Nationella riktlinjer för diabetesvård

Vetenskapligt underlag
Bilaga

Socialstyrelsen

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se

Artikelnummer Bilaga till 2017-10-25
Publicerad www.socialstyrelsen.se, första versionen maj 2017, andra versionen oktober 2018

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat det vetenskapliga underlaget för *Nationella riktlinjer för diabetesvård*. De fullständiga riktlinjerna finns på www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer.

Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunnande har medverkat i arbetet med att ta fram det vetenskapliga underlaget för dessa riktlinjer.

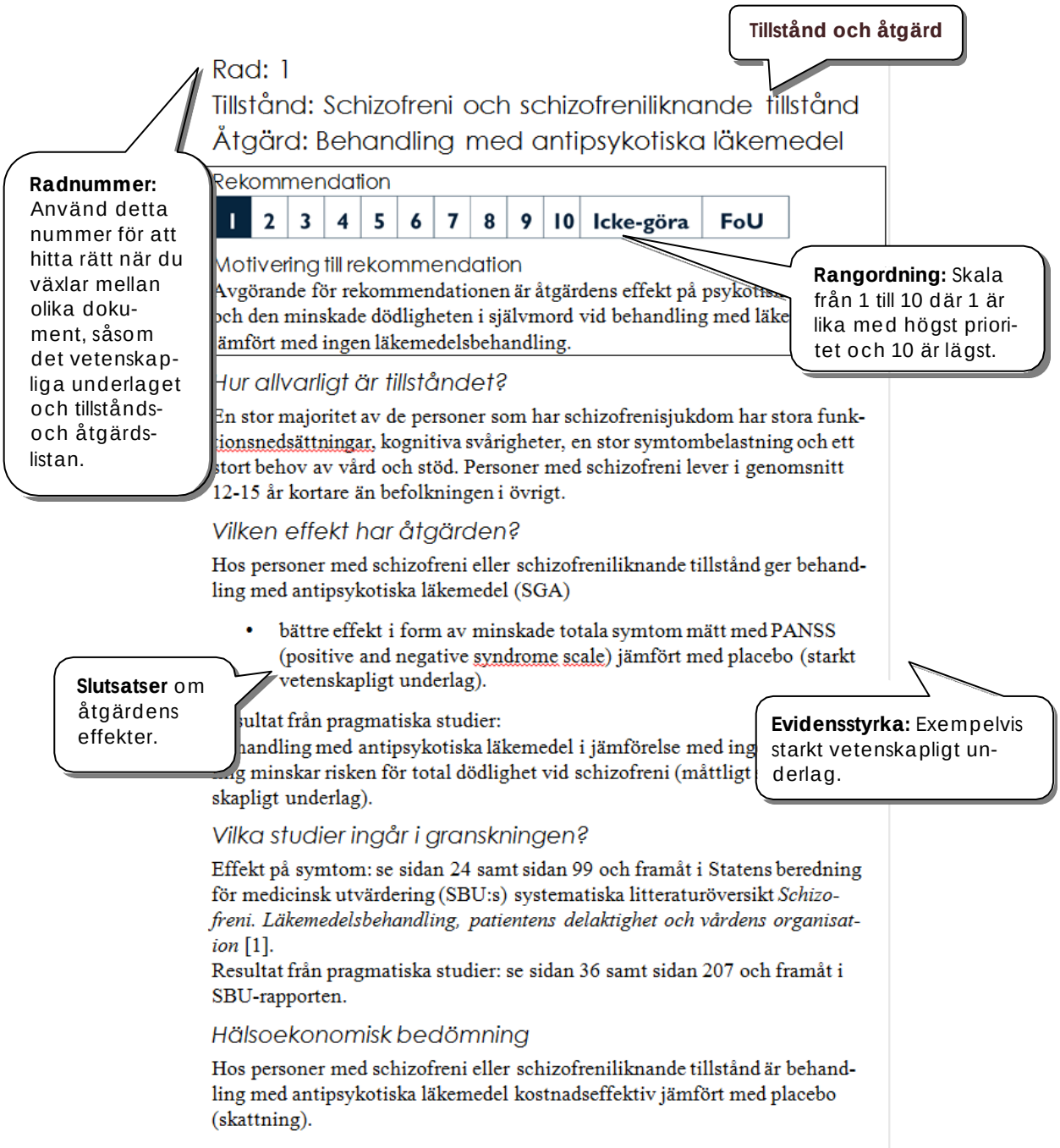
Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord 3
Läsanvisning 5
Prevention och levnadsvanor 6
Glukoskontroll: intensivbehandling 45
Glukoskontroll: mätning 58
Glukoskontroll: behandling med perorala medel och GLP-1- analoger 141
Glukoskontroll: insulinbehandling vid otillräcklig peroral behandling 183
Glukoskontroll: insulinbehandling 204
Hjärt-kärlkomplikationer 272
Omvårdnad: utbildning 306
Omvårdnad: kulturella olikheter 318
Omvårdnad: egenvårdsstöd 325
Omvårdnad: hypoglykemi 337
Omvårdnad: psykologiska problem 341
Omvårdnad: behandling av skuldersmärta 345
Komplikationer: ögon 348
Komplikationer: njurar 351
Komplikationer: nerver 356
Komplikationer: fötter – regelbun- den undersökning och prevention 381
Komplikationer: fötter – fotsår och amputation 393
Graviditetsdiabetes 415
Graviditet vid känd diabetes 423

Läsanvisning

Figuren nedan visar ett exempel hur det vetenskapliga underlaget för ett tillstånds- och åtgärdspar är disponerat.



Prevention och levnadsvanor

Därför belyser vi området

Under rubriken ”Prevention och levnadsvanor” har vi samlat ett antal olika frågor där kunskapsläget är oklart, eller där det finns praxisskillnader i landet. Dessa frågor har Socialstyrelsen valt att belysa i Nationella riktlinjer eftersom flertalet har betydelse för många personer med diabetes. Att vården tidigt upptäcker sjukdomen eller tecken på komplikationer samt att patienten har goda levnadsvanor utgör mycket viktiga delar av diabetesvården, eftersom sjukdomen ofta varar i många år och annars kan leda till svåra komplikationer.

Detta ingår i området

Vid alla typer av diabetes behandlar vi hälso- och sjukvårdens möjligheter till sekundärprevention av senkomplikationer genom påverkan på levnadsvanor, som råd om ökad fysisk aktivitet och rökstopp samt råd om kolhydraträkning vid typ 1-diabetes.

De nationella riktlinjerna tar också upp riktad screening för typ 2-diabetes i grupper med ökad risk för sjukdomen samt preventiva åtgärder, inklusive läkemedel, vid nedsatt glukostolerans. Vid typ 2-diabetes tar vi också upp regelbunden undersökning för vitamin B12-brist vid behandling med metformin. Vi tar också upp användning av regelbunden undersökning i syfte att tidigt upptäcka andra autoimmuna sjukdomar (hypotyreos) som förekommer oftare hos patienter med typ 1-diabetes.

Vid tillståndet diabetes och övervikt eller fetma tar vi upp behandling med läkemedel respektive med fetmakirurgi. Dessutom behandlar riktlinjerna förebyggande åtgärder mot karies och parodontit.

Tillstånd och åtgärder

Rad: A01

Tillstånd: Diabetes och högt blodtryck utan mikroalbuminuri

Åtgärd: Kombinerade livsstilsåtgärder (kost, motion och eventuellt andra åtgärder som beteendemodifiering)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och ger effekt på viktiga effektmått till en låg kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) jämfört med sedvanlig vård.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta risken för undernäring och relationen mellan makronutrienter och vitaminer. Motion anpassas till äldres förutsättningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid manifest diabetes, både typ 1 och typ 2, är det viktigt med insatser rik- tade mot riskfaktorer för att förebygga senkomplikationer, i såväl hjärta och kärl som i andra organ.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes och högt blodtryck utan mikroalbuminuri ger intensiva kombinerade interventioner syftande till livsstilsförändringar

- viktnedgång och en måttlig blodtryckssänkning (måttligt starkt ve- tenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

För saltreducerad kost har en systematisk översikt från 2005 inklude- rats
[1] och dessutom en RCT [2] som inte inkluderades i den systematiska över- sikten. För effekter av fysisk aktivitet finns en utförlig systema- tisk översikt från 2006 [3]. Litteratursökning från 2006 och framåt

identifierade fem RCToch tre översikter från vars referenslistor ytterligare en RCT-studie identifie- rades. Av dessa sex RCT-studier exkluderades fem vid kvalitetsgranskning. Sålunda identifierades en utförlig systematisk översikt [3] och en senare pub- licerad RCT [4]. För viktreduktion från kostinterventioner identifierades en utförlig systematisk översikt från 2005 [5]. För kombinerade livsstilsåtgärder (väsentligen kost och motion) identifierades en utförlig systematisk översikt [5] och en senare publicerad stor RCT [6].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid diabetes med högt blodtryck utan mikroalbuminuri medför fysisk aktivi- tet i kombination med kostråd en låg kostnad per QALY jämfört med sed- vanlig vård (viss evidens). Det hälsoekonomiska underlaget utgörs av två studier på vuxna personer med typ 2-diabetes och som genomförts i anslut- ning till kliniska studier. Den ena studien jämförde råd om kost och fysisk aktivitet med enbart råd om kost [7]. Den andra studien jämförde råd om kost och fysisk aktivitet med utbildning om diabetes [8].

Referenser

1. He, FJ, MacGregor, GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. The Cochrane database of systematic reviews. 2004; (3):CD004937.
2. Dodson, PM, Beevers, M, Hallworth, R, Webberley, MJ, Fletcher, RF, Taylor, KG. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. Bmj. 1989; 298(6668):227-30.
3. Thomas, DE, Elliott, EJ, Naughton, GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; 3:CD002968.
4. Sigal, RJ, Kenny, GP, Boule, NG, Wells, GA, Prud'homme, D, Fortier, M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):357-69.
5. Norris, SL, Zhang, X, Avenell, A, Gregg, E, Schmid, CH, Lau, J. Long- term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. The Cochrane database of systematic reviews. 2005; (2):CD005270.
6. Look, ARG, Pi-Sunyer, X, Blackburn, G, Brancati, FL, Bray, GA, Bright, R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. Diabetes care. 2007; 30(6):1374-83.
7. Di Loreto, C, Fanelli, C, Lucidi, P, Murdolo, G, De Cicco, A, Parlanti, N, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. Diabetes care. 2005; 28(6):1295-302.

8. Kaplan, RM, Atkins, CJ, Wilson, DK. The cost-utility of diet and exercise interventions in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Health Promot Int. 1987; 2(4):331-40.

Rad: A02

Tillstånd: Ökad risk för typ 2-diabetes baserat på nedsatt glukostolerans.

Åtgärd: Strukturerade program för intensiv påverkan på ohälsosamma levnadsvanor (kost och fysisk aktivitet)

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden kan minska uppkomst av typ 2-diabetes i en högriskpopulation och att åtgärden är en dominant strategi eller har låg kostnad per QALY jämfört med sedvanlig vård. Samtidigt har tillståndet liten svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid manifest diabetes, både typ 1 och typ 2, är det viktigt med insatser rik- tade mot riskfaktorer för att förebygga senkomplikationer, i såväl hjärta och kärl som i andra organ. Effekten av strukturerade program för intensiv på- verkan på levnadsvanor för att förebygga komplikat- ioner har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ökad risk för typ 2-diabetes baserat på nedsatt glukostolerans

- kan utveckling till manifest typ 2-diabetes fördröjas eller minskas signifikant under loppet av 2,5–4,5 år genom antingen ökad motion eller ändrad kost (begränsat till måttligt starkt vetenskapligt un- derlag)
- kan utveckling till manifest typ 2-diabetes fördröjas eller minskas signifikant under loppet av 2,5–4,5 års aktiv förändring av levnads- vanor genom ökad motion, ändrad kost och viss viktminskning (starkt vetenskapligt underlag)
- kan incidensen av kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet minskas med förändring av levnadsvanor genom ökad motion, änd- rad kost och viss viktminskning (måttligt starkt vetenskapligt un- derlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Samtliga studier som slutsatserna baseras på är sammanfattade i en systema- tisk översikt [1]. Vid uppdaterad litteratursökning 2013 identifierades en ny systematisk översikt [2] som bygger på samma studier som ingått i den tidi- gare nämnda systematiska översikten [1] samt ytterligare en studie från Fin- land där man under tio år följt kardiovaskulär morbiditet hos personer med nedsatt glukostolerans [3]. Den nyare översikten visar att livsstilsintervention under tre till sex- respektive upp till tio år hos personer med nedsatt glukos- tolerans medför en absolut riskreduktion mellan 4 och 22 procentenheter samt relativ riskreduktion mellan 25 och 65 procent att utveckla typ 2- diabetes.

Den relativt stora variationen i riskreduktion kan delvis förklaras av heterogenitet i livsstilsinterventionens innehåll och interventionens längd samt att studierna genomförts i olika länder (USA, Finland, Sverige, Kina och Indien). Flera studier fann att effekten av livsstilsinterventionen avtog sedan interventionen avslutats. Långtidsuppföljning i upp till tio år av del- tagarna i interventionsstudierna har inte kunnat visa på positiva effekter på morbiditet och mortalitet [2, 3]. En nyligen (juni 2014) publicerad studie [4] från Kina med 23-års uppföljning (efter sex års livstilsintervention) visar dock att den kumulativa incidensen av kardiovaskulär mortalitet var lägre i interventionsgruppen (11.9 procent) jämfört med kontrollgruppen (19,6 pro- cent), (HR 0,59; KI 0.36–0.96) och total mortalitet var 28,1 vs 38,4 procent (HR 0,71; KI 0.51–0.99).

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Baserat på åtta studier och genomgångar [5-12] framstår strukturerade pro- gram för intensiv påverkan på levnadsvanor som kostnadseffektiva (viss evi- dens). Den redovisade kostnaden per vunnen QALY ligger i intervallet dominant (positiv effekt på hälsa och kostnadsbesparande) till låg kostnad per QALY (< 100 000 kronor per QALY). Studierna bygger på svenska data eller data från länder som bedömdes jämförbara.

Referenser

1. Gillies, CL, Abrams, KR, Lambert, PC, Cooper, NJ, Sutton, AJ, Hsu, RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2007; 334(7588):299.
2. Yoon, U, Kwok, LL, Magkidis, A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. Metabolism: clinical and experimental. 2013; 62(2):303-14.
3. Uusitupa, M, Peltonen, M, Lindstrom, J, Aunola, S, Ilanne-Parikka, P, Keinanen-Kiukaanniemi, S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention

Study--secondary analysis of the randomized trial. PloS one. 2009; 4(5):e5656.
4. Li, G, Zhang, P, Wang, J, An, Y, Gong, Q, Gregg, EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014; 2(6):474-80.
5. Wadden, TA, Neiberg, RH, Wing, RR, Clark, JM, Delahanty, LM, Hill, JO, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. Obesity. 2011; 19(10):1987-98.
6. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
7. Saha, S, Carlsson, KS, Gerdtham, UG, Eriksson, MK, Hagberg, L, Eliasson, M, et al. Are lifestyle interventions in primary care cost- effective?--An analysis based on a Markov model, differences-in- differences approach and the Swedish Bjorknas study. PloS one. 2013; 8(11):e80672.
8. Redmon, JB, Bertoni, AG, Connelly, S, Feeney, PA, Glasser, SP, Glick, H, et al. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. Diabetes care. 2010; 33(6):1153-8.
9. Osterlind, J, Eriksson, MK, Ostenson, CG, Eliasson, M. [The Swedish Bjorknas study: fewer physician visits in primary health care. A randomized study of intensive life style intervention]. Lakartidningen. 2010; 107(15):976-80.
10. Loveman, E, Frampton, GK, Shepherd, J, Picot, J, Cooper, K, Bryant, J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. Health technology assessment. 2011; 15(2):1-182.
11. Look AHEAD Research Group. Wing, RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Archives of internal medicine. 2010; 170(17):1566-75.
12. Brancati, FL, Evans, M, Furberg, CD, Geller, N, Haffner, S, Kahn, SE, et al. Midcourse correction to a clinical trial when the event rate is underestimated: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Study. Clinical trials. 2012; 9(1):113-24.

Rad: A08

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Mätning av tyreoideastimulerande hormon (TSH) för att upptäcka eventuell hypotyreos

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden.

Kommentar: Tillståndet är länge symtomfritt och riskerar att påverka allmäntillstånd och glukoskontroll. Provtagningen är billig och behandlingen är enkel och effektiv. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hypotyreos är betydligt vanligare hos personer med typ 1-diabetes än i den friska befolkningen.

Sköldkörteln (tyreoidea) tillverkar hormoner som inverkar på många av kroppens funktioner – den viktigaste är att styra ämnesomsättningen. Sköld- körtelns funktion styrs i sin tur av tyreoideastimulerande hormon (TSH) som bildas i hypofysen. Om sköldkörteln tillverkar för lite hormoner kan man få hypotyreos, vilket leder till låg ämnesomsättning och att kroppen går på låg- varv. Behandlingen består av att patienten får sköldkörtelhormonet i tablett- form. Behandlingen är oftast livslång och syftar till att få ämnesomsättningen i balans.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes ger regelbundna kontroller av TSH, tätare hos kvinnor än hos män, möjlighet att upptäcka tidig hypotyreos, vilket ger en patientnytta som överväger olägenheten (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

I en kohortstudie [1] var den årliga risken för män respektive kvinnor att utveckla biokemiskt manifest hypotyreos (inte bara förhöjd halt av tyreo- ideastimulerande hormon (TSH) utan även sänkt halt av fritt tyroxin) 0,9 procent respektive 0,8 procent. Även subklinisk hypotyreos upptäcktes i hög utsträckning med regelbunden mätning av TSH vid

typ 1-diabetes (2,6 pro- cent respektive 3,9 procent). Att identifiera tidig hypotyreos skulle kunna vara värdefullt med tanke på den ökade risken för hypoglykemi, förhöjt ko- lesterolvärde och nedsatt livskvalitet vid kombination av diabetes och hypotyreos.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid typ 1-diabetes ger regelbundna kontroller, tätare hos kvinnor än hos män, av TSH möjlighet att upptäcka tidig hypotyreos, vilket ger en patientnytta som överväger olägen- heten”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade studier som belyser nyttan av regelbunden TSH- mätning för avgörande eller viktiga effektmått vid typ 1-diabetes. Det saknas också stöd för specifika tidsintervall för provtagning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- ständs- och åtgärdspar.

Referenser

1. Perros, P, McCrimmon, RJ, Shaw, G, Frier, BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. Diabet Med. 1995; 12(7):622-7.

Rad: A09

Tillstånd: Inför eller under graviditet vid typ 1–diabetes

Åtgärd: Mätning av tyreoideastimulerande hormon (TSH) för att upptäcka eventuell

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden och att tillståndet har måttlig svårighetsgrad.

Kommentar: Risken att insjukna är betydligt förhöjd under graviditet. Vid obehandlad hypotyreos riskerar fostret bestående nedsättningar av kognition. Provtagning och behandling är billig och enkel. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

hypotyreos

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hypotyreos är betydligt vanligare hos personer med typ 1-diabetes än i den friska befolkningen. Vid graviditet ger hypotyreos hos modern en ökad risk för allvarlig fosterpåverkan. Att identifiera hypotyreos vid typ 1-diabetes och graviditet är av värde för att minska risken för fosterskador.

Sköldkörteln, som även kallas tyreoidea, tillverkar hormoner som inverkar på många av kroppens funktioner – den viktigaste är att styra ämnesomsätt- ningen. Sköldkörtelns funktion styrs i sin tur av tyreoideastimulerande hor- mon (TSH), som bildas i hypofysen vid hjärnan. Om sköldkörteln tillverkar för lite hormoner kan man få hypotyreos vilket leder till låg ämnesomsättning och att kroppen går på lågvarv. Behandlingen består av att patienten får sköldkörtelhormonet i tablettform. Behandlingen är oftast livslång och syftar till att få ämnesomsättningen i balans.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 1-diabetes och graviditet ger mätning av TSH vid första MVC-besöket samt därefter var tredje månad och tre månader efter förlossning större patientnytta än olägenhet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Litteratursökningen identifierade inte några randomiserade studier som belyser nyttan av regelbunden mätning av tyreoideastimulerande hormon (TSH) vid graviditet. Socialstyrelsens be- dömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid typ 1-diabetes och graviditet ger mätning av TSH vid första MVC-besöket samt därefter var tredje månad och 3 månader postpartum större patientnytta än olägenhet”.
Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar.

Referenser
Litteratur saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Rad: A10

Tillstånd: Typ 2-diabetes och metforminbehandling Åtgärd: Mätning av vitamin B12 för att upptäcka eventuell brist

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden.

Kommentar: Metforminbehandling ökar risken för brist på vitamin B12, vilket kan försämra allmäntillstånd och speciellt en diabetisk nervskada. Provtagning och behandling är billig och enkel. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att det möjligen är vanligare med B12-brist hos äldre.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Personer med typ 2-diabetes som behandlas med metformin har en ökad risk för låga nivåer av vitamin B12. Detta kan i sin tur medföra blodbrist, så kal- lad perniciös anemi, samt perifera nervskador, liknande dem som även ses som komplikation till diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes och metforminbehandling

- medför metforminbehandling en sänkning av serumnivån av vitamin B12 med cirka 20 procent (starkt vetenskapligt underlag).
- medför mätning av vitamin B12 vartannat år för att upptäcka eventuell brist vid långtidsbehandling med metformin större nytta än olägenhet vid (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Effekten av metformin på nivån av vitamin B12 i serum har studerats i två olika randomiserade kontrollerade studier, i slutskedet omfattande totalt 385 patienter. I den ena studien från Nederländerna, redovisad i två publikationer [1, 2] har samma patienter följts upp till 4 månader respektive 4,3 år. Patien- terna randomiserades till antingen behandling med metformin, 850 mg tre gånger dagligen, eller placebo, tre gånger dagligen. Vid samtliga provtag- ningstider (efter 4, 17, 30, 43 respektive 52 månaders behandling) var se-

rumnivån av vitamin B12 signifikant sänkt hos patienterna som behandlades med metformin jämfört med dem som fick placebo.

I en tredje publikation från Kanada [3] redovisas en mindre placebokontrollerad studie, där tio patienter randomiserats till metforminbehandling (dos anges inte) och tio patienter fick placebobehandling under tre månader. Patienterna hade en sjukdomsduration på 1–17 år och ålder 67–91 år med oklar övrig diabetesbehandling. Vid avslutad studie hade vitamin B12-nivån sjunkit med 24 procent hos de metforminbehandlade och inte alls hos de pla- cebobehandlade ($p < 0,04$). Detta resultat överensstämmer relativt väl med resultaten i övriga två RCT-studier, där sänkningen av vitamin B12-nivån var 14 procent efter 4 månader och 19 procent efter 4,3 år.

I detta sammanhang har metforminbehandling associerats med försämrad kognitiv förmåga, medan supplementering med vitamin B12 tillsammans med metformin förknippats med bättre kognitiv förmåga [4].

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid långtidsbehandling med metformin vid typ 2-diabetes medför screening för brist på vitamin B12 vartannat år större nytta än olägenhet”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?

Inga studier där patientnyttan av undersökning för brist på vitamin B12 iden- tifierades.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. de Jager, J, Kooy, A, Lehert, P, Wulffele, MG, van der Kolk, J, Bets, D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. Bmj. 2010; 340:c2181.
2. Wulffele, MG, Kooy, A, Lehert, P, Bets, D, Ogterop, JC, Borger van der Burg, B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. Journal of internal medicine. 2003; 254(5):455-63.
3. Leung, S, Mattman, A, Snyder, F, Kassam, R, Meneilly, G, Nexo, E. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. Clinical biochemistry. 2010; 43(9):759-60.
4. Moore, EM, Mander, AG, Ames, D, Kotowicz, MA, Carne, RP, Brodaty, H, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. Diabetes care. 2013; 36(10):2981-7.

Rad: A13

Tillstånd: Ökad risk för typ 2-diabetes Åtgärd: Riktad screening för diabetes

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det saknas effekt på avgörande effektmått (dödlighet). Det tycks samtidigt inte finnas några negativa effekter på livskvalitet.

Kommentar: Åtgärden avser inte populationsbaserad screening.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Åtgärden är riktad screening för typ 2-diabetes bland patienter som kommer till primärvårdsmottagning av andra skäl och som har en eller flera riskfaktorer för att utveckla typ 2-diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ökad risk för typ 2-diabetes

- medför riktad screening för typ 2-diabetes ingen skillnad i kardio- vas- kulär, cancer- eller diabetesrelaterad dödlighet eller dödlighet av alla undersökta orsaker på tio års sikt (måttligt starkt vetenskapligt un- derlag).
- medför riktad screening för typ 2-diabetes inga negativa effekter på livskvalitet (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av riktad screening på mikrovaskulära komplikationer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade en RCT [1] där totalt 20 184 individer med hög risk för att utveckla diabetes randomiserades till antingen nästa stegs screening för diabetes och efterföljande behandling, eller ingen screening.

Denna studie visar inte på någon skillnad mellan grupperna i dödlighet (alla orsaker, kardiovaskulär, diabetesrelaterad eller på grund av cancer). Studien har inte haft som målsättning att screena för alla kända kardiovaskulära risk- faktorer. Studien har inte heller omfattat utfallsmått som relaterar till mikro- angiopatiska diabeteskomplikationer, till exempel retinopati, nefropati och neuropati.

Frågan om hur riktad screening för diabetes kan påverka individen psyko- logiskt har undersökts i två arbeten inom ADDITION-studien

[2, 3]. Dessa studier konkluderar att negativt testresultat inte verkade orsaka falsk säkerhet hos den screenade personen, medan positivt testresultat föreföll att ha be- gränsad psykologisk effekt utan att medföra påtaglig oroskänsla.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Simmons, RK, Echouffo-Tcheugui, JB, Sharp, SJ, Sargeant, LA, Williams, KM, Prevost, AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster- randomised controlled trial. Lancet. 2012; 380(9855):1741-8.
2. Eborall, H, Davies, R, Kinmonth, AL, Griffin, S, Lawton, J. Patients' experiences of screening for type 2 diabetes: prospective qualitative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. Bmj. 2007; 335(7618):490.
3. Paddison, CA, Eborall, HC, Sutton, S, French, DP, Vasconcelos, J, Prevost, AT, et al. Are people with negative diabetes screening tests falsely reassured? Parallel group cohort study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. Bmj. 2009; 339:b4535.

Rad: A26a

Tillstånd: Typ 2-diabetes och övervikt eller fetma
Åtgärd: Intensiva kombinerade livsstilsåtgärder (kost, motion och eventuellt andra åtgärder)i sjukvårdens regi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har liten svårighetsgrad och att det saknas effekt på avgörande effektmått (mortalitet, hjärtkärlhändelser). Samtidigt finns viss effekt på viktiga effektmått (HbA_{1c}, vikt) och kostnadseffektiviteten är god.
Kommentar: Åtgärd definieras enligt LookAhead-studien [1].

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Vid manifest typ 2-diabetes är det viktigt med insatser riktade mot riskfak- torer för att förebygga senkomplikationer, i såväl hjärta och kärl

som i andra organ. Effekten av intensiv livsstilsintervention med fysisk aktivitet och ka- lorirestriktion med viktnedgång som fokus vid typ 2-diabetes med övervikt eller fetma har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med övervikt eller fetma medför intensiv livsstils-intervention med fysisk aktivitet och kalorirestriktion med viktnedgång som fokus

- ingen minskning av hjärt-kärlhändelser eller mortalitet (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en medelskillnad i vikt under hela studietiden (tio år) på -4kg (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en medelskillnad i HbA_{1c} under hela studietiden (tio år) på cirka -2,4 mmol/mol (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Patientrapporterade frakturer var vanligare i interventionsgruppen (2,51 per 100 personår mot 2,16 per 100 personår i kontrollgruppen, p=0,011) men det var ingen skillnad i antalet frakturer på de lokalisationer som bedömdes vara mest relaterade till fysisk aktivitet (1,66 per 100 personår mot 1,64).

Vilka studier ingår i granskningen?

En systematisk översikt från 2010 [2] ingår, som inkluderat sju studier med sammanlagt 1 821 patienter med typ 2-diabetes och i de flesta fall BMI över 25. I studierna har livsstilsinterventioner som kombinerar fysisk aktivitet med diet och någon form av stresshantering jämförts med i de flesta fallen sedvanlig vård. Studierna har endast mellan 6 och 48 månaders uppföljnings- tid. Vid 12 månader syns ingen skillnad i BMI eller HbA_{1c} mellan grupperna. Interventionen i de flesta studierna är av mycket låg eller låg intensitet.

En välgjord stor RCT-studie publicerad 2013 ingår också – Look AHEAD- studien [1]. Studien avbröts i förtid efter tio år eftersom sannolikheten för att kunna observera ett signifikant positivt resultat av studien vid den planerade uppföljning (det vill säga ett hazard ratio på 0,82 i interventionsgruppen) beräknades till 1 procent. I interventionsgruppen noterades större reduktion i vikt och midjeomfång än i kontrollgruppen, och en större förbättring i hjärt-kärlkondition. Skillnaden i viktnedgång mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp var störst vid ett års uppföljning, 8,6 procent mot 0,7 procent, men var signifikant under hela studien, med en skillnad vid studieslut på 6,0 procent mot 3,5 procent. För hjärt-kärlriskfaktorer uppvisade interventions- gruppen större förbättring för HbA_{1c} och övriga riskfaktorer över tid, förutom LDL-kolesterol, som var lägre i kontrollgruppen (med en skillnad på 0,04 mmol/L). I kontrollgruppen var användning av antihypertensiva

läkemedel, statiner och insulin högre än i interventionsgruppen, dock inte signifikant högre vid alla årskontroller förutom för insulin.

I en editorial [3] kommenteras resultaten; som möjliga andra orsaker till bristen på effekt nämns att interventionseffekten på vikt och övriga hjärt-kärlriskfaktorer avtog efter de första åren. En annan föreslagen möjlig- het är att effekten av livsstilsintervention visserligen kan ha reella effekter, men att det krävs en längre uppföljningstid än tio år för dem att uppvisa re- sultat. Inklusionen av sjukhusvård för *angina pectoris* skulle också kunna öka osäkerheten i utfallet.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Baserat på åtta studier och genomgångar [4-11] framstår strukturerade pro- gram för intensiv påverkan på levnadsvanor som kostnadseffektiva (viss evi- dens). Den redovisade kostnaden per vunnen QALY ligger i intervallet dominant (positiv effekt på hälsa och kostnadsbesparande) till låg kostnad per QALY (< 100 000 kronor per QALY). Studierna bygger på svenska data eller data från länder som bedömdes jämförbara.

Referenser

1. Look, ARG, Wing, RR, Bolin, P, Brancati, FL, Bray, GA, Clark, JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2013; 369(2):145-54.
2. Angermayr, L, Melchart, D, Linde, K. Multifactorial lifestyle interventions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus--a systematic review of randomized controlled trials. Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine. 2010; 40(1):49-64.
3. Gerstein, HC. Do lifestyle changes reduce serious outcomes in diabetes? The New England journal of medicine. 2013; 369(2):189-90.
4. Wadden, TA, Neiberg, RH, Wing, RR, Clark, JM, Delahanty, LM, Hill, JO, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. Obesity. 2011; 19(10):1987-98.
5. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
6. Saha, S, Carlsson, KS, Gerdtham, UG, Eriksson, MK, Hagberg, L, Eliasson, M, et al. Are lifestyle interventions in primary care cost- effective?--An analysis based on a Markov model, differences-in- differences approach and the Swedish Bjorknas study. PloS one. 2013; 8(11):e80672.
7. Redmon, JB, Bertoni, AG, Connelly, S, Feeney, PA, Glasser, SP, Glick, H, et al. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease

risk factors in individuals with type 2 diabetes. Diabetes care. 2010; 33(6):1153-8.
8. Osterlind, J, Eriksson, MK, Ostenson, CG, Eliasson, M. [The Swedish Bjorknas study: fewer physician visits in primary health care. A randomized study of intensive life style intervention]. Lakartidningen. 2010; 107(15):976-80.
9. Loveman, E, Frampton, GK, Shepherd, J, Picot, J, Cooper, K, Bryant, J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. Health technology assessment. 2011; 15(2):1-182.
10. Look AHEAD Research Group. Wing, RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Archives of internal medicine. 2010; 170(17):1566-75.
11. Brancati, FL, Evans, M, Furberg, CD, Geller, N, Haffner, S, Kahn, SE, et al. Midcourse correction to a clinical trial when the event rate is underestimated: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Study. Clinical trials. 2012; 9(1):113-24.

Rad: A14

Tillstånd: Typ 2-diabetes med övervikt eller fetma, (BMI över eller lika med 28 kg/m²)

Åtgärd: Orlistat som tillägg till livsstilsbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har liten svårighetsgrad och att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för avgörande effektmått (mortalitet, hjärt-kärlsjukdom) samt att effekten på viktiga effektmått (vikt, HbA_{1c}) är liten. Åtgärden kan ge gastrointestinala biverkningar.
Kommentar: Alternativen (kirurgi) har bättre stöd nu än 2010.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid typ 2-diabetes med övervikt eller fetma kan sjukvården, utöver råd om förbättrade levnadsvanor, erbjuda läkemedelsbehandling för att åstadkomma viktminskning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med övervikt eller fetma (BMI över 28 kg/m^2)

- leder behandling med orlistat till större viktnedgång (i genomsnitt 2,3 kg) efter ett år än livsstilsbehandling (starkt vetenskapligt underlag)

- leder behandling med orlistat till lägre HbA_{1c} (cirka 4,2 mmol/mol) efter ett år jämfört med livsstilsbehandling (starkt vetenskapligt underlag)
- kan orlistat ge gastrointestinala biverkningar (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för bedömning av effekten av behandling med orlistat på mortalitet samt insjuknande och död i hjärtinfarkt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

En metaanalys [1] av studier med fetmaläkemedel vid etablerad typ 2-diabetes inkluderande data från fem randomiserade kontrollerade studier av orlistat ingår. Studien visade en genomsnittlig viktnedgång utöver placebo och livsstilsbehandling på 2,3 kg efter ett års behandling, samt en HbA_{1c}-sänkning på 0,38 procentenheter (4,2 mmol/mol) efter ett års be- handling. Behandling med orlistat gav gastrointestinala biverkningar.

Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna om effekt av behandling med orlistat vid typ 2-diabetes inte har förändrats påtagligt, med hänsyn ta- gen till en systematisk översikt [2] och två RCT-studier [3, 4] som identifie- rades vid litteratursökning 2013.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Underlaget bedöms vara otillräckligt för att kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten förknippad med läkemedelsbehandling med orlistat som tillägg till livsstilsbehandling vid typ 2-diabetes och fetma, då det saknas nya studier på området.

Referenser

1. Rucker, D, Padwal, R, Li, SK, Curioni, C, Lau, DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. Bmj. 2007; 335(7631):1194-9.
2. McIntosh, B, Cameron, C, Singh, SR, Yu, C, Ahuja, T, Welton, NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open medicine : a peer- reviewed, independent, open-access journal. 2011; 5(1):e35-48.
3. Derosa, G, Cicero, AF, D'Angelo, A, Fogari, E, Maffioli, P. Effects of 1- year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2012; 37(2):187-95.
4. Kopelman, P, Groot Gde, H, Rissanen, A, Rossner, S, Toubro, S, Palmer, R, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of

cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). Obesity. 2010; 18(1):108- 15.

Rad: A16

Tillstånd: Typ 2-diabetes med fetma (BMI över 40 kg/ m²)

Åtgärd: Fetmakirurgi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på flera avgörande och viktiga effektmått samt en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med vanlig behandling.

Kommentar: Bristande uppföljning medför viss osäkerhet kring säkerhet, långtidseffekter och livskvalitet samt kostnad och effektivitet på längre sikt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

I det nationella kvalitetsregistret Scandinavian Obesity Surgery Register, (SOReg) 1-årsdata på drygt 50 000 överviktsingrepp, noteras att cirka 14 procent av patienterna har farmakologiskt behandlad diabetes. Fetmakirurgi är en etablerad kirurgisk standardbehandling, som ökat tiofalt i volym i Sve- rige det senaste decenniet [1]. Sedan 2011 har dock antalet operationer mins- kat och under 2015 utfördes drygt 6 000 operationer. Under senare år har ingreppet *sleeve gastrectomy* tillkommit och under 2015 stod GBP för 71 procent och sleeve för 27 procent av samtliga ingrepp [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med fetma (BMI över 40 kg/m2) ger fetmakirurgi

- minskad risk för hjärtinfarkt jämfört med icke-kirurgisk behandling. Hazard ratio: 0,56 (0,34–0,93; P = 0.025) medianuppföljning 13,3 år (begränsat vetenskapligt underlag).
- större möjlighet till remission av diabetessjukdomen efter två, fem och tio år jämfört med icke-kirurgisk behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- minskad risk för mikrovaskulära komplikationer jämfört med icke-kirurgisk behandling. Hazard ratio för typ 2 diabetes: 0,54 (0,40–0,72; p = 0.0001) respektive ”screen detected” typ 2 diabetes: HR=0,39 (0,24–0,65; p=0,0002) medianuppföljning 19 år (begränsat vetenskapligt underlag).

- förbättring av HbA_{1c} efter två år (absolut skillnad) jämfört med icke-kirurgisk behandling: *biliopancreatic diversion* **(BPD): cirka 30 mmol/mol** (K: 7,69 % motsvaras av 60,5 mmol/mol och I: 4,95 % motsvaras av 30,6 mmol/mol). G*astric bypass surgery* **(GBP): cirka 15 mmol/mol** (K: 7,69 % motsvaras av 60,5 mmol/mol och I: 6.35 % motsvaras av 45,9 mmol/mol) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- förbättring av HbA_{1c} efter fem år (absolut skillnad) jämfört med icke- kirurgisk behandling: **BPD: cirka 6 mmol/mol** (K: 6,9 % motsvaras av 52 mmol/mol och I: 6,4 % motsvaras av 46 mmol/mol). **GBP: cirka 2 mmol/mol** (K: 6,9 % motsvaras av 52 mmol/mol och I: 6,7
- % motsvaras av 50 mmol/mol) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- viktminskning (absolut skillnad; BPD 29,1 procent, GBP 28,6 procent) jämfört med icke-kirurgisk behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag) vid två års uppföljning.
- viktminskning (absolut skillnad; BPD 25,0 procent, GBP 21,5 procent) jämfört med icke-kirurgisk behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag) vid fem års uppföljning.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten på mortalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Patienterna måste acceptera ett nytt ätmönster för resten av livet, med små och täta portioner. Dagligt tillskott av multivitaminer, vitamin B12 och järn till menstruerande kvinnor krävs, liksom livslånga kontroller för att upp- märksamma eventuella bristtillstånd. Andelen patienter som drabbas av komplikationer av själva operationen fortsätter att minska. År 2015 drabba- des ca sju procent av en komplikation, varav tre procent var allvarliga, men andelen som avlider som en följd av operationen är vid internationell jämfö- relse mycket låg, mindre än 0,02 procent (inom 90 dagar). På ett par års sikt finns risk för den kirurgiska komplikationen slitsileus (inklämning av ur- kopplad tunntarm). I ett typiskt fetmakirurgiskt material (medel-BMI 48–52) genomgår cirka 40 procent bukplastik.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 identifierades en fem årsuppföljning [2] till RTC studien av Mingrone et al där publikationen med två års data [3] var inkluderad sedan tidigare. Även en långtidsuppföljning gällande mikrovasku- lära komplikationer från den svenska SOS studien inkluderades[4].

Fetmakirurgi vid sjuklig fetma (BMI över 40) med diabetes har studerats. I sammanställningen ingår data från tre studier. I den svenska SOS-studien som presenterats i ett flertal artiklar ingick 2 010 överviktsopererade (olika ingrepp) och 2 037 kontroller som behandlats i

primärvård. De inkluderade patienterna fick välja om de ville ingå i operationsgruppen eller sedvanlig behandling. Enligt tabellen över inklusionsdata anges i sammanfattningen av data ur SOS-studien [5] att 445 av de inkluderade hade diabetes vid studi- estart (cirka 10 procent i både kontroll- och interventionsgrupp). För effekt- måttet remission av diabetes uppges dock att 590 patienter hade diabetes vid baseline [5, 6]. Graden av remission av diabetessjukdomen var OR 8,42 (95 procent KI 5,68–12,5) och 3,45 (95 procent KI 1,64–7,28) vid två respektive tio år. Av de opererade som uppnått remission efter två år återföll 50 procent i diabetes efter tio år. Viktresultatet vid 20 år var 18 procent lägre vikt för opererade mot en procents viktuppgång för kontroller. Data från den svenska SOS-studien visar också att risken för hjärtinfarkt hos 345 opererade perso- ner med diabetes minskar (HR 0,56 95 procent KI 0,34–0,93) [7], ingen ef- fekt sågs dock på strokeincidens.

I en RCT från 2012 [3] jämfördes effekten av fetmakirurgi (GBP och GPD) mot bästa medicinska behandling. I Mingrone et al studerades

60 patienter (diabetesduration > 5år, medel-BMI 45 och HbA_{1c} > 7 procent), varvid 95 procent av BPD-opererade och 75 procent av GBP-opererade gick i remission vid två-årskontrollen, jämfört med ingen i den medicinskt behand- lade gruppen. HbA_{1c} och viktnedgång var också större i de opererade grup- perna.

I en amerikansk kohortstudie [8] (2 458 patienter, varav 774 (33 procent) med diabetes) noterades remission hos 67,5 procent efter GBP (GBP- gruppen hade också större förbättring i annan samsjuklighet (dyslipidemi och hypertoni) och större viktnedgång).

I en 10 årsuppföljning av överviktsopererade (ej angivet andelen diabeti- ker) skattade de opererade högre HRQL i samtliga domäner jämfört med baseline [9]. Opererade hade även bättre värden jämfört med kontroller (föru- tom för domänerna *overall mood* och *anxiety*).

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om samsjuklighet, komplikationer och riskfaktorer hos personer med diabetes efter mer än fem år.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid en uppdatering av den hälsoekonomiska litteratursökningen 2017 identi- fierade Socialstyrelsen en ny studie [10] som följde upp och utvecklade ana- lyserna från en av de svenska studierna som ingår i underlaget sedan tidigare. Socialstyrelsen bedömer att den nya studien innebär stärkt evidens för att fetmakirurgi vid typ 2-diabetes med fetma innebär låg kostnad för sjukhusba- serad vård och läkemedelskostnader upp till 15 år efter ingreppet i jämförelse med ingen operation. Kunskapsunderlag saknas om komplikationer och kost- nader på längre sikt liksom om kostnader som belastar primärvården.

Kostnaden per vunnen QALY för fetmakirurgi jämfört med sedvanlig be- handling bedöms som låg till måttlig (viss evidens). Underlaget till bedöm- ningen utgörs av två litteraturstudier och fyra modellstudier [11-16]. Studier- na har god kvalitet och är relevanta för svenska förutsättningar, men det finns kunskapsluckor om långsiktiga effekter på

livskvalitet och produktionsbort- fall som inte kunnat beaktas i analyserna.

Referenser

1. SOReg Årsrapport 2015-Del 1. 2016 [cited; Available from: http://www.ucr.uu.se/soreg/component/edocman/2016-06-09-ars-rapport- 2015-del-1
2. Mingrone, G, Panunzi, S, De Gaetano, A, Guidone, C, Iaconelli, A, Nanni, G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2015; 386(9997):964-73.
3. Mingrone, G, Panunzi, S, De Gaetano, A, Guidone, C, Iaconelli, A, Leccesi, L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2012; 366(17):1577-85.
4. Carlsson, LM, Sjoholm, K, Karlsson, C, Jacobson, P, Andersson-Assarsson, JC, Svensson, PA, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017.
5. Sjostrom, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. Journal of internal medicine. 2013; 273(3):219-34.
6. Sjostrom, L, Lindroos, AK, Peltonen, M, Torgerson, J, Bouchard, C, Carlsson, B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. The New England journal of medicine. 2004; 351(26):2683-93.
7. Romeo, S, Maglio, C, Burza, MA, Pirazzi, C, Sjoholm, K, Jacobson, P, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes care. 2012; 35(12):2613-7.
8. Courcoulas, AP, Christian, NJ, Belle, SH, Berk, PD, Flum, DR, Garcia, L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. Jama. 2013; 310(22):2416-25.
9. Karlsson, J, Taft, C, Ryden, A, Sjostrom, L, Sullivan, M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. International journal of obesity. 2007; 31(8):1248-61.
10. Keating, C, Neovius, M, Sjoholm, K, Peltonen, M, Narbro, K, Eriksson, JK, et al. Health-care costs over 15 years after bariatric surgery for patients with different baseline glucose status: results from the Swedish Obese Subjects study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2015; 3(11):855-65.

11. Pollock, RF, Muduma, G, Valentine, WJ. Evaluating the cost- effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(2):121-9.
12. Picot, J, Jones, J, Colquitt, JL, Loveman, E, Clegg, AJ. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. Obesity surgery. 2012; 22(9):1496-506.
13. Picot, J, Jones, J, Colquitt, JL, Gospodarevskaya, E, Loveman, E, Baxter, L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment. 2009; 13(41):1- 190, 215-357, iii-iv.
14. Keating, CL, Dixon, JB, Moodie, ML, Peeters, A, Bulfone, L, Maglianno, DJ, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. Diabetes care. 2009; 32(4):567-74.
15. Health Quality, O. Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series. 2009; 9(22):1-23.
16. Bockelbrink, A, Stober, Y, Roll, S, Vauth, C, Willich, SN, von der Schulenburg, JM. Evaluation of medical and health economic effectiveness of bariatric surgery (obesity surgery) versus conservative strategies in adult patients with morbid obesity. GMS health technology assessment. 2008; 4:Doc06.

Rad: A17

Tillstånd: Typ 2-diabetes med fetma (BMI 35 till 40 kg/ m^2) och svårighet att uppnå glukos- och riskfaktorkontroll

Åtgärd: Fetmakirurgi

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på flera avgörande och viktiga effektmått samt en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med vanlig behandling. Det vetenskapliga stödet för effekt på remission av diabetes är svagare jämfört med vid ett högre BMI. Det saknas också stöd för effekt på risken för hjärtinfarkt i gruppen med ett lägre BMI.

Kommentar: Bristande uppföljning medför viss osäkerhet kring säkerhet, effekter och livskvalitet samt kostnadeffektivitet på längre sikt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

I det nationella kvalitetsregistret Scandinavian Obesity Surgery Register, (SOReg) 1-årsdata på drygt 50 000 överviktsingrepp noteras att

cirka 14 pro- cent av patienterna har farmakologiskt behandlad diabetes. Fetmakirurgi är en etablerad kirurgisk standardbehandling, som ökat tiofalt i volym i Sverige under det senaste decenniet[1]. Sedan 2011 har dock antalet operationer minskat något och 2015 utfördes drygt 6 000 operationer. Flera olika meto- der finns, men i vårt land dominerar *gastric bypass* (GBP). Under senare år har ingreppet *sleeve gastrectomy* tillkommit och under 2015 stod GBP för 71 procent och sleeve för 27 procent av samtliga ingrepp [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med fetma (BMI 35 till 40 kg/m^2)

- ger fetmakirurgi ge större möjlighet till remission av diabetessjukdomen efter två och tre år jämfört med icke-kirurgisk behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- förbättrar fetmakirurgi HbA_{1c}-nivåerna mer än icke kirurgisk behand- ling, fler uppnådde HbA_{1c} <42 mmol/mol (motsvarande 6 %) efter ett år: 25 till 30 %, tre år: 20 % samt fem år: 18 till 24 % (starkt veten- skapligt underlag).
- ger fetmakirurgi större viktminskning än icke-kirurgisk behandling (starkt vetenskapligt underlag)
- minskar fetmakirurgi antalet diabetesläkemedel mer än medicinsk behandling (starkt vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten på mortalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Patienterna måste acceptera ett nytt ätmönster för resten av livet, med små och täta portioner. Dagligt tillskott av multivitaminer, vitamin B12 och järn till menstruerande kvinnor krävs, liksom livslånga kontroller för att upp- märksamma eventuella bristtillstånd. Andelen patienter som drabbas av komplikationer av själva operationen fortsätter att minska. År 2015 drabba- des ca sju procent av en komplikation, varav tre procent var allvarliga, men andelen som avlider som en följd av operationen är vid internationell jämfö- relse mycket låg, mindre än 0,02 procent (inom 90 dagar). På ett par års sikt finns risk för den kirurgiska komplikationen slitsileus (inklämning av ur- kopplad tunntarm). I ett typiskt fetmakirurgiskt material (medel-BMI 48–52) genomgår cirka 40 procent bukplastik, men behovet torde vara något lägre i denna viktklass.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 identifierades en RCT studie från 2015 av Courcoulas et al [3], en fem årsuppföljning [4] till RCT studien av Schauer et al där ett års data [5] var inkluderad sedan tidigare, samt en tre års uppfölj- ning [6] till RCT studien av Ikramuddin et al där ett års data tidigare var in- kluderad.

Fetmakirurgi vid typ 2-diabetes med fetma (BMI 35–40 kg/ m^2) har stude- rats. I en australiensisk studie av Dixon med flera [7] ingick 60 diabetespati- enter med medel BMI på 37 där samtliga hade diabetes med mindre än två års duration. Här fann man signifikant skillnad mellan icke opererade och opererade i remission av diabetessjukdom och minskning av antal diabeteslä- kemedel.

I tre RCT [3-6] jämfördes effekten av kirurgi mot medicinsk behandling. I den första studien [4, 5] med 150 patienter (diabetesduration drygt åtta år och 22 procent med insulin) fann man liknande resultat avseende HbA_{1c} och vikt efter ett år. Här kunde 42 procent GBP- samt 37 procent sleeve-opererade uppnå ett HbA_{1c} < 6,0 procent, jämfört med 12 procent i den medicinska gruppen ($p < 0,002$) efter 12 månaders uppföljning. Efter fem år var andelen patienter som uppnådde studiemålet (HbA_{1c}< 6 procent) för operationsgrup- perna 29 procent efter GBP jämfört med 5 procent hos medicinskt behand- lade [4].

I den andra studien ingick 120 patienter (HbA_{1c} >8,0 procent, BMI 30– 39,9 och diabetes typ 2 i mer än sex månader). HbA_{1c} var 9,6 procent vid start och medel-BMI drygt 34. Av de 60 som genomgick gastric bypass upp- nådde 38 procent studiemålet (HbA_{1c} < 7,0 procent, LDL < 100 mg/dl och systoliskt blodtryck < 130 mm Hg), mot 32 procent i kontrollgruppen. Vikt- nedgången var till de opererades fördel: 21 procent mot 6 procent efter tre år.

Den tredje studien utfördes på 61 diabetiker med medel-BMI 36, där hälf- ten randomiserades till kirurgisk behandling (GBP eller band). I GBP- gruppen gick 40 procent av patienterna i remission mot ingen i den grupp som fick livsstilsintervention.

I en 10 årsuppföljning av överviktsopererade (inte angivet andelen diabeti- ker) skattade de opererade högre HRQL i samtliga domäner jämfört med baseline [10]. Opererade hade även bättre värden jämfört med kontroller (förutom *overall mood* och *anxiety*).

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om samsjuklighet, komplikationer och riskfaktorer hos personer med diabetes efter mer än fem år.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid en uppdatering av den hälsoekonomiska litteratursökningen 2017 identi- fierade Socialstyrelsen en ny studie [11] som följde upp och utvecklade ana- lyserna från en av de svenska studierna som ingår i underlaget sedan tidigare. Socialstyrelsen bedömer att den nya studien innebär stärkt evidens för att fetmakirurgi vid typ 2-diabetes med fetma innebär låg kostnad för sjukhusba- serad vård och läkemedelskostnader upp till 15 år efter ingreppet i jämförelse med ingen operation. Kunskapsunderlag saknas om komplikationer och kost- nader på längre sikt liksom om kostnader som belastar primärvården.

Kostnaden per vunnen QALY för fetmakirurgi jämfört med sedvanlig be- handling bedöms som låg till måttlig (viss evidens). Underlaget till bedöm- ningen utgörs av två litteraturstudier och fyra modellstudier [12-17]. Studier- na har god kvalitet och är relevanta för svenska förutsättningar, men det finns kunskapsluckor om långsiktiga effekter på

livskvalitet och produktionsbort- fall som inte kunnat beaktas i analyserna.

Referenser

1. SOReg Årsrapport 2015-Del 1. 2016 [cited; Available from: http://www.ucr.uu.se/soreg/component/edocman/2016-06-09-ars-rapport- 2015-del-1
2. Gillies, CL, Abrams, KR, Lambert, PC, Cooper, NJ, Sutton, AJ, Hsu, RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2007; 334(7588):299.
3. Courcoulas, AP, Belle, SH, Neiberg, RH, Pierson, SK, Eagleton, JK, Kalarchian, MA, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. JAMA surgery. 2015; 150(10):931-40.
4. Schauer, PR, Bhatt, DL, Kirwan, JP, Wolski, K, Aminian, A, Brethauer, SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. The New England journal of medicine. 2017; 376(7):641-51.
5. Schauer, PR, Kashyap, SR, Wolski, K, Brethauer, SA, Kirwan, JP, Pothier, CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. The New England journal of medicine. 2012; 366(17):1567-76.
6. Ikramuddin, S, Korner, J, Lee, WJ, Bantle, JP, Thomas, AJ, Connett, JE, et al. Durability of addition of Roux-en-Y Gastric Bypass to lifestyle intervention and medical management in achieving primary treatment goals for uncontrolled type 2 diabetes in mild to moderate obesity: A randomized control trial. Diabetes care; 2016. p. 1510-8.
7. Dixon, JB, O'Brien, PE, Playfair, J, Chapman, L, Schachter, LM, Skinner, S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Jama. 2008; 299(3):316-23.
8. Ikramuddin, S, Korner, J, Lee, WJ, Connett, JE, Inabnet, WB, Billington, CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. Jama. 2013; 309(21):2240-9.
9. Schauer, PR, Bhatt, DL, Kirwan, JP, Wolski, K, Brethauer, SA, Navaneethan, SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. The New England journal of medicine. 2014; 370(21):2002-13.
10. Karlsson, J, Taft, C, Ryden, A, Sjostrom, L, Sullivan, M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. International journal of obesity. 2007; 31(8):1248-61.

11. Keating, C, Neovius, M, Sjoholm, K, Peltonen, M, Narbro, K, Eriksson, JK, et al. Health-care costs over 15 years after bariatric surgery for patients with different baseline glucose status: results from the Swedish Obese Subjects study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(11):855-65.
12. Pollock, RF, Muduma, G, Valentine, WJ. Evaluating the cost- effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(2):121-9.
13. Picot, J, Jones, J, Colquitt, JL, Loveman, E, Clegg, AJ. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. Obesity surgery. 2012; 22(9):1496-506.
14. Picot, J, Jones, J, Colquitt, JL, Gospodarevskaya, E, Loveman, E, Baxter, L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment. 2009; 13(41):1- 190, 215-357, iii-iv.
15. Keating, CL, Dixon, JB, Moodie, ML, Peeters, A, Bulfone, L, Maglianno, DJ, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. Diabetes care. 2009; 32(4):567-74.
16. Health Quality, O. Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series. 2009; 9(22):1-23.
17. Bockelbrink, A, Stober, Y, Roll, S, Vauth, C, Willich, SN, von der Schulenburg, JM. Evaluation of medical and health economic effectiveness of bariatric surgery (obesity surgery) versus conservative strategies in adult patients with morbid obesity. GMS health technology assessment. 2008; 4:Doc06.

Rad: A18

Tillstånd: Typ 2-diabetes och rökning Åtgärd: Stöd till rökstopp

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Effekten av att sluta röka minskar risken för hjärt- kärlsjukdom hos i övrigt friska individer. Den viktökning som ofta följer efter rökstopp

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget för effekt på hjärt-kärlhändelser specifikt för personer med diabetes är begränsat, men pekar i samma gynnsamma riktning som effekten i den generella befolkningen. Att rökning försämrar effekten av annan behandling har också vägts in.

Kommentar: För bästa metod se *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder*.

kan dock försvaga effekten av den minskade risken för hjärt-kärlhändelser. Hos patienter med typ 2-diabetes har ökad vikt en stark koppling till sämre glukoskontroll och mortalitet. Effekten av viktuppgång kan därför vara av större betydelse hos personer med diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes

- tycks rökstopp inte medföra någon signifikant minskning av hjärt-kärlhändelser på kort sikt (sex år), (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks rökstopp medföra en viktökning om cirka tre kg på kort sikt (fyra år) hos de som nyligen slutat röka, (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden medför viss risk för viktuppgång på kort sikt.

Vilka studier ingår i granskningen?
En prospektiv kohortstudie [1] ingår i granskningen där individer följts upp i genomsnitt vart fjärde år och där man grupperat deltagarna i fyra grupper: självrapporterad rökstatus, nyligt rökstopp (mindre än fyra år sen), slutat röka för mer än fyra år sen, och icke- respektive kontinuerligt rökande.

Kopplingen mellan att sluta röka och hjärt-kärlhändelser under en sex- årsperiod analyserades. Man undersökte även om effekten av hjärt-kärl- händelser påverkades av viktförändring (över fyra år). Hos personer med diabetes sågs ingen signifikant effekt av rökstopp på incidens av hjärt-kärl- händelser men en signifikant viktökning hos gruppen som nyligen slutat röka. Resultaten inom diabetesgruppen låg dock i linje med data för friska där en signifikant minskad risk för hjärt-kärlhändelser sågs i grupperna som slutat röka. Den minskade risken hos i övrigt friska kvarstod även efter justering för viktförändring.

Saknas någon information i studierna?
Studier med längre uppföljningstid saknas.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar eftersom åtgärden är ett önskat utfall som kan uppnås med olika metoder vilka behandlas i *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder*.

Referenser

1. Clair, C, Rigotti, NA, Porneala, B, Fox, CS, D'Agostino, RB, Pencina, MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. Jama. 2013; 309(10):1014-21.

Rad: A19

Tillstånd: Typ 2-diabetes med fetma (BMI 30-35 kg/m2) och svårighet att uppnå glukos- och riskfaktorkontroll

Åtgärd: Fetmakirurgi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Osäkerhet i underlaget talar för att fler studier behövs innan åtgärden börjar utföras rutinmässigt.

Kommentar: Systematisk uppföljning bör ske genom registrering i SOReg (Scandinavian Obesity Surgery Registry)

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

I det nationella kvalitetsregistret Scandinavian Obesity Surgery Registry (SOReg) med drygt 50 000 överviktsingrepp ingår i huvudsak patienter med BMI >35 kg/m^2. I registret noteras att cirka 14 procent av patienterna har farmakologiskt behandlad diabetes [1]. Fetmakirurgi är en etablerad kirurgisk standardbehandling, som ökat tiofalt i volym i Sverige det senaste decenniet [1]. Sedan 2011 har dock antalet operationer minskat och under 2015 utför- des drygt 6 000 operationer. Under senare år har ingreppet *sleeve gastrectomy* tillkommit och under 2015 stod gastric bypass (GBP) för 71 procent och sleeve för 27 procent av samtliga ingrepp [1]. Idag kan viktredu- cerande (bariatrisk) kirurgi erbjudas till individer med BMI ≥40 kg/m^2, samt individer med BMI ≥35 kg/m^2 som har fetmarelaterad sjukdom, i synnerhet typ 2-diabetes [2]. Frågan om fetmakirurgi vid svårkontrollerad typ 2- diabetes och BMI <35 kg/m^2 har lyfts både på nationell och internationell nivå [3, 4].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med fetma (BMI 30-35 kg/m2) och svårighet att uppnå glukos- och riskfaktorkontroll

- kan fetmakirurgi ge större möjlighet till remission av diabetessjukdomen vid ett till tre års uppföljningstid jämfört med icke-kirurgisk standardbe- handling (begränsat starkt vetenskapligt underlag).
- kan fetmakirurgi ge ökad livskvalitet i form av ökad fysiskt välmående på kort sikt (två års uppföljning) och liten eller ingen effekt med avseende på mentalt välmående jämfört med icke kirurgisk standardbehandling (be- gränsat starkt vetenskapligt underlag).

- ger fetmakirurgi troligtvis en förbättring av den glykemiska kontrollen (HbA1c) under ett till tre års uppföljningstid jämfört med icke-kirurgisk behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- sänker fetmakirurgi troligen BMI jämfört med icke kirurgisk standardbe- handling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten på mortalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Förekomsten av kirurgiska komplikationer varierade från fyra till 17 %, med alltifrån lindriga till mer allvarliga komplikationer som krävde kirurgisk be- handling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt, en HTA rapport [2] med fyra RCT och sex kohortstudier (två rapporterade från samma material) som jäm- förde bariatrisk kirurgi med medicinsk behandling av T2D patienter med BMI <35 kg/m2. Studierna hade brister i huvudsak relaterade till korta upp- följningstider, överförbarhet (olika interventioner), oklarheter i patienturval och bristande precision.

Slutsatserna baseras på 176 personer för effektmått A mortalitet, 182 per- soner för effektmått B remission av T2D, 51 personer för effektmått C hälso- relaterad livskvalitet, 439 personer för effektmått D glykemisk kontroll (HbA1c) och 540 personer för effektmått E sänkning av BMI.

Totalt studerades 540 personer med typ 2-diabetes och BMI <35 kg/m^2. In- terventionsgruppen genomgick bariatrisk kirurgi (olika operationstekniker) och kontrollgruppen fick farmakologisk behandling och livsstilsförändringar.

Mer information om litteratursökningen inklusive exkluderade studier åter- finns i HTA rapporten[2].

Saknas någon information i studierna?

Kunskap om långsiktig patientnytta och säkerhet saknas och det finns idag inga resultat som indikerar minskad risk för kardiovaskulära sjukdomar, can- cer eller dödlighet. Det finns därför behov av större studier med längre upp- följningstid där effekt på kardiovaskulär sjukdom och död kan utvärderas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. SOReg Årsrapport 2015-Del 1. 2016 [cited; Available from: http://www.ucr.uu.se/soreg/component/edocman/2016-06-09-ars-rapport- 2015-del-1
2. Fändriks. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI<35 kg/m2. 2016 [cited; Available from:

https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA- rapporter/HTA- report%20Bariatric%20surgery%20for%20diabetes%20mellitus%20typ e%202.pdf
3. Rubino, F, Nathan, DM, Eckel, RH, Schauer, PR, Alberti, KG, Zimmet, PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Diabetes care. 2016; 39(6):861-77.
4. Eliasson. Bariatrisk kirurgi gav bättre blodsockerkontroll vid BMI under
5. 35. Läkartidningen 2017; (11):114.

Rad: A22a

Tillstånd: Typ 1-diabetes med mycket otillräcklig glukoskontroll (HbA_{1c} över 70 mmol/mol)

Åtgärd: Utbildning i avancerad kolhydraträkning

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på HbA_{1c} vid det specifika tillståndet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Avancerad kolhydraträkning är ett verktyg för att patienten ska kunna ha en mer normal livsföring i termer av matval och måltidsrytm utan att försämra sin glykemiska kontroll. Viktiga effektmått är livskvalitet och sänkning av HbA_{1c}.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 1-diabetes hos patienter med mycket otillfredsställande glukoskontroll (HbA_{1c} över 70 mmol/mol)

- tycks utbildning i avancerad kolhydraträkning medföra en sänkning av HbA_{1c} om cirka 11 mmol/mol (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks utbildning i avancerad kolhydraträkning medföra förbättrad livskvalitet (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Effekten av utbildning i avancerad kolhydraträkning har studerats i en väl- gjord randomiserad kontrollerad studie hos patienter med mycket otillfreds- ställande glukoskontroll [1]. Jämfört med gängse rutin sågs

en markant för- bättring av glukoskontrollen (absolut effekt -1 procentenhet (cirka -11 mmol/mol) i HbA_{1c}), vid ett genomsnittligt utgångsläge på 8,4 procent (77 mmol/mol) vid tid sex månader). Det rapporterades även förbättrad livskvali- tet vid tillämpning av kolhydraträkning. Det var ingen signifikant skillnad i vikt eller antal hypoglykemier.

I två nyare randomiserade studier [2, 3] studeras effekten av kolhydraträk- ning på vuxna patienter med något bättre glykemisk kontroll. Den ena stu- dien [3] inkluderar 56 patienter där tillägg av kolhydraträkning i åtta session- er till grupputbildning jämförs med enbart grupputbildning.

Uppföljningstiden var här 30 månader och studien visar en förbättring i

HbA_{1c} om 0,63 procentenheter. Denna studie visar ingen signifikant skillnad i livskvalitet mellan grupperna efter 30 månader. I den andra studien [2] in- kluderas 56 patienter med insulinpump där effekten av kolhydraträkning som tillägg till insulinpump studeras. Uppföljningstiden var här endast 24 veckor och studien visar ingen skillnad i HbA_{1c} mellan grupperna, däremot en viss skillnad i livskvalitet till fördel för interventionsgruppen. Sammantaget är underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av kolhydraträkning vid typ

1-diabetes annat än vid mycket otillfredsställande glukoskontroll.

I The Lancet Diabetes och Endocrinology 2013, presenterar Bell och med- arbetare en metaanalys som ger stöd för kolhydraträkning jämfört med sed- vanlig behandling [4]. Emellertid tycks det även här vara gruppen med mycket otillfredsställande metabol kontroll som står för den positiva effek- ten.

Saknas någon information i studierna?

De studier som identifierats rapporterar effekter på livskvalitet och HbA_{1c}. Sekundära utfall är hypoglykemifrekvens eller vikt. Frågan om biverkningar förefaller adekvat belyst.

Patienturvalet matchar väl de patienter vi ser i samma grupp på svensk kli- nik. Emellertid är det en relativt liten procent av dem som erbjöds att ingå i en sådan här studie som tackar ja. Vi saknar även kunskap om de efter kursen skaffat sig god precision/förmåga avseende att beräkna kolhydratinnehållet eller inte, och om skillnader i den förmåga man uppnår förklarar en del av den heterogenitet som ses på effekterna.

Sammantaget gjorde detta att evidensstyrkan sänktes ett steg för alla stud- ier. Vidare sänktes evidensstyrkan avseende patienter med mycket otillfreds- ställande glykemisk kontroll ett steg som följd av att det endast fanns en RCT, medan underlaget för patienter med otillfredsställande glykemisk kon- troll sänktes ytterligare två steg till följd av bekymmer med studiekvalitet och heterogenitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. DAFNEStudyGroup. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. Bmj. 2002; 325(7367):746.
2. Laurenzi, A, Bolla, AM, Panigoni, G, Doria, V, Uccellatore, A, Peretti, E, et al. Effects of Carbohydrate Counting on Glucose Control and Quality of Life Over 24 Weeks in Adult Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). Diabetes care. 2011; 34(4):823-7.
3. Trento, M, Trinetta, A, Kucich, C, Grassi, G, Passera, P, Gennari, S, et al. Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with Type 1 diabetes managed by Group Care. J Endocrinol Invest. 2011; 34:101-5.
4. Bell, KJ, Barclay, AW, Petocz, P, Colagiuri, S, Brand-Miller, JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2013.

Rad: A23

Tillstånd: Typ 2-diabetes

Åtgärd: Stöd till ökad fysisk aktivitet

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (minskad dödlighet och hjärt-kärlsjuklighet) samt att kostnaden per QALY för fysisk aktivitet i kombination med kostråd är låg i jämförelse med sedvanlig vård.

Kommentar: För bästa metod se *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder*.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Motion måste anpassas till äldres förutsättningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid manifest typ 2-diabetes är det viktigt med insatser riktade mot riskfak- torer för att förebygga senkomplikationer, i såväl hjärta och kärl som i andra organ. Effekten av stöd till ökad fysisk aktivitet har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes

1. tycks regelbunden måttligt intensiv fysisk aktivitet eller förbättrad fysisk kondition ge minskad risk för förtida död i hjärt-kärlsjukdom eller av andra undersökta orsaker (begränsat vetenskapligt underlag)
2. tycks regelbunden måttligt intensiv fysisk aktivitet eller förbättrad fysisk kondition ge minskad hjärt-kärlsjuklighet mätt som kranskärlssjukdom eller stroke (begränsat vetenskapligt underlag)
3. ger strukturerad måttligt intensiv fysisk aktivitet under minst tre månader lägre HbA_{1c} (cirka 7,7 mmol/mol), (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
4. kan råd om fysisk aktivitet tillsammans med kostråd medföra minskning av HbA_{1c} med cirka 6,6 mmol/mol, (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

En systematisk översikt [1] över effekterna av fysisk träning vid typ 2-diabetes visar i en metaanalys bestående av 13 randomiserade kontrollerade studier (totalt 361 patienter) att fysisk träning i jämförelse med icke träning signifikant minskar HbA_{1c} och triglycerider. I litteratursökningen har inga randomiserade kontrollerade studier framkommit som studerat avgörande effektmått som förtida död eller insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Flera väl- gjorda, prospektiva kohortstudier har visat att personer med typ 2-diabetes som är mer fysiskt aktiva eller har en bättre fysisk kapacitet också i lägre grad (36–39 procent) insjuknar i hjärt-kärlsjukdom [2, 3] och har lägre risk (15–71 procent) för förtida död, såväl totalmortalitet som hjärt-kärlmortalitet [3-6].

Vid uppdateringen 2014 har två nya systematiska översikter och meta- analyser tillkommit till underlaget [7, 8] som visar att strukturerad måttligt intensiv fysisk aktivitet minst tre månader ger lägre HbA_{1c} samt stärker evi- densen för att råd om fysisk aktivitet tillsammans med kostråd kan medföra minskning av HbA_{1c}.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 2-diabetes medför fysisk aktivitet i kombination med kostråd en låg kostnad per QALY jämfört med sedvanlig vård (viss evidens). Det hälsoeko- nomiska underlaget utgörs av två studier på vuxna personer med

typ 2-diabetes som genomförts i anslutning till kliniska studier. Den ena stu- dien jämförde råd om kost och fysisk aktivitet med enbart råd om kost [9]. Den andra studien jämförde råd om kost och fysisk aktivitet med utbildning om diabetes [10].

Referenser

1. Thomas, DE, Elliott, EJ, Naughton, GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; 3:CD002968.
2. Hu, FB, Stampfer, MJ, Solomon, C, Liu, S, Colditz, GA, Speizer, FE, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Annals of internal medicine. 2001; 134(2):96-105.
3. Tanasescu, M, Leitzmann, MF, Rimm, EB, Hu, FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. Circulation. 2003; 107(19):2435-9.
4. Church, TS, Cheng, YJ, Earnest, CP, Barlow, CE, Gibbons, LW, Priest, EL, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. Diabetes care. 2004; 27(1):83-8.
5. Gregg, EW, Gerzoff, RB, Caspersen, CJ, Williamson, DF, Narayan, KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. Archives of internal medicine. 2003; 163(12):1440-7.
6. Hu, G, Eriksson, J, Barengo, NC, Lakka, TA, Valle, TT, Nissinen, A, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. Circulation. 2004; 110(6):666-73.
7. Umpierre, D, Ribeiro, PA, Schaan, BD, Ribeiro, JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. Diabetologia. 2013; 56(2):242-51.
8. Umpierre, D, Ribeiro, PA, Kramer, CK, Leitao, CB, Zucatti, AT, Azevedo, MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2011; 305(17):1790-9.
9. Di Loreto, C, Fanelli, C, Lucidi, P, Murdolo, G, De Cicco, A, Parlanti, N, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. Diabetes care. 2005; 28(6):1295-302.
10. Kaplan, RM, Atkins, CJ, Wilson, DK. The cost-utility of diet and exercise interventions in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Health Promot Int. 1987; 2(4):331-40.

Rad: A24

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Stöd till ökad fysisk aktivitet

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att nyttan av åtgärden sannolikt är likvärdig hos personer med typ1-diabetes och hos personer utan diabetes. Kommentar: För bästa metod, se *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder*. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet. Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att motion måste anpassas till äldres förutsättningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid manifest diabetes är det viktigt med insatser riktade mot riskfaktorer för att förebygga senkomplikationer, i såväl hjärta och kärl som i andra organ. Effekten av stöd till ökad fysisk aktivitet har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes har regelbunden fysisk aktivitet en patientnytta som överstiger olägenheten (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att värdera om ökad fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes förbättrar HbA_{1c}. Det finns inget som talar emot att ökad fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes skyddar mot för tidig död och hjärt-kärlsjukdom på samma sätt som hos personer med typ 2-diabetes. Litte- ratursökningen har dock inte identifierat några randomiserade kontrollerade studier eller andra studier med tillräckligt lång uppföljning som har kunnat visa detta.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid typ 1-diabetes har en regelbunden fysisk aktivitet en patientnytta som överstiger olägenheten”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier eller andra studier med till- räckligt lång uppföljning som har kunnat visa att ökad fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes skyddar mot för tidig död och hjärt-kärlsjukdom på samma sätt som hos personer med typ 2-diabetes.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar.

Referenser
Litteratur saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Rad: A25

Tillstånd: Diabetes med ökad risk för försämrad munhälsa eller pågående inflammationssjukdomar i vävnader kring tänder och tandimplantat

Åtgärd: Hänvisning till tandvården för ställningstagande om förebyggande åtgärder eller behandling mot karies och parodontit

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har en effekt på HbA_{1c}som är jämförbar med vissa läkemedel och att åtgärden är kostnadsbesparande i ett samhällsekonomiskt perspektiv.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att detta kan vara särskilt viktigt att uppmärksamma i denna grupp.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Personer med diabetes har rapporterats ha mer karies än personer utan diabe- tes. Minskat salivflöde [1, 2], bristande glykemisk kontroll [3], hög glukos- halt i saliven [2, 4, 5] och i gingivalvätskan [6] har diskuterats i detta sam- manhang. En viss form av karies som uppträder på rotytorna förekommer oftare bland personer med diabetes. Rotytorna, som har lägre minerali- seringsgrad än tandkronorna är mer mottagliga för kariesangrepp. Blottlagda rotytor kan ha orsakats av till exempel parodontit [7, 8].

Den mest rapporterade orala manifestationen bland personer med diabetes är ökad förekomst och svårighetsgrad av parodontal sjukdom. The American Diabetes Association har benämnt parodontit ”den sjätte diabeteskomplika- tionen” [9].

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid tillståndet diabetes med ökad risk för försämrad munhälsa eller pågående inflammationssjukdom i vävnader kring tänder och tandimplantat har åtgär- den att förebygga karies och parodontit

- effekten -4,2 till -7 mmol/mol på effektmåttet HbA_{1c} (under en uppföljningstid på tre till nio månader) jämfört med sedvanlig tandvård (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Åtgärden förebyggande åtgärder för karies och parodontit har studerats i fem randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 371 personer med dia- betes, sammanfattade i en systematisk översikt [10]. Denna visar att tand- stensborttagning och efterföljande utslätning av rotytorna leder till en sänk- ning av HbA_{1c} med cirka 0,4 procentenheter (-4,4 mmol/mol) under en uppföljningstid på tre till nio månader. Vidare identifierades två randomise- rade kontrollerade studier [11, 12]. Dessa visade en liknande bild med en sänkning av HbA_{1c} på 0,3 till 0,4 procentenheter.

Efter uppdaterad litteratursökning 2014 identifierades följande studier som till viss del är överlappande med tidigare identifierade studier: Engebretson & Kocher [13] byggde på Teeuws [10] systematiska översikt och inkluderade nio randomiserade studier publicerade efter år 2009 i sin metaanalys. Studi- erna omfattade personer med typ 2-diabetes och begynnande parodontit. In- terventionen bestod av SRP och kontrollgruppen genomgick inte någon pa- rodontitförebyggande behandling. Metaanalysen visade en förbättring av HbA_{1c} med 0,36 procentenheter.

Corbella et al. [14] genomförde en metaanalys på 15 studier publicerade mellan åren 2001 och 2012 inkluderande 913 personer med typ 2-diabetes och mild parodontit. Interventionen bestod av SRP och kontrollgruppen ge- nomgick inte någon parodontitförebyggande behandling. Metaanalysen vi- sade en förbättring av HbA_{1c} med 0,38 procentenheter.

Liew et al. [15] genomförde en metaanalys inkluderande sex studier mel- lan 1996 och 2012, omfattande 422 personer med typ 2-diabetes. Intervent- ionen bestod av SRP, medan kontrollgruppen inte fick någon parodontitföre- byggande behandling. Metaanalysen visade en förbättring av HbA_{1c} med 0,41 procentenheter.

Telgi et al. [16] genomförde en randomiserad studie med 60 personer med typ 2-diabetes. Interventionsgruppen fick SRP medan kontrollgruppen fick sedvanlig tandvård utan SRP. Efter tre månader hade HbA_{1c} sjunkit med 0,58 procentenheter (-0,58±0,27).

Raman et al [17] genomförde en randomiserad studie med 40 personer med typ 2-diabetes. HbA_{1c} -förbättringen var 0,7 procentenheter efter SRP.

Sgolastra et al [18] gjorde en systematisk översikt inkluderande 586 perso- ner i fem studier av personer med typ 2-diabetes och kronisk parodontit.

HbA_{1c}-förbättringen var 0,65 procentenheter.

De granskade studierna omfattar till övervägande del personer med

typ 2-diabetes men resultaten bör kunna generaliseras även till personer med typ 1-diabetes.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Förebyggande åtgärder mot karies och parodontit är en dominant strategi (bättre effekt och kostnadsbesparande) jämfört med sedvanlig tandvård enligt en modellanalys inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes (kalkylerat). Modellanalysen simulerade konsekvenser för kostnader och patientnytta i ett 20-årsperspektiv under antagande att patientgrupper kan uppnå en förbättrad blodglukoskontroll i enlighet med resultat från meta- analys av kliniska prövningar [10].

Litteraturgenomgången fann inga hälsoekonomiska utvärderingar av före- byggande åtgärder vid karies och parodontit.

Referenser

1. Ben-Aryeh, H, Serouya, R, Kanter, Y, Szargel, R, Laufer, D. Oral health and salivary composition in diabetic patients. Journal of diabetes and its complications. 1993; 7(1):57-62.
2. Thorstensson, H, Falk, H, Hugoson, A, Olsson, J. Some salivary factors in insulin-dependent diabetics. Acta odontologica Scandinavica. 1989; 47(3):175-83.
3. Pohjamo, L, Knuuttila, M, Tervonen, T, Haukipuro, K. Caries prevalence related to the control of diabetes. Proceedings of the Finnish Dental Society Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia. 1988; 84(4):247-52.
4. Ben-Aryeh, H, Cohen, M, Kanter, Y, Szargel, R, Laufer, D. Salivary composition in diabetic patients. The Journal of diabetic complications. 1988; 2(2):96-9.
5. Tenovuo, J, Alanen, P, Larjava, H, Viikari, J, Lehtonen, OP. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Scandinavian journal of dental research. 1986; 94(4):338-46.
6. Hallmon, WW, Mealey, BL. Implications of diabetes mellitus and periodontal disease. The Diabetes educator. 1992; 18(4):310-5.
7. Lin, BP, Taylor, GW, Allen, DJ, Ship, JA. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry. 1999; 19(1):8-14.
8. Narhi, TO, Meurman, JH, Odont, D, Ainamo, A, Tilvis, R. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry. 1996; 16(3):116-22.
9. Loe, H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes care. 1993; 16(1):329-34.

10. Teeuw, WJ, Gerdes, VE, Loos, BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta- analysis. Diabetes care. 2010; 33(2):421-7.
11. Koromantzos, PA, Makrilakis, K, Dereka, X, Katsilambros, N, Vrotsos, IA, Madianos, PN. A randomized, controlled trial on the effect of non- surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. Journal of clinical periodontology. 2011; 38(2):142-7.
12. Lee, HK, Choi, SH, Won, KC, Merchant, AT, Song, KB, Jeong, SH, et al. The effect of intensive oral hygiene care on gingivitis and periodontal destruction in type 2 diabetic patients. Yonsei medical journal. 2009; 50(4):529-36.
13. Engebretson, S, Kocher, T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. Journal of periodontology. 2013; 84(4 Suppl):S153-69.
14. Corbella, S, Francetti, L, Taschieri, S, De Siena, F, Fabbro, MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. Journal of diabetes investigation. 2013; 4(5):502-9.
15. Liew, AK, Punnanithinont, N, Lee, YC, Yang, J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. Australian dental journal. 2013; 58(3):350-7.
16. Telgi, RL, Tandon, V, Tangade, PS, Tirth, A, Kumar, S, Yadav, V. Efficacy of nonsurgical periodontal therapy on glycaemic control in type II diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. Journal of periodontal & implant science. 2013; 43(4):177-82.
17. Raman, RP, Taiyeb-Ali, TB, Chan, SP, Chinna, K, Vaithilingam, RD. Effect of nonsurgical periodontal therapy verses oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. BMC oral health. 2014; 14:79.
18. Sgolastra, F, Severino, M, Pietropaoli, D, Gatto, R, Monaco, A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of periodontology. 2013; 84(7):958-73.

Glukoskontroll: intensivbehandling

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa intensivbehandling vid diabetes är att kunskapsläget delvis är oklart och att många patienter har en otillfreds- ställande glukoskontroll. Det finns stora möjligheter till kvalitetsför- bättringar. En god glukoskontroll utgör en av de viktigaste delarna i den pre- ventiva behandlingen, som syftar till att förebygga svåra komplikationer förknippade med lång tids diabetessjukdom.

Detta ingår i området

Riktlinjerna tar upp intensiv insulinbehandling med målet att sänka HbA_{1c} vid typ 1- respektive typ 2-diabetes.

Riktvärden för behandlingsmål

Behandlingsmålen är utvalda inom vissa centrala områden av diabetesvården och tjänar som mål för individer med diabetes, för vårdansvariga och som en del i utvärderingen av vårdens kvalitet i Socialstyrelsens utvärderingar, Öppna jämförelser samt i Nationella diabetesregistrets årsrapporter. Att sätta upp behandlingsmål är en internationell företeelse och återfinns i de flesta internationella riktlinjer och är i de flesta fall samstämmiga eftersom de byg- ger på samma vetenskapliga underlag av randomiserade kontrollerade studier och populationsstudier.

> *”Det är viktigt att understryka att behandlingsmålen är konsensusbase- rade och bygger på evidens från olika vetenskapliga underlag både observat- ionsstudier och randomiserade kontrollerade behandlingsstudier. Det finns bara ett fåtal studier där resultat från utfall som sjuklighet och dödlighet har utvärderats mot olika målnivåer. Det innebär att nya vetenskapliga analyser av underlaget för mål för HbA_{1c}, blodtryck och LDL-kolesterol, liksom nya möjligheter till behandling, kan medföra att målnivåerna kan omvärderas, vilket nyligen ägt rum för blodtrycksmålen vid diabetes. Värderingen av nytta mot riskerna med en alltför stark inriktning på måluppfyllelse är särskilt viktig” (ur Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010).*

Behandlingsmålen för glukoskontroll (HbA_{1c}), blodtryck och LDL- kolesterol är surrogatmått som återspeglar risken för patientviktiga effektmått, främst hjärt-kärlsjuklighet men också för mikrovaskulära dia- beteskomplikationer som allvarliga störningar av njurfunktion, nervfunktion och syn. För mikrovaskulära diabeteskomplikationer gäller det HbA_{1c} och blodtrycksnivå.

Det vetenskapliga underlaget för effekter av behandling med avsikt att kontrollera blodglukos, blodtryck och kolesterolvärden som framtagits inom ramen för de nationella diabetesriktlinjerna återfinns främst under områdena *Glukoskontroll* och *Hjärt- kärlkomplikationer*. Dessa underlag tillsammans med observationsstudier utgör grunden för de konsensusbaserade målvärdena – både i Sverige och internationellt.

Det vetenskapliga underlaget återfinns också i omfattande referenslistor som bildar underlaget för de internationella riktlinjer, som publicerats på senare år. Ett urval av dessa [1-8] återfinns i referenslistan tillsammans med ett urval av publikationer som bedöms som särskilt viktiga underlag i dis- kussionen om nivån för målvärden [9-24]. De internationella riktlinjer som kan anses vara mest kända i vårt land och därigenom ha störst inflytande på professionen inom diabetesvården är europeiska riktlinjer som tas fram av Europeiska diabetessällskapet (EASD), Europeiska kardiologsällskapet (ESC), Europeiska hypertoni sällskapet (ESH) och brittiska NICE [3, 4, 7, 8]. American Diabetes Association uppdaterar sina rekommendationer årligen i januari [1] och har även utarbetat riktlinjer i samarbete med EASD [6]. Även kanadensiska diabetesföreningen producerar riktlinjer som bygger på sys- tematiska litteraturgenomgångar och tekniska rapporter [5]. För blodtryck har nyligen från USA kommit en systematisk genomgång av underlag med re- kommendationer, som är framtagen av ett statligt organ [2].

Socialstyrelsen föreslår att ett behandlingsmål för HbA_{1c}-värdet kan vara under 52 mmol/mol. Ett övre riktvärde för HbA_{1c} kan vara 70 mmol/mol, eftersom värden omkring och över denna nivå kraftigt kan öka risken för diabeteskomplikationer. Förhållandet mellan risk och nytta av en intensiv behandling med målet att sänka HbA_{1c} ser olika ut för olika personer, både vid typ 1- och typ 2-diabetes. Behandlingsbeslutet bygger därför alltid på den enskilda patientens situation och bör utformas utifrån en individuell bedöm- ning av nyttan och eventuella risker med behandlingen.

Ett riktvärde för behandlingsmål när det gäller blodtryck kan vara under 140/85 mm Hg. Målet bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta och risk. Lägre blodtrycksmål kan övervägas för unga patienter och för patienter med förhöjd albuminutsöndring i urinen (makroalbuminuri), eller förhöjd kardiovaskulär risk - förutsatt att behandlingen kan ges utan besvär för patienten.

Hellre än att ange riktvärden för behandlingsmål när det gäller LDL-kolesterol bör målsättningen vara att flertalet patienter med diabetes med hög eller mycket hög risk ska behandlas med statiner (med måldos) enligt Läke- medelsverkets läkemedelsrekommendation. Mätning av LDL-kolesterol är i första hand ett underlag för dialog med patienten kring behandlingsföljsam- het. För enstaka patienter med mycket hög risk kan ett riktvärde för behand- lingsmål för LDL-kolesterol på mindre än 2,5 mmol/l användas i stället för måldos. Målet med behandlingen bör utformas utifrån en individuell be- dömning av nytta och risk. För vidare rekommendationer om behandling vid blodfettsrubbningar, se Läkemedelsverkets publikation *”Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel”* [25].

Referenser

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-- 2014. Diabetes care. 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
2. James, PA, Oparil, S, Carter, BL, Cushman, WC, Dennison- Himmelfarb, C, Handler, J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama. 2014; 311(5):507-20.
3. Ryden, L, Grant, PJ, Anker, SD, Berne, C, Cosentino, F, Danchin, N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal. 2013; 34(39):3035-87.
4. Mancia, G, Fagard, R, Narkiewicz, K, Redon, J, Zanchetti, A, Bohm, M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2013; 34(28):2159-219.
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Targets for Glycemic Control. Canadian Journal of Diabetes. 2013; 37 Supplement 1:S31-4.
6. Inzucchi, SE, Bergenstal, RM, Buse, JB, Diamant, M, Ferrannini, E, Nauck, M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012; 55(6):1577-96.
7. Perk, J, De Backer, G, Gohlke, H, Graham, I, Reiner, Z, Verschuren, M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European heart journal. 2012; 33(13):1635-701.
8. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Type 2 Diabetes: Newer Agents for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.; 2009.
9. Stratton, IM, Adler, AI, Neil, HA, Matthews, DR, Manley, SE, Cull, CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj. 2000; 321(7258):405-12.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients

with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131):837-53.
11. Turnbull, FM, Abraira, C, Anderson, RJ, Byington, RP, Chalmers, JP, Duckworth, WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52(11):2288-98.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. . The New England journal of medicine. 1993; 329(14):977-86.
13. Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY, Genuth, SM, Lachin, JM, Orchard, TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. The New England journal of medicine. 2005; 353(25):2643-53.
14. Lachin, JM, Genuth, S, Nathan, DM, Zinman, B, Rutledge, BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. Diabetes. 2008; 57(4):995-1001.
15. Fullerton, B, Jeitler, K, Seitz, M, Horvath, K, Berghold, A, Siebenhofer,
16. A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2014; 2:CD009122.
17. Skyler, JS, Bergenstal, R, Bonow, RO, Buse, J, Deedwania, P, Gale, EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes care. 2009; 32(1):187-92.
18. Ismail-Beigi, F, Moghissi, E, Tiktin, M, Hirsch, IB, Inzucchi, SE, Genuth, S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Annals of internal medicine. 2011; 154(8):554-9.
19. Sattar, N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia. 2013; 56(4):686-95.
20. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.
21. Mihaylova, B, Emberson, J, Blackwell, L, Keech, A, Simes, J, Barnes, EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012; 380(9841):581-90.
22. Baigent, C, Blackwell, L, Emberson, J, Holland, LE, Reith, C, Bhala, N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376(9753):1670-81.

23. Lv, J, Neal, B, Ehteshami, P, Ninomiya, T, Woodward, M, Rodgers, A, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS medicine. 2012; 9(8):e1001293.
24. Bangalore, S, Kumar, S, Lobach, I, Messerli, FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta- analyses of randomized trials. Circulation. 2011; 123(24):2799-810, 9 p following 810.
25. Turnbull, F, Neal, B, Algert, C, Chalmers, J, Chapman, N, Cutler, J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus:results of prospectively designed overviews of randomized trials. Archives of internal medicine. 2005; 165(12):1410-9.
26. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_ hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.

Tillstånd och åtgärder

Rad: B01

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Intensiv insulinbehandling med målet att sänka HbA_{1c}

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har stor effekt på avgörande effektmått (komplikationer och hjärt-kärlsjukdom) och en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med standardbehandling.

Anpassning till mest sjuka äldre: Åtgärden bör anpassas efter individuella förutsättningar. Nyttan med att förebygga komplikationer kan vara liten med tanke på kort kvarvarande livstid. Även eventuellt minskande insulinbehov vid stigande ålder bör beaktas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Risken för senkomplikationer vid typ 1-diabetes ökar med stigande blodglukosnivå och antal år man haft sjukdomen. Vanligen tar det decennier från sjukdomsdebut till att besvärande komplikationer från ögon, njurar och nerver utvecklas. Ett likartat tidsperspektiv gäller för

hjärt-kärlsjukdom. Det är därför nödvändigt att behandlingsstudier följer upp patienterna under flera år.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 1-diabetes

- minskar intensiv insulinbehandling risken för komplikationer från ögon, njurar och nerver. Den absoluta effekten är stor, cirka 2–3 färre fall per tio patienter under sju års behandlingstid (starkt vetenskapligt underlag)
- tycks intensiv insulinbehandling minska risken för hjärt-kärlsjukdom på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag)
- ökar risken för allvarlig hypoglykemi vid intensiv insulinbehandling. Riskökningen är stor, cirka tre gånger (starkt vetenskapligt underlag)
- ökar intensiv insulinbehandling risken för viktuppgång (starkt vetenskapligt underlag)
- tycks intensiv insulinbehandling inte påverka livskvaliteten på sex års sikt (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden kan innebära viss risk för hypoglykemier och viktuppgång beroende på vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används.

Vilka studier ingår i granskningen?
Det vetenskapliga underlaget för denna tillstånds- och åtgärdskombination togs fram av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) och publicerades 2009. En uppdatering av SBU:s litteratursökning 2013 identifierade inga nya relevanta publikationer. Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna om effekt av intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes inte har förändrats.

Slutsatserna baseras på fyra randomiserade studier (DCCT [1], SDIS [2], Verillo [3] respektive MCSG [4]) samt i två fall (DCCT och SDIS) på deras observationella uppföljningar. Samtliga studier hade en uppföljningstid på minst fem år, inkluderade minst 30 patienter, och den grupp som fick intensiv insulinbehandling upprätthöll under uppföljningstiden ett signifikant lägre HbA_{1c} än kontrollgruppen. Intensivgrupperna uppnår ett HbA_{1c}-värde på i medeltal 6,2 procent (MonoS-metod). Underlaget presenteras närmare i SBU:s rapport [5].

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Vid typ 1-diabetes medför intensiv insulinbehandling en låg till måttlig kost- nad per vunnen QALY jämfört med standardbehandling (god evidens).

Granskade hälsoekonomiska utvärderingar av intensiv- respektive standard- behandling vid typ 1-diabetes inkluderar två studier [6, 7] där intensivbe- handling jämförs med standardbehandling.

Referenser

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The New England journal of medicine. 1993; 329(14):977-86.
2. Reichard, P, Nilsson, BY, Rosenqvist, U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1993; 329(5):304-9.
3. Verrillo, A, de Teresa, A, Martino, C, Verrillo, L, di Chiara, G. Long- term correction of hyperglycemia and progression of retinopathy in insulin dependent diabetes. A five-year randomized prospective study. Diabetes Res. 1988; 8(2):71-6.
4. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Bmj. 1995; 311(7011):973-7.
5. SBU. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. 2009.
6. Meltzer, D, Egleston, B, Stoffel, D, Dasbach, E. Effect of future costs on cost-effectiveness of medical interventions among young adults: the example of intensive therapy for type 1 diabetes mellitus. Med Care. 2000; 38(6):679-85.
7. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Jama. 1996; 276(17):1409-15.

Rad: B02

Tillstånd: Typ 2-diabetes (nydebuterad utan känd hjärt- kärlsjukdom)

Åtgärd: Intensivbehandling med målet att sänka HbA_{1c}

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har stor effekt på avgörande effektmått (komplikationer och hjärt-kärlsjukdom) och en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med standardbehandling.

Anpassning till mest sjuka äldre: Åtgärden bör anpassas efter individuella förutsättningar. Nyttan med att förebygga komplikationer kan vara liten med tanke på kort kvarvarande livstid. Även eventuellt minskande insulinbehov vid stigande ålder bör beaktas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Den dominerande orsaken till ohälsa och död vid typ 2-diabetes är hjärt- kärlsjukdom. Komplikationer från ögon, njurar och nerver är liksom vid typ 1-diabetes ett betydande problem, som bidrar till att försämra hälsotillstånd och livskvalitet och kan ge upphov till varierande grad av synnedsättning, svår njurskada med behov av dialys eller transplantation samt fotsår med risk för amputation. Risken för både hjärt-kärlsjukdom och övriga senkomplikat- ioner ökar med stigande blodglukosnivå och antal år man haft sjukdomen.

Vid typ 2-diabetes kan diabeteskomplikationer förekomma vid diagnos, vil- ket tolkats som att diabetestillståndet föregått diagnosen med ett varierande antal år. Sambandet mellan HbA_{1c} och hjärt-kärlsjukdom är inte lika starkt som för komplikationer orsakade av förändringar i de små kärlen (mikro- angiopati).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes som intensivbehandlats från diagnostillfället

- tycks risken för hjärt-kärlsjukdom vara mindre på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag
- minskar risken för allvarliga komplikationer från ögon (starkt vetenskapligt underlag)
- ökar risken för allvarlig hypoglykemi. Risken är beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används (starkt vetenskapligt underlag)

- ökar risken för viktuppgång. Risken är beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden medför risk för hypoglykemi och viktuppgång beroende på vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget för denna tillstånds- och åtgärdskombination togs fram av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) och publicerades 2009. En uppdatering av SBU:s litteratursökning identifierade två systematiska översikter [1] och [2]. Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna om effekt av intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes inte har förändrats påtagligt.

Slutsatserna baseras på fyra mycket stora och välgjorda studier (UKPDS [3, 4], ACCORD [5], ADVANCE [6] och VADT [7]). Dessa studier omfattar vardera mellan 1 700 och 11 000 patienter som följts i upp till tio år. Un- derlaget presenteras närmare i SBU:s rapport [8].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 2-diabetes medför intensivbehandling med målet att sänka HbA_{1c} en låg till måttlig kostnad per QALY (viss evidens). Sex granskade hälsoeko- nomiska studier [9-14] har jämfört intensivbehandling med sedvanlig vård samt undersökt kostnader i förhållande till komplikationsfria år, vunna lev- nadsår och QALY. Tre studier har genomförts i direkt anslutning till UKPDS-studien [10, 13, 14]. Tre studier har specifikt beaktat betydelsen av ålder vid insjuknande i beräkningarna av kostnadseffektivitet, och finner att kostnaden per QALY blir högre ju äldre personen som insjuknar är [9, 11, 12]. En studie visar att för personer med typ 2-diabetes och övervikt (BMI över 25,6) är intensivbehandling med metformin en dominant strategi jämfört med sedvanlig vård (lägre kostnader och fler vunna levnadsår) [10].

Referenser

1. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. Bmj. 2011.
2. Boussageon, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj. 2011; 343.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131):837-53.

4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131):854-65.
5. Gerstein, HC, Miller, ME, Byington, RP, Goff, DC, Jr., Bigger, JT, Buse, JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; 358(24):2545-59.
6. Patel, A, MacMahon, S, Chalmers, J, Neal, B, Billot, L, Woodward, M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; 358(24):2560-72.
7. Duckworth, W, Abraira, C, Moritz, T, Reda, D, Emanuele, N, Reaven, PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009; 360(2):129-39.
8. SBU. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. 2009.
9. Huang, ES, Shook, M, Jin, L, Chin, MH, Meltzer, DO. The impact of patient preferences on the cost-effectiveness of intensive glucose control in older patients with new-onset diabetes. Diabetes care. 2006; 29(2):259-64.
10. Clarke, PM, Gray, AM, Briggs, A, Stevens, RJ, Matthews, DR, Holman, RR. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). Diabetologia. 2005; 48(5):868-77.
11. Earnshaw, SR, Richter, A, Sorensen, SW, Hoerger, TJ, Hicks, KA, Engelgau, M, et al. Optimal allocation of resources across four interventions for type 2 diabetes. Med Decis Making. 2002; 22(5 Suppl):S80-91.
12. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. Jama. 2002; 287(19):2542-51.
13. Clarke, P, Gray, A, Adler, A, Stevens, R, Raikou, M, Cull, C, et al.
14. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS No. 51). Diabetologia. 2001; 44(3):298-304.
15. Gray, A, Raikou, M, McGuire, A, Fenn, P, Stevens, R, Cull, C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomise controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Bmj. 2000; 320(7246):1373-8.

Rad: B03

Tillstånd: Typ 2-diabetes med lång duration eller känd hjärt-kärlsjukdom

Åtgärd: Intensivbehandling med målet att sänka HbA_{1c}

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget för gynnsam effekt är svagare vid lång duration eller känd hjärt-kärlsjukdom (jämfört med vid nydebuterad typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom).
Kommentar: Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för intensivbehandling är relaterad till ålder vid insjuknande och blir högre ju äldre patienten är. Studier av kostnadseffektiviteten för behandling av patienter med typ 2- diabetes som haft sjukdomen under en längre tid saknas och bristen på tydligt medicinskt underlag försvårar hälsoekonomiska studier.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Åtgärden bör anpassas efter individuella förutsättningar. I gruppen finns risk för överbehandling. Även eventuellt minskande insulinbehov vid stigande ålder bör beaktas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Den dominerande orsaken till ohälsa och död vid typ 2-diabetes är hjärt- kärlsjukdom. Komplikationer från ögon, njurar och nerver är liksom vid typ 1-diabetes ett betydande problem, som bidrar till att försämra hälsotillstånd och livskvalitet och kan ge upphov till varierande grad av synnedsättning, svår njurskada med behov av dialys eller transplantation samt fotsår med risk för amputation. Risken för både hjärt-kärlsjukdom och övriga senkomplikat- ioner ökar med stigande blodglukosnivå och antal år man haft sjukdomen.

Vid typ 2-diabetes kan diabeteskomplikationer förekomma vid diagnos, vil- ket tolkats som att diabetestillståndet föregått diagnosen med ett varierande antal år. Sambandet mellan HbA_{1c} och hjärt-kärlsjukdom är inte lika starkt som för komplikationer orsakade av förändringar i de små kärlen (mikro- angiopati).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes och längre sjukdomsduration

- är underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av intensiv blodglukossänkande behandling på hjärt-kärlsjukdom
- minskar intensiv blodglukossänkande behandling risken för kliniskt betydelsefulla komplikationer från njurar (starkt vetenskapligt underlag)

- ökar intensiv blodglukossänkande behandling risken för allvarlig hypoglykemi. Risken är beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används (starkt vetenskapligt underlag)
- ökar intensiv blodglukossänkande behandling risken för viktuppgång. Risken är beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden medför risk för hypoglykemi och viktuppgång beroende på vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget för detta tillstånds- och åtgärdspar togs fram av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) och publicerades 2009. Slutsatserna baseras på fyra mycket stora och välgjorda studier (UKPDS [1, 2], ACCORD [3], ADVANCE [4] och VADT [5]). Dessa studier omfattar vardera mellan 1 700 och 11 000 patienter som följts i upp till tio år. Un- derlaget presenteras närmare i SBU:s rapport [6].

Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna om effekt av intensiv insu- linbehandling vid typ 2-diabetes inte har förändrats påtagligt, med hänsyn tagen till följande systematiska översikter [7], [8]som identifierades vid upp- datering av SBU:s litteratursökning.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131):837-53.
2. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131):854-65.
3. Gerstein, HC, Miller, ME, Byington, RP, Goff, DC, Jr., Bigger, JT, Buse, JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; 358(24):2545-59.
4. Patel, A, MacMahon, S, Chalmers, J, Neal, B, Billot, L, Woodward, M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; 358(24):2560-72.

5. Duckworth, W, Abraira, C, Moritz, T, Reda, D, Emanuele, N, Reaven, PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009; 360(2):129-39.
6. SBU. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. 2009.
7. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. Bmj. 2011.
8. Boussageon, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj. 2011; 343.

Glukoskontroll: mätning

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa olika metoder för glukoskontroll är dels att ge vägledning kring användningen av ny mätutrustning, dels att undersöka nyttan av systematiska mätningar vid olika typer av diabetesbehandling.
Systematisk blodglukosmätning med hjälp av teststickor är praxis vid insu- linbehandlad diabetes. Vid typ 2-diabetes utan insulinbehandling har nyttan av åtgärden ifrågasatts.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar effekter av och tillförlitlighet hos metoder för glukos- kontroll. Dels görs genomgång av effekter av egna blodglukosmätningar vid kost- eller tablettbehandlad typ 2-diabetes, dels nyttan av kontinuerlig subkutan glukosmätning vid typ 1-diabetes och typ 2-diabetes samt mätning av förekomst av ketoner vid typ 1-diabetes.

Tillstånd och åtgärder

Rad: B06

Tillstånd: Diabetes med ökad risk för diabetisk ketoacidos (DKA)

Åtgärd: Egenmätning av blodketoner (riktade mätningar)

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden och att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.
Kommentar: Tillståndet kan utvecklas snabbt och är potentiellt livshotande. Riktade egenmätningar ger möjlighet till snabb och botande åtgärd. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Diabetisk ketoacidos (DKA) karaktäriseras av hyperketonemi, metabol aci- dos och hyperglykemi. Tillståndet är vanligen förknippat med typ 1-diabetes och kan orsaka svåra sjukdomstillstånd och även död om inte komplikationen diagnostiseras och behandlas. DKA innebär en på-

skyndande absolut eller relativ insulinbrist i kombination med ökad frisättning av katabola hormoner, vilket leder till ökad produktion av ketoner och ökad glukosproduktion från levern.

Olika metoder finns utvecklade för att detektera ketoner: urinstickor är en semikvantitativ mätning medan laboratorieanalys eller mätning av beta- hydroxybutyrat i blod ger kvantitativa värden. Dessutom mäter urinstickor enbart värde på acetoacetat som ger en svag indikation på acetonnivån och mäter inte betahydroxybutyrat som är den mest förekommande substansen vid DKA. Dessutom ger urintestet endast information om ketoner som bildats sedan senaste miktionen och kan därmed ge en falsk vägledning om aktuellt värde. American Diabetes Association (ADA) har de senaste åren postulerat att mätning av ketoner med urinsticka inte är tillfyllest för diagnos av DKA.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För patienter med ökad risk för diabetisk ketoacidos ger mätning av blodketoner (beta-hydroxybutyrat) en patientnytta som är större än olägenheten (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid litteratursökning 2008 hittades ingen systematisk översikt eller randomi- serad kontrollerad studie som undersökte egenkontroll av ketoner.

En uppdaterad litteratursökning 2013 identifierade en ny systematisk över- sikt [1]. I översikten ingick fyra studier (två randomiserade kontrollerade och två kohortstudier) med totalt 299 barn. Egenmätning av blodketoner jämfört med urinketoner uppvisade färre sjukhusinläggningar och kortare tid för till- frisknande från ketoacidos. Även hälsoekonomiska vinster kunde ses. Social- styrelsens bedömning är att konsensusslutsatsen är oförändrad. Den nya litte- raturen är tillagd i referenslistan.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar

Referenser

1. Klocker, AA, Phelan, H, Twigg, SM, Craig, ME. Blood beta-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. Diabet Med. 2013; 30(7):818-24.

Rad: B10

Tillstånd: Typ 2-diabetes utan insulinbehandling
Åtgärd: Systematisk egenmätning av blodglukos

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har liten svårighetsgrad och åtgärdens effekt på HbA_{1c}. Låg till måttlig kostnad per QALY för systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård, jämfört med vanlig vård. Kommentar: Avser mätning före och två timmar efter måltid under två dagar/vecka (6–7 stickor/dag två dagar i veckan. Starkare evidens för effekt samt bättre kostnadseffektivitet jämfört med tidigare riktlinjer.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Det finns ett flertal olika möjligheter att följa glukoskontrollen vid diabetes. De mest använda och välstuderade metoderna är dels egna blodglukos- mätningar med hjälp av teststickor som avläses med hjälp av en mätare (self monitoring of blood glucose – SMBG), dels mätning av HbA_{1c}. Egna blod- glukosmätningar är patientens instrument för att få insikt i de egna glukosni-våerna i blodet. Det finns fler potentiella syften med egna blodglukos- mätningar. De kan dels användas sporadiskt i speciella situationer (så kallad riktad mätning), till exempel vid misstanke om hypoglykemi eller i pedagogiskt syfte som en del i patientutbildningen, dels systematiskt. De systematiska mätningarna består oftast i att man mäter blodglukos före och efter måltid under en eller flera dagar per vecka för att se variationer i blod- glukosnivåer under dygnet.

Egna blodglukosmätningar vid typ 2-diabetes utan insulinbehandling har i tidigare studier ansetts ha tveksam effekt på HbA_{1c}.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid tillståndet typ 2-diabetes utan insulinbehandling har åtgärden systematiska egna blodglukosmätningar

- effekten cirka -3 mmol/mol på HbA_{1c} efter 6–12 månader (starkt vetenskapligt underlag).
- ingen signifikant effekt på livskvalitet efter 6–12 månader (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) genomförde år 2009 en systematisk översikt omfattande studier fram till september 2008 avseende egna blodglukosmätningar vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling eller peroral behandling [1].

Efter 2008 har en systematisk översikt publicerats [2] som inkluderar tre nya RCT-studier [3-5] med sammanlagt 684 personer.

SBU:s systematiska översikt omfattande sju studier om totalt 1 115 patienter visade 0,26 procentenheters sänkning av HbA_{1c} efter 6–12 månader. Till- sammans med de tre nya studierna är den genomsnittliga sänkningen -2,9 mmol/mol (0,28 procentenheter) efter 6–12 månader. Ingen signifikant effekt sågs på livskvalitet efter 6–12 månader. I en förnyad litteratursökning 2014 identifierades en randomiserad kontrollerad studie [6]. Resultatet från denna bedöms inte ändra slutsatserna.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Systematisk egenmätning som tillägg till sedvanlig vård bedöms innebära en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med sedvanlig vård (kalkylerat). Socialstyrelsens modellanalys utgick från att systematisk egenmätning av blodglukos har en positiv effekt på blodglukoskontroll motsvarande resultatet i metaanalys av publicerade studier [1-5]. Kalkylen är utförd i linje med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) anvisningar (*Riktlinjer för hälsoekonomiska bedömningar* [7]).

Referenser

1. SBU. Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling. Stockholm: SBU; 2009.
2. Malanda, UL, Welschen, LM, Riphagen, II, Dekker, JM, Nijpels, G, Bot, SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; (1).
3. Durán A, MP, Runkle I et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus: The St Carlos study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. J of Diabetes 2010; 2:203-11.
4. Kleefstra, N, Hortensius, J, Logtenberg, SJ, Slingerland, RJ, Groenier, KH, Houweling, ST, et al. Self-monitoring of blood glucose in tablet- treated type 2 diabetic patients (ZODIAC). Neth J Med. 2010; 68(1):311-6.
5. Polonsky, WH, Fisher, L, Schikman, CH, Hinnen, DA, Parkin, CG, Jelsovsky, Z, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes care. 2011; 34(2):262-7.

6. Kempf, K, Tankova, T, Martin, S. ROSSO-in-praxi-international: long- term effects of self-monitoring of blood glucose on glucometabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus not treated with insulin. Diabetes technology & therapeutics. 2013; 15(1):89-96.
7. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2

Rad: B11

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling (inklusive kost) och/eller peroral behandling
Åtgärd: Riktad blodglukosmätning vid speciella situationer

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden då den används i pedagogiskt syfte kan ses som en del i patientutbildningen, som är en föruttsättning för bra resultat av annan behandling.
Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett flertal olika möjligheter att följa glukoskontrollen vid diabetes. De mest använda och välstuderade metoderna är dels egna blodglukosmät- ningar med teststickor som avläses med hjälp av en mätare (s*elf monitoring of blood glucose* – SMBG), dels mätning av HbA_{1c}. Egna blodglukosmät- ningar är patientens instrument för att få insikt i de egna glukosnivåerna i blodet. Det finns fler potentiella syften med egna blodglukosmätningar. Ett syfte är att systematiskt mäta under en eller flera dagar per vecka för att se variationer i blodglukosnivåer under dygnet. Ett annat syfte är att mäta spo- radiskt i speciella situationer (så kallad riktad mätning) vid till exempel miss- tanke om hypoglykemi eller i pedagogiskt syfte som en del i patientut- bildningen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling (inklusive kost) och/eller peroral behandling medför riktad blodglukosmätning vid speciella situationer större patientnytta än olägenhet (etablerad praxis).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet och bedöms tillhöra etablerad praxis.

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser
Litteratur saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Rad: B12

Tillstånd: Insulinbehandlad diabetes

Åtgärd: Systematisk egenmätning av blodglukos

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden är en nödvändig förutsättning för behandling av tillståndet och en säkerhetsåtgärd för att undivka hypoglykemi.
Kommentar: Gäller både typ 1- och typ 2-diabetes. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Det finns ett flertal olika möjligheter att följa glukoskontrollen vid diabetes. De mest använda och välstuderade metoderna är dels egna blodglukos- mätningar med teststickor som avläses med hjälp av en mätare (*self monito- ring of blood glucose* – SMBG), dels mätning av HbA_{1c}. Egna blodglukos- mätningar är patientens instrument för att få insikt i de egna glukosnivåerna i blodet. Det finns flera potentiella syften med egna blod-glukosmätningar. De kan dels användas dels systematiskt, sporadiskt i speciella situationer (så kallad riktad mätning) till exempel vid misstanke om hypoglykemi eller i pedagogiskt syfte som en del i patientutbildningen. De systematiska mät- ningarna består oftast i att man mäter blodglukos före och efter måltid under en eller flera dagar per vecka för att se variationer i blodglukosnivåer under dygnet.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid insulinbehandlad diabetes medför systematisk egenmätning av blodglukos större patientnytta än olägenhet (etablerad praxis)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet och bedöms tillhöra etablerad praxis.

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser
Litteratur saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Rad: B68a
Tillstånd: Typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi
Åtgärd: Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har liten till måttlig effekt på HbA1c, men den här patientgruppen behöver inte glukosmätning med larmfunktion, vilket realtids- CGM har, och därför har andra åtgärder liknande effekt till en mindre kostnad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Insulinbehandling vid diabetes består både av mätning av blodglukos och av insulintillförsel med hjälp av injektioner eller insulinpump. Glukos kan mätas med kapillära blodprover eller kontinuerligt via en subkutan sensor som ger ett glukosvärde i realtid, en riktning på glukoskurvan och hur det har sett ut bakåt i tiden. Det finns i dag flera produkter för sensorbaserad kontinuerlig glukosmätning med larm (realtids-CGM) och utan larm (CGM med intermittent skanning (FGM).

God glukoskontroll är avgörande för att minska risken för diabeteskomplikationer. Vid insulinbehandling är frekventa glukosmätningar varje dygn en nödvändig förutsättning för att styra behandlingen och uppnå god glukoskontroll. Glukosmätningarna utgör dessutom en säkerhetsåtgärd för att undvika allvarlig hypoglykemi.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara

mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än 70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM) vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Underlaget för åtgärden baseras därför på det vetenskapliga underlaget för personer med typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM)

- en liten till måttlig ytterligare minskning av HbA1c efter 6 månader med 3-6 mmol/mol jämfört med teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen skillnad i hypoglykemiska händelser och divergerade resultat för huruvida det sker en förkortning av tiden i hypoglykemiskt område (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre behandlingstillfredsställelse som inte är entydigt statistiskt signifikant (1,08 - 3,59 poäng mätt med DTSQ) efter 3-6 månader jämfört med teststickor (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre diabetesrelaterad livskvalitet (0,23 poäng mätt med HCS och -0,23 poäng mätt med DDS) efter 6 månader jämfört med teststickor (begränsat vetenskapligt underlag).

Kontinuerlig glukosmätning har en liten till måttlig, men kliniskt relevant effekt på HbA1c utan att öka risken för hypoglykemi, men sannolikt ingen kliniskt relevant effekt på diabetesrelaterad livskvalitet och behandlingstillfredsställelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Personen som använder sensorn måste vara väl förtrogen med att sensorn mäter vävnadssocker och inte blodsocker och att det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Om så sker måste blodsockervärdet kontrolleras med kapillär mätning. Det är viktigt att sensorn kalibreras regelbundet med kapillära blodsockervärden i enlighet med de föreskrifter som gäller för aktuell sensor. Vid all sensoranvändning kan hudreaktioner förekomma till följd av att personen inte tål själva häftan. Kunskap och olika åtgärder kan minska dessa problem. Hudinfektioner förekommer men är ovanligt.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 7 studier, varav 2 är systematiska översikter och 5 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 1 579 personer för effektmåttet HbA1c, 2 111 personer för effektmåttet hypoglykemi och 365 personer för effektmåttet livskvalitet.

Benkhadra et al [1] analyserade i sin systematiska översikt randomiserade kontrollerade studier som jämförde öppen kontinuerlig glukosmätning i realtid med maskerad (blindad för patienten) kontinuerlig glukosmätning i realtid. Den andra systematiska översikten [2] och de randomiserade kontrollerade studierna [3-7] jämförde öppen kontinuerlig glukosmätning i realtid med konventionell blodglukosbestämning.

I de systematiska översikterna exkluderades studier som innehöll patienter med välkontrollerade HbA1c-värden eftersom de inte var aktuella för frågeställningen. Övriga patienter antogs ha problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi och dessa studier inkluderades i granskningen.

Två systematiska översikter [8, 9] exkluderades på grund av att den ena överlappade med en annan systematisk översikt och den andra därför att den inte innehöll vuxna patienter med typ 1-diabetes. De två randomiserade kontrollerade studierna [10, 11] exkluderades därför att data redan fanns med i andra redovisade studier. En randomiserad kontrollerad studie [12] publicerades efter litteratursökningen och ingår inte i granskningen.

Vid en sökning i Clinical Trials databas identifierades 124 studier där rekrytering pågår eller är planerad att påbörjas.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna. Men det finns otillräcklig information avseende ketoacidos och långtidseffekter på blodglukos-nivåer.

Hälsoekonomisk bedömning

Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM) jämfört med teststickor (SMBG) vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om analysen endast beaktar hälsovinster genom påverkan på glukoskontroll och förekomst av hypoglykemi. Underlaget består av två internationella HTA-rapporter som inte beaktar möjliga livskvalitetsvinster som rör bekvämlighet, flexibilitet samt påverkan på följsamhet till regelbunden glukosmätning. Viss hälsoekonomisk evidens.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	SÖ 17 RCT 182
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	SÖ 4 RCT 7
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	SÖ 2 RCT 5

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Δ Hypoglykemiska händelser	Δ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	Δ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	Δ Diabetesrelaterad livskvalitet Hypoglycemic confidence scale (HCS) och Diabetes Distress Score (DDS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Benkhadra, 2017, [1]	SÖ	902 patienter med typ 1-diabetes >15 år	I: open rtCGM K: blinded rtCGM	-0,356 % (motsvarar -6 mmol/mol) (95 % KI -0,551 till -0,160)	-0,074 händelser då blodglukos var < 3,9 mmol/l (95 % KI -0,517 till 0,368)				Effektmått HbA1c: Medelhög Effektmått hypoglykemi: Hög	
Yeh, 2012, [2]	SÖ	312 patienter med typ 1-diabetes Ett par studier inkluderar barn och ungdomar	I: open rtCGM K: SMBG (teststickor)	-0,26 % (motsvarar -3 mmol/mol) (95 % KI -0,33 till -0,19	Allvarliga hypoglykemier: OR 0,88 (95 % KI 0,53 till1,46)				Effektmått HbA1c: Låg Effektmått Svår hypoglykemi: Medelhög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	∆ Hypoglykemiska händelser	∆ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	∆ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	∆ Diabetesrelaterad livskvalitet Hypoglycemic confidence scale (HCS) och Diabetes Distress Score (DDS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Little, 2014, [6]	RCT, uppföljningstid: 24 veckor	96 patienter med typ 1-diabetes och hypoglykemisk omedvetenhet från 5 tertiärsjukhus i Storbritannien. HbA1c 66±12 mmol/mol Ålder 48,6±12,2 år Diabetesduration 28,9±12,3 år M/K: 36/64 %	I: rtCGM K: SMBG (teststickor)		Händelser då blodglukos var < 3,9 mmol/l: -1 %; NS				Medelhög	
Ajjans, 2016, [3]	RCT, uppföljningstid: 100 dagar	46 patienter med typ 1-diabetes från 9 sjukhus i Storbritannien. HbA1c 75 mmol/mol Ålder 41 år Diabetesduration 17 år M/K: 50/50 %	I: open rtCGM K: SMBG (teststickor)	-3 mmol/mol (95 % KI -7,8 till 1,8)		-0,32 timmar	1,08; p = 0,5765		Medelhög	
Lind, 2017, [5]	RCT, cross over-design, uppföljningstid: 2x26 veckor	161 patienter med typ 1-diabetes från 15 kliniker i Sverige.	I: rtCGM K: SMBG (teststickor);	-0,43 % (motsvarar -5 mmol/mol) (95% KI -0,57 till -0,29)		-2,00 % av tid i hypoglykemisk range; NS	3,76 (95 % KI 1,70 till 5,82); p<0,01		Medelhög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	∆ Hypoglykemiska händelser	∆ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	∆ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	∆ Diabetesrelaterad livskvalitet Hypoglycemic confidence scale (HCS) och Diabetes Distress Score (DDS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		HbA1c 70 mmol/mol Ålder 43,7 år Diabetesduration 22,2 år M/K: 55/45 %								
Beck, 2017, [4]	RCT, uppföljningstid 24 veckor	158 patienter med typ 1-diabetes från 24 kliniker i USA. HbA1c 70,5 mmol/mol Ålder 48 år Diabetesduration median 19 år M/K: 56/44 %	I: rtCGM K: SMBG (testsstickor)	-0,6 % (motsvarar -6,5 mmol/mol)(95% KI -0,8 till -0,3)		-37 min; p = 0,02			Låg	
Polonsky, 2017, [7]	RCT, uppföljningstid 24 veckor	158 patienter från 24 kliniker i USA med typ 1-diabetes. HbA1c 70,5 mmol/mol Ålder 48 år Diabetesuration medel 12 år M/K: 56/44 %	I: rtCGM K: SMBG (testsstickor)					HCS: 0,23 (95% KI 0,05 till 0,41) DDS: -0,23 (95% KI -0,36 till -0,09)	Medelhög	

NS står för ej statistiskt signifikant, rt-CGM står för Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM), DTSQc står för Diabetes Treatment Satisfaction Questionnarie change. Skalan går från -18 till 18 och ett högre värde indikerar en bättre förändring i tillfredsställelse. rtCGM står för realtids-CGM.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Δ HbA1c	1 579 (13) [1, 3-4, 15, 27]	0 mmol/mol	- 3 till -6 mmol/mol		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕◯)	Nedgradering (-1)	
Δ Hypoglykemiska händelser	1 310 (13)		1 % eller 0,074 färre händelser	OR 0,88 (95 % KI 0,53 till1,46)	Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	Mer bias kring hypo.
Δ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	365 (3)		2 % eller 19-37 min mindre tid i hypoglykemi; NS – p=0,02				
Δ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	207 (2) [1,15]	11,61 och 5,97	1,08 (NS) och 3,76 (p<0,01)		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Precision (-1) Nedgradering (-1)	En studie underpowered och kort duration. Enkätdata osäker överförbarhet.
Δ Diabetesrelaterad livskvalitet HCS	158 (1) # 3	0,03	0,23 (95 % KI 0,05 till 0,41)		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Överförbarhet (-1) Nedgradering (-1)	Enkätdata osäker överförbarhet. Bara en RCT.
Δ Diabetesrelaterad livskvalitet DDS)	158 (1) # 3	0,09	-0,23 (95 % KI -0,36 till -0,09)		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Överförbarhet (-1) Nedgradering (-1)	Enkätdata osäker överförbarhet. Bara en RCT.

DDS står för Diabetes Distress Score, ingen eller liten diabetesrelaterad stress om < 2,0, måttlig diabetesrelaterad stress om 2,0 – 2,9 och stor diabetesrelaterad stress om ≥3, HCS står för Hypoglycemic Confidence Scale, DTSQ står för Diabetes Treatment Satisfaction Questionnarie change NS står för ej statistiskt signifikant

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
2.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (auto-immune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
3.		1 OR 2	17 885
4.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
5.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
6.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
7.		4 OR 5 OR 6	16 887
8.		3 AND 7	6 329
		Pump	
9.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
10.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
11.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
12.		10 AND 11	528
13.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
14.		9 OR 12 OR 13	1 466
15.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
16.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
17.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
18.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
19.		17 AND 18	57
20.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996
21.		19 OR 20	1 007

22.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
23.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
24.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
25.		14 AND 20	331
26.		24 OR 25	419
27.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
28.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
29.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
30.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
2.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
3.		1 OR 2	16 879
4.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068

5.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
6.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
7.		4 OR 5 OR 6	22 015
8.		3 AND 7	3 939
		Pump	
9.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
10.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
11.		(MH "Insulin+")	16 380
12.		10 AND 11	986
13.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	1 577
14.		9 OR 12 OR 13	2 218
15.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
16.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
17.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
18.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
19.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**
		Integrerad pump, SAP	

20.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
21.		14 AND 17	301
22.		20 OR 21	356
23.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
24.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
25.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
26.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
27.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
2.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
3.		1 OR 2	107 379
4.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
5.		3 AND 4	17 508
		Pump	
6.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
7.		5 AND 6	1 735

8.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
9.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
10.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
11.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
12.		5 AND 11	993
13.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
14.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
15.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	
16.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
17.		6 AND 11	895
18.		16 OR 17	975
19.		5 AND 18	518
20.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
21.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
22.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
23.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
24.		5 AND 23	21
25.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
26.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
27.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Referenser

1. Benkhadra, K, Alahdab, F, Tamhane, S, Wang, Z, Prokop, LJ, Hirsch, IB, et al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Clinical endocrinology. 2017; 86(3):354-60.
2. Yeh, HC, Brown, TT, Maruthur, N, Ranasinghe, P, Berger, Z, Suh, YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012; 157(5):336-47.
3. Ajjan, RA, Abougila, K, Bellary, S, Collier, A, Franke, B, Jude, EB, et al. Sensor and software use for the glycaemic management of insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients. Diabetes & vascular disease research. 2016; 13(3):211-9.
4. Beck, RW, Riddlesworth, T, Ruedy, K, Ahmann, A, Bergenstal, R, Haller, S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. Jama. 2017; 317(4):371-8.
5. Lind, M, Polonsky, W, Hirsch, IB, Heise, T, Bolinder, J, Dahlqvist, S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. Jama. 2017; 317(4):379-87.
6. Little, SA, Leelarathna, L, Walkinshaw, E, Tan, HK, Chapple, O, Lubina-Solomon, A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). Diabetes care. 2014; 37(8):2114-22.
7. Polonsky, WH, Hessler, D, Ruedy, KJ, Beck, RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. Diabetes care. 2017; 40(6):736-41.
8. Langendam, M, Luijf, YM, Hooft, L, Devries, JH, Mudde, AH, Scholten, RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 1:Cd008101.
9. Poolsup, N, Suksomboon, N, Kyaw, AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. Diabetology & metabolic syndrome. 2013; 5:39.
10. Riddlesworth, T, Price, D, Cohen, N, Beck, RW. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring

in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2017; 8(4):947-51.
11. Ruedy, KJ, Parkin, CG, Riddlesworth, TD, Graham, C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. Journal of diabetes science and technology. 2017; 11(6):1138-46.
12. Heinemann, L, Freckmann, G, Ehrmann, D, Faber-Heinemann, G, Guerra, S, Waldenmaier, D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2018; 391(10128):1367-77.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B68b

Tillstånd: Typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM)

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har en klinisk relevant effekt på antalet hyper- eller hypoglykemi utan att HbA1c stiger. Dessutom ökar tiden där glukosvärdet ligger inom målområdet. Klinisk erfarenhet hos medverkande experter talar för ökad behandlingstillfredsställelse jämfört med kapillär glukosmätning. Åtgärden har hög kostnad per QALY, men FGM är billigare än realtids-CGM.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blodglukos kan mätas av patienten själv med teststickor (self monitoring of blood glucose, SMBG) eller kontinuerligt via en subkutan sensor som skannas av intermittent (FGM efter engelskans Flash Glucose Monitoring). Eftersom blodglukoshalten varierar under och mellan dygnen ger upprepade blodglukosbestämningar (systematisk testning) ett underlag för optimering av behandlingen. Det finns i dag flera produkter för kontinuerlig glukosmät-

ning. På senare år har det skett en snabb utveckling på området, men förekomsten och valet av teknisk lösning varierar över landet för olika grupper av patienter.

Insulinbehandlingen syftar till att undvika hyperglykemi och dess konsekvenser men begränsas av risken för hypoglykemi. Trots ett välreglerat HbA1c kan patienten ha en hög glukosvariabilitet, det vill säga dagliga glukosvärden som ligger över respektive under normal nivå, något som kan öka risken för till exempel hypoglykemisk omedvetenhet och ateriosklerос.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än 70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM)

- en minskning med 38 % (1 timme och en kvart per dygn) på tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l) och en minskning med 48,5 % (en kvart per dygn) på tid i djupare hypoglykemi (< 2,5 mmol/l) jämfört med kapillära teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskning av antalet hypoglykemiska händelser med 0,45 händelser per dygn jämfört med kapillära teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökning av tid inom målområdet med 1 timme per dygn jämfört med kapillära teststickor (begränsat vetenskapligt underlag)
- oförändrat HbA1c (0,1 mmol/mol) jämfört med kapillära teststickor (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av FGM jämfört med kapillära teststickor på behandlingstillfredsställelse och livskvalitet vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Sammantaget ger FGM en kliniskt relevant effekt på risk för hypoglykemi samt tid inom målområdet jämfört med kapillära teststickor.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Infektioner kan uppstå, men är ovanligt. Det finns även rapporterat hudreaktioner med utslag och sårbildning på plats för tejpen som fäster sensorn. Det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Sensorn som används vid FGM behöver inte kalibreras till skillnad från vid realtids-CGM (Real Time Continous Glucose Monitoring).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie (RCT) [1]. Slutsatsen baseras på 239 vuxna personer för effektmåtten tid med hypoglykemi, tid inom målområde, HbA1c och behandlingstillfredställelse. Interventionsgrupperna erhöll behandling med FGM. De läste av sin sensor i genomsnitt 15 gånger per dygn under studieperioden. Kontrollgrupperna erhöll standardmätning med kapillära teststickor som de använde i genomsnitt mellan 5,8 gånger per dygn (vid baslinjen) och 5,6 gånger per dygn (vid studiens slut).

En systematisk översikt [2] har lästs i fulltext men exkluderats. Översikten exkluderades på grund av att den inte värderar utfallsmått som överensstämmer med frågeställningen. En randomiserad studie [3] har exkluderats då studiepopulationen till stor del överlappar med den inkluderade RCT:n [1].

Socialstyrelsen har inte identifierat några pågående RCT:er med ovanstående utfallsmått vid sökning i Clinical Trials databas.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna. Men det finns otillräcklig information avseende ketoacidos och långtidseffekter på blodglukos-nivåer.

Hälsoekonomisk bedömning

Kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM) jämfört med teststickor (SMBG) vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Viss hälsoekonomisk evidens. Underlaget bygger på svenska data från Nationella diabetesregistret och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) analys.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	14 RCT+ 1 SÖ
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	2 RCT + 1 SÖ
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 RCT

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Δ Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	Δ Tid i hypoglykemi (< 2,5 mmol/l)	Δ Antal hypokemiska händelser	Livskvalitet/Behandlingstillfredsställelse	Δ Time in range (3,9 – 10 mmol/mol)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Bolinder, 2016, [1]	RCT, n = 239 i ITT analys (241 randomiserade, 2 stycken patienten exkluderade på grund av graviditet under studiens gång) Uppföljningstid 6 månader Multicenterstudie med 23 europeiska centra	Vuxna med Typ 1 diabetes med både DI (multipla injektioner) och insulinpump (CSII) Medelålder: I: 42 år K: 45 år % Män: I: 65 %	I: FGM (Abbot libre Flash), n = 120 K: Standardmätning med kapillära teststickor, n = 121	I: 1,7 mmol/mol K: 1,8 mmol/mol p=0,95	Heldygn (justerade värden): I: -1,39tim/24h K: -0,14 tim/24h skillnad mellan grupperna -1,24 (-38,0 %) i interventionsgruppen p < 0,0001 Natt (23.00-06.00): I: -0,64 tim/natt	Heldygn: I: -0,27tim/24h K: -0,03 tim/24h Justerad skillnad mellan grupperna -0,26 (-48,5 %) i interventionsgruppen p < 0,0001 Natt (23.00-06.00): I: -0,12 tim/natt K: -0,06 tim/natt	Heldygn: I: - 0,49 händelser/ 24 tim K: + 0,02 händelser/24 tim p< 0,0001 Natt (23.00-06.00): I: -0,20 tim/natt K: -0,06 tim/natt p< 0,0001	Total DQoL score: I: 1,91 (n=102) K: 2,09 (n=89) p = 0,052 Behandlingstillfredställelse (justerat medelvärde): I: 13,3 (95% KI: 12.0-14.5); n=119 K: 7,2 (95% KI: 5.8-8.5; n=120) p< 0,001	I: 0,8tim/24h K: -0,2tim/24h	Låg	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	∆ Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	∆ Tid i hypoglykemi (< 2,5 mmol/l)	∆ Antal hypokemiska händelser	Livskvalitet/Behandlingstillfredsställelse	∆ Time in range (3,9 – 10 mmol/mol)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		K: 49 % Diabetesduration: I: 20 år K: 20 år (median) HbA1c (baslinje): I: 50,1 K: 50,2 Exkluderade är de med nuvarande hypoglykemisk omedvetenhet, ketoacidos, nydebuterad diabetes, HbA1c > 58 mmol/mol, <18 år			K: -0,25 tim/natt Justerad skillnad mellan grupperna -0,47 (-39,8 %) i interventionsgruppen p< 0,0001	Justerad skillnad mellan grupperna -0,09 (-44,9%) i interventionsgruppen p< 0,0001					

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Δ HbA1c (mmol/mol)	239(1), [1]	+1,8 mmol/mol	0,1 mmol/mol	NA	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Relativt litenstudiepopulation med lågt HbA1c i baslinjen, dock finns extern validitet. HbA1c är inte primärt effektmått för studien.
Δ Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	239 (1) [1]	-0,14 tim/24h	38 % mindre tid, p< 0,0001		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Överförbarhet (-1)	
Δ Tid i hypoglykemi (< 2,5 mmol/l)	239 (1) [1]	-0,03 tim/24h	48,5 % mindre tid, p < 0,0001				
Δ Antal hypokemiska händelser	239 (1) [1]	0,02 händelser/24h	- 0,51 händelser/24h Justerat värde: -0,45 händelser /24h (p<0,0001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Överförbarhet (-1)	
Livskvalitet (DQoL) Behandingstillfredställelse	DQoL 191 (1), [1] Behandlingstillfredsställelse 239 (1), [1]	DQoL: 2,09 Behandingstillfredställelse: -21,3	Livskvalitet: (DQoL-skala)+ 0,18, NS Behandingstillfredställelse : 6,1 p< 0,0001	NA	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕◯◯◯	Precision (-2), Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Olika resultat beroende på skala (Fler skalor redovisas i artikeln - multiple testing?)
Δ Time in range (3,9-10 mmol/l)	239(1), [1]	-0,2 tim /24h	1,0 tim/24h (p= 0,0006)	NA	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Överförbarhet (-1)	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning utan behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
31.		Diabetes Mellitus, Type 1 [Mesh]	69 359
32.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 263
33.		1 OR 2	107 458
		Pump	
34.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
35.		3 AND 4	4 155
36.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**124**
37.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**140**
38.		5 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**47**
		CGM	
39.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
40.		3 AND 9	1 610
41.		10 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**60**
42.		10 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**104**
43.		10 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Publication date from 2014/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**52**
		Integrerad pump, SAP	
44.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
45.		4 AND 9	895

46.		14 OR 15	975
47.		3 AND 16	787
48.		17 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**37**
49.		17 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**86**
50.		17 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Publication date from 2014/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**29**
		FGM	
51.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
52.		3 AND 21	34
53.		22 AND Filters activated: Systematic Reviews. Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2010/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
54.		22 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
55.		22 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb] AND Filters activated: Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning utan behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
2.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
3.		1 OR 2	17 885
		Pump	
4.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
5.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
6.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360

7.		5 AND 6	528
8.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
9.		4 OR 7 OR 8	1 466
10.		3 AND 9 AND Publication Year from 1995	938: CDSR: **5** DARE: **18** HTA: **18** Central: 886
11.		3 AND 9 AND Publication Year from 2014	515: Central: **507**
		CGM	
12.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
13.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
14.		12 AND 13	57
15.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996
16.		14 OR 15	1 007
17.		3 AND 16 AND Publication Year from 1995	712: CDSR: **2** DARE: **8** HTA: **6**
18.		3 AND 16 AND Publications Year from 2014	Central: **455**
		Integrerad pump, SAP	
19.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
20.		9 AND 16	331
21.		19 OR 20	419
22.		3 AND 21 AND Publication Year from 1995	383: CDSR: **1** DARE: **3** HTA: **2**
23.		3 AND 21 AND Publication Year from 2014	252: Central: **249**
		FGM	
24.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55
25.		3 AND 24 AND Publication Year from 2010	12: Central: **12**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13 **Ämne:** Kontinuerlig blodglukosmätning utan behandlingsproblem			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
2.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
3.		1 OR 2	16 879
		Pump	
4.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
5.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
6.		(MH "Insulin+")	16 380
7.		5 AND 6	986
8.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:)	1 577
9.		4 OR 7 OR 8	2 218
10.		3 AND 9 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**22**

11.		3 AND 9 AND (ZT "randomized controlled trial") AND Limiters - Published Date: 20140101-	**48**
		CGM	
12.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
13.		3 AND 12 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**10**
14.		3 AND 12 AND (ZT "randomized controlled trial") AND Limiters - Published Date: 20140101-	**34**
		Integrerad pump, SAP	
15.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
16.		9 AND 12	301
17.		15 OR 16	356
18.		3 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
19.		3 AND 17 AND (ZT "randomized controlled trial") AND Limiters - Published Date: 20140101-	**30**
		FGM	
20.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
21.		3 AND 20 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review	0
22.		3 AND 20 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Referenser

1. Bolinder, J, Antuna, R, Geelhoed-Duijvestijn, P, Kroger, J, Weitgasser, R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2016; 388(10057):2254-63.
2. Hirsch, IB, Verderese, CA. PROFESSIONAL FLASH CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING WITH AMBULATORY GLUCOSE PROFILE REPORTING TO SUPPLEMENT A1C: RATIONALE AND PRACTICAL IMPLEMENTATION. Endocrine practice : official journal of the

American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2017; 23(11):1333-44.
3. Oskarsson, P, Antuna, R, Geelhoed-Duijvestijn, P, Krger, J, Weitgasser, R, Bolinder, J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. Diabetologia. 2018; 61(3):539-50.

Rad: B69a

Tillstånd: Typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM)

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har stor svårighetsgrad. Åtgärden har liten till måttlig effekt på HbA1c utan en ökning av antalet hypoglykemiska händelser. Det finns begränsat stöd i litteraturen för ökad behandlingstillfredsställelse och livskvalitet men klinisk erfarenhet hos medverkande experter talar för sådan effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinbehandling vid diabetes består både av mätning av blodglukos och insulintillförsel med hjälp av injektioner eller insulinpump. Glukos kan mätas med kapillära blodprover eller kontinuerligt via en subkutan sensor som ger ett glukosvärde i realtid, en riktning på glukoskurvan och hur det har sett ut bakåt i tiden. Det finns i dag flera produkter för sensorbaserad kontinuerlig glukosmätning med larm (realtids-CGM) och utan larm (CGM med intermittent skanning, FGM).

God glukoskontroll är avgörande för att minska risken för diabeteskomplikationer. Vid insulinbehandling är frekventa glukosmätningar varje dygn en nödvändig förutsättning för att styra behandlingen och uppnå god glukoskontroll. Glukosmätningarna utgör dessutom en säkerhetsåtgärd för att undvika allvarlig hypoglykemi.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än 70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM)

- en liten till måttlig ytterligare minskning av HbA1c efter 6 månader med 3-6 mmol/mol jämfört med teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen skillnad i hypoglykemiska händelser och divergerade resultat för huruvida det sker en förkortning av tiden i hypoglykemiskt område (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre behandlingstillfredsställelse som inte är entydigt statistiskt signifikant (1,08 - 3,59 poäng mätt med DTSQ) efter 3-6 månader jämfört med teststickor (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre diabetesrelaterad livskvalitet (0,23 poäng mätt med HCS och -0,23 poäng mätt med DDS) efter 6 månader jämfört med teststickor (begränsat vetenskapligt underlag).

Kontinuerlig glukosmätning har en liten till måttlig, men kliniskt relevant effekt på HbA1c utan att öka risken för hypoglykemi, men sannolikt ingen kliniskt relevant effekt på diabetesrelaterad livskvalitet och behandlingstillfredsställelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Personen som använder sensorn måste vara väl förtrogen med att sensorn mäter vävnadssocker och inte blodsocker och att det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Om så sker måste blodsockervärdet kontrolleras med kapillär mätning. Det är viktigt att sensorn kalibreras regelbundet med kapillära blodsockervärden i enlighet med de föreskrifter som gäller för aktuell sensor. Vid all sensoranvändning kan hudreaktioner förekomma till följd av att personen inte tål själva häftan. Kunskap och olika åtgärder kan minska dessa problem. Hudinfektioner förekommer men är ovanligt.

Vilka studier ingår i granskningen?
I granskningen ingår 7 studier, varav 2 är systematiska översikter och 5 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 1 579 personer för effektmåttet HbA1c, 2 111 personer för effektmåttet hypoglykemi och 365 personer för effektmåttet livskvalitet.

Benkhadra et al [1] analyserade i sin systematiska översikt randomiserade kontrollerade studier som jämförde öppen kontinuerlig glukosmätning i realtid med maskerad (blindad för patienten) kontinuerlig glukosmätning i realtid. Den andra systematiska översikten [2] och de randomiserade kontrollerade studierna [3-7] jämförde öppen kontinuerlig glukosmätning i realtid med konventionell blodglukosbestämning.

I de systematiska översikterna exkluderades studier som innehöll patienter med välkontrollerade HbA1c-värden eftersom de inte var aktuella för frågeställningen. Övriga patienter antogs ha problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi och dessa studier inkluderades i granskningen.

Två systematiska översikter [8, 9] exkluderades på grund av att den ena överlappade med en annan systematisk översikt och den andra därför att den inte innehöll vuxna patienter med typ 1-diabetes. De två randomiserade kontrollerade studierna [10, 11] exkluderades därför att data redan fanns med i andra redovisade studier. En randomiserad kontrollerad studie [12] publicerades efter litteratursökningen och ingår inte i granskningen.

Vid en sökning i Clinical Trials databas identifierades 124 studier där rekrytering pågår eller är planerad att påbörjas.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna. Men det finns otillräcklig information avseende ketoacidos och långtidseffekter på blodglukos-nivåer.

Hälsoekonomisk bedömning

Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM) jämfört med teststickor (SMBG) vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om analysen endast beaktar hälsovinster genom påverkan på glukoskontroll och förekomst av hypoglykemi. Underlaget består av två internationella HTA-rapporter som inte beaktar möjliga livskvalitetsvinster som rör bekvämlighet, flexibilitet samt påverkan på följsamhet till regelbunden glukosmätning. Viss hälsoekonomisk evidens.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	SÖ 17 RCT 182
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	SÖ 4 RCT 7
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	SÖ 2 RCT 5

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Δ Hypoglykemiska händelser	Δ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	Δ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	Δ Diabetesrelaterad livskvalitet Hypoglycemic confidence scale (HCS) och Diabetes Distress Score (DDS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Benkhadra, 2017, [1]	SÖ	902 patienter med typ 1-diabetes >15 år	I: open rtCGM K: blinded rtCGM	-0,356 % (motsvarar -6 mmol/mol) (95 % KI -0,551 till -0,160)	-0,074 händelser då blodglukos var < 3,9 mmol/l (95 % KI -0,517 till 0,368)				Effektmått HbA1c: Medelhög Effektmått hypoglykemi: Hög	
Yeh, 2012, [2]	SÖ	312 patienter med typ 1-diabetes Ett par studier inkluderar barn och ungdomar	I: open rtCGM K: SMBG (teststickor)	-0,26 % (motsvarar -3 mmol/mol) (95 % KI -0,33 till -0,19	Allvarliga hypoglykemier: OR 0,88 (95 % KI 0,53 till1,46)				Effektmått HbA1c: Låg Effektmått Svår hypoglykemi: Medelhög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	∆ Hypoglykemiska händelser	∆ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	∆ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	∆ Diabetesrelaterad livskvalitet Hypoglycemic confidence scale (HCS) och Diabetes Distress Score (DDS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Little, 2014, [6]	RCT, uppföljningstid: 24 veckor	96 patienter med typ 1-diabetes och hypoglykemisk omedvetenhet från 5 tertiärsjukhus i Storbritannien. HbA1c 66±12 mmol/mol Ålder 48,6±12,2 år Diabetesduration 28,9±12,3 år M/K: 36/64 %	I: rtCGM K: SMBG (teststickor)		Händelser då blodglukos var < 3,9 mmol/l: -1 %; NS				Medelhög	
Ajjans, 2016, [3]	RCT, uppföljningstid: 100 dagar	46 patienter med typ 1-diabetes från 9 sjukhus i Storbritannien. HbA1c 75 mmol/mol Ålder 41 år Diabetesduration 17 år M/K: 50/50 %	I: open rtCGM K: SMBG (teststickor)	-3 mmol/mol (95 % KI -7,8 till 1,8)		-0,32 timmar	1,08; p = 0,5765		Medelhög	
Lind, 2017, [5]	RCT, cross over-design, uppföljningstid: 2x26 veckor	161 patienter med typ 1-diabetes från 15 kliniker i Sverige.	I: rtCGM K: SMBG (teststickor);	-0,43 % (motsvarar -5 mmol/mol) (95% KI -0,57 till -0,29)		-2,00 % av tid i hypoglykemisk range; NS	3,76 (95 % KI 1,70 till 5,82); p<0,01		Medelhög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	∆ Hypoglykemiska händelser	∆ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	∆ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	∆ Diabetesrelaterad livskvalitet Hypoglycemic confidence scale (HCS) och Diabetes Distress Score (DDS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		HbA1c 70 mmol/mol Ålder 43,7 år Diabetesduration 22,2 år M/K: 55/45 %								
Beck, 2017, [4]	RCT, uppföljningstid 24 veckor	158 patienter med typ 1-diabetes från 24 kliniker i USA. HbA1c 70,5 mmol/mol Ålder 48 år Diabetesduration median 19 år M/K: 56/44 %	I: rtCGM K: SMBG (testsstickor)	-0,6 % (motsvarar -6,5 mmol/mol)(95% KI -0,8 till -0,3)		-37 min; p = 0,02			Låg	
Polonsky, 2017, [7]	RCT, uppföljningstid 24 veckor	158 patienter från 24 kliniker i USA med typ 1-diabetes. HbA1c 70,5 mmol/mol Ålder 48 år Diabetesuration medel 12 år M/K: 56/44 %	I: rtCGM K: SMBG (testsstickor)					HCS: 0,23 (95% KI 0,05 till 0,41) DDS: -0,23 (95% KI -0,36 till -0,09)	Medelhög	

NS står för ej statistiskt signifikant, rt-CGM står för Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM), DTSQc står för Diabetes Treatment Satisfaction Questionnarie change. Skalan går från -18 till 18 och ett högre värde indikerar en bättre förändring i tillfredsställelse. rtCGM står för realtids-CGM.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Δ HbA1c	1 579 (13) [1, 3-4, 15, 27]	0 mmol/mol	- 3 till -6 mmol/mol		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕◯)	Nedgradering (-1)	
Δ Hypoglykemiska händelser	1 310 (13)		1 % eller 0,074 färre händelser	OR 0,88 (95 % KI 0,53 till1,46)	Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	Mer bias kring hypo.
Δ Tid i hypoglykemi (<3,9 mmol/l)	365 (3)		2 % eller 19-37 min mindre tid i hypoglykemi; NS – p=0,02				
Δ Diabetesrelaterad behandlingstillfredsställelse DTSQc	207 (2) [1,15]	11,61 och 5,97	1,08 (NS) och 3,76 (p<0,01)		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Precision (-1) Nedgradering (-1)	En studie underpowered och kort duration. Enkätdata osäker överförbarhet.
Δ Diabetesrelaterad livskvalitet HCS	158 (1) # 3	0,03	0,23 (95 % KI 0,05 till 0,41)		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Överförbarhet (-1) Nedgradering (-1)	Enkätdata osäker överförbarhet. Bara en RCT.
Δ Diabetesrelaterad livskvalitet DDS)	158 (1) # 3	0,09	-0,23 (95 % KI -0,36 till -0,09)		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕◯◯)	Överförbarhet (-1) Nedgradering (-1)	Enkätdata osäker överförbarhet. Bara en RCT.

DDS står för Diabetes Distress Score, ingen eller liten diabetesrelaterad stress om < 2,0, måttlig diabetesrelaterad stress om 2,0 – 2,9 och stor diabetesrelaterad stress om ≥3, HCS står för Hypoglycemic Confidence Scale, DTSQ står för Diabetes Treatment Satisfaction Questionnarie change NS står för ej statistiskt signifikant

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
56.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
57.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (auto-immune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
58.		1 OR 2	17 885
59.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
60.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
61.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
62.		4 OR 5 OR 6	16 887
63.		3 AND 7	6 329
		Pump	
64.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
65.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
66.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
67.		10 AND 11	528
68.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
69.		9 OR 12 OR 13	1 466
70.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
71.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
72.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
73.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
74.		17 AND 18	57
75.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996
76.		19 OR 20	1 007

77.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
78.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
79.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
80.		14 AND 20	331
81.		24 OR 25	419
82.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
83.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
84.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
85.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
28.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
29.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
30.		1 OR 2	16 879
31.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068

32.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
33.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
34.		4 OR 5 OR 6	22 015
35.		3 AND 7	3 939
		Pump	
36.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
37.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
38.		(MH "Insulin+")	16 380
39.		10 AND 11	986
40.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	1 577
41.		9 OR 12 OR 13	2 218
42.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
43.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
44.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
45.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
46.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**
		Integrerad pump, SAP	

47.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
48.		14 AND 17	301
49.		20 OR 21	356
50.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
51.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
52.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
53.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
54.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
28.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
29.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
30.		1 OR 2	107 379
31.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
32.		3 AND 4	17 508
		Pump	
33.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
34.		5 AND 6	1 735

35.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
36.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
37.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
38.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
39.		5 AND 11	993
40.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
41.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
42.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	
43.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
44.		6 AND 11	895
45.		16 OR 17	975
46.		5 AND 18	518
47.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
48.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
49.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
50.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
51.		5 AND 23	21
52.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
53.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
54.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Referenser

1. Benkhadra, K, Alahdab, F, Tamhane, S, Wang, Z, Prokop, LJ, Hirsch, IB, et al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Clinical endocrinology. 2017; 86(3):354-60.
2. Yeh, HC, Brown, TT, Maruthur, N, Ranasinghe, P, Berger, Z, Suh, YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012; 157(5):336-47.
3. Ajjan, RA, Abougila, K, Bellary, S, Collier, A, Franke, B, Jude, EB, et al. Sensor and software use for the glycaemic management of insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients. Diabetes & vascular disease research. 2016; 13(3):211-9.
4. Beck, RW, Riddlesworth, T, Ruedy, K, Ahmann, A, Bergenstal, R, Haller, S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. Jama. 2017; 317(4):371-8.
5. Lind, M, Polonsky, W, Hirsch, IB, Heise, T, Bolinder, J, Dahlqvist, S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. Jama. 2017; 317(4):379-87.
6. Little, SA, Leelarathna, L, Walkinshaw, E, Tan, HK, Chapple, O, Lubina-Solomon, A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). Diabetes care. 2014; 37(8):2114-22.
7. Polonsky, WH, Hessler, D, Ruedy, KJ, Beck, RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. Diabetes care. 2017; 40(6):736-41.
8. Langendam, M, Luijf, YM, Hooft, L, Devries, JH, Mudde, AH, Scholten, RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 1:Cd008101.
9. Poolsup, N, Suksomboon, N, Kyaw, AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. Diabetology & metabolic syndrome. 2013; 5:39.
10. Riddlesworth, T, Price, D, Cohen, N, Beck, RW. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring

in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2017; 8(4):947-51.
11. Ruedy, KJ, Parkin, CG, Riddlesworth, TD, Graham, C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. Journal of diabetes science and technology. 2017; 11(6):1138-46.
12. Heinemann, L, Freckmann, G, Ehrmann, D, Faber-Heinemann, G, Guerra, S, Waldenmaier, D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2018; 391(10128):1367-77.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B69b

Tillstånd: Typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM)

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har stor svårighetsgrad. Åtgärden har en kliniskt relevant effekt på antalet hyper- eller hypoglykemi utan att HbA1c stiger. Dessutom ökar tiden där glukosvärdet ligger inom målområdet. Klinisk erfarenhet hos medverkande experter talar för ökad behandlingstillfredsställelse jämfört med kapillär glukosmätning. Åtgärden har måttlig kostnad per QALY, och FGM är billigare än realtids- CGM.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blodglukos kan mätas av patienten själv med teststickor (self monitoring of blood glucose, SMBG) eller kontinuerligt via en subkutan sensor som skannas av intermittent (FGM efter engelskans Flash Glucose Monitoring). Eftersom blodglukoshalten varierar under och mellan dygnen ger upprepade blodglukosbestämningar (systematisk testning) ett underlag för optimering av behandlingen. Det finns i dag flera produkter för kontinuerlig glukosmätning. På senare år har det skett en snabb utveckling på området, men förekomsten och valet av teknisk lösning varierar över landet för olika grupper av patienter.

Insulinbehandlingen syftar till att undvika hyperglykemi och dess konsekvenser men begränsas av risken för hypoglykemi. Trots ett välreglerat HbA1c kan patienten ha en hög glukosvariabilitet, det vill säga dagliga glukosvärden som ligger över respektive under normal nivå, något som kan öka risken för till exempel hypoglykemisk omedvetenhet och ateriosklerос.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemier.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM) vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Underlaget för åtgärden baseras därför på det vetenskapliga underlaget för personer med typ 1-diabetes men utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM)

- en minskning med 38 % (1 timme och en kvart per dygn) på tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l) och en minskning med 48,5 % (en kvart per dygn) på tid i djupare hypoglykemi (< 2,5 mmol/l) jämfört med kapillära teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskning av antalet hypoglykemiska händelser med 0,45 händelser per dygn jämfört med kapillära teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en ökning av tid inom målområdet med 1 timme per dygn jämfört med kapillära teststickor (begränsat vetenskapligt underlag)
- oförändrat HbA1c (0,1 mmol/mol) jämfört med kapillära teststickor (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av FGM jämfört med kapillära teststickor på behandlingstillfredsställelse och livskvalitet vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Sammantaget ger FGM en kliniskt relevant effekt på risk för hypoglykemi samt tid inom målområdet jämfört med kapillära teststickor.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Infektioner kan uppstå, men är ovanligt. Det finns även rapporterat hudreaktioner med utslag och sårbildning på plats för tejpen som fäster sensorn. Det

finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Sensorn som används vid FGM behöver inte kalibreras till skillnad från vid realtids-CGM (Real Time Continous Glucose Monitoring).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie (RCT) [1]. Slutsatsen baseras på 239 vuxna personer för effektmåtten tid med hypoglykemi, tid inom målområde, HbA1c och behandlingstillfredställelse. Interventionsgrupperna erhöll behandling med FGM. De läste av sin sensor i genomsnitt 15 gånger per dygn under studieperioden. Kontrollgrupperna erhöll standardmätning med kapillära teststickor som de använde i genomsnitt mellan 5,8 gånger per dygn (vid baslinjen) och 5,6 gånger per dygn (vid studiens slut).

En systematisk översikt [2] har lästs i fulltext men exkluderats. Översikten exkluderades på grund av att den inte värderar utfallsmått som överensstämmer med frågeställningen. En randomiserad studie [3] har exkluderats då studiepopulationen till stor del överlappar med den inkluderade RCT:n [1].

Socialstyrelsen har inte identifierat några pågående RCT:er med ovanstående utfallsmått vid sökning i Clinical Trials databas.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna. Men det finns otillräcklig information avseende ketoacidos och långtidseffekter på blodglukos-nivåer.

Hälsoekonomisk bedömning

Kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM) jämfört med teststickor (SMBG) vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. God hälsoekonomisk evidens. Underlaget bygger på svenska data från Nationella diabetesregistret och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) analys.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	14 RCT+ 1 SÖ
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	2 RCT + 1 SÖ
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 RCT

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Δ Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	Δ Tid i hypoglykemi (< 2,5 mmol/l)	Δ Antal hypokemiska händelser	Livskvalitet/Behandlingstillfredsställelse	Δ Time in range (3,9 – 10 mmol/mol)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Bolinder, 2016, [1]	RCT, n = 239 i ITT analys (241 randomiserade, 2 stycken patienten exkluderade på grund av graviditet under studiens gång) Uppföljningstid 6 månader Multicenterstudie med 23 europeiska centra	Vuxna med Typ 1 diabetes med både DI (multipla injektioner) och insulinpump (CSII) Medelålder: I: 42 år K: 45 år % Män: I: 65 %	I: FGM (Abbot libre Flash), n = 120 K: Standardmätning med kapillära testtickor, n = 121	I: 1,7 mmol/mol K: 1,8 mmol/mol p=0,95	Heldygn (justerade värden): I: -1,39tim/24h K: -0,14 tim/24h skillnad mellan grupperna -1,24 (-38,0 %) i interventionsgruppen p < 0,0001 Natt (23.00-06.00): I: -0,64 tim/natt	Heldygn: I: -0,27tim/24h K: -0,03 tim/24h Justerad skillnad mellan grupperna -0,26 (-48,5 %) i interventionsgruppen p < 0,0001 Natt (23.00-06.00): I: -0,12 tim/natt K: -0,06 tim/natt	Heldygn: I: - 0,49 händelser/ 24 tim K: + 0,02 händelser/24 tim p< 0,0001 Natt (23.00-06.00): I: -0,20 tim/natt K: -0,06 tim/natt p< 0,0001	Total DQoL score: I: 1,91 (n=102) K: 2,09 (n=89) p = 0,052 Behandlingstillfredställelse (justerat medelvärde): I: 13,3 (95% KI: 12.0-14.5); n=119 K: 7,2 (95% KI: 5.8-8.5; n=120) p< 0,001	I: 0,8tim/24h K: -0,2tim/24h	Låg	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	∆ Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	∆ Tid i hypoglykemi (< 2,5 mmol/l)	∆ Antal hypokemiska händelser	Livskvalitet/Behandlingstillfredsställelse	∆ Time in range (3,9 – 10 mmol/mol)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		K: 49 % Diabetesduration: I: 20 år K: 20 år (median) HbA1c (baslinje): I: 50,1 K: 50,2 Exkluderade är de med nuvarande hypoglykemisk omedvetenhet, ketoacidos, nydebuterad diabetes, HbA1c > 58 mmol/mol, <18 år			K: -0,25 tim/natt Justerad skillnad mellan grupperna -0,47 (-39,8 %) i interventionsgruppen p< 0,0001	Justerad skillnad mellan grupperna -0,09 (-44,9%) i interventionsgruppen p< 0,0001					

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Δ HbA1c (mmol/mol)	239(1), [1]	+1,8 mmol/mol	0,1 mmol/mol	NA	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Relativt litenstudiepopulation med lågt HbA1c i baslinjen, dock finns extern validitet. HbA1c är inte primärt effektmått för studien.
Δ Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	239 (1) [1]	-0,14 tim/24h	38 % mindre tid, p< 0,0001		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Överförbarhet (-1)	
Δ Tid i hypoglykemi (< 2,5 mmol/l)	239 (1) [1]	-0,03 tim/24h	48,5 % mindre tid, p < 0,0001				
Δ Antal hypokemiska händelser	239 (1) [1]	0,02 händelser/24h	- 0,51 händelser/24h sterat värde: -0,45 händelser /24h (p<0,0001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Överförbarhet (-1)	
Livskvalitet (DQoL) Behandingstillfredställelse	DQoL 191 (1), [1] Behandlingstillfredsställelse 239 (1), [1]	DQoL: 2,09 Behandingstillfredställelse: -21,3	Livskvalitet: (DQoL-skala)+ 0,18, NS Behandingstillfredställelse : 6,1 p< 0,0001	NA	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕◯◯◯	Precision (-2), Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Olika resultat beroende på skala (Fler skalor redovisas i artikeln - multiple testing?)
Δ Time in range (3,9-10 mmol/l)	239(1), [1]	-0,2 tim /24h	1,0 tim/24h (p= 0,0006)	NA	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Överförbarhet (-1)	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning utan behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
86.		Diabetes Mellitus, Type 1 [Mesh]	69 359
87.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 263
88.		1 OR 2	107 458
		Pump	
89.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
90.		3 AND 4	4 155
91.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**124**
92.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**140**
93.		5 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**47**
		CGM	
94.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
95.		3 AND 9	1 610
96.		10 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**60**
97.		10 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**104**
98.		10 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Publication date from 2014/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**52**
		Integrerad pump, SAP	
99.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
100.		4 AND 9	895

101.		14 OR 15	975
102.		3 AND 16	787
103.		17 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**37**
104.		17 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**86**
105.		17 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Publication date from 2014/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**29**
		FGM	
106.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
107.		3 AND 21	34
108.		22 AND Filters activated: Systematic Reviews. Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2010/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
109.		22 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
110.		22 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb] AND Filters activated: Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning utan behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
26.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
27.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
28.		1 OR 2	17 885
		Pump	
29.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
30.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
31.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360

32.		5 AND 6	528
33.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
34.		4 OR 7 OR 8	1 466
35.		3 AND 9 AND Publication Year from 1995	938: CDSR: **5** DARE: **18** HTA: **18** Central: 886
36.		3 AND 9 AND Publication Year from 2014	515: Central: **507**
		CGM	
37.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
38.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
39.		12 AND 13	57
40.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996
41.		14 OR 15	1 007
42.		3 AND 16 AND Publication Year from 1995	712: CDSR: **2** DARE: **8** HTA: **6**
43.		3 AND 16 AND Publications Year from 2014	Central: **455**
		Integrerad pump, SAP	
44.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
45.		9 AND 16	331
46.		19 OR 20	419
47.		3 AND 21 AND Publication Year from 1995	383: CDSR: **1** DARE: **3** HTA: **2**
48.		3 AND 21 AND Publication Year from 2014	252: Central: **249**
		FGM	
49.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55
50.		3 AND 24 AND Publication Year from 2010	12: Central: **12**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13 **Ämne:** Kontinuerlig blodglukosmätning utan behandlingsproblem			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
23.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
24.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
25.		1 OR 2	16 879
		Pump	
26.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
27.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
28.		(MH "Insulin+")	16 380
29.		5 AND 6	986
30.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:)	1 577
31.		4 OR 7 OR 8	2 218
32.		3 AND 9 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**22**

33.		3 AND 9 AND (ZT "randomized controlled trial") AND Limiters - Published Date: 20140101-	**48**
		CGM	
34.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
35.		3 AND 12 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**10**
36.		3 AND 12 AND (ZT "randomized controlled trial") AND Limiters - Published Date: 20140101-	**34**
		Integrerad pump, SAP	
37.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
38.		9 AND 12	301
39.		15 OR 16	356
40.		3 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
41.		3 AND 17 AND (ZT "randomized controlled trial") AND Limiters - Published Date: 20140101-	**30**
		FGM	
42.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
43.		3 AND 20 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review	0
44.		3 AND 20 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Referenser

1. Bolinder, J, Antuna, R, Geelhoed-Duijvestijn, P, Kroger, J, Weitgasser, R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2016; 388(10057):2254-63.
2. Hirsch, IB, Verderese, CA. PROFESSIONAL FLASH CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING WITH AMBULATORY GLUCOSE PROFILE REPORTING TO SUPPLEMENT A1C: RATIONALE AND PRACTICAL IMPLEMENTATION. Endocrine practice : official journal of the

American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2017; 23(11):1333-44.
3. Oskarsson, P, Antuna, R, Geelhoed-Duijvestijn, P, Krger, J, Weitgasser, R, Bolinder, J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. Diabetologia. 2018; 61(3):539-50.

Rad: B70a

Tillstånd: Graviditet vid typ 1-diabetes

Åtgärd: Nyinsättning av kontinuerlig subkutan glukosmätning (realtids-CGM eller FGM)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på både glukoskontroll hos den gravida och viktiga graviditetsrelaterade utfallsmått. Kommentar: Underlaget är baserat på realtids-CGM, men klinisk erfarenhet hos medverkande experter talar även för att FGM har god effekt på glukoskontroll, och därmed sannolikt även på graviditetsrelaterade utfallsmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Graviditet vid typ 1-diabetes är associerat med ökad förekomst av negativa utfall för det nyfödda barnet. Det finns evidens för att moderns glukoskontroll under graviditeten har betydelse för dessa utfall. Kontinuerlig glukosmonitorering via en subkutan glukossensor (realtids-CGM eller FGM) har i studier visats kunna medföra förbättrad glukoskontroll hos icke-gravida personer med typ 1-diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid graviditet vid typ 1-diabetes ger nyinsättning av realtids-CGM

- en liten ytterligare minskning med 2 mmol/mol av HbA1c jämfört med kapillär glukosmonitorering (begränsat vetenskapligt underlag)
- 16 procentenheter (p = 0,0210) färre barn födda large for gestational age (stora för tiden) jämfört med kapillär glukosmonitorering (begränsat vetenskapligt underlag)
- 16 procentenheter (p = 0,0157) färre barn som behöver vård >24 timmar på neonatal intensivvårdsenhet jämfört med kapillär glukosmonitorering (begränsat vetenskapligt underlag)
- 13 procentenheter (p = 0,0250) färre barn med neonatal hypoglykemi jämfört med kapillär glukosmonitorering (begränsat vetenskapligt underlag)

- ingen skillnad i andelen hotande havandeskapsförgiftningar eller prematura födslar jämfört med kapillär glukosmonitorering (begränsat vetenskapligt underlag).

Den lilla ytterligare HbA1c-minskning som uppnås med realtids-CGM under graviditet gav kliniskt relevant måttlig till stor minskning av utfallen andelen barn födda large for gestational age (stora för tiden), vårdtid på neonatal intensivvårdsenhet och neonatal hypoglykemi.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av nyinsättning av FGM på risken för kejsarsnitt, barn födda large for gestational age (stora för tiden), perinatal mortalitet och neonatal hypoglykemi vid graviditet vid typ 1-diabetes.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan ge upphov till hudreaktioner. Många patienter rapporterade att utrustningen på olika sätt krånglade, vilket leder till frustration; dock inte så allvarlig att de avbryter studien [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 randomiserad kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på 215 personer för effektmåttet HbA1c, 202 personer för effektmåtten hotande havandeskapsförgiftning och prematur födsel och på 200 personer för effektmåtten andelen barn födda large for gestational age (stora för tiden), vårdtid på neonatal intensivvårdsenhet och neonatal hypoglykemi.

Patienterna rekryterades från 31 sjukhus i 7 olika länder i Europa och Nordamerika. Interventionsgruppen randomiserades till realtids-CGM i tillägg till kapillär glukosmonitorering och kontrollgruppen till enbart kapillär glukosmonitorering. Kvinnorna inkluderades före gestationsvecka 14 och följdes till gestationsvecka 34 för HbA1c och till och med nyföddhetsperioden för övriga effektmått.

Två systematiska översikter granskades i fulltext [2, 3], men exkluderade, eftersom de inte redovisade någon ytterligare studie med samma design som den inkluderade randomiserade studien, det vill säga realtids-CGM som användes kontinuerligt under studietiden.

Det saknas studier som kan bidra till att besvara frågan om vilken effekt nyinsättning av FGM har vid graviditet vid typ 1-diabetes.

Inga pågående studier har identifierats.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som kan bidra till att besvara frågan om vilken effekt nyinsättning av FGM har.

Hälsoekonomisk bedömning

Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	SÖ 17 RCT 182
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	SÖ 2 RCT 1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	RCT 1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c % Gestationsvecka 34	Andel hotande havandeskaps förgiftning	Andel large for gestational age	Andel prematur födsel	Andel neonatal intensivvård >24 tim	Andel neonatal hypoglykemi	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Feig, 2017, [1]	RCT; multicenter, internationell	215 gravida kvinnor med typ 1-diabetes; hälften normalviktiga och resten överviktiga/obesa. Knappt hälften var pumpanvändare.	I: Realtids-CGM + kapillär glukosmonitorering K: Kapillär glukosmonitorering	Skillnad mellan grupperna från baslinje till v 34: -0,19 % (motsvarar 2 mmol/mol) (95 % KI -0,34; -0,03); p=0,0207	I: 9 % K: 18 % p = 0,10	I: 53 % K: 69 % p=0,0210	I: 38 % K: 42 % p = 0,57	I: 27 % K: 43 % p=0,0157	I: 15 % K: 28 % p=0,0250	Medelhög risk för bias för vart och ett av effektmåtten	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Δ HbA1c Gestationsvecka 34	215 (1) [9]	-0,35 % (SD 0,55) motsvarar -3,8 mmol/mol	-2 mmol/mol; p=0,0207		Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Bara en studie. Studien ej utförd i Norden.
Hotande havandeskapsförgiftning	202 (1) [9]	18 %	-9 procentenheter; p = 0,10	9/18 = 0,5 p = 0,10			Bara en studie. Studien ej utförd i Norden.
Large for gestational age	200 (1) [9]	69 %	-16 procentenheter; p=0,0210	OR = 0,51, 95 % KI 0,28–0,90; p=0,0210	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Bara en studie. Studien ej utförd i Norden.
Prematur födsel	202 (1) [9]	38 %	-4 procentenheter; p = 0,57	4/38 = 0,11 p = 0,57			Bara en studie. Studien ej utförd i Norden.
Neonatal intensivvård >24 tim	200 (1) [9]	43 %	-16 procentenheter; p=0,0157	OR = 0,48, 95 % KI 0,26–0,86; p=0,0157	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Bara en studie. Studien ej utförd i Norden.
Neonatal hypoglykemi	200 (1) [9]	28 %	-13 procentenheter; p=0,0250	OR = 0,45, 95 % KI 0,22–0,89; p=0,0250	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Bara en studie. Studien ej utförd i Norden.

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
111.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
112.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
113.		1 OR 2	17 885
114.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
115.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
116.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
117.		4 OR 5 OR 6	16 887
118.		3 AND 7	6 329
		Pump	
119.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
120.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
121.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
122.		10 AND 11	528
123.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
124.		9 OR 12 OR 13	1 466
125.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
126.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
127.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
128.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
129.		17 AND 18	57
130.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996

131.		19 OR 20	1 007
132.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
133.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
134.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
135.		14 AND 20	331
136.		24 OR 25	419
137.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
138.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
139.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
140.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
55.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
56.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
57.		1 OR 2	16 879

58.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068
59.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
60.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
61.		4 OR 5 OR 6	22 015
62.		3 AND 7	3 939
		Pump	
63.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
64.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
65.		(MH "Insulin+")	16 380
66.		10 AND 11	986
67.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	1 577
68.		9 OR 12 OR 13	2 218
69.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
70.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
71.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
72.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
73.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**

		Integrerad pump, SAP	
74.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
75.		14 AND 17	301
76.		20 OR 21	356
77.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
78.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
79.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
80.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
81.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
55.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
56.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
57.		1 OR 2	107 379
58.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
59.		3 AND 4	17 508
		Pump	
60.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
61.		5 AND 6	1 735

62.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
63.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
64.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
65.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
66.		5 AND 11	993
67.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
68.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
69.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	
70.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
71.		6 AND 11	895
72.		16 OR 17	975
73.		5 AND 18	518
74.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
75.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
76.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
77.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
78.		5 AND 23	21
79.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
80.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
81.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Referenser

1. Feig, DS, Donovan, LE, Corcoy, R, Murphy, KE, Amiel, SA, Hunt, KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2017; 390(10110):2347-59.
2. Feig, DS, Murphy, HR. Continuous glucose monitoring in pregnant women with Type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2018.
3. Moy Foong, M, Ray, A, Buckley Brian, S, West Helen, M. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

Rad: B71a

Tillstånd: Typ 2-diabetes med måltids- och basinsulinbehandling och problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på HbA1c men patientgruppen är heterogen, och effekten är mindre för en del patienter enligt klinisk erfarenhet hos medverkande experter. Det saknas hälsoekonomiska studier, men realtids- CGM är dyrare än FGM.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

God glukoskontroll är avgörande för att minska risken för diabeteskomplikationer. Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom där insulinbehandling blir aktuellt när annan behandling inte längre räcker för att uppnå god glukoskontroll eller inte tolereras på grund av biverkningar. De personer som avses i denna frågeställning får flerdosbehandling med insulin, det vill säga både långtidsverkande insulin och måltidsinsulin.

Vid insulinbehandling är frekventa glukosmätningar varje dygn en nödvändig förutsättning för att styra behandlingen och uppnå god glukoskontroll. Glukosmätningarna utgör dessutom en säkerhetsåtgärd för att undvika allvarlig hypoglykemi. Glukos kan mätas med kapillära blodprover eller kontinuerligt via en subkutan sensor som ger ett glukosvärde i realtid, en riktning på

glukoskurvan och hur det har sett ut bakåt i tiden. Det finns i dag produkter för kontinuerlig sensorbaserad glukosmätning med larm, så kallad realtids-CGM, och utan larm med intermittent skanning (FGM).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med måltids- och basinsulinbehandling och problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (realtids-CGM)

- en måttlig minskning av HbA1c med 3,2 mmol/mol efter 24 veckor jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag)
- en måttlig ökning av tid inom målområde med 38 min/dygn efter 24 veckor jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på tid i hypoglykemi (-7 min/dygn) vid 24 veckor jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på livskvalitet (ingen skillnad mätt med EQ-5D och WHO-5 och -0,1 poäng mätt med Diabetes distress scale) vid 24 veckor jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag).

Det kan inte uteslutas att effekten på både HbA1c och tid inom målområde kan bli mer uttalad när realtids-CGM används på ett sätt som är mer likt hur den används i Sverige, det vill säga i kombination med ett strukturerat och individualiserat behandlingsstöd från diabetesvården kring både insulindosering och livsstilsinterventioner. Det kan inte heller uteslutas att effekten och nyttan av realtids-CGM på tid i hypoglykemi kan bli högre för patienter med mer uttalade problem med hypoglykemi på motsvarande sätt som vid typ 1-diabetes.

Sammantaget förefaller realtids-CGM ge en kliniskt relevant effekt på HbA1c och tid inom målområde för patienter med typ 2-diabetes som behandlas med måltids- och basinsulin och som har problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Personen som använder sensorn måste vara väl förtrogen med att sensorn mäter vävnadssocker och inte blodsocker och att det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Om så sker måste blodsockervärdet kontrolleras med kapillär mätning. Det är viktigt att sensorn kalibreras regelbundet med kapillära blodsockervärden i enlighet med de föreskrifter som gäller för aktuell sensor. Vid all sensoranvändning kan hudreaktioner förekomma till följd av att personen inte tål själva häftan. Kunskap och olika åtgärder kan minska dessa problem. Hudinfektioner förekommer men är ovanligt. Hudreaktioner diskuteras inte i Becks artikel [1] men att sensoranvändningen var hög med 6,7 dagar per vecka i genomsnitt kan tolkas som att det inte var så stora problem. I översiktsartiklarna, som också lästes i fulltext men som inte ingår i granskningen, diskuteras inte heller hudproblem

men man uppmärksammar vikten av att man följer kalibreringsförfarandet med blodglukosmätning och risken för larmtrötthet [2, 3].

Vilka studier ingår i granskningen?

Hittills har de flesta studier på användning av realtids-CGM gjorts på personer med typ 1-diabetes. I denna frågeställning avses personer med typ 2-diabetes med insulinbehandling och problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Endast en randomiserad kontrollerad studie (RCT) kunde inkluderas i granskningen [1]. Slutsatserna baseras på 158 vuxna personer för effektmåtten HbA1c, tid inom målområde (time in range 3,9-10,0 mmol/l), tid i hypoglykemi och livskvalitet. Interventionsgruppen erhöll behandling med realtids-CGM och kontrollgruppen erhöll standardmätning med kapillär glukostestning minst 4 gånger per dag.

Två aktuella systematiska översikter [2, 3] lästes i fulltext men exkluderades då de inte överensstämde med den aktuella frågeställningen. En äldre systematisk översikt och meta-analys [4] analyserade effekten av CGM vid typ-2-diabetes men de 4 inkluderade studierna var för olika med avseende på population och intervention för att kunna inkluderas. De ingående studierna lästes också i fulltext men ingen enskild studie kunde inkluderas då patienterna huvudsakligen inte var insulinbehandlade, patienter med måltidsinsulin var exkluderade i en studie, och i två av studierna användes retrospektiv CGM. En RCT [5] som utgår från samma studiepopulation (DIAMOND) som den inkluderade studien [1], fokuserar analysen på patienter över 60 år, och även om huvudandelen av patienterna i denna studie hade typ 2-diabetes presenterades enbart ett sammanvägt resultat för typ 1-diabetes och typ 2-diabetes, vilket ledde till att studien exkluderades. Inga ytterligare studier identifierades via översiktsartiklarna och inga pågående studier har identifierats.

Saknas någon information i studierna?

Det finns otillräcklig information avseende långtidseffekter av realtids-CGM på blodglukos-nivåer, hypoglykemi och HbA1c och risken för kroniska komplikationer och dödlighet vid typ 2-diabetes med måltids- och basinsulinbehandling och problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Det vore också önskvärt att effekten på livskvalitet utvärderades med andra livskvalitetinstrument än de som användes i den inkluderade studien.

Hälsoekonomisk bedömning

Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit tillräckligt relevant underlag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som gjordes 2018-02-12. En bred sökning på typ 2-diabetes och CGM utan att specificera diabetesbehandling gjordes. De flesta studierna hade CGM som utfallsmått och inte som intervention.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	288 RCT + 36 SÖ

Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	9 RCT + 3 SÖ
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 RCT + 0 SÖ

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Tid I hypoglykemi, < 3,9 mmol/l	Livskvalitet	Tid inom målområde (Time in range 3,9-10.0 mmol/l)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Beck, 2017, [1]	RCT, block-design. multicenterstudie (25 centra)	158 vuxna med typ 2-diabetes och flerdos insulinbehandling. Medel-HbA1c 69 mmol/mol (58-85 mmol/mol) Medelålder 60 år. Median diabetesduration 17 år. Uppföljningstid 24 veckor.	I: realtids-CGM K: Kapillär glukosmätning (minst 4 gånger/dygn) 24 veckor. Blindad CGM innan randomisering 1:1 Uppföljning vid 4,12 och 24 veckor. Vid dessa tidpunkter hade kontrollgruppen blindad CGM under 1 vecka.	I: -0,8 % (-1,0 till -0,7 %)(8,7 mmol/mol) K: -0,5 % (-0,7 till -0,3 %) (5,5 mmol/mol). Skillnad -0,3 % (-0,5 to 0,0 %) (3,2 mmol/mol); p= 0,022	Var mycket låg vid baslinjen både i realtids-CGM-gruppen (11 min/dygn) och i kontrollgruppen (12 min/dygn). Studien visade ingen skillnad mellan grupperna. Förändring I: -7 min per dygn och K: 0 min per dygn. Ingen allvarlig hypoglykemi inträffade under studien.	Ingen skillnad mellan grupperna i generella (EQ-5D och WHO-5) eller diabetesspecifika livskvalitet mått EQ-5D I: från 0,82±0,15 till 0,82±0,14. K: från 0,82±0,14 till 0,82±0,16. WHO-5 I: från 16±4 till 16±5. K: från 17±4 till 17±4. Diabetes distress scale I: från 1,9±0,8 till 1,8±0,9. K: från 2,0±0,8 till 1,8±0,6.	Ökade med 80 min/dygn från 802 till 882 min/dygn i CGM-gruppen och med 42 min/dygn från 794 till 836 min/dygn i kontrollgruppen.	låg	Litet bortfall: 2 resp 4 personer. Ingen av grupperna fick uttalat stöd kring dosjustering. Antal larm och nyttan av larm framgår ej. Hög CGM-användning i CGM-gruppen med i medel 6,7 dagar/vecka.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
∆ HbA1c	158 (1), [1]	-5,5 mmol/mol	-3,2 mmol/mol	0,58	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Vissa brister i överförbarhet och publikationsbias (-1) och (-1) för bara en studie. Totalt -2.	Begränsat vetenskapligt underlag.
Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	158 (1), [1]	0 min	-7 min	N/A	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Brister i överförbarhet (-1) och vissa brister publikationsbias. Bara en studie, -1. Totalt -2.	Begränsat vetenskapligt underlag. Mycket låg förekomst av hypoglykemi.
Livskvalitet (EQ5-D och WH0-5)	158 (1), [1]	0	0	N/A	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Vissa problem med bristande precision och vissa brister i publikationsbias. Bristande överenstämmelse (bara en studie, -1). Totalt -2.	Begränsat vetenskapligt underlag. Författarna konkluderar själva att man ej finner effekt på livskvalitet
Livskvalitet (Diabetes distress scale)	158 (1), [1]	-0,2	0,1	-0,5	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯		
Tid inom målområde (Time in range; 3,9-10,0 mmol/l)	158 (1,) [1]	42 min per dygn	38 min per dygn	0,90	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Vissa brister i överförbarhet och publikationsbias (-1) Bristande överförbarhet (bara en studie, -1). Totalt -2.	Begränsat vetenskapligt underlag.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-12
Ämne: CGM och FGM vid typ 2 diabetes med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
141.		Diabetes Mellitus, Type 2[mh]	111 240
142.		Adult-Onset Diabet*[tiab] OR diabetes type 2[tiab] OR diabetes type II[tiab] OR Ketosis-Resistant Diabet*[tiab] OR Maturity-Onset Diabet*[tiab] OR mody[tiab] OR NIDDM[tiab] OR Noninsulin Dependent Diabet*[tiab] OR non-insulin dependent diabet*[tiab] OR Noninsulin-Dependent Diabet*[tiab] OR Slow-Onset Diabet*[tiab] OR stable diabet*[tiab] OR type 2 diabet*[tiab] OR Type II Diabet*[tiab]	128 953
143.		1 OR 2	160 202
144.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR Glycated Hemoglobin A[Mesh] OR Insulin[Mesh] OR Insulins[Mesh]	235 238
145.		hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab] OR hba1c[tiab] OR complication*[tiab] OR insulin treat*[tiab] OR long-acting insulin*[tiab] OR short-acting insulin[tiab] OR rapid-acting insulin[tiab]	954 309
146.		4 OR 5	1 116 382
147.		3 AND 6	69 718
		CGM	
148.		("Monitoring, Ambulatory"[Mesh:NoExp] AND "Blood Glucose"[Mesh]) OR "continuous glucose monitoring"[tiab] OR "continuous glucose monitor"[tiab] OR "continuous blood glucose monitoring"[tiab] OR "cgm"[tiab] OR "cgms"[tiab] OR "Guardian RT"[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]	3 691
149.		3 AND 8	798
150.		9 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**32**
151.		7 AND 8	684
152.		11 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**142**
153.		11 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb] AND Filters: Publication date from 1995/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**32**
		FGM	
154.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
155.		3 AND 14	15
156.		15 AND Filters activated: Systematic Reviews.	0
157.		15 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial.	0
158.		15 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters: Publication date from 1995/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**3**

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör: Wiley Datum:** 2018-02-06
Ämne: CGM och FGM vid typ 2 diabetes med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	12 137
2.	FT	"Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21 857
3.		1 OR 2	235 42
4.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
5.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
6.		MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	5 126
7.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
8.		MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	11 000
9.		(hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi* or hba1c or complication* or insulin treat* or "long-acting insulin*" or "short-acting insulin" OR "rapid-acting insulin"):ti,ab,kw	114 818
10.		4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	121 388
11.		3 AND 9	13 708
		CGM	
12.		cgm or "continuous glucose monitor*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	965
13.		3 AND 12	CDSR: **3** DARE: **2** HTA: **1**
14.		11 AND 12	Central: **298**
		FGM	
15.		fgm or "flash glucose monitor*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
16.		3 AND 14	7: Central: **7**

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** Ebsco **Datum:** 2018-02-06
Ämne: CGM och FGM vid typ 2 diabetes med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	DE	(MH "Diabetes Mellitus, Type 2")	30 935
2.	FT	TI ("Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*") OR AB ("Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*") OR SU ("Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*")	25 287
3.		1 OR 2	37 495
4.		(MH "Hypoglycemia") OR "Hypoglycemia" OR (MH "Hyperglycemia") OR (MH "Hemoglobin A, Glycosylated") OR (MH "Insulin+") OR (MH "Insulins+")	29 930
5.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi* OR hba1c OR complication* OR "insulin treat*" OR "long-acting insulin*" OR "short-acting insulin*" OR "rapid-acting insulin*") OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi* OR hba1c OR complication* OR "insulin treat*" OR "long-acting insulin*" OR "short-acting insulin*" OR "rapid-acting insulin*") OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi* OR hba1c OR complication* OR "insulin treat*" OR "long-acting insulin*" OR "short-acting insulin*" OR "rapid-acting insulin*")	316,230
6.		4 OR 5	327 916
7.		3 AND 6	19 778
		CGM	
8.		TI ("continuous glucose monitoring" OR "continuous glucose monitor" OR "continuous blood glucose monitoring" OR "cgm" OR "cgms" OR "Guardian RT" OR dexcom OR enlite) OR AB ("continuous glucose monitoring" OR "continuous glucose monitor" OR "continuous blood glucose monitoring" OR "cgm" OR "cgms" OR "Guardian RT" OR dexcom OR enlite) OR	1 004

		SU ("continuous glucose monitoring" OR "continuous glucose monitor" OR "continuous blood glucose monitoring" OR "cgm" OR "cgms" OR "Guardian RT" OR dexcom OR enlite)	
9.		3 AND 8	245
10.		TI ((comprehensive* OR integrative or systematic*) N3 (bibliographic* OR review* OR literature)) OR (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" OR ((information OR data) N3 synthesis) OR (data N2 extract*))) OR AB ((comprehensive* OR integrative or systematic*) N3 (bibliographic* OR review* OR literature)) OR (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" OR ((information OR data) N3 synthesis) OR (data N2 extract*))) OR SU ((comprehensive* OR integrative or systematic*) N3 (bibliographic* OR review* OR literature)) OR (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" OR ((information OR data) N3 synthesis) OR (data N2 extract*)))	82 864
11.		9 AND 10	**5**
12.		(MH "Clinical Trials+") OR (ZT "randomized controlled trial")	159 951
13.		7 AND 8 AND 12	**60**

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Referenser

1. Beck, RW, Riddlesworth, TD, Ruedy, K, Ahmann, A, Haller, S, Kruger, D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. Annals of internal medicine. 2017; 167(6):365-74.
2. McGill, JB, Ahmann, A. Continuous Glucose Monitoring with Multiple Daily Insulin Treatment: Outcome Studies. Diabetes technology & therapeutics. 2017; 19(S3):S3-s12.
3. Taylor, PJ, Thompson, CH, Brinkworth, GD. Effectiveness and acceptability of continuous glucose monitoring for type 2 diabetes management: A narrative review. Journal of diabetes investigation. 2018; 9(4):713-25.
4. Poolsup, N, Suksomboon, N, Kyaw, AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. Diabetology & metabolic syndrome. 2013; 5:39.
5. Ruedy, KJ, Parkin, CG, Riddlesworth, TD, Graham, C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. Journal of diabetes science and technology. 2017; 11(6):1138-46.

Rad: B71b

Tillstånd: Typ 2-diabetes med måltids- och basinsulinbehandling och problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM)

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad, men patientgruppen är heterogen. Åtgärden minskar tiden i hypoglykemi och kan därför vara bra för patienter som behöver den effekten. Det vetenskapliga underlaget visar en mindre effekt på behandlingstillfredsställelse men klinisk erfarenhet hos medverkande experter talar för hög patientnöjdhet. Det finns god hälsoekonomisk evidens för måttlig kostnad per QALY.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

God glukoskontroll är avgörande för att minska risken för diabeteskomplikationer. Typ 2 diabetes är en progressiv sjukdom där insulinbehandling blir aktuellt när annan behandling inte längre räcker för att uppnå god glukoskontroll eller inte tolereras på grund av biverkningar. De personer som avses i denna frågeställning får flerdosbehandling med insulin, det vill säga både långtidsverkande insulin och måltidsinsulin.

Vid insulinbehandling är frekventa glukosmätningar varje dygn en nödvändig förutsättning för att styra behandlingen och uppnå god glukoskontroll. Glukosmätningarna utgör dessutom en säkerhetsåtgärd för att undvika allvarlig hypoglykemi. Glukos kan mätas med kapillära blodprover eller kontinuerligt via en subkutan sensor som ger ett glukosvärde i realtid, en riktning på glukoskurvan och hur det har sett ut bakåt i tiden. Det finns i dag produkter för kontinuerlig sensorbaserad glukosmätning med larm (realtids-CGM) och utan larm (CGM med intermittent skanning, FGM).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med måltids- och basinsulinbehandling och problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM)

- ingen effekt på HbA1c (0,3 mmol/mol) efter 6 månader jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på tid inom målområde (-0,2 tim/dygn) efter 6 månader jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag)

- 43 % mindre tid i hypoglykemi (37 minuter mindre per dygn) efter 6 månader jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre behandlingstillfredställelse med 4 poäng men ingen skillnad i uppfattad frekvens hyper- eller hypoglykemi mätt med Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change efter 6 månader jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag).
- ingen effekt på livskvalitet mätt med Diabetes Quality of Life, DQoL (0 poäng) och diabetes distress scale (0,2 poäng) efter 6 månader jämfört med kapillär glukosmätning (begränsat vetenskapligt underlag).

Det kan inte uteslutas att effekten på både HbA1c och tid inom målområde kan bli annorlunda när FGM används på ett sätt som är mer likt hur den används i Sverige, det vill säga i kombination med ett strukturerat och individualiserat behandlingsstöd från diabetesvården kring både insulindosering och livsstilsinterventioner.

Det kan inte heller uteslutas att effekten och nyttan av FGM på tid i hypoglykemi kan bli högre för patienter med mer uttalade problem med hypoglykemi på motsvarande sätt som vid typ 1-diabetes. Sammantaget förefaller FGM ge en kliniskt relevant effekt på tid i hypoglykemi jämfört med kapillär glukostestning för patienter med typ 2-diabetes som behandlas med måltids- och basinsulin och som har problem av återkommande hypo- eller hyperglykemi. Det syns ingen förbättring i livskvalitet och förbättringen i behandlingstillfredsställelse har tveksam klinisk betydelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Personen som använder sensorer måste vara väl förtrogen med att sensorn mäter vävnadssocker och inte blodsocker och att det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Om så sker måste blodsockervärdet kontrolleras med kapillär mätning. Sensorn som i dag finns tillgänglig för FGM behöver inte kalibreras. Med denna sensor finns det ingen möjlighet att få larm vid för höga eller låga glukosvärden. Vid all sensoranvändning kan hudreaktioner förekomma till följd av att personen inte tål själva häftan. Kunskap och olika åtgärder kan minska dessa problem. Hudinfektioner förekommer men är ovanligt. Hudreaktioner förekommer i den inkluderade studien [1] och diskuteras i artikeln och redovisas tydligt i supplementmaterial.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad studie [1]. Slutsatserna baseras på 224 vuxna personer med typ 2-diabetes med insulinbehandling och behandlingsproblem för effektmåtten HbA1c, tid i hypoglykemi, tid inom målområde, livskvalitet och behandlingstillfredställelse. Interventionsgruppen, n=149, erhöll behandling med FGM. Kontrollgruppen, n=75, erhöll sedvanlig vård med kapillär glukosmätning. De använde kapillära glukostester i genomsnitt 3,8 gånger per dag under studietiden.

Till den inkluderade studien hör en uppföljningsstudie på ytterligare 6 månader [2]. Den togs dock inte med i granskningen då den saknade kontrollgrupp. En systematisk översikt lästes i fulltext [3] men exkluderades då den inte överensstämde med den aktuella frågeställningen. Ytterligare en studie

exkluderades på grund av att den inte stämde överens med frågeställningen [4]. Det var en retrospektiv fall-kontroll studie från Indien med 2 339 patienter med typ 2-diabetes och lika många kontroller matchade för ålder, kön och HbA1c vid baslinjen. I studien användes FGM blindad för patienten och med avläsningar av ambulatory glucos profile (AGP) på diabetesklink varannan vecka, vilket inte stämmer överens med den aktuella frågeställningen.

Inga pågående studier har identifierats.

Saknas någon information i studierna?

Det finns otillräcklig information avseende långtidseffekter på blodglukosnivåer, hypoglykemi och HbA1c.

Hälsoekonomisk bedömning

Kontinuerlig subkutan glukosmätning med intermittent avläsning (FGM) jämfört med teststickor (SMBG) vid typ 2-diabetes med måltids- och basinsulinbehandling och problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. God hälsoekonomisk evidens. Underlaget bygger på svenska data från Nationella diabetesregistret och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) analys.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som gjordes 2018-02-12. En bred sökning på typ 2-diabetes och FGM utan att specificera diabetesbehandling gjordes.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	9 RCT + 1 SÖ
Studier som identifierades vid genomläsning av översiktsstudier från litteratursökningen	1 OS
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	2 RCT + 1 OS +1SÖ
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 RCT

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Tid i hypoglykemi (< 3,9 mmol/l)	Livskvalitet/Behandlingstillfredsställelse	Tid inom målområdet (3,9 – 10,0 mmol/l)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Haak, 2017, [1]	RCT, open-label randomized controlled trial. Efter 2 veckor blindad sensoranvändning, randomisering 2:1. Från 26 diabetesskliniker i Europa.	224 vuxna med typ 2-diabetes och flerdos insulinbehandling. 149 patienter i interventionsgruppen (69% män) och 75 kontroller (75% män). MedelHbA1c 72 (I) resp 73,6 (K) mmol/mol (58–108 mmol/mol) Medelålder 59 år. Median dibetesduration 17(K) resp 18 (I) år.	I: isCGM K: Kapillär glukosmätning (minst 10 gånger per vecka) Uppföljning 6 månader. Blindad isCGM innan randomisering 2:1 Uppföljning vid 2 tillfällen under studietiden, lika för interventionsgruppen och kontrollerna. Kontrollgruppen hade blindad isCGM igen under 2 veckor innan studien avslutades.	I: från 71,0 till 68,0 mmol/mol. K: från 72,1 till 67,7 mmol/mol. Förändring HbA1c efter 6 månader (adjusted mean ± SE) I: -3.1 ± 0.75 K: -3.4 ± 1.04 mmol/mol, p = 0.82 Difference in adjusted means in intervention vs control (SE): 0.3 (1.25) Hos gruppen under 65 år (prespecifiserad) I: -5.7 ± 0.96 K: -2.20 ± 1.31 mmol/mol, p = 0.03 Över 65 år större HbA1c sänkning I kontrollgruppen I: -0.6 ± 1.09. K: -5.4 ± 1.45 mmol/mol p = 0,008	I: från 1,30 till 0,59 tim/dygn Förändring på -0,71 tim/dygn K: från 1.08 till 0.99. Förändring på -0,09 tim/dygn Skillnad på -0.62 tim/dygn Difference in adjusted means in intervention vs control (SE) -0.47 (0,134) 43 % lägre tid I hypoglykemi i interventionsgruppen jämfört med kontrollerna.	Bara uppmätt vid 6 mån. Ingen skillnad mellan grupperna i det diabetesspecifika livskvalitetmåttet Diabetes Quality of Life (DQoL). I: ca 2,3 K: ca 2,3 (uppmätt från figur) p=0,39 Större nöjdhet i interventionsgruppen I: ca 13 K: ca 9 (uppmätt från figur) p<0,0001 men ingen skillnad i uppfattad frekvens hyperglykemi (p = 0,61) eller hypoglykemt (p = 0,23) enligt Diabetes Treatment Satisfaction	I: från13,9 till 13,4 tim/dygn. Förändring på -0,5 tim /dygn. K: från 13,5 till 13,2 tim/dygn. Förändring på -0,3 tim/dygn. Difference in adjusted means in intervention vs control (SE): 0.2 (0.58) Ingen skillnad mellan grupperna	Medelhög (medelhög behandlingsbias och bortfallsbias, hög intressekonfliktbias)	Högre bortfall i kontrollgruppen I: 6,7% (10 personer (5 pga sensorreaktioner) av 149) K: 17,3% (13av 75). Kontrollgruppen hade något högre baslinje HbA1c. Gruppen med isCGM fick ingen träning i tolkning av glukoskurvorna. Mätningar per dag: I: skannande 8.3 ggr/dag K: 3.8 kapillära mätningar per dag I: 6 (4.0%) rapporterade 9 sensor relaterade händelser. Alla reaktioner på häftan. (2 allvarliga, 6 moderata och 1 mild).

						Questionnaire change (DTSQc). Ingen skillnad i diabetes distress scale I: ca 1,9 K: ca 2,1 (uppmätt från figur) p=0,30 (suppl)			

DTSQc står för Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change. För domänen behandlingstillfredsställelse går skalan från -18 till 18, högre värde indikerar större tillfredsställelse. För domänen uppfattad frekvens hyper- eller hypoglykemi går skalan från -3 till 3, högre värde indikerar mer tid. isCGM står för CGM med intermittent skanning (FGM).

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ΔHbA1c	224 (1), [1]	-3,4	0,3	0,09	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Vissa brister i överförbarhet, publikationsbias och medelhög risk för bias (-1) och (-1) för bara en studie. Totalt -2.	Ingen skillnad i HbA1c förändring mellan grupperna. Överförbarheten påverkas av att isCGM i studien inte är helt använd, som vi skulle använda den i Sverige med mer strukturerat användarstöd till patienten. Vilket sannolikt kan få större effekt på HbA1c och tid inom målområde.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Tid i hypoglykemi (under 3,9 mmol/l)	224 (1), [1]	-0,09 tim/dygn	-0,62 tim/dygn	6.9	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Vissa brister i överförbarhet, publikationsbias och medelhög risk för bias (-1) och (-1) för bara en studie. Totalt -2.	Stor relativ skillnad mellan grupperna men detta pga låg effekt i kontrollgruppen. En absolut skillnad på 37 min/dygn.
Livskvalitet Diabetes Quality of Life (DQoL)	224 (1), [1]	2,3	0	NA	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Vissa brister i överförbarhet, precision, publikationsbias och medelhög risk för bias (-1) och (-1) för bara en studie. Totalt -2.	Bara uppmätt vid 6 mån. Effekt i behandlingstillfredställelse men ej i de övriga 2 frågeformulären.
Livskvalitet (Diabetes distress scale)	224 (1), [1]	2,1	0,2	0,10	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯		
Behandlingstillfredsställelse Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change (DTSQc)	224 (1), [1]	9	-4	-0,44	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯		
Tid inom målområde (Time in range 3,9-10,0 mmol/l)	224(1), [1]	-0,3 tim/dygn	-0,2 tim/dygn	0,67	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Vissa brister i överförbarhet, publikationsbias och medelhög risk för bias (-1) och (-1) för bara en studie. Totalt -2.	Ingen signifikant skillnad mellan is CGM och kontrollgruppen. Se också kommentar under HbA1c ovan.

isCGM står för CGM med intermittent skanning (FGM).

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-12
Ämne: CGM och FGM vid typ 2 diabetes med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
159.		Diabetes Mellitus, Type 2[mh]	111 240
160.		Adult-Onset Diabet*[tiab] OR diabetes type 2[tiab] OR diabetes type II[tiab] OR Ketosis-Resistant Diabet*[tiab] OR Maturity-Onset Diabet*[tiab] OR mody[tiab] OR NIDDM[tiab] OR Noninsulin Dependent Diabet*[tiab] OR non-insulin dependent diabet*[tiab] OR Noninsulin-Dependent Diabet*[tiab] OR Slow-Onset Diabet*[tiab] OR stable diabet*[tiab] OR type 2 diabet*[tiab] OR Type II Diabet*[tiab]	128 953
161.		1 OR 2	160 202
162.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR Glycated Hemoglobin A[Mesh] OR Insulin[Mesh] OR Insulins[Mesh]	235 238
163.		hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab] OR hba1c[tiab] OR complication*[tiab] OR insulin treat*[tiab] OR long-acting insulin*[tiab] OR short-acting insulin[tiab] OR rapid-acting insulin[tiab]	954 309
164.		4 OR 5	1 116 382
165.		3 AND 6	69 718
		CGM	
166.		("Monitoring, Ambulatory"[Mesh:NoExp] AND "Blood Glucose"[Mesh]) OR "continuous glucose monitoring"[tiab] OR "continuous glucose monitor"[tiab] OR "continuous blood glucose monitoring"[tiab] OR "cgm"[tiab] OR "cgms"[tiab] OR "Guardian RT"[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]	3 691
167.		3 AND 8	798
168.		9 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**32**
169.		7 AND 8	684
170.		11 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**142**
171.		11 AND (random*[tiab]) NOT Medline[sb] AND Filters: Publication date from 1995/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**32**
		FGM	
172.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
173.		3 AND 14	15
174.		15 AND Filters activated: Systematic Reviews.	0
175.		15 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial.	0
176.		15 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters: Publication date from 1995/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	**3**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör: Wiley Datum:** 2018-02-06
Ämne: CGM och FGM vid typ 2 diabetes med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	12 137
18.	FT	"Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21 857
19.		1 OR 2	235 42
20.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
21.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
22.		MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	5 126
23.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
24.		MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	11 000
25.		(hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi* or hba1c or complication* or insulin treat* or "long-acting insulin*" or "short-acting insulin" OR "rapid-acting insulin"):ti,ab,kw	114 818
26.		4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	121 388
27.		3 AND 9	13 708
		CGM	
28.		cgm or "continuous glucose monitor*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	965
29.		3 AND 12	CDSR: **3** DARE: **2** HTA: **1**
30.		11 AND 12	Central: **298**
		FGM	
31.		fgm or "flash glucose monitor*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
32.		3 AND 14	7: Central: **7**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** Ebsco **Datum:** 2018-02-06
Ämne: CGM och FGM vid typ 2 diabetes med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
14.	DE	(MH "Diabetes Mellitus, Type 2")	30 935
15.	FT	TI ("Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*") OR AB ("Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*") OR SU ("Adult-Onset Diabet*" or "diabetes type 2" or "diabetes type II" or "Ketosis-Resistant Diabet*" or "Maturity-Onset Diabet*" or "mody" or "NIDDM" or "Noninsulin Dependent Diabet*" or "non-insulin dependent diabet*" or "Noninsulin-Dependent Diabet*" or "Slow-Onset Diabet*" or "stable diabet*" or "type 2 diabet*" or "Type II Diabet*")	25 287
16.		1 OR 2	37 495
17.		(MH "Hypoglycemia") OR "Hypoglycemia" OR (MH "Hyperglycemia") OR (MH "Hemoglobin A, Glycosylated") OR (MH "Insulin+") OR (MH "Insulins+")	29 930
18.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi* OR hba1c OR complication* OR "insulin treat*" OR "long-acting insulin*" OR "short-acting insulin*" OR "rapid-acting insulin*") OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi* OR hba1c OR complication* OR "insulin treat*" OR "long-acting insulin*" OR "short-acting insulin*" OR "rapid-acting insulin*") OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi* OR hba1c OR complication* OR "insulin treat*" OR "long-acting insulin*" OR "short-acting insulin*" OR "rapid-acting insulin*")	316,230
19.		4 OR 5	327 916
20.		3 AND 6	19 778
		CGM	
21.		TI ("continuous glucose monitoring" OR "continuous glucose monitor" OR "continuous blood glucose monitoring" OR "cgm" OR "cgms" OR "Guardian RT" OR dexcom OR enlite) OR AB ("continuous glucose	1 004

		monitoring" OR "continuous glucose monitor" OR "continuous blood glucose monitoring" OR "cgm" OR "cgms" OR "Guardian RT" OR dexcom OR enlite) OR SU ("continuous glucose monitoring" OR "continuous glucose monitor" OR "continuous blood glucose monitoring" OR "cgm" OR "cgms" OR "Guardian RT" OR dexcom OR enlite)	
22.		3 AND 8	245
23.		TI ((comprehensive* OR integrative or systematic*) N3 (bibliographic* OR review* OR literature)) OR (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" OR ((information OR data) N3 synthesis) OR (data N2 extract*))) OR AB ((comprehensive* OR integrative or systematic*) N3 (bibliographic* OR review* OR literature)) OR (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" OR ((information OR data) N3 synthesis) OR (data N2 extract*))) OR SU ((comprehensive* OR integrative or systematic*) N3 (bibliographic* OR review* OR literature)) OR (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" OR ((information OR data) N3 synthesis) OR (data N2 extract*)))	82 864
24.		9 AND 10	**5**
25.		(MH "Clinical Trials+") OR (ZT "randomized controlled trial")	159 951
26.		7 AND 8 AND 12	**60**

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Referenser

1. Haak, T, Hanaire, H, Ajjan, R, Hermanns, N, Riveline, JP, Rayman, G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2017; 8(1):55-73.
2. Haak, T, Hanaire, H, Ajjan, R, Hermanns, N, Riveline, JP, Rayman, G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2017; 8(3):573-86.
3. Taylor, PJ, Thompson, CH, Brinkworth, GD. Effectiveness and acceptability of continuous glucose monitoring for type 2 diabetes management: A narrative review. Journal of diabetes investigation. 2018; 9(4):713-25.
4. Anjana, RM, Kesavadev, J, Neeta, D, Tiwaskar, M, Pradeepa, R, Jebarani, S, et al. A Multicenter Real-Life Study on the Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes technology & therapeutics. 2017; 19(9):533-40.

Glukoskontroll: behandling med perorala medel och GLP-1-analoger

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa olika perorala behandlingsmöjligheter vid typ 2-diabetes är att läkemedel har tillkommit på senare år. Med rikt- linjerna vill vi värdera nytta, biverkningar och kostnadseffektivitet av olika läkemedel och läkemedelskombinationer.

Några medel har funnits mycket länge (50 år) och kan anses som väl beprövade. Eftersom dessa preparat inte längre belastas av patent är de också billigare. Under senare år har det tillkommit läkemedel med goda blod- glukossänkande egenskaper, men där man saknar långsiktiga data kring ef- fekt, överlevnadsdata och eventuella risker eller komplikationer med behandlingen. Dessa medel är också generellt mer kostsamma.

Detta ingår i området

Vid typ 2-diabetes tar riktlinjerna upp metformin, sulfonureider, meglitinider, glitazoner, DPP-4-hämmare, dapagliflozin, akarbos och insulin som monoterapier. Vi tar också upp kombinationer av metformin med sulfonureider, glitazoner eller akarbos, och sulfonureider med glitazoner eller akarbos.

Även kombinationsbehandling med GLP-1-analog, DPP-4-hämmare och dapagliflozin ingår.

Tillstånd och åtgärder

Rad: B15

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: Metformin i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på avgörande effektmått (komplikationer och dödlighet) samt effekt på HbA_{1c}.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta fortskridande nedsättning av njurfunktion samt annan organsvikt vid hög ålder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med metformin i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

- minskar behandling med metformin risken för mikro- och makroangiopati samt mortalitet jämfört med SU eller insulin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ger metforminbehandling HbA_{1c}-sänkning likvärdig med SU, repaglinid och glitazoner (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- medför behandling med metformin mer gastrointestinala biverkningar och mindre viktuppgång än många andra perorala antidiabetika (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Behandling med metformin är behäftat med gastrointestinala biverkningar i högre grad än många andra perorala antidiabetika.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen 2008 identifierade en systematisk översikt [1] från Cochrane över 29 randomiserade kontrollerade studier som studerar metformin i monoterapi. Den största och längsta av de ingående studierna UKPDS [2] visar att behandling med metformin av överviktiga patienter med typ 2-diabetes minskar risken för alla diabetesrelaterade händelser (plötslig död,

död i hyper- eller hypoglykemi, dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt, angina, hjärtsvikt, stroke, njursvikt, amputation, glaskroppsblödning, retinopati som fordrat behandling med laser, blindhet eller kataraktoperation) (relativ risk 0,78) och total dödlighet (relativ risk 0,73) jämfört med sulfonureider eller insulin.

Två välgjorda systematiska översikter [1, 3] kommer fram till olika resultat om huruvida metformin har en bättre eller lika bra HbA_{1c}-sänkande effekt som sulfonureider. Den HbA_{1c}-sänkande effekten får betraktas som likvärdig hos metformin och glitazoner [3-5]. Metformin har en något bättre HbA_{1c}-sänkande effekt, men fler gastrointestinala biverkningar än vildagliptin. Behandling med metformin är behäftat med gastrointestinala biverkningar i högre grad än många andra perorala antidiabetika.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Saenz, A, Fernandez-Esteban, I, Mataix, A, Ausejo, M, Roque, M, Moher, D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2005; (3):CD002966.
2. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131):854-65.
3. Bolen, S, Feldman, L, Vassy, J, Wilson, L, Yeh, HC, Marinopoulos, S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):386-99.
4. Kahn, SE, Haffner, SM, Heise, MA, Herman, WH, Holman, RR, Jones, NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. The New England journal of medicine. 2006; 355(23):2427-43.
5. Schweizer, A, Couturier, A, Foley, JE, Dejager, S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2007; 24(9):955-61.

Rad: B17

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: Sulfonureider (SU) i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} i kombination med den långa erfarenheten av behandlingen. Risken för viktuppgång och hypoglykemier är större än med metformin.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med sulfonureider i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll medför sulfonureider i monoterapi

- en HbA_{1c}-sänkande effekt jämförbar med metformin (starkt vetenskapligt underlag)
- ökad risk för viktuppgång jämfört med metformin (starkt vetenskapligt underlag)
- ökad risk för hypoglykemier jämfört med metformin (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Sulfonureider medför en risk för viktökning, och en ökad risk för milda eller måttliga hypoglykemier, jämfört med metformin.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt [1] över ett stort antal RCT-studier (140) och observationsstudier (26) som jämför effekt och säkerhet för orala läkemedel vid typ 2-diabetes. Denna översikt är en upp- följning av en tidigare systematisk översikt av samma forskargrupp [2], och även denna översikt har därför medtagits i granskningen.

I översikten från 2007 [2] visar 18 RCT-studier med 2 494 patienter att sulfonureider generellt har en HbA_{1c}-sänkande effekt jämförbar med metformin. Åtta RCT-studier med 1 374 patienter visar att sulfonureider medför en risk för viktökning (med en genomsnittlig skillnad på 1,9 kg) jämfört med

metformin (som är viktneutralt), och åtta RCT-studier med totalt 2 026 patienter visar att sulfonureider medför en ökad risk för hypoglykemier (”minor and major”) med 4 procent. Studierna sammanfattas i den systematiska översikten [2].

I översikten från 2011 [1] visar 17 RCT med 6 936 patienter att sulfonureider generellt har en HbA_{1c}-sänkande effekt jämförbar med metformin. Tolv RCT-studier med 5 067 patienter visar att sulfonureider medför en risk för viktökning (med en genomsnittslig skillnad på 2,7 kg) jämfört med metformin (som är viktneutralt). Ett antal observationsstudier med totalt 3281 patienter (metformin n=1 631, SU n=1 650) visar att sulfonureider medför en ökad risk för milda eller måttliga hypoglykemier (3,4 procent i metformingruppen jämfört med 14,4 procent i SU-gruppen). Studierna sammanfattas i den systematiska översikten [1].

Sedan sökningen har en SÖ tillkommit, med nio RCT med totalt 12 olika armar, med SU-preparat (tolbutamid, glibenklamid, glipizid och glimepirid) i olika doser, där medelförändringen i HbA_{1c} var 1,51 procentenheter (-1,78 till -1,24; 95 procent KI) jämfört med placebo [3], något mer än vad som tidigare uppskattats. Totalt med alla jämförelser (med SU även som tillägg till annan peroral terapi eller till insulin) var viktuppgången 2,31 kg (1,31 till 3,32; 95 procent KI), och risken för hypoglykemier RR 2,41 (1,41 till 4,10; 95 procent KI), i paritet med tidigare SÖ. I den aktuella översikten har inte olika SU-preparat bedömts mot varandra.

Därtill gjordes i översikten [1] en utvärdering av långtidsutfall. Vad gäller totalmortalitet var utfallet något högre med SU-preparat jämfört med metformin i observationsstudier, men resultaten skilde sig åt mellan prövningar och observationsstudier, och risken för bias bedömdes som måttlig. Under de senaste två åren, det vill säga 2013-2014, har tre översiktsartiklar som belyser detta tillkommit [4-7]. I en Cochraneanalys av RCT-studier delades SU-preparaten upp i första generationens (bland annat chlorpropamid och tolbutamid), som dock inte används och därför är ointressanta, andra generationens (bland annat glibenklamid och glipizid) och tredje generationens (bland annat glimepirid) [5]. Studielängden varierade mellan 24 veckor och 10 år.

Moralitetsdata för SU i monoterapi gentemot placebo var sparsamma, och tredje generationens SU kunde inte inkluderas i någon metaanalys. I en annan meta-analys av RCT-studier jämfördes SU-preparat med placebo eller andra diabetesläkemedel [6]. Vid jämförelse mot placebo såg man ingen signifikant skillnad vad gäller totalmortalitet, hjärt-kärl-mortalitet eller allvarliga hjärt-kärl-händelser (major cardiovascular events, MACE). Underlaget för detta var dock litet, och författarna konkluderar att resultaten måste tolkas med försiktighet på grund av begränsningar i studiekvalitet och underrapportering av information om mortalitet och hjärt-kärlhändelser. Den tredje metaanalysen baseras på observationsstudier, där RCT-studier och studier kortare än ett år exkluderades, liksom tolbutamid-behandling [4]. Man fann en förhöjd risk för mortalitet (odds-kvot (OK) 1,92 (95 procent konfidensintervall (KI)) 1,48–2,49) och hjärt-kärldödlighet (OK 2,72, 95 procent KI 1,95–3,79). Då jämförelsen inkluderade både SU i monoterapi och kombinationsbehandling gentemot all annan diabetesbehandling, och resultaten presenterades som ojusterade odds-kvoter, och även en hög heterogenitet för behand-

lingsgrupperna, får resultaten tolkas som osäkra. Den fjärde metaanalysen omfattade 33 studier, både RCT- och observationsstudier, och här också med aktiv annan diabetesbehandling och placebo [7]. Vid jämförelsen mot placebo (tre studier) var risken för hjärt-kärldöd inte signifikant förhöjd (relativ risk 1,31, 95 procent KI 0,90–1,93), och för variabeln med sammansatta hjärt-kärlhändelser (2 studier) var risken inte förhöjd (relativ risk 0,99 [95 procent KI 0,85–1,16]).

Sammanfattningsvis råder en osäkerhet om SU-preparat medför en förhöjd risk för totalmortalitet, hjärt-kärl-mortalitet och hjärt-kärlhändelser, baserat på tillgängliga metaanalyser. Tillgängliga data talar för att risken gentemot placebo inte är förhöjd.

Saknas någon information i studierna?

De systematiska översikterna är publicerade som tidskriftsartiklar, en översikt av alla inkluderade artiklar saknas, liksom antalet observationsstudier som inkluderats vid bedömningen av hypoglykemiförekomst i den senare översikten.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bennett, WL, Maruther, NM, Singh, S, Segal, JB, Wilson, LM, Chatterjee, R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). Ann Intern Med; 2011. p. 602-13.
2. Bolen, S, Feldman, L, Vassy, J, Wilson, L, Yeh, HC, Marinopoulos, S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):386-99.
3. Hirst, JA, Farmer, AJ, Dyar, A, Lung, TW, Stevens, RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2013; 56(5):973-84.
4. Forst, T, Hanefeld, M, Jacob, S, Moeser, G, Schwenk, G, Pfutzner, A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res. 2013; 10(4):302-14.
5. Hemmingsen, B, Schroll, JB, Lund, SS, Wetterslev, J, Gluud, C, Vaag, A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 4:CD009008.
6. Monami, M, Genovese, S, Mannucci, E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(10):938-53.
7. Phung, OJ, Schwartzman, E, Allen, RW, Engel, SS, Rajpathak, SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2013; 30(10):1160-71.

Rad: B18

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: Repaglinid i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} i kombination med den långa erarenheten av behandlingen. Risken för viktuppgång och hypoglykemier är större än med metformin.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med repaglinid i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

- medför behandling med repaglinid i monoterapi en sänkning av HbA_{1c} med upp till cirka 11 mmol/mol), (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är HbA_{1c}-sänkningen vid behandling med repaglinid av samma storleksordning som för sulfonureider (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Risken för viktuppgång och hypoglykemier är större än med metformin.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade två systematiska översikter [1, 2] och en randomiserad kontrollerad studie [3], som ligger till grund för slutsatserna. Sammanlagt omfattar dessa översikter åtminstone ett tjugotal studier med sammanlagt runt 4 000 patienter (visst överlapp mellan studier förekommer). På grund av olika varianter av jämförelser (repaglinid i jämförelse med placebo, metformin, sulfonureider, eller i kombination med metformin) kan, för enskilda jämförelser, underlaget för bedömning ibland vara förhållandevis litet. Dessutom har man använt olika doser av preparaten i olika studier och behandlingstidens längd varierar från 10 till 24 veckor.

I jämförelse med placebo sänker repaglinid HbA_{1c} i ungefär samma grad som sulfonureider och metformin, det vill säga kring 0,5–1 procentenheter. Påverkan på vikten är inte så väl rapporterad i studierna, men effekten tycks vara jämförbar med den för sulfonureider, det vill säga en viktuppgång på

cirka 2–3 kg vid en minskning av HbA_{1c} på en procentenhet. Viktuppgången är högre än med metformin.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Black, C, Donnelly, P, McIntyre, L, Royle, PL, Shepherd, JP, Thomas,
2. S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2007; (2):CD004654.
3. Bolen, S, Feldman, L, Vassy, J, Wilson, L, Yeh, HC, Marinopoulos, S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):386-99.
4. Lund, SS, Tarnow, L, Stehouwer, CD, Schalkwijk, CG, Frandsen, M, Smidt, UM, et al. Targeting hyperglycaemia with either metformin or repaglinide in non-obese patients with type 2 diabetes: results from a randomized crossover trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2007; 9(3):394-407.

Rad: B19

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: Akarbos i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har sämre effekt på HbA_{1c} än alternativa behandlingar samt hög risk för mag-tarm biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med akarbos i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

- sänker akarbos HbA_{1c} med cirka 2,2 mmol/mol jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ger akarbos i monoterapi ingen påverkan på vikten (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ger akarbos gastrointestinala biverkningar (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan ge gastrointestinala biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade två systematiska översikter [1, 2] som ligger till grund för slutsatserna om effekt av akarbos i monoterapi.

Sammanlagt används 38 studier i översikterna, de allra flesta (28 studier) jämför akarbos med placebo, åtta studier jämför effekten med sulfonureider och enskilda studier jämför preparatet med metformin eller meglitinid. Båda översikterna har använt samma studier, vilket gör att resultaten av deras metaanalyser är identiska. Ett problem med översikterna är att cirka hälf- ten av de inkluderade studierna uppvisar en snedfördelning när det gäller patienter som avbröt medverkan, sannolikt beroende på biverkningar; efter tre års uppföljning var det enbart 39 procent som fortsatte med akarbos jäm- fört med 58 procent på placebo (hos de patienter som fortsatt behandlingen med akarbos var HbA_{1c} 0,5–0,8 procentenheter lägre än i placebogruppen). För värderingen av akarbos är UKPDS [3] av särskilt intresse. I denna studie randomiserades 1 946 medelålders nyinsjuknade patienter till akarbos eller placebo. Vid intention-to-treat-analys hade de akarbosbehandlade patienterna 0,2 procentenheter lägre HbA_{1c} än de placebobehandlade.

Enligt översikten [1] är effekten på HbA_{1c} inte större vid högre doser av akarbos, men däremot tycks antalet biverkningar öka med ökad dos. Behandling med akarbos ger en mindre sänkning av HbA_{1c} än behandling med sulfonureider (skillnad 0,38 procentenheter). Bedömningen försvåras delvis av att suboptimala doser av sulfonureider ibland har använts, eller att dostitrering inte har gjorts på ett optimalt sätt samt det stora bortfallet.

En RCT [4] som publicerats efter den systematiska översikten och som jämförde DPP-4-hämmaren vildagliptin med akarbos hos behandlingsnaiva patienter med typ 2-diabetes påträffades. I studien sänktes HbA_{1c} likvärdigt i bägge behandlingsarmarna medan vikten minskade med knappt 2 kg i akarbosgruppen.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Van de Laar, FA, Lucassen, PL, Akkermans, RP, Van de Lisdonk, EH, Rutten, GE, Van Weel, C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2005; (2):CD003639.
2. Bolen, S, Feldman, L, Vassy, J, Wilson, L, Yeh, HC, Marinopoulos, S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):386-99.
3. Holman, RR, Cull, CA, Turner, RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes care. 1999; 22(6):960-4.
4. Pan, C, Yang, W, Barona, JP, Wang, Y, Niggli, M, Mohideen, P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. Diabet Med. 2008; 25(4):435-41.

Rad: B20

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: Pioglitazon i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är risken för biverkningar (till exempel frakturer och ödem).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med pioglitazon i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll ger behandling med pioglitazon i monoterapi

- samma sänkning av HbA_{1c} som metformin och sulfonureider (starkt vetenskapligt underlag).
- lägre risk för död, akut hjärtinfarkt och stroke jämfört med aktiv komparator, placebo, alternativt ingen terapi (begränsat vetenskapligt underlag).

- ökad risk för ödem, men inte för hypoglykemi jämfört med aktiv komparator, placebo, alternativt ingen terapi (måttlig starkt vetenskapligt underlag)
- risk för viktökning jämfört med aktiv komparator, placebo, alternativt ingen terapi (starkt vetenskapligt underlag)
- liten ökning av risk för cancer i urinblåsan (måttlig starkt vetenskapligt underlag)
- fördubblad risk för frakturer hos kvinnor men inte för män (måttlig starkt vetenskapligt underlag)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar och oönskade effekter är angivna som evidensgraderade slutsatser ovan.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade tre systematiska översikter [1-3]. Tre systematiska översikter [4-6] från tidigare sökning 2008 ingår också i underlaget.

Baserat på 865 patienter i en subgruppsanalys ur den systematiska översikten av Lincoff [4] medför behandling med pioglitazon lägre risk för död, akut hjärtinfarkt och stroke jämfört med kontrollalternativen. Enligt Richter [6] och Mannucci [3] är inte resultaten entydiga från studierna. PROACTIVE-studien [6] visade effekt på det sammansatta effektmåttet död, hjärtinfarkt och stroke, men utanför den studien har det varit svårt att visa samma effekt utom för totalmortalitet [3]. Nitton studier (ett urval ur den systematiska översikten av Bolen [5]) visar att glitazonerna ger samma sänkning av HbA_{1c} som metformin eller sulfonylurea. Risken för ödem ökar enligt studier (omfattande över 11 000 patienter) [7] som ingår i samma översikt. Risken för hypoglykemi är lägre än för sulfonylurea och samma som för metformin enligt studier som ingår i översikten av Bolen [5]. Baserat på data samman- fattade i den systematiska översikten av Bolen [5] ökar vikten vid behandling med glitazoner jämfört med behandling med metformin eller sulfonylurea.

Viktökningsrisken bekräftades även av Richter [6]. Behandling med pioglitazon tycks även medföra en liten ökning av risken för cancer i urinblåsan [8] och fördubbla risken för fraktur hos kvinnor, men inte hos män [2].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier där man studerat morbiditet och mortalitet som primärt utfall med glitazoner i monoterapi.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Ferwana, M, Firwana, B, Hasan, R, Al-Mallah, MH, Kim, S, Montori, VM, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. Diabet Med. 2013; 30(9):1026-32.

2. Loke, YK, Singh, S, Furberg, CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(1):32-9.
3. Mannucci, E, Monami, M, Lamanna, C, Gensini, GF, Marchionni, N. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2008; 10(12):1221-38.
4. Lincoff, AM, Wolski, K, Nicholls, SJ, Nissen, SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. Jama. 2007; 298(10):1180-8.
5. Bolen, S, Feldman, L, Vassy, J, Wilson, L, Yeh, HC, Marinopoulos, S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):386-99.
6. Richter, B, Bandeira-Echtler, E, Bergerhoff, K, Clar, C, Ebrahim, SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; (4):CD006060.
7. Berlie, HD, Kalus, JS, Jaber, LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 76(2):279-89.
8. Lewis, JD, Ferrara, A, Peng, T, Hedderson, M, Bilker, WB, Quesenberry, CP, Jr., et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes care. 2011; 34(4):916-22.

Rad: B66

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: DPP-4-hämmare i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} samt låg risk för hypoglykemier. Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten av behandling av äldre med nyare preparat är begränsad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med DPP-4-hämmare i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

- medför DPP-4-hämmare som grupp betraktat ingen ökad risk för hjärt-kärlhändelser på kort sikt (måttligt starkt vetenskapligt un- derlag).
- medför DPP-4-hämmare i monoterapi som grupp betraktat en likvär- dig HbA_{1c}-sänkande effekt som sulfonureider samt cirka 3 mmol/mol lägre sänkning jämfört med metformin (starkt vetenskapligt un- derlag)
- medför DPP-4-hämmare i monoterapi som grupp betraktat ingen ökad risk för hypoglykemier jämfört med sulfonureider och metfor- min (starkt vetenskapligt underlag)
- medför DPP-4-hämmare i monoterapi som grupp betraktat ingen ökad risk för viktuppgång jämfört med sulfonureider och metformin (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De vanligaste biverkningarna av DPP-4-hämmare är gastrointestinala. Förekomsten är likvärdig den som ses vid metforminbehandling. Det är fortsatt inte helt klarlagt huruvida behandling med DPP-4-hämmare kan vara associerad med ökad risk för pankreatit.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 inkluderades en SÖ [8] som jämför effekten av metformin och DPP-4-hämmare i monoterapi, en SÖ där fyra studier jämför effekten av SU och DPP-4-hämmare i monoterapi [9], samt en SÖ som utvärderar kardiovaskulär effekt av behandling med DPP-4-hämmare [10].

Saknas någon information i studierna?

Den aktuella sammanställningen år 2017 har försökt exkludera studier med ytterligare basbehandling än livsstilsintervention. Även om det totala antalet inkluderade studier och patienter är lägre än vad avser alla studier med DPP-4-hämmare går resultatet av den aktuella sammanställningen i linje med dessa. Avseende kardiovaskulära effektmått inkluderar denna analys även patienter med annan glukossänkande basterapi än livsstilsintervention.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Aroda, VR, Henry, RR, Han, J, Huang, W, DeYoung, MB, Darsow, T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. Clin Ther. 2012; 34(6):1247-58 e22.
2. Park, H, Park, C, Kim, Y, Rascati, KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. Ann Pharmacother. 2012; 46(11):1453-69.
3. Goossen, K, Graber, S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012.

4. Meneghini, LF, Orozco-Beltran, D, Khunti, K, Caputo, S, Damci, T, Liebl, A, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(11):3337-53.
5. Monami, M, Ahren, B, Dicembrini, I, Mannucci, E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(2):112-20.
6. Patil, HR, Al Badarin, FJ, Al Shami, HA, Bhatti, SK, Lavie, CJ, Bell, DS, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2012; 110(6):826-33.
7. Engel, SS, Golm, GT, Shapiro, D, Davies, MJ, Kaufman, KD, Goldstein, BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. Cardiovasc Diabetol. 2013; 12:3.
8. Wu, D, Li, L, Liu, C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2014; 16(1):30-7.
9. Zhang, Y, Hong, J, Chi, J, Gu, W, Ning, G, Wang, W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30(3):241-56.
10. Elgendy, IY, Mahmoud, AN, Barakat, AF, Elgendy, AY, Saad, M, Abuzaid, A, et al. Cardiovascular Safety of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2017; 17(2):143-55.
11. Kim, YG, Hahn, S, Oh, TJ, Kwak, SH, Park, KS, Cho, YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2013.
12. Bennett, WL, Maruther, NM, Singh, S, Segal, JB, Wilson, LM, Chatterjee, R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). Ann Intern Med; 2011. p. 602-13.
13. Karagiannis, T, Paschos, P, Paletas, K, Matthews, DR, Tsapas, A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2012; 344:e1369.
14. Schernthaner, G, Barnett, AH, Emser, A, Patel, S, Troost, J, Woerle, HJ, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(5):470-8.
15. Singh-Franco, D, McLaughlin-Middlekauff, J, Elrod, S, Harrington, C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(8):694-708.

16. Gerrald, KR, Scoyoc, E, Wines, RC, Runge, T, Jonas, DE. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). Diabetes Obesity and Metabolism. 2012; 14(6):481-92.
17. Dejager, S, Schweizer, A, Foley, JE. Evidence to support the use of vildagliptin monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8:339-48.
18. Wang, T, Gou, Z, Wang, F, Ma, M, Zhai, SD. Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. PloS one. 2014; 9(8):e103798.

Rad: B57

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: SGLT-2-hämmare i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} och vikt. Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten av behandling av äldre med nyare preparat är begränsad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med SGLT-2-hämmare i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

- medför SGLT-2-hämmare i monoterapi en HbA_{1c}-sänkande effekt om cirka 9 mmol/mol jämfört med placebo (måttligt starkt veten- skapligt underlag).
- medför SGLT-2-hämmare i monoterapi en kliniskt relevant viktned- gång (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Det finns en något förhöjd risk för hypoglykemier jämfört med placebo och dessutom så ökar urinvägsinfektionerna och genitala infektioner (vaginoser) något vid behandling. Risken för hypoglykemier tycks vara i nivå med andra orala antidiabetesläkemedel. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA

informerar om en möjlig ökad risk för tåamputation vid användning av SGLT2 hämmarna canagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 hade inga nya systematiska översikter tillkommit, dock indirekta meta-analyser, en metod som har sina begränsningar [2, 3]. I en HTA (NICE) rapport från 2017 utvärderas monoterapi för SGLT-2-hämmarna canagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin [4]. Resultaten i form av HbA_{1c}-sänkande effekt och viktnedgång överensstämmer väl med resultaten i den systematiska översikt med metaanalys som publicerades 2013 som ingår i underlaget [5] och som redovisar sammanvägda resul- tat för SGLT-2-hämmare i monoterapi jämfört med såväl placebo som aktiv kontroll.

Saknas någon information i studierna?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 konstaterades att en systematisk översikt av SGLT-2-hämmare i monoterapi med avseende på effekt på kardiovaskulär sjukdom och död saknas. I en systematisk översikt från 2016 studerades SGLT-2-hämmares effekt på kardiovaskulär sjukdom och död [6]. Studien inkluderade behandling med canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin och ipragliflozin och patienter med typ 2 diabetes med eller utan övrig farmakologisk diabetesbehandling. Resultaten används därför inte för att dra slutsatser om monoterapibehandling. Författarna fann att SGLT-2-hämmare minskade risken för, kardiovaskulär död, hjärtsvikt och total dödlighet. Vidare noterades att det mesta av resultaten drevs av behandling med empagliflozin och att resultaten främst baseras på EMPA-REG OUTCOME-studien [7] från 2015. Denna studie nämns i HTA rapport från 2017 [4]. Patienterna i EMPA- REG OUTCOME-studien har typ 2 diabetes och i flera fall kombinerade farmakologiska behandlingsregimer och resultaten kan därför inte appliceras på monoterapi med empagliflozin.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. PRAC. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. [Press releases] 2017 [cited; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/ news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Sutton, A, Ades, AE, Cooper, N, Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008; 26(9):753-67.
3. Ioannidis, JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. Lancet. 2006; 368(9546):1470-2.

4. Johnston, R, Uthman, O, Cummins, E, Clar, C, Royle, P, Colquitt, J, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2017; 21(2):1-218.
5. Vasilakou, D, Karagiannis, T, Athanasiadou, E, Mainou, M, Liakos, A, Bekiari, E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2013; 159(4):262-74.
6. Wu, JH, Foote, C, Blomster, J, Toyama, T, Perkovic, V, Sundstrom, J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. The lancet Diabetes & endocrinology. 2016; 4(5):411-9.
7. Zinman, B, Wanner, C, Lachin, JM, Fitchett, D, Bluhmki, E, Hantel, S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22):2117-28.

Rad: B22

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: Sulfonureider (SU) som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} i kombination med den långa erfarenheten av behandlingen. Tillägg av SU till metformin ger en lägre kostnad och mindre patientnytta jämfört med tillägg av dapagliflozin, DPP-4-hämmare eller GLP-1-analog till metformin eller annan peroral terapi.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och annan läkemedelsbehandling är indicerad. Behandling med sulfonureider som tillägg till metformin vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi ger sulfonureider som tillägg till metformin

- en tilläggseffekt på cirka 11 mmol/mol sänkning av HbA_{1c} jämfört med metformin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för viktuppgång jämfört med metformin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- en ökad risk för milda eller måttliga hypoglykemier jämfört med metformin i monoterapi (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risk för viktökning och en ökad risk för milda eller måttliga hypoglykemier jämfört med metformin i monoterapi.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade en ny systematisk översikt [1] som jämför effekt och säkerhet för orala läkemedel vid typ 2-diabetes. Denna översikt är en uppföljning till en tidigare systematisk översikt av samma forskargrupp[2] (även denna översikt har därför medtagits i granskningen). I översikten från 2007 [2] visar data från 11 RCT-studier med 2 139 patienter att sul- fonureider i tillägg till metformin sänker HbA_{1c} med en procentenhet. Kom- binationsbehandling med sulfonureider och metformin medför däremot att patienterna går upp i vikt (2,4 kg i snitt). Vidare visas en klart lägre före- komst av hypoglykemier i gruppen som bara behandlas med metformin (OR 0,14 [0,07 till 0,21, 95 procent KI]).

I översikten från 2011 [1] visar 14 RCT-studier med 3 619 patienter att sulfonureider som tillägg till metformin sänker HbA_{1c} med ungefär en procentenhet. Kombinationsbehandling med sulfonureider och metformin medför däremot att patienterna går upp i vikt (2,3 kg i snitt). Översikten redovisar en fyrdubbling av antalet hypoglykemier i gruppen med kombinationsbehandling (sulfonurider + metformin) jämfört med bara metformin. Efter litteratursökningen gjordes, identifierades två metaanalyser som inte bedömts förändra slutsatserna [3, 4]

Slutsatserna bedöms överensstämma med rapport: No 9–2014 från Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) [5].

Saknas någon information i studierna?

De systematiska översikterna är publicerade som tidskriftsartiklar och en översikt av alla inkluderade artiklar saknas. Eftersom översikterna är gediget utförda och samstämmiga bedöms dock detta sakna betydelse vid den totala bedömningen.

Hälsoekonomisk bedömning

Fem studier identifierades som beräknar att behandling med SU jämfört med repaglinid, akarbos, GLP-1-analoger och DPP-4-hämmare har en lägre kostnad och mindre patientnytta mätt med QALY:s [6-10] (viss evidens). Resultaten från granskningen av studierna och sammanställningen av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (Repaglinid dnr 75/2006; DPP-4-hämmare: sitagliptin dnr 424/2007, vildagliptin dnr 606/2008, saxagliptin dnr 1484/2009; GLP-1- analoger: exenatid (Byetta) dnr 102/2007, liraglutid dnr 1794/2009, exenatid (Bydureon) dnr 2913/2011), samt SGLT-2-hämmaren dapagliflozin dnr 4080/2012) visar att

sulfonureider (SU) som tillägg till metformin utgör en central referenspunkt för bedömning av nyare läkemedels kostnadseffektivitet.

Sammantaget medför tilläggsbehandling med SU lägre kostnader för den förebyggande behandlingen medan bättre biverkningsprofil för nyare läkemedel som repaglinid, DPP-4-hämmare, GLP-1-analoger och SLGT-2- hämmaren dapagliflozin ökar patientnytta på kort och/eller lång sikt och kan minska kostnader för diabeteskomplikationer. Hälsoekonomiska modellanalyser pekar på en måttlig kostnad per vunnen QALY för DPP-4-hämmare och GLP-1-analoger i tillägg till metformin eller annan peroral terapi jämfört med SU som tillägg till metformin eller annan peroral terapi.

SLGT-2-hämmaren dapagliflozin har en låg kostnad per QALY jämfört med SU och en måttlig kostnad per QALY jämfört med DPP-4-hämmare.

Referenser

1. Bennett, WL, Maruther, NM, Singh, S, Segal, JB, Wilson, LM, Chatterjee, R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). Ann Intern Med; 2011. p. 602-13.
2. Bolen, S, Feldman, L, Vassy, J, Wilson, L, Yeh, HC, Marinopoulos, S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):386-99.
3. Phung, OJ, Schwartzman, E, Allen, RW, Engel, SS, Rajpathak, SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2013; 30(10):1160-71.
4. Zhang, F, Xiang, H, Fan, Y, Ganchuluun, TA, Kong, W, Ouyang, Q, et al. The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine. 2013; 44(3):648-58.
5. Desser, AR, T. Klemp, M. Effect of new anti-diabetic medications in combination with metformin compared to sulfonylurea in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. 2014; No. 9 – 2014.
6. Klarenbach, S, Cameron, C, Singh, S, Ur, E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2011; 183(16):E1213-20.
7. Davies, MJ, Chubb, BD, Smith, IC, Valentine, WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2012; 29(3):313-20.
8. Granstrom, O, Bergenheim, K, McEwan, P, Sennfalt, K, Henriksson, M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza(R)) in type 2 diabetes in Sweden. Primary care diabetes. 2012; 6(2):127-36.
9. McIntosh, B, Cameron, C, Singh, SR, Yu, C, Ahuja, T, Welton, NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and

mixed-treatment comparison meta-analysis. Open medicine : a peer- reviewed, independent, open-access journal. 2011; 5(1):e35-48.
10. Schwarz, B, Gouveia, M, Chen, J, Nocea, G, Jameson, K, Cook, J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. Diabetes, obesity & metabolism. 2008; 10 Suppl 1:43-55.

Rad: B23

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: Repaglinid som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på HbA_{1c} i kombination med den långa erfarenheten av behandlingen.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemi-symtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och annan läkemedelsbehandling är indicerad. Behandling med repaglinid som tillägg till metformin vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin i monoterapi

- ger repaglinid som tillägg till metformin en ytterligare sänkning av HbA_{1c} med cirka cirka 11 mmol/mol (underlag)
- ger repaglinid som tillägg till metformin en viktuppgång med cirka 3 kg (begränsat vetenskapligt underlag)
- är begränsat vetenskapligt
- det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma om repaglinid som tillägg till metformin medför ökad risk för hypoglykemier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Repaglinid som tillägg till metformin medför risk för viktökning,

Vilka studier ingår i granskningen?

En randomiserad kontrollerad studie med sammanlagt 54 personer i de relevanta jämförelsegrupperna hittades [1]. Efter 4–5 månaders behandling (4–8 veckor dostitrering följt av 3 månaders underhållsbehandling) hade gruppen som fått repaglinid som tillägg till metformin nått en HbA_{1c}-nivå cirka en procentenhet lägre än metformin-gruppen. Gruppen med tillägg av repaglinid ökade mer i vikt. Evidensstyrkan dras ned av att underlaget utgörs av endast en liten studie.

Vid uppdaterad litteratursökning har en översikt tillkommit [2]. Översikten och meta-analysen omfattar 22 studier, senast uppdaterad i november 2013. Den poolade medeldifferensen för HbA_{1c} mot metformin var 1,2 procent (95 procent konfidensintervall, KI, 0,8–1,2) eller 13 mmol/mol. Den relativa risken för hypoglykemi för repaglinid + metformin mot metformin i monoterapi var 1,21 (95 procent KI 0,72–2,04). Författarna påpekar dock att de flesta studierna hade en låg metodologisk kvalitet och att studiedurationen var kort.

Sammanfattningsvis ligger sänkningen av HbA_{1c} på likvärdig nivå som i tidigare studier, vilket bekräftar slutsatsen. För hypoglykemiförekomsten bedöms data i denna översikt som mer osäkra, och även här kvarstår slutsatsen i det tidigare dokumentet.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas översiktsartiklar för aktuell frågeställning. De översiktsartiklar som identifierades gällde antingen repaglinid i monoterapi [3-5], eller glinider som grupp i tillägg till metformin [6, 7].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar eftersom underlaget från TLV saknar beräkning av kostnadseffektivitet för repaglinid som tillägg till metformin jämfört med andra relevanta kombinationsbehandlingar.

Referenser

1. Moses, R, Slobodniuk, R, Boyages, S, Colagiuri, S, Kidson, W, Carter, J, et al. Effect of Repaglinide addition to Metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 1999; 22:119-24.
2. Yin, J, Deng, H, Qin, S, Tang, W, Zeng, L, Zhou, B. Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 105(3):e10-5.
3. Bennett, WL, Maruther, NM, Singh, S, Segal, JB, Wilson, LM, Chatterjee, R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). Ann Intern Med; 2011. p. 602-13.
4. Bolen, S, Feldman, L, Vassy, J, Wilson, L, Yeh, HC, Marinopoulos, S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2007; 147(6):386-99.

5. Srinivasan, B, Taub, N, Khunti, K, Davies, M. Diabetes: glycaemic control in type 2. Clin Evid (Online). 2008; 03:609.
6. Liu, SC, Tu, YK, Chien, MN, Chien, KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(9):810-20.
7. Phung, OJ, Scholle, JM, Talwar, M, Coleman, CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. Jama. 2010; 303(14):1410-8.

Rad: B24

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: Akarbos som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har sämre effekt på HbA_{1c} än alternativa behandlingar samt hög risk för mag-tarmbiverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel, i första hand metformin. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad. Insulin eller sulfonureider har varit det som under många år rekommenderats. De senaste åren har flera alternativ till insulin introducerats som nästa behandlingssteg när behandling med kost, motion och metformin är otillräcklig.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

- tycks tillägg av akarbos till behandling med metformin och/eller sulfonylureider sänka HbA_{1c} med cirka 6,6–15,3 mmol/mol (något sämre än sulfonylurea-preparat), (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks tillägg av akarbos till behandling med metformin ge ökad risk för behandlingsavbrott på grund av gastrointestinala biverkningar (begränsat vetenskapligt underlag)
- är underlaget otillräckligt för att bedöma om tillägg av akarbos till behandling med metformin och/eller sulfonylureider minskar vikten

- är underlaget otillräckligt för att bedöma om tillägg av akarbos till behandling med metformin inte medför en ökad risk för hypoglykemier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I det tidigare underlaget konstaterades att gastrointestinala biverkningar var vanligare bland patienter som behandlas med akarbos och att bortfallet ofta tillskrevs dessa biverkningar. I de nytillkomna studierna förekom vissa sådana biverkningar, men i begränsad omfattning (möjligen beroende på långsammare upptitrering) framför allt. i den taiwanesiska studien [1]. Fem personer i den italienska studien avbröt behandlingen på grund av mag- tarmbesvär; tre under den primära behandlingsperioden och två efter cross- over [2]. I en systematisk översikt anges att akarbos som tillägg till metfor- min eller sulfonurea ökar risken för gastrointestinala biverkningar med ett måttligt starkt vetenskapligt underlag [3]. De gastrointestinala biverkningar- na är det som begränsat användningen av akarbos och andra α-glukosidas- hämmare, med en ökad risk för bristande följsamhet [4]. Däremot tycks akarbos inte medföra ökad risk för hypoglykemi, även om det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Vilka studier ingår i granskningen?

Tre studier från tidigare vetenskapligt underlag bedömdes relevanta och har bibehållits [5-7]. I den uppdaterade sökningen 2013 identifierades tre nya studier som bedömdes relevanta: en italiensk studie med akarbos (eller repaglinid) som tillägg till metformin och sulfonurea [2], en RCT med *cross-over design*, samt två artiklar från Taiwan som återgav samma studie med randomiserad, open-label respektive parallellgruppsdesign [1, 8], med akarbos (eller glibenklamid) som tillägg till metformin. Sammanfattningsvis finns ett begränsat antal studier, med relativt litet antal personer och av varierande kvalitet, som dock visar likartade resultat med avseende på sänkning av HbA_{1c}. Resultaten är också samstämmiga med resultat från en systematisk översikt gällande α-glukosidashämmare som tillägg till metformin med sänkning av HbA_{1c} med 0,66 procentenheter [9], och även för α-glukosidas- hämmare som monoterapi till geriatriska patienter, med en sänkning av HbA_{1c} med 0,6 till 1,3 procentenheter [4]. I en annan översikt summeras att akarbos kan förväntas reducera HbA_{1c} med 0,5 till 0,8 procentenheter, och att det är viktneutralt [10].

Saknas någon information i studierna?

Hypoglykemirisk är inte bedömd i den italienska studien [2], men en patient i repaglinidgruppen avbröt studien på grund av hypoglykemi efter cross-over-perioden. Frekevensen av gastrointestinala biverkningar var låg i den taiwanesiska studien [1].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Lin, SD, Wang, JS, Hsu, SR, Sheu, WH, Tu, ST, Lee, IT, et al. The beneficial effect of alpha-glucosidase inhibitor on glucose variability

compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. Journal of diabetes and its complications. 2011; 25(5):332-8.
2. Derosa, G, Salvadeo, SA, D'Angelo, A, Ferrari, I, Mereu, R, Palumbo, I, et al. Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial. Curr Med Res Opin. 2009; 25(3):607-15.
3. Srinivasan, B, Taub, N, Khunti, K, Davies, M. Diabetes: glycaemic control in type 2. Clin Evid (Online). 2008; 03:609.
4. Germino, FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clin Ther. 2011; 33(12):1868-82.
5. Josse, RG. Acarbose for the treatment of type II diabetes: the results of a Canadian multi-centre trial. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28 Suppl:S167-72.
6. Rosenstock, J, Brown, A, Fischer, J, Jain, A, Littlejohn, T, Nadeau, D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 1998; 21(12):2050-5.
7. Phillips, P, Karrasch, J, Scott, R, Wilson, D, Moses, R. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. Diabetes care. 2003; 26(2):269- 73.
8. Wang, JS, Lin, SD, Lee, WJ, Su, SL, Lee, IT, Tu, ST, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther. 2011; 33(12):1932-42.
9. Liu, SC, Tu, YK, Chien, MN, Chien, KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(9):810-20.
10. Meneghini, LF, Orozco-Beltran, D, Khunti, K, Caputo, S, Damci, T, Liebl, A, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(11):3337-53.

Rad: B25

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterap

Åtgärd: Pioglitazon som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är risken för biverkningar (till exempel frakturer och ödem).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel, i första hand metformin. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läke- medelsbehandling är indicerad. Insulin eller sulfonureider har varit det som under många år rekommenderats. De senaste åren har flera alternativ till in- sulin introducerats som nästa behandlingssteg när behandling med kost, motion och metformin är otillräcklig.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

- medför tilläggsbehandling med pioglitazon en HbA_{1c}-sänkande effekt på cirka 9,8 mmol/mol (i förändring från baslinjeundersökningen) (starkt vetenskapligt underlag)
- är tilläggseffekten av pioglitazon likvärdig med den tilläggseffekt DPP-4-hämmare har på patienter som står på metformin (starkt vetenskapligt underlag)
- ger tilläggsbehandling med pioglitazon viktuppgång (starkt vetenskapligt underlag)
- medför behandling med pioglitazon en viss ökning av risken för cancer i urinblåsan (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma om tilläggsbehandling med pioglitazon medför ökad risk för hypoglykemier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Tilläggsbehandling med pioglitazon medför en risk för viktökning, och kan även ge en ökad risk för milda eller måttliga hypoglykemier.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade ingen systematisk översikt som fokuserade exakt på den specifika frågeställningen, men frågan gick att besvara med en

systematisk översikt som handlar om DPP-4-hämmare [1] där tre randomiserade kontrollerade studier jämför tilläggsbehandling till metforminbehandling med DPP-4-hämmare eller pioglitazon. Resultaten tyder på likvärdig tilläggseffekt till metformin gällande HbA_{1c}, men det är en tydlig viktupp- gång hos patienter som behandlas med pioglitazon.

Litteratursökningen identifierade även en stor randomiserad kontrollerad studie [2] där metforminbehandlade patienter randomiseras till tillägg av pioglitazon (388 patienter) och/eller DPP-4-hämmaren alogliptin. Resultaten av DeFronzo et al. [2] är samstämmiga med resultaten för systematiska översikten av Karagiannis et al. [1] och stärker evidensen för en tilläggseffekt på sänkning av HbA_{1c} (-0,9 procentenheter) – i nivå med DPP-4-hämmare. Likaså visas pioglitazon ge viktuppgång.

Ingen av studierna levererar övertygande dokumentation för att man ska kunna dra slutsatser kring hypoglykemi med behandling av pioglitazon i tillägg till metformin.

Saknas någon information i studierna?

Eftersom översikten inte primärt har fokus på pioglitazon så har artikelförfattarna inte fokuserat sina slutsatser på pioglitazon, men de ingående studierna är redovisade och är gediget utförda. Därför bedöms detta sakna betydelse vid den totala bedömningen.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Karagiannis, T, Paschos, P, Paletas, K, Matthews, DR, Tsapas, A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2012; 344:e1369.
2. DeFronzo, RA, Burant, CF, Fleck, P, Wilson, C, Mekki, Q, Pratley, RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(5):1615-22.

Rad: B58

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: SGLT-2-hämmare som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} och vikt. Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten av behandling av äldre med nyare preparat är begränsad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel, i första hand metformin. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läke- medelsbehandling är indicerad. Insulin eller sulfonureider har varit det som under många år rekommenderats. De senaste åren har flera alternativ till in- sulin introducerats som nästa behandlingssteg när behandling med kost, motion och metformin är otillräcklig.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

- medför tilläggsbehandling med SGLT-2-hämmare en HbA_{1c}- sänkande effekt om cirka 5 till 9 mmol/mol som kvarstår under upp till 2 år (starkt vetenskapligt underlag).
- medför tilläggsbehandling med SGLT-2-hämmare en viktnedgång som är kliniskt relevant (starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om tilläggsbehandling med SGLT-2-hämmare som grupp betraktat innebär reducerad risk för kardiovaskulär sjukdom och död för patienter med typ 2 diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Urinvägsinfektioner och genitala infektioner (vaginoser) som sällan ledde till att patienterna slutade med behandlingen. Risken för hypoglykemier tycks vara i nivå med andra orala antidiabetesläkemedel. I en systematisk översikt och metaanalys [1] sågs en ökad risk för icke dödlig stroke (relativ risk 1,30 (1,00 till 1,68)). Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA informerar om en möjlig ökad risk för tåamputation vid användning av SGLT2 hämmarna canagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin [2].

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 identifierades en systematisk översyn och metaanalys från 2016 där SGLT-2-hämmares effekt på kardiovaskulär sjukdom och död studerades [1]. Utöver denna identifierades indirekta meta- analyser [3-5] en metod som har sina begränsningar [6, 7]. Dessa studier bedöms inte förändra slutsaterna och har därför inte inkluderats i underlaget.

I litteratursökningen från 2014 identifierade en 102 veckor lång RCT som har studerat olika doser av dapagliflozin i tillägg till 1 500 mg metformin [8] på patienter som har otillräcklig metabol kontroll med sin metforminbehandling. Studien inkluderade 546 patienter som fick antingen placebo eller dapagliflozin i tillägg till sin metforminbehandling. Till skillnad från placebo som inte förändrade HbA_{1c} så sänkte de olika doserna HbA_{1c} med mellan 0,48 och 0,78 procentenheter - en tydlig dos-respons. Vikten minskade i behandlingsgrupperna med mellan 1,1 och 1,7kg. Antalet hypoglykemier skilde sig inte. Författarnas slutsats var att dapagliflozinbehandling i tillägg till metformin ger en långsiktig bibehållen minskning i HbA_{1c} utan att öka risken för hypoglykemi.

Dessutom identifierades en studie [9] som innehåller två RCT-studier som testar både 5 mg och 10 mg dapagliflozin + placebo mot kombinationen med metformin + respektive dos dapagliflozin eller metformin med placebo. Båda doserna av dapagliflozin i kombination med placebo sänker HbA_{1c} jämfört med metformin + placebo. Fokus i utvärderingen har varit på 10 mg dapagliflozin i utvärderingen då det är den subventionerade dosen i Sverige. Dessutom inkluderades en två år lång studie där dapagliflozin jämförs med glipizid [10]. Studien inkluderade patienter som fått minst 1 500 mg metformin i dygnsdos i minst åtta veckor. Patienterna titreras till max 10 mg dapagliflozin eller 20 mg glipizid. Studiens resultat gällande HbA_{1c} färgas av en högre grad av avhopp i glipizidarmen, vilket resulterar i en genomsnittligt större sänkning i HbA_{1c} med dapagliflozin jämfört med glipizid. Dapagliflozingruppen minskar signifikant i vikt från baseline och skillnaden mot glipizid efter två år är fem kg. Det är tio gånger fler patienter som drabbas av hypoglykemier med glipizid än med dapagliflozin, där drygt fyra procent drabbas under studietiden. Dapagliflozin sänker varaktigt det systoliska blodtrycket med 3,9 mm Hg i genomsnitt.

Sökningen identifierade också en SÖ om canagliflozin [11] som kompletterar studierna om dapagliflozin och visar på en likartad verknings och biverkningsprofil.

Saknas någon information i studierna?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 konstaterades att resultatet gällande SGLT-2-hämmares effekt på kardiovaskulär sjukdom och död i den systematiska översynen från 2016 [1] till stor del drivs av data från en enskild studie [12] på en selekterad grupp patienter med förhöjd kardiovaskulär risk behandlade med empagliflozin.

Tidigare sökningar identifierade flera relevanta RCT-studier, men ingen meta-analys eller systematisk översikt som visade de ingående studierna och hade fokuserat på tilläggsbehandling till metformin.

Hälsoekonomisk bedömning

Den hälsoekonomiska bedömningen för detta tillstånds- och åtgärdspar uppdaterades ej vid översynen av riktlinjerna 2017.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets beslutsunderlag för SGLT-2-hämmaren dapagliflozin (dnr 4080/2012) pekar på att dapagliflozin som tillägg till metformin har en låg kostnad per QALY jämfört med SU (kalkylerad) och en måttlig kostnad per QALY jämfört med DPP-4-hämmare (kalkylerad). Den nyare SLGT-2-hämmaren canagliflozin bedöms av TLV sammantaget ha samma kostnadseffektivitet som dapagliflozin (dnr 4655/2013). TLV:s beslutsunderlag bygger på material som tillverkaren in- kommit med och jämförelser med andra tilläggsbehandlingar saknas.

Referenser

1. Wu, JH, Foote, C, Blomster, J, Toyama, T, Perkovic, V, Sundstrom, J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. The lancet Diabetes & endocrinology. 2016; 4(5):411-9.
2. PRAC. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. [Press releases] 2017 [cited; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/ news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. Shyangdan, DS, Uthman, OA, Waugh, N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. BMJ open. 2016; 6(2):e009417.
4. Storgaard, H, Gluud, LL, Bennett, C, Grondahl, MF, Christensen, MB, Knop, FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11(11):e0166125.
5. Palmer, SC, Mavridis, D, Nicolucci, A, Johnson, DW, Tonelli, M, Craig, JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016; 316(3):313-24.
6. Sutton, A, Ades, AE, Cooper, N, Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008; 26(9):753-67.
7. Ioannidis, JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. Lancet. 2006; 368(9546):1470-2.
8. Bailey, CJ, Gross, JL, Hennicken, D, Iqbal, N, Mansfield, TA, List, JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo- controlled 102-week trial. BMC medicine. 2013; 11:43.
9. Henry, RR, Murray, AV, Marmolejo, MH, Hennicken, D, Ptaszynska, A, List, JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. International journal of clinical practice. 2012; 66(5):446-56.

10. Nauck, MA, Del Prato, S, Duran-Garcia, S, Rohwedder, K, Langkilde, AM, Sugg, J, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. Diabetes, obesity & metabolism. 2014.
11. Plosker, GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2014; 74(7):807-24.
12. Zinman, B, Wanner, C, Lachin, JM, Fitchett, D, Bluhmki, E, Hantel, S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22):2117-28.

Rad: B58b

Typ 2-diabetes med manifest kardiovaskulär sjukdom

Åtgärd: SGLT-2-hämmaren Empagliflozin som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad samt att åtgärden har effekt på avgörande och viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Många personer med diabetes har även hjärt- kärlkomplikationer. Behandling med SGLT-2-hämmaren Empagliflozin som tillägg till metfor- min vid typ 2-diabetes med manifest kardiovaskulär sjukdom har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes och manifest kardiovaskulär sjukdom medför tilläggsbehandling med SGLT-2-hämmaren empagliflozin

- minskad risk för kardiovaskulär död (risk ratio 0,62) som bedöms vara kliniskt relevant (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för total dödlighet (risk ratio 0,68) som bedöms vara kliniskt relevant (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- minskad risk för risk för sjukhusvård pga hjärtsvikt (risk ratio 0,65) som bedöms vara kliniskt relevant (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en HbA_{1c} sänkande effekt om cirka 4 mmol/mol som bedöms vara kliniskt relevant (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Fler fall av genitala infektioner rapporterades i den poolade empagliflozin gruppen jämfört med placebo [1]. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA informerar om en möjlig ökad risk för tåamputation vid användning av SGLT2 hämmarna canagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin [2].

Vilka studier ingår i granskningen?
I granskningen ingår en dubbel-blindad randomiserad placebokontrollerad studie som inkluderade patienter med typ 2 diabetes som hade förhöjd kardiovaskulär risk [1]. Syftet var att studera effekten av empagliflozin avseende kardiovaskulära händelser. Studiedeltagarna (n=7020) randomiserades till antingen behandling med empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25mg eller placebo och mediantiden för observation var 3,1 år. Deltagarna var i medeltal 63 år, majoriteten (~70%) var män, de flesta hade bekräftad kranskärlssjukdom (~75%) och deras BMI var i medeltal 30. Majoriteten (~57%) hade haft diabetes mer än 10 år och deras HbA_{1c} var i medeltal 8 % (64 mmol/mol).

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Zinman, B, Wanner, C, Lachin, JM, Fitchett, D, Bluhmki, E, Hantel, S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22):2117-28.
2. PRAC. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. [Press releases] 2017 [cited; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/ news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Rad: B32

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: GLP-1-analog i monoterapi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA1c och vikt samt låg risk för hypoglykemier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med GLP-1-analog i monoterapi vid typ 2-diabetes med livsstils- behandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll medför GLP-1-analog i monoterapi

- HbA_{1c} sänkning om cirka 6 till 17 mmol/mol, likvärdig den som ses vid metforminbehandling i monoterapi (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- viktreduktion likvärdig den som ses vid metforminbehandling i monoterapi (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- låg förekomst av hypoglykemi, på nivå likvärdig med metformin i monoterapi (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
De vanligaste biverkningarna vid behandling med GLP-1-analog är gastrointestinala, framför allt illamående. Förekomsten i de aktuella studierna varierar mellan 12 och 33 %. Endast en mindre andel patienter avslutade läkemedelsbehandling pga dessa biverkningar. Det är ännu inte helt klarlagt huruvida behandling med GLP-1-analog kan vara associerad med pankreassjukdom.

Vilka studier ingår i granskningen?
I granskningen ingår 4 RCT studier [1-4]. Slutsatserna baseras på 2744 personer för samtliga effektmått. Identifierade studier som enbart har inkluderat japansk population har inte inkluderats i denna sammanställning.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Garber, A, Henry, R, Ratner, R, Garcia-Hernandez, PA, Rodriguez-Pattzi, H, Olvera-Alvarez, I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet (London, England). 2009; 373(9662):473-81.
2. Russell-Jones, D, Cuddihy, RM, Hanefeld, M, Kumar, A, Gonzalez, JG, Chan, M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. Diabetes care. 2012; 35(2):252-8.
3. Fonseca, VA, Alvarado-Ruiz, R, Raccah, D, Boka, G, Miossec, P, Gerich, JE, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal- Mono). Diabetes care. 2012; 35(6):1225-31.
4. Umpierrez, G, Tofe Povedano, S, Perez Manghi, F, Shurzinske, L, Pechtner, V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD- 3). Diabetes care. 2014; 37(8):2168-76.

Rad: B33

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: GLP-1-analog som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA1c och vikt samt låg risk för hypoglykemier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel, i första hand metformin. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läke- medelsbehandling är indicerad. Insulin eller sulfonureider har varit det som under många år rekommenderats. De senaste åren har flera alternativ till in- sulin introducerats som nästa behandlingssteg när behandling med kost, motion och metformin är otillräcklig.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi medför GLP-1 analog som tillägg som grupp betraktat

- en HbA_{1c}-sänkande effekt om cirka 10-15 mmol/mol jämfört med
- monoterapi med metformin (starkt vetenskapligt underlag)
- viktnedgång om ca 2 kg jämfört med monoterapi med metformin (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen ökad risk för hypoglykemier jämfört med monoterapi med met- formin (starkt vetenskapligt underlag)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
De vanligaste biverkningarna av GLP-1 analog är gastrointestinala. Det är fortsatt inte helt klarlagt huruvida behandling med GLP-1 analog kan vara associerad med ökad risk för pankreassjukdom.

Vilka studier ingår i granskningen?
Vid översynen av riktlinjerna 2017 inkluderades ytterligare två RCT [6, 7]. Resultaten av GLP-1 analogstudier