten worden geïnterpreteerd. Studies hebben de accuratesse van CGM aangetoond en de meeste laten zien dat het gebruik van de trend/patroon gegevens van CGM kunnen resulteren in een lagere variatie van het glucosegehalte en verbeterde glucosecontrole. (Bewijskracht: Fair)

Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008 (27)

De Canadese Diabetes Association stelt dat het gebrek aan (in 2008) beschikbare gegevens (inclusief data over de accuratesse) het niet mogelijk maakt definitieve aanbevelingen te doen over de rol van real-time CGMS bij de behandeling van diabetes.

Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie 2010
(28)

De Duitse Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie geeft in een position paper als antwoord op vragen van het GKV-Spitzenverband (vereniging van ziekenfondsen), onder meer, het volgende aan.

Het toepassen van CGM als diagnostisch hulpmiddel is geen onderdeel van de hulpmiddelenlijst omdat in de regel voor de

² Directly based on category II evidence (evidence from at least one controlled study without randomisation, or at least one other type of quasi-experimental study), or extrapolated recommendation from category I evidence (Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials, or at least one randomised controlled trial)

beoordeling een arts noodzakelijk is.

Patiënten die aantoonbaar ondanks intensieve inspanningen (deelname aan gestructureerd scholingsprogramma, uitputting van therapeutische mogelijkheden, regelmatige bloedsuikercontrole, pogingen tot optimalisering van de therapie) geen bevredigende stofwisselingscontrole bereiken hebben substantieel voordeel van de inzet van CGM. Toepassing tijdens de zwangerschap is een belangrijke indicatie.

Bij nog niet schoolgaande kinderen ligt de reactie op de glucosewaarden en - profielen in handen van ouders/verzorgers. De problemen bij de diabetestherapie in deze leeftijdsgroep zijn veelvoud:

- beperkte insulinebehoefte / hoge insuline gevoeligheid
- onvoorzienbare voedingsopname, - weigering
- onvoorzienbare lichamelijke activiteiten.

Voor de ouders van deze kinderen is een continue bewaking van het glucoseverloop een wezenlijke verlichting. Vooral de verhoogde zekerheid 'snachts verlicht de uitvoer van de diabetestherapie.

CGM is niet geïndiceerd bij patiënten

- Met stabiele stofwisselingscontrole;
- Zonder bereidheid tot intensivering van de therapie (geen motivatie en compliance);
- Zonder bereidheid tot documentatie van de therapie;
- Zonder begrip van de CGM-methodiek;
- Met angst voor of weinig vertrouwen in technische systemen;
- Die voorgeschreven maatregelen (zoals vaker meten, scholing) afwijzen;
- Met alcohol- en/of drugsmisbruik;

Met ernstige psychologische/psychische problemen.

Australian and New Zealand Horizon Scanning Network 2009 (29)

Het ANZHSN geeft in een horizonscan 'Continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes' aan dat studies aangeven dat de met CGM verkregen gegevens nuttig zijn voor 'patient management' beslissingen en betere uitkomsten voor zowel moeder als kind mogelijk maken. Introductie voor alle zwangeren is niet aanbevolen, van belang is subgroepen van zwangere vrouwen te identificeren die baat hebben bij CGM.

California technology assessment forum 2009 (30)

Het Amerikaanse CTAF stelt in een review van gepubliceerde wetenschappelijke literatuur (11 RCT's en 11 observationele studies tot januari 2009) dat het criterium 'de technologie moet de netto gezondheidsuitkomsten verbeteren' is gehaald voor niet-zwangere volwassenen en niet is gehaald voor kinderen of voor zwangere vrouwen.

Niet zwangere volwassenen:

Volgens CTAF blijkt uit de RCT's dat het gebruik van CGM apparatuur niet slechter is dan standaard frequente bloedglucosemeting. Het heeft voordeel boven de standaard meting bij die niet-zwangere volwassenen die in staat zijn tot continu gebruik van CGM sensoren en in staat zijn hun insulinerégime in overleg met hun behandelend arts aan te passen.

Kinderen:

CTAF acht de meeste RCT's bij kinderen te klein om een voordeel van CGM te detecteren. In de meest recente en grootste RCT (Tamborlane WV, et al. N Engl J Med 2008;359(14):1464) deden kinderen het niet slechter, zij hadden geen voordeel van CGM gebruik, deels omdat het gebruik van de continue sensor voor deze populatie mogelijk te moeilijk is.

Zwangeren:

CTAF heeft geen voldoende sterke RCT gevonden om conclusies te trekken over CGM apparatuur vergeleken met standaard controle bij zwangere vrouwen.

**Conceptrichtlijn
Diabetes &
Zwangerschap
NVOG 2009**

De toepassing van het continue glucosemonitoring systeem (CGMS) tijdens diabetische zwangerschappen dient bij voorkeur te worden uitgebreid. **NB in commentaarfase, nog niet vastgesteld!**

Standpunten

Cigna (31)

Amerikaans verzekeraar Cigna vergoedt continue glucose monitoring systemen (CGMS) onder voorwaarden:

- tot 72 uur voor het managen van moeilijk te controleren diabetes mellitus behandeld met insuline (maximaal 6x per 12 maanden);
- langdurig bij type 1 diabetici leeftijd 25 jaar of ouder;
- langdurig bij type 1 diabetici jonger dan 25 jaar EN herhaalde ernstige hypoglycaemische perioden (bloedglucose < 50 mg/dl) ondanks aanpassen van de insulinerétherapie en naleven van frequente zelfcontrole;
- langdurig bij type 2 diabetici met herhaalde ernstige hypoglycaemische perioden (bloedglucose < 50 mg/dl) ondanks aanpassen van de insulinerétherapie en naleven van frequente zelfcontrole met één van de volgende laboratorium bevindingen:
 - nuchter C-peptide gehalte is $\leq 110\%$ van de onderste normale grens van de meetmethode
 - EN nuchter glucose ≤ 225 mg/dl;
 - nierinsufficiëntie met creatinine klaring ≤ 50

ml/ minuut EN nuchter C-peptide gehalte is \leq 200% van de onderste normale grens van de meetmethode.

Aetna (32)

Amerikaanse verzekeraar Aetna acht kortdurend (tot 72 uur en maximaal 2X per 12 maanden) diagnostisch gebruik van continue glucosemonitoring hulpmiddelen medisch noodzakelijk voor type 1 diabetici met als problemen bij het controleren van het bloedglucosegehalte:

- Herhaalde hypo- en hyperglycaemie op hetzelfde tijdstip van de dag; OF
- Hypoglycaemie un-awareness.

Langdurig therapeutisch gebruik acht Aetna medisch noodzakelijk aanvullend op vingerprik testen van bloedglucose bij volwassenen van 25 jaar en ouder met type 1 diabetes en voor jongere personen met type 1 diabetes met herhaalde periodes van ernstige hypoglycaemie (bloedglucose < 50 mg/dl) met un-awareness waarbij assistentie van een ander nodig was, ondanks aanpassen van de insulinetherapie en naleven van frequente zelfcontrole.

Regence (33)

Amerikaanse verzekeraar Regence geeft aan dat continue monitoring van glucosegehalte in interstitieel weefsel medisch noodzakelijk kan zijn als:

- De patiënt insuline afhankelijke diabetes heeft EN
- De patiënt zich houdt aan benodigde zelfcontrole en aanpassen van insulinedosis EN
- Één van de volgende criteria aan de orde is:

* Patiënt is zwanger

* Patiënt heeft aangetoonde herhaalde onverklaarde ernstige symptomatische hypoglycaemie

Tufts (34)

Het Amerikaanse TUFTS Health Plan vergoedt continue glucose monitoring systemen (CGMS) als voldaan is aan beide onderstaande criteria:

- Consult bij endocrinoloog
- Type 1 diabetes mellitus met hypoglycaemische un-awareness die blijkt uit:
 - * Herhaalde ernstige perioden van hypoglycaemie
 - * De eerste tekenen van hypoglycaemie zijn neuroglycopeen (warm, zwak, verward, vermoeid, slaperig) in tegenstelling tot neurogeen (beven, trillen, hartbonken, zweten, hongerig, tintelen)

En bij monitoring tot 72 uur als een diagnostische test.

Humana (35)

Leden van het Amerikaanse HUMANA kunnen in aanmerking

komen voor diagnostische continue monitoring systemen als sprake is van type 1 diabetes en aan alle volgende criteria is voldaan:

- Inadequate glycaemische controle en herhaalde periodes van ernstige hypoglycaemie (<50 mg/dl) en nuchter hyperglycaemie (>150 mg/dl) EN
- Monitoring is nodig gedurende 3 opeenvolgende dagen EN
- Maximaal 2X per 12 maanden.

Voor langdurend gebruik kunnen leden in aanmerking komen, aanvullend op standaard bloedglucose vingerprik metingen als sprake is van type 1 diabetes, die:

- Frequente zelfcontrole naleven EN
- Herhaalde periodes hebben van ernstige hypoglycaemie (<50 mg/dl) ondanks aanpassen van de insulinebehandeling OF
- Hypoglycaemische un-awareness hebben.

Om in aanmerking te komen voor CGMS met draadloze communicatie met een insulinepomp moet de patiënt ook in aanmerking komen voor een insulinepomp.

3.e. Kosten-effectiviteit

**JDRF Diabetes Care
maart 2010 (42)**

De Juvenile diabetes research foundation (JDRF) continuous monitoring study group heeft, op basis van een simulatie model van de complicaties van diabetes type 1, een schatting gemaakt van de kosten-effectiviteit van CGM vs SGBM bij diabetes type 1. In de lange termijn KEA van het cohort met HbA1c $\geq 7\%$ uit eerder gepubliceerde studies, werd verwacht dat CGM de life-time waarschijnlijkheid van microvasculaire complicaties beperkt. De gemiddelde winst aan QALY's was 0,60. De incrementele kosten effectiviteits ratio (ICER) was \$98679 per QALY. De auteurs geven aan dat er een aanzienlijke onzekerheid bestaat rond de schattingen.

3.f. Lopend onderzoek

Lopende studies blijken zich te concentreren op hypo-unawareness en de doelgroep jonge kinderen.

**Trialregister.nl
(benaderd 08-03-
2010)**

*Randomized, controlled, multinational, multi-center, clinical trial to examine whether HbA1c can improve in type 1 diabetes patients who continuously use the Paradigm® REAL-time system with alarm function as compared to patients on multiple injection therapy receiving one six-day period of continuous glucose monitoring – without alarm function

(Guardian® REAL-time clinical). The Eurythmics Trial NTR863. Studie bij volwassenen met diabetes type 1 gestart in 2007. Hypothese van het onderzoek is dat HbA1c kan verbeteren als type 1 diabetes patiënten continu een CGM systeem gebruiken.

***ClinicalTrials.gov
(benaderd 08-03-
2010)***

Not yet recruiting:

*Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring System in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus
Condition: Diabetes Mellitus Type 1
Interventions: Device: Guardian REAL-Time Continuous Glucose Monitoring System; Other: Conventional self-monitoring of plasma glucose.

Norwegian University of Science and Technology.

The purpose of this study is to determine whether a real-time continuous glucose monitoring system is able to improve HbA1c in patients suffering from type 1 diabetes compared to conventional finger prick glucose measurements. In addition it will investigate whether number of episodes with serious hypoglycemia is changed in those same patients, and whether quality of life increases.

*Reversal of Hypoglycemia Unawareness Using Continuous Glucose Monitoring.

Condition: Diabetes Mellitus

Interventions: Device: Navigator Continuous glucose monitor
The purpose of doing this study is to see if continuous glucose monitoring can help people with type 1 diabetes who are sometimes unable to feel if they have a low blood glucose reading.

Stanford University.

Estimated Study Completion Date: March 2010

Recruiting:

*Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pre-School Children With Type-1 Diabetes Mellitus

Condition: Diabetes Mellitus

Interventions: Device: Guardian RT

Sheba Medical Center.

The purpose of this study is to compare glucose control, quality of life and number of hypoglycemias in preschool children before and after using a real-time glucosensor.

Estimated Study Completion Date: December 2009

*Study of Insulin Therapy Augmented by Real Time Sensor IN Type 1 Children and Adolescents (START-IN!)

Condition: Type 1 Diabetes

Interventions: Device : Sensor and monitor Paradigm Real Time 754 VEO, Minilink Real Time, Medtronic, CE.

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Primary objective: To assess the long-term effectiveness of two strategies of use of RT CGM (continuous or discontinuous) on glycemic control compared to conventional blood glucose self-monitoring (SMBG). Estimated Study Completion Date: July 2012

*Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety of Continuous Glucose Monitoring in Children 4-<10 Years With T1DM

Condition: Diabetes Mellitus, Type 1

Interventions: Device: Continuous glucose monitor.

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD).

The purpose of this study is to determine the efficacy, tolerability, safety, and effect on quality of life of CGM in children 4 to less than 8 years of age with type 1 diabetes.

Estimated Study Completion Date: November 2010

*The Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Diabetes Treatment for Infants and Young Children (Gerber RTSA).

Condition: Diabetes Mellitus, Type 1

Interventions: Device: Real-time glucose sensor.

Seattle Children's Hospital.

The purpose of this study is to see if the use of a real-time glucose sensor improves diabetes control in young children (less than 4 years old) with Type 1 diabetes when they are initiated on insulin pump therapy.

Estimated Study Completion Date: May 2011

*INTERPRET - International Report on Routine Practice of Sensor-enabled Pump Therapy.

Condition: Diabetes Mellitus, Type 1.

Medtronic

The aim of the project is to document the international routine practice in sensor usage in patients treated with sensor-augmented pump therapy and to assess which variables (e.g. training of patients, frequency of sensor usage etc) are associated with an improvement in clinical outcome(s) from the start of the sensor use to the end of the follow-up period.

Estimated Study Completion Date: May 2011

*Obtain a Good Blood Glucose Control With the Paradigm Real Time System (RTD)

Condition: Diabetes Mellitus, Type 1

Interventions: Device: Minimed paradigm Real Time System
Medtronic

To Assess Whether Type 1 Diabetic Patients Treated With M D I
and in Poor Metabolic Control Can Improve Using the
Paradigm® Real Time System Compared to Self-Monitoring
Blood Glucose and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion.
Estimated Study Completion Date: October 2007.

Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies aanvullende search CVZ

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
KINDEREN met diabetes type 1								
JDRF 2010 (5)	Observatie , f.u. 6 maanden	n=214 8-14 jaar (n=61) 15-24 jaar (n=73) ≥25 jaar (n=80) Analyse HbA1c verandering in subgroep met HbA1c ≥7% bij CGM gebruik na 6 maanden: n=154., leeftijdsgroepen: 8-14 jaar (n=47) 15-24 jaar (n=56) ≥25 jaar (n=51)	CGM met trainingssessie, follow-up terugbellen (2x) en polikliniek bezoeken na 1, 4, 13 en 26 weken. Onderlinge vergelijking tussen leeftijdsgroepen.	Diabetes type 1, HbA1c ≤10%, insulinepomp of tenminste 3 d.d insuline injecties.	HbA1c na 6 maanden, incidentie hypoglycaemie 'events' vergeleken met 6 maanden periode voor CGM gebruik.	8-14 jaar: Gem. verschil HbA1c 0,0 (±0,7%) Gebruik cgm 6,8 → 3,7 dag/week 15-24 jaar: Gem. verschil HbA1c 0,0 (±0,7%) Gebruik cgm 6,3 → 3,3 dag/week ≥25 jaar: Gem. verschil HbA1c -0,4 (±0,5%) Gebruik cgm 7,0 → 6,5 dag/week Gecorrigeerd voor frequentie van CGM gebruik geen significant verband tussen leeftijd en verandering in HbA1c. Ernstige hypoglycaemie gem. 15 vs 27,7 events/100 person-years 8-14 jaar: Hypoglycaemie 23,0 vs 33,7 per 100 person-years	Niet vergelijkend onderzoek naar het effect van CGM in de dagelijkse praktijk in controlegroep van eerdere RCT. Oorspronkelijke deelname n=219. Conclusie van auteurs: veelvuldig gebruik van CGM in een klinische praktijkomgeving kan HbA1c verbeteren en episodes hypoglycaemie verminderen. Blijvend frequent gebruik van CGM is waarschijnlijker bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
						15-24 jaar: Hypoglycaemie 8,2 vs 22,3 per 100 person-years ≥25 jaar: Hypoglycaemie 13,0 vs 26,4 per 100 person-years		
JDRF 2009 (6).	Observatie, f.u. 6 maanden	n=232 8-14 jaar (n=74) 15-24 jaar (n=72) ≥25 jaar (n=86) baseline HbA1c gem. 7,4% (±0,9), ≥7% (n=165) en <7% (n=67)	Deelnemers werd verzocht dagelijks CGM te gebruiken. Onderlinge vergelijking tussen leeftijdsgroepen.	Diabetes type 1, , HbA1c ≤10%, insulinepomp (n=190) of tenminste 3 d.d insuline injecties	Factoren gerelateerd aan CGM gebruik. HbA1c gerelateerd aan CGM gebruik.	Alleen verband tussen leeftijd ≥25 jaar en frequenter gebruik CGM en tussen zelfgerapporteerde frequentere SMBG voorafgaand aan het onderzoek en frequenter CGM gebruik. CGM gebruik en percentage CGM glucosewaarden tussen 71-180 mg/dl (3,9-10 mmol/l) in de 1 ^{ste} maand waren voorspellend voor gebruik CGM na 6 maanden. Frequenter CGM gebruik was geassocieerd met sterkere verlaging van HbA1c na 6 maanden in alle leeftijdsgroepen.	Niet vergelijkend onderzoek naar factoren geassocieerd met succesvol gebruik van CGM in interventiegroep van eerdere RCT. Conclusie auteurs: na 6 maanden is vrijwel-dagelijks CGM gebruik frequenter bij intensief behandelde volwassenen met diabetes type 1 dan bij kinderen en adolescenten alhoewel in alle leeftijdsgroepen vrijwel-dagelijks CGM gebruik is geassocieerd met vergelijkbare verlaging van het HbA1c. Frequentie van SMBG en initieel CGM gebruik kunnen helpen bij het voorspellen van de waarschijnlijkheid van lage termijn voordeel van CGM gebruik.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
Danne 2009 (7)	Vergelijkend onderzoek in zelfde groep, f.u. 20 + 40 dagen.	n=48, gem. leeftijd 35,7 jaar ($\pm 10,9$), range 18-61. basaal HbA1c gem. 7,6%	CGM retrospectief (gemaskeerd) vs real-time (ongemaskeerd) Opeenvolgend 20 dagen gemaskeerd vs 40 dagen real-time.	Diabetes type 1	HbA1c, tijd euglycaemisch, hyperglycaemisch, hypoglycaemisch en angst voor hypoglycaemie	Analyse van subgroep < 25 jaar liet uitkomsten in dezelfde richting zien als in de totale groep. (in tabel bij VOLWASSENEN)	Analyse bij 46 deelnemers, blinding uitkomstmetingen niet beschreven. Onderzoek naar het gebruik en de impact van CGM in de thuissituatie. Conclusie van auteurs: gebruik van CGM in de thuissituatie heeft een positief effect op zelf controle.	B
Tucholski 2009 (8)	Observatie, monitoring gedurende 3 dagen	n=32, leeftijd 8,34 ($\pm 3,38$) jaar.	CGM	Diabetes type 1 HbA1c 6,59 ($\pm 0,66$)%	Glycemische variabiliteit	Gem. glucose 6,72 ($\pm 0,80$) mol/l. Glycaemische variabiliteit (glucose level standard deviation) 2,21 ($\pm 0,39$) mmol/l Hyperglycaemie (>7,5 mmol/l) gem. 7 uur 41 minuten per dag. Frequentie hyperglycaemie alarm 3,95 ($\pm 2,34$) per dag. Hypoglycaemie (<3,9 mmol/l) gem. 2 uur 6 minuten per dag. Frequentie hypoglycaemie alarm 1,65 ($\pm 1,61$) per dag	<u>Diagnostisch gebruik van CGM.</u> Evaluatie van dagelijks glycaemisch profiel verkregen met CGM. Conclusie van auteurs: CGM laat vrijwel fysiologische glycaemische profielen zien bij goed gecontroleerde kinderen.	C
Weinzimer 2009 (9)	Observatie, f.u. 26 weken.	n=45, leeftijd 10,7 ($\pm 3,7$) jaar, range 4,6 - 17,6.	CGM (13 weken aanvullend op trial van 13 weken)	Diabetes type 1	CGM gebruik, HbA1c	CGM gebruik iets hoger in insulinepomp	Vervolg op Buckingham 2007. Onderzoek naar de haalbaarheid van dagelijks	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
						gebruikers (n=24) dan in de groep met meerdere dagelijkse insuline injecties (n=21); 46% vs 33% tenminste 5 dagen/week.. CGM gebruik in week 1-13 was voorspellend voor gebruik in week 22-26. Initiële verbetering van HbA1c, toegenomen % glucosewaarden binnen target en reductie hyperhypoglycaemie was merendeels blijvend. In zowel de insulinepomp groep als in de insuline injectie groep steeg het HbA1c na week 12 iets (pomp: 7,1% → 6,8% → 7,0 vs injecties: 7,8% → 7,3% → 7,6%)	gebruik van CGM in een poliklinische omgeving. Retrospectief analyse vergelijking tussen insulinepompgebruikers en groep meerdere dagelijkse insuline injecties. Conclusie van auteurs: CGM werd in het algemeen goed getolereerd en vroege acceptatie voorspelt langdurig gebruik.	
Buckingham 2007 (10)	Observatie, f.u. 13 weken.	n=30 (insulinepompgebruikers), gem. leeftijd 11,2 (±4,1) jaar, range 4 - 17. jaar.	CGM, real-time na 4-7 dagen retrospectief	Diabetes typ 1	Gebruik CGM, HbA1c, percentage glucosegehalte tussen 71 en 180 mg/dl.	Gebruik licht dalend van 148 uur/week (eerste 4 weken) naar 134 uur/week (week 9-13). HbA1c van 7,1% (baseline) → 6,8% (week 13). Percentage glucose	Onderzoek naar de haalbaarheid van dagelijks gebruik van CGM.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
						gehalte tussen 71-180 mg/dl van 52% → 60%.		
VOLWASSENEN met slecht ingestelde diabetes type 1								
JDRF 2010 (5)	Observatie , f.u. 6 maanden	n=214 8-14 jaar (n=61) 15-24 jaar (n=73) ≥25 jaar (n=80) Analyse HbA1c verandering in subgroep met HbA1c ≥7% bij CGM gebruik na 6 maanden: n= 154., leeftijdsgroepen: 8-14 jaar (n=47) 15-24 jaar (n=56) ≥25 jaar (n=51)	CGM met trainingssessie, follow-up terugbellen (2x) en polikliniek bezoeken na 1, 4, 13 en 26 weken in controlegroep van eerdere RCT met minder intensieve training. Onderlinge vergelijking tussen leeftijdsgroepen.	Diabetes type 1, HbA1c ≤10%, insulinepomp of tenminste 3 d.d insuline injecties.	HbA1c na 6 maanden, incidentie hypoglycaemie 'events' vergeleken met 6 maanden periode voor CGM gebruik.	≥25 jaar: Gem. verschil HbA1c -0,4 (±0,5%) Gebruik cgm 7,0 → 6,5 dag/week Gecorrigeerd voor frequentie van CGM gebruik geen significant verband tussen leeftijd en verandering in HbA1c. Ernstige hypoglycaemie gem. 15 vs 27,7 events/100 person-years ≥25 jaar: Hypoglycaemie 13,0 vs 26,4 per 100 person-years	Niet vergelijkend. Oorspronkelijke deelname n=219. Conclusie van auteurs: veelvuldig gebruik van CGM in een klinische praktijkomgeving kan HbA1c verbeteren en episodes hypoglycaemie verminderen. Blijvend frequent gebruik van CGM is waarschijnlijker bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.	C
Halford 2010 (11)	Retrospectieve studie	n=150 (respons 36-39%), gem. leeftijd respns (n=54) 44,8 jaar.grote leeftijdsvariatie	CGM als onderdeel van diabetes zelf management.	Diabetes type 1	RMDOC CGM/QOL. Vragenlijsten naar educatieve ervaringen met CGM, QOL kwesties met	Gegevens suggereren significant minder angst voor hypoglycaemie en ernstige	Subjectieve meet methoden. Onderzoek of CGM gebruik de incidentie van ernstige hypoglycaemie vermindert,	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
					betrekking tot angst voor hypoglycaemie, vertrouwen in het aanpassen van het insuline regime voor en na gebruik van CGM. En naar de incidentie van ernstige hypoglycaemie voor en tijdens gebruik van CGM.	hypoglycaemie en toegenomen patient empowerment bij CGM. Verder een significant lagere incidentie van ernstige hypoglycaemie en een positieve impact op spanningen gerelateerd aan het hebben en managen van diabetes. Van alle responders stopte 50% met CGM waarvan 93% kosten als reden opgaf naast 'voldeed niet aan verwachtingen' (44%).	resulteert in minder angst voor hypoglycaemie en patient empowerment versterkt en wat de impact van CGM is op de kwaliteit van leven (QOL) Identificeren of patiënten goede CGM kandidaten zijn zou onderdeel moeten zijn van het initiële oriëntatie proces voor het besluit tot gebruik van CGM wordt genomen.	
Danne 2009 (12)	Vergelijkend onderzoek in zelfde groep, f.u. 20 + 40 dagen.	n=48, gem. leeftijd 35,7 jaar ($\pm 10,9$), range 18-61. basaal HbA1c gem. 7,6%	CGM retrospectief (gemaskeerd) vs real-time (ongemaskeerd) Opeenvolgend 20 dagen gemaskeerd vs 40 dagen real-time.	Diabetes type 1	HbA1c, tijd euglycaemisch, hyperglycaemisch, hypoglycaemisch en angst voor hypoglycaemie	Niet euglycaemische tijd: 11,0 vs 9,5 uur/dag, Glucose SD (glycaemische variabiliteit): 3,5 vs 3,2 mmol/l, Hyperglycaemische tijd: 10,3 vs 8,9 uur/dag, Amplitude glycaemische uitslagen (top-dal) 10% lager, Hypoglycaemische tijd: 0,70 vs 0,64 uur/dag (niet	Analyse bij 46 deelnemers, blinding uitkomstmetingen niet beschreven. Onderzoek naar het gebruik en de impact van CGM in de thuissituatie. Conclusie van auteurs: gebruik van CGM in de thuissituatie heeft een positief effect op zelf controle.	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
						significant), Gem. HbA1c 7,6 ±1,1% vs 7,1 ±1,1%. Trend naar minder snacks nemen 's- nachts (angst voor hypoglycaemie)		
Leinung 2009 (13)	Retrospectief status onderzoek, f.u. gem. 9 maanden.	n=117, gem. leeftijd 44,5 jaar (14-71)	CGM, retrospectief verdeeld in een groep die CGM continu gebruikte en een groep die CGM intermitterend toepaste.	Patiënten met ernstige hypoglycaemieën en gestart met CGM. Merendeel diabetes type 1 (n=107). Alle patiënten hadden een insulinepomp	Data van 1 jaar voor start CGM tot januari 2009	HbA1c daalde van gem. 7,6% (±1,1) in het jaar voor CGM naar 7,2% (± 0,8). HbA1c bleef gedurende follow-up stabiel. Patiënten met een HbA1c > 8,5% was de daling gemiddeld 1,3 (9,5 → 8,2%). De incidentie van ernstige hypoglycaemie daalde bij CGM gebruik (OR 0,40 (CI 0,24 - 0,65); 68 (voor CGM gebruik) → 22 (bij CGM gebruik). HbA1c daalde in zowel de continu gebruik groep als in de intermitterend gebruik groep statistisch significant (7,5% → 7,2% vs 7,7% → 7,3% . patiënten met een	Niet vergelijkend onderzoek naar de voordelen van CGM buiten het verband van gecontroleerd klinisch onderzoek. Conclusie van auteurs: CGM, in een 'real world' omgeving kan glucosecontrole verbeteren en aantal hypoglycaemieën verminderen.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse'
						bekend hoger risico op hypoglycaemie gebruikten CGM vaker continu.		
Ryan 2009 (14)	Observatie	n=16, gem. leeftijd 52,0 (±2,3) jaar	CGM (2 maanden)	Diabetes type 1 en ernstige hypoglycaemie (<3,0 mmol/l). HbA1c basaal 8,4 (±0,3)%	Mod. HYPO-Score (frequentie/jaar gecombineerd met een component op basis van 4 weken glucose records.	Mod. HYPO-score 857 (±184) → 444 (±92), aantal ernstige hypoglycaemieën 16 → 4. Sterkere daling bij reanalyse voor daadwerkelijk gebruik van de CGM. Geen significante daling van HbA1c, (8,4 (±0,3) → 8,2 (±0,3)%.	Conclusie van auteurs: CGM kan voordelig zijn bij patiënten met aanzienlijke problemen met ernstige hypoglycaemie zo lang als CGM wordt gedragen en goed functioneert.	C
ZWANGEREN met bestaande diabetes								
Geen aanvullende artikelen gevonden.								

Tabel 2 Overzicht door aanvragende producent (Medtronic) geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse
JRDF 2008a (15)	RCT studie opzet, 6 maanden.	Geplande studieomvang n=330 (110 per leeftijdsgroep) (kinderen en volwassenen)	Real-time continue glucose monitoring (RT-CGM) vs standaard zelfcontrole (SMBG)	Type 1 diabetes 2 cohorten: HbA1c 7,0 - 10,0% en HbA1c < 7,0%.	Glycemische controle, kwaliteit van leven. Primair; HbA1c, secundair; % glucosewaarden tussen 70-180 mg/dl, vragenlijsten, kosten-effectiviteit.	n.v.t.	Betreft beschrijving studieopzet. RT-CGM aanvullend op SMBG. Na 6 maanden krijgt de controlegroep ook RT-CGM aangeboden.	n.v.t.
JRDF 2008b (16)	RCT, 26 weken	n=322 (≥ 25 jaar n=52 vs 46; 15-24 jaar n=57 vs 53; 8-14 jaar n=56 vs 58) (kinderen (8 jaar of ouder) en volwassenen)	Continue glucose monitoring (CGM) vs thuis monitoring met bloedglucose meter	Intensieve behandeling voor type 1 diabetes (HbA1c 7,0 tot 10,0%).	HbA1c en hypoglycaëmieën.	Significant verlaagd HbA1c in de onderzoeksgroep (CGM) van 25 jaar of ouder, verschil -0,53% CI -0,71 tot -0,35% [HbA1c voor - na -0,50 vs +0,02%]. Niet significant in de groep tussen 15-24 jaar, verschil 0,08% CI -0,17 tot 0,33% [HbA1c voor - na -0,18 vs -0,21%] Niet significant in de groep tussen 8 - 14 jaar, verschil -0,13% CI -0,38 tot 0,11%. [HbA1c voor - na -0,37 vs	Blindering niet besproken. Het gebruik van de sensors was groter in de groep van 25 jaar en ouder dan in de andere leeftijdsgroepen. Studie geeft geen inzicht in het effect in een minder goed gecontroleerde en gemotiveerde groep patiënten met type 1 diabetes	A2/B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse
						-0,22%] Het voorkomen van ernstige hypoglycemieën was laag en niet verschillend tussen de groepen.		
Hirsch 2008 (17)	RCT, 6 maanden	n=138 (72 vs 66). Leeftijd 12-72 jaar.	Combineren van insulinepomp met real-time continue glucose monitoring (sensor) vs insulinepomp met standaard bloedglucose monitoring	Type 1 diabetes behandeld met continu subcutaan insuline infuus, initieel HbA1c \geq 7,5%.	HbA1c, hypoglycaemieën	Geen significant verschil in HbA1c tussen de groepen (voor - na -0,71 vs -0,56%). Significant minder hypoglycemie in studiegroep (geen verschil in studiegroep, toename in controlegroep.	Blindering niet besproken. Geen analyse op basis van 'intention to treat' (n=146) Meer dan 60% gebruiken van de sensor was gerelateerd aan HbA1c daling. Onderzoek ondersteund door Medtronic.	A2/B
Deiss 2006 (18)	RCT (3 armen), 3 maanden	n=81 kinderen (gem. 14,4 jaar) en n=81 volwassenen (gem. 39,1 jaar)	Real-time glucose monitor 3 maanden (arm 1) vs tweewekelijks 3 dagen (arm 2) vs standaard bloedglucose controle.	Stabiele type 1 diabetes. Slechte metabole controle ondanks intensieve insuline therapie en frequente bloedglucose controles.	HbA1c	Na 1 maand significante reductie HbA1c arm1 ten opzichte van controle (1,0 vs 0,4), geen verschil arm2 vs arm1 . Na 3 maanden HbA1c afname \geq 1% arm1 50%, arm2 37%, controle 15%. Na 3 maanden HbA1c afname \geq 2% arm1 26%, arm2	Blindering niet besproken. Geen analyse leeftijdgroepen. Verband tussen gebruik continue monitor en verbeterde glycaemische controle niet in detail duidelijk.	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse
						9%, controle 4%. In arm1 grotere maar niet significante afname van aantal standaard bloedglucose controles.		
Bode 2004 (19)	RCT, 3 maanden	n=71 (35 vs 36) (volwassenen, gem. 44 jaar)	Continue monitoring met waarschuwings-systeem vs controle	Type 1 diabetes	Hyper-hyperglyceamie.	Vermindering duur hypoglycemische periode significant groter vergeleken met controle (-27,8 min vs -4,5 min). Toename in duur hyperglycemische periode vergeleken met controle..	Blinding evaluatie niet besproken. Geen analyse op basis van 'intention to treat'.	B
Garg 2006 (20)	RCT	n=91 (47 vs 44) (volwassenen)	Gedurende 72-uur beschikken over CGM gegevens vs controlegroep	Gemengde groep type 1 en type 2 diabetes behandeld met insuline.	Periodes hyper-hypoglycaemie	Significant effect op korte termijn effecten (72 uur); totale tijd van hypoglycaemie (21% minder; 0,74 uur vs 0,94 uur per dag)-hyperglycemie (23% minder; 4,99 uur vs 6,46 uur per dag) en totale tijd dat glucose gehalte tussen doelwaarden lag (26% meer, 6,28	Primair doel van de studie was sensor bias vergeleken met standaard bloedglucose controle (waarden bleken binnen vooraf gestelde limieten). Effect op lange termijn complicaties niet zeker.	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse
						uur vs 5,52 uur per dag). Geen verschil in aantal vingerprikken (6,6 vs 7,0 per dag)		
Bailey 2007 (21)	Observationeel prospectief, 12 weken	n=140 (volwassenen)	Continue glucose monitoring	Diabetes (type 1 en type 2) behandeld met insuline (injecties of pomp) of orale antidiabetica (n=7)	HbA1c	Verlaging HbA1c 0,4% (± 0,05) (7,6% → 7,2%).		C
Halvorson 2007 (22)	Observationeel pilotonderzoek (prospectief), kortdurend (4 weken)	n=10 (gem. 14,1 jaar)	Continu subcutaan insuline infuus met sensor (CGM)	Type 1 diabetes.	HbA1c, bloedglucose gehalte, hypo- en hyperglycaemieën	Verbetering HbA1c (8,1 → 7,8%), glucose gehalte (167,2 → 155,6 mg/dl [9,0 → 8,6 mmol/l]) en reductie hypo- en hyperglycemieën.		C
Worm 2006 (23)	Casuïstiek	n=1	Continue glucose monitoring vanaf 17 weken zwangerschap	Diabetes met hypoglycaemieën tijdens zwangerschap	Hypoglycaemieën, HbA1c	Afname hypoglycaemieën van 1,5 per maand naar 0,3 per maand. HbA1c van 6,7 → 6,2 %		C

¹ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgn. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

4. Bespreking

Geselecteerde groepen

Uit de gepubliceerde RCT's blijkt dat er voor langdurige therapeutische toepassing geselecteerde patiëntengroepen bestaan waarbij (real-time) continue glucosemonitoring zinvol is. Deze groepen zijn:

- Kinderen met diabetes type 1;
- Volwassenen met slecht ingestelde diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of >64 mmol/mol);
- Zwangere vrouwen met bestaande diabetes type 1 of 2.

Effectiviteit voldoende aangetoond

Er zijn aanwijzingen dat CGM op de belangrijkste uitkomstmaat, HbA1c, voordelen biedt boven standaard zelfcontrole (Self monitoring blood glucose = SMBG) bij patiënten met diabetes type 1. Er zijn korte en langere termijn resultaten (6-12 maanden) over het effect op het HbA1c. Het verband tussen HbA1c en het vóórkomen van complicaties is overtuigend aangetoond en biedt daarom voldoende zekerheid als uitkomstmaat om conclusies te kunnen trekken.

De effectiviteit van CGM is niet bij alle patiënten groepen even overtuigend aangetoond. Edelman et al (2009) geven in een narratieve literatuur review, onder meer, methodologische moeilijkheden aan die bij onderzoek op dit gebied bestaan: (36)

- Dubbel-blind placebo gecontroleerd onderzoek is met deze techniek niet haalbaar (de gegevens moeten worden gebruikt bij aanpassingen in de insulinetherapie);
- De populatie van mensen met diabetes is een heterogene;
- Intensieve diabetes controle bestaat uit meerdere elementen (zoals educatie, vaardigheid van de gebruiker en hoe deze op de meetgegevens reageert) die de uitkomsten beïnvloeden, hierdoor is het soms moeilijk om het specifieke effect van CGM te bepalen.

Therapietrouw en educatie

Voor het verschil in resultaten tussen verschillende leeftijdsgroepen blijkt uit latere publicaties dat therapietrouw van essentieel belang is.

In meerdere studies, verlaagde CGM het HbA1c bij volwassen patiënten met suboptimaal gecontroleerde diabetes type 1 met name als meewerkende (compliant) patiënten die de apparatuur verdroegen geselecteerd werden. (37)

Ook educatie lijkt een belangrijke rol te spelen in het effect van CGM. Fabiato et al (2009) (38) geven aan dat duidelijkheid

geve over de te verwachten effecten en uitgebreide educatie noodzakelijk zijn voor succesvolle implementatie. (38) Evert et al (2009) beschrijven de ontwikkeling en implementatie van een educatieprogramma voor het starten van real-time CGM. (39)

Hirsch (2009) noemt in een clinical review patiëntselectie een sleutel tot succes. (40) Als voorspellers voor succes bij toepassing van real-time CGM noemt Hirsch:

- Begrijpen van de basis van insulinetherapie;
- Weinig angst voor nieuwe technologie;
- Begrijpen dat de trend van glucosestijging en -daling belangrijker is dan het glucose getal op de ontvanger;
- Bereidheid om de diabetes behandeling te wijzigen als het CGM apparaat aangeeft dat eerder gedrag leidt tot verstoorde glucosecontrole;
- Frequentie van gebruik van de sensor.

Behandelteam

Voor het leveren van functioneel gestructureerde zorg is het van belang dat bij de toepassing van CGM een ter zake deskundig multidisciplinair behandelteam betrokken is waarin tenminste een medisch eindverantwoordelijke arts (specialist), diabetesverpleegkundige en diëtist samenwerken.

Indicatieprotocol

Er blijkt voldoende en consistente consensus te bestaan dat goede selectie de effectiviteit nog verder verhoogt. Therapietrouw en educatie en begeleiding door een deskundig behandelteam zijn hierbij belangrijke factoren. De bescheiden effecten in onderzoeksverband, de kosten van CGM en bovenstaande onderstrepen het belang van een indicatieprotocol voor de selectie van patiënten waarbij toepassen van CGM effectief is. Onnodig toepassen van CGM moet worden voorkomen.

Voorwaarde voor het vergoeden van CGM vanuit het basispakket moet dan ook zijn het bestaan en toepassen van een richtlijn/protocol voor het stellen van de indicatie voor het toepassen van CGM en voor de begeleiding bij het toepassen van CGM.

Fabiato et al noemen als meest ideale kandidaten voor real-time CGM diegenen die goede educatie hebben gehad over hun diabetes en ondanks sterk gemotiveerd zijn nog steeds niet het HbA1c doel van < 7% bereiken. (38)

Andere kandidaten kunnen zijn:

- Patiënten met ernstige hypoglycaemie, hypoglycaemie unawareness of angst voor hypoglycaemie die bijstellen van de therapie belemmert;
- Patiënten met significante glycaemische labiliteit;
- Patiënten die overwegen zwanger te worden of zwanger zijn.

Leinung et al selecteerden patiënten met een significant risico op hypoglycaemie, een hoge glycaemische variabiliteit, betrouwbaar zijn wat betreft het niet missen van

controlebezoeken, aantoonbaar technisch in staat om met hun pomp om te gaan en sterk gemotiveerd voor CGM. (13)

De Duitse Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie stelt dat CGM niet geïndiceerd is bij patiënten:

- Met stabiele stofwisselingscontrole;
- Zonder bereidheid tot intensivering van de therapie (geen motivatie en compliance);
- Zonder bereidheid tot documentatie van de therapie;
- Zonder begrip van de CGM-methodiek;
- Met angst voor of weinig vertrouwen in technische systemen;
- Die voorgeschreven maatregelen (zoals vaker meten, scholing) afwijzen;
- Met alcohol- en/of drugsmisbruik;
- Met ernstige psychologische/psychische problemen.(28)

Er is geen informatie gevonden over de vraag of het effect van het gebruik van CGM verandert in de tijd en mogelijk afneemt. Ook niet of op termijn eventueel kan worden teruggevallen op SMBG en het gebruik van CGM kan worden gestopt. Wel vond de Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (JRDF 2009) (41) bij 83 volwassenen blijvend gebruik van de CGM apparatuur en een blijvende HbA1c daling gedurende 12 maanden. Leinung et al vonden retrospectief een stabiel HbA1c gedurende 9 maanden CGM gebruik. (13)

NDF protocol

Om een indicatieprotocol te realiseren is bij het beoordelen van CGM in het kader van de zorgverzekeringswet door het CVZ nauw samengewerkt met de NDF. Een op de toepasbaarheid in Nederland toegespitst protocol vergroot het draagvlak voor gestructureerde toepassing van CGM. De NDF heeft in april 2010 het protocol 'proeftuin RT-CGM' vastgesteld. Dit protocol moet als een onlosmakelijk onderdeel van het CVZ standpunt over de toepassing van CGM worden gezien.

Evaluatieonderzoek

Een evaluatieonderzoek van de toepassing van CGM in de praktijk zal het inzicht in patiëntgerelateerde succes- en faalfactoren vergroten. Mogelijk kan dit leiden tot indicatieaanscherping of -uitbreiding.

Medisch-specialistische zorg

Om gecontroleerd gebruik te garanderen is eindverantwoordelijkheid van een arts (medisch specialist) noodzakelijk bij het gebruik van CGM. Omdat het zorg is die onder de verantwoordelijkheid valt van de medisch specialist betreft het toepassen van CGM zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden en geen hulpmiddelzorg.

5. Inhoudelijke consultatie

De medische beoordeling is voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan relevante wetenschappelijke verenigingen: Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), onderafdeling hiervan, de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). In de reacties genoemde opmerkingen zijn verwerkt in dit rapport.

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Onder voorwaarde van het toepassen van een indicatieprotocol, zoals uitgewerkt door de NDF, voor de patiëntselectie en voor de begeleiding bij het toepassen van CGM is het gebruik van real-time continue glucosemonitoring systemen voor specifieke doelgroepen effectief en conform de stand van de wetenschap en praktijk. Het betreft:

- Kinderen met diabetes type 1
- Volwassenen met slecht ingestelde diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of >64 mmol/mol)
- Zwangere vrouwen met bestaande diabetes type 1 of 2

7. Literatuurlijst

1. Zorgstandaard Addendum diabetes type 1 (Volwassenen / Kinderen en adolescenten) 2009 NDF
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33(suppl 1):S11-61
3. Cox M. An overview of continuous glucose monitoring systems. *J Pediatr Health Care* 2009;23(5):344-47
4. Hirsch IB. Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2232-38
5. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (JDRF CGM Study Group). Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 17-22
6. JDRF CGM Study Group. Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 1947-53
7. Danne T, de Valk HW, Kracht T, et al. Reducing glycaemic variability in type 1 diabetes self-management with a continuous glucose monitoring system based on wired enzyme technology. *Diabetologia* 2009; 52(8): 1496-503

8. Tucholski K, Deja G, Skala-Zamorowska E, et al. Evaluation of daily glycemic profiles in well controlled children with type 1 diabetes mellitus using a continuous glucose monitoring system. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009.
9. Weinzimer S, Xing D, Tansey M, et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(2): 91-6.
10. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151(4): 388-93, 393)
11. Halford J and Harris C. Determining clinical and psychological benefits and barriers with continuous glucose monitoring therapy. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(3): 201-5
12. Danne T, de Valk HW, Kracht T, et al. Reducing glycaemic variability in type 1 diabetes self-management with a continuous glucose monitoring system based on wired enzyme technology. *Diabetologia* 2009; 52(8): 1496-503
13. Leinung M, Thompson S, Nardacci E. Benefits of Continuous Glucose Monitor Use in Clinical Practice. *Endocr Pract* 2009; 1-14
14. Ryan EA and Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(10): 635-9.
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 and methods. *Diabetes Technol Ther* 2008;10(4):310-21
16. JDRF CGM Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(14):1464-76
17. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10(5):377-83
18. 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
19. 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;6:105-13
20. 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
21. Bailey TS, Zisser HC, Garg SK. Reduction in haemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007;9(3):203-10
22. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman, et al. A pilot trial in

- pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007;150(1):103-105. e1
23. Worm D, Nielsen LR, Mathiesen ER, et al. 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
 24. NICE. Guideline CG15 Type 1 diabetes in adults. 22 August 2008
 25. NICE CG15 'Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults' (update June 2009)
 26. American Dietetic Association. Diabetes type 1 and 2 evidence-based nutrition practice guideline for adults. 2008. Geraadpleegd in Feb. 2010
 27. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(suppl 1)
 28. Arbeitsgemeinschaft diabetologische Technologie. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) in der Gewebeflüssigkeit. Wissenschaftliche Bewertung von CGM und medizinische Beurteilung des Nutzens für die Diabetestherapie. 2010
 29. Australia and New Zealand Horizon Scanning Unit. Continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes . 2009
 30. California Technology Assessment Forum. Continuous Glucose Monitoring Devices for Patients with Diabetes Mellitus on Insulin. 2009
 31. Cigna. Medical Coverage Policy 0106, Home Blood Glucose Monitors. Effective Date 3/15/2009. Geraadpleegd in Feb. 2010
 32. Aetna. Clinical Policy Bulletin 0070: Diabetes Tests, Programs and Supplies. Last review 11/06/2009. Geraadpleegd in Feb. 2010
 33. Regence. Medical Policy 77, Continuous Monitoring of Glucose in the Interstitial Fluid. Effective date 04/14/2009. Geraadpleegd in Feb. 2010
 34. TUFTS Health Plan. Medical Necessity Guidelines 2126611, Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS). Effective date 01/01/2009.
 35. HUMANA. Medical Coverage Policy CPD-0372-002, Continuous Glucose Monitoring Systems. Revised date 08/28/2008
 36. Edelman SV and Bailey TS. Continuous glucose monitoring health outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 Suppl 1, S68-S74
 37. Hermanides J and Devries JH. Sense and nonsense in sensors. *Diabetologia* 2010; aheadofprint (Jan 10)
 38. Fabiato K, Buse J, Duclos M, et al. Clinical experience with continuous glucose monitoring in adults. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 Suppl 1, S93-S103
 39. Evert A, Trence D, Catton S, Huynh P. Continuous glucose monitoring technology for personal use: an educational

program that educates and supports the patient. *Diabetes Educ* 2009;35(9):565

40. Hirsch IB. Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2232-38
41. JDRF CGM Study Group, Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Ruedy KJ, Tamborlane WV, Weinzimer S, Wolpert H. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2047-9
42. JDRF CGM Study Group. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; aheadofprint (March 23)
43. Boersma MN, Wolffenbuttel BHR. Het gebruik van de glucose sensor in de dagelijkse praktijk: stand van zaken. *Nederlands tijdschrift voor diabetologie* 2009;7(2):57-71

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Continue bloedglucosemeting bij patiënten met diabetes type 1

Searchdatum: 16-02-2010

Medline (PubMed)

(continuous monitoring glucose) OR CGMS OR CGM)

AND

Diabetes

(continuous AND ("Monitoring, Physiologic"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus, Type 1"[MAJR])

Limits: literatuur vanaf augustus 2009

Kinderen vanaf 2003

Meta-analyse

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

RCT's

1. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1378-83.

2. Bode B, Beck RW, Xing D, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2047-9.

3. Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Dufaitre-Patouraux L, et al. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous subcutaneous glucose monitoring (GlucoDay) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab* 2009; 35(4): 312-8.

4. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2245-50.

5. Cobry E, Chase HP, Burdick P, et al. Use of CoZmonitor in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(2): 148-51.

6. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1464-76.

7. Deiss D, Hartmann R, Schmidt J, et al. 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.

8. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(3): 159-64.

9. Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, et al. Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1512-7.

10. Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1929-35.

Reviews

1. Currie CJ, Poole CD, Papo NL. An overview and commentary on retrospective, continuous glucose monitoring for the optimisation of care for people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(10): 2389-400.
2. Cox M. An overview of continuous glucose monitoring systems. *J Pediatr Health Care* 2009; 23(5): 344-7.
3. Chetty VT, Almulla A, Odueyungbo A, et al. 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; 81(1): 79-87.

Overige studies (ook nog niet geïndexeerde studies)

1. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 17-22.
 2. Halford J and Harris C. Determining clinical and psychological benefits and barriers with continuous glucose monitoring therapy. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(3): 201-5.
 3. Hermanides J and Devries JH. Sense and nonsense in sensors. *Diabetologia* 2010; aheadofprint(jan 10):
 4. Treatment Satisfaction and Quality of Life for an Integrated Continuous Glucose Monitoring/Insulin Pump System Compared to Self-Monitoring Plus an Insulin Pump. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6): 1402-10.
 5. Accuracy of the SEVEN(R) Continuous Glucose Monitoring System: Comparison with Frequently Sampled Venous Glucose Measurements. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(5): 1146-54.
 6. Adolfsson P, Ornhagen H, Jendle J. Accuracy and reliability of continuous glucose monitoring in individuals with type 1 diabetes during recreational diving. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(8): 493-7.
 7. Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 1947-53.
 8. Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, et al. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatr Diabetes* 2009; aheadofprint(dec 2):
 9. Danne T, de Valk HW, Kracht T, et al. Reducing glycaemic variability in type 1 diabetes self-management with a continuous glucose monitoring system based on wired enzyme technology. *Diabetologia* 2009; 52(8): 1496-503.
 10. Edelman SV and Bailey TS. Continuous glucose monitoring health outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 Suppl 1, S68-S74.
 11. Fabiato K, Buse J, Duclos M, et al. Clinical experience with continuous glucose monitoring in adults. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 Suppl 1, S93-S103.
 12. Leinung M, Thompson S, Nardacci E. Benefits of Continuous Glucose Monitor Use in Clinical Practice. *Endocr Pract* 2009; 1-14.
 13. Rodbard D, Jovanovic L, Garg SK. Responses to continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(12): 757-65.
-

14. Ryan EA and Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(10): 635-9.
15. Ryan MT, Savarese VW, Hipszer B, et al. Continuous glucose monitor shows potential for early hypoglycemia detection in hospitalized patients. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(11): 745-7.
16. Tucholski K, Deja G, Skala-Zamorowska E, et al. Evaluation of daily glycemic profiles in well controlled children with type 1 diabetes mellitus using a continuous glucose monitoring system. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15(1): 29-33.
17. Wadwa RP, Fiallo-Scharer R, Vanderwel B, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 Suppl 1, S83-S91.
18. Weinzimer S, Xing D, Tansey M, et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(2): 91-6.
19. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151(4): 388-93, 393.
20. Gandrud LM, Xing D, Kollman C, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(4): 307-16.
21. Wiltshire EJ, Newton K, McTavish L. Unrecognised hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes using the continuous glucose monitoring system: prevalence and contributors. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(12): 758-63.
22. Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(1): 10-5.
23. Schaepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, et al. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab* 2003; 29(6): 608-12.

Overige bronnen

1. **Arbeitsgemeinschaft** diabetologische Technologie. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) in der Gewebeflüssigkeit. Wissenschaftliche Bewertung von CGM und medizinische Beurteilung des Nutzens für die Diabetestherapie. 2010. Geraadpleegd in Feb. 2010 via http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/AGDT-DDG_GKV_CGM_Positionspapier_Version_5_18_1_2010.pdf.
2. **AETNA**. Diabetes Tests, Programs and Supplies. 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0070.html.
3. **Australia** and New Zealand Horizon Scanning Unit. Continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes . 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010 via [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/\\$File/PS_Continuous%20Glucose%20Monitoring%20in%20Pregnant%20Women%20with%20Diabetes.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/$File/PS_Continuous%20Glucose%20Monitoring%20in%20Pregnant%20Women%20with%20Diabetes.pdf).
4. **California** Technology Assessment Forum. Continuous Glucose Monitoring Devices for Patients with Diabetes Mellitus on Insulin. 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010 via www.ctaf.org/files/988_file_CGMS_final_W.pdf.

5. **CIGNA**. Home Blood Glucose Monitors. 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010 via http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0106_coveragepositioncriteria_blood_glucose_monitors.pdf
 6. **Health Technology Assessment**. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). Health Technology Assess; 13, 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010 via <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1328.pdf>.
 7. **NICE**. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG015NICEGuidelineUpdate.pdf>.
 8. **Regence Group**. Continuous Monitoring of Glucose in the Interstitial Fluid. 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010 via <http://blue.regence.com/trgmedpol/dme/dme77.html>.
 9. **American Dietetic Association**. Diabetes type 1 and 2 evidence-based nutrition practice guideline for adults. 2008. Geraadpleegd in Feb. 2010 via http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=12816&nbr=6618&ss=6&xl=999
 10. **Canadian Diabetes Association**. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008. Geraadpleegd in Feb. 2010 via <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>.
 11. **NHS Quality Improvement Scotland**. Continuous glucose monitors in diabetes mellitus – the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). 2008. Geraadpleegd in Feb. 2010 via http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/evidence_note8.pdf.
 12. **Royal College of Physicians**. Type 1 diabetes in adults. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004. Geraadpleegd in Feb. 2010 via <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/be953e5f-8851-4137-b326-857e6c83cc55.pdf>.
 13. **CCOHTA**. Continuous Glucose Monitoring in the Management of Diabetes Mellitus. 2002. Geraadpleegd in Feb. 2010 via http://www.cadth.ca/media/pdf/161_glucose_monitors_cetap_e.pdf.
-

Bijlage 2: Langendam M, et al. Continuous glucose monitoring for diabetes mellitus. A systematic review. Dutch Cochrane Centre 2010

Continuous glucose monitoring for diabetes mellitus

A systematic review

Miranda Langendam, PhD
Lotty Hooft, PhD
Aart Mudde, PhD
Hans de Vries, PhD
Yoeni Luijf, MD
Jacqueline Limpens, PhD
Rob Scholten, PhD

February 2010



Contact address

The Dutch Cochrane Centre
Academic Medical Center, J1B-108
P.O. Box 226600
1100 DD Amsterdam
Tel +31 20 566 5602

Bijlage 3: NDF Protocol 'proeftuin' RT-CGM april 2010

PM De commissie kon zich vinden in de duiding van de effectiviteit van de continue glucosemeting en onderschreef het belang van het vooraf oplossen van de gesignaleerde consequenties. Het feit dat samenwerking is gezocht met de richtlijnontwikkeling en daardoor het indicatiegebied zorginhoudelijk en verzekeringstechnisch gelijk loopt vond de commissie van belang.

Tekstueel zijn nog wat voorstellen gedaan, die we hebben overgenomen.

De consequenties van het standpunt zullen nu verder uitgewerkt worden, waarna het standpunt in het vierde kwartaal ter vaststelling aan de RvB zal worden aangeboden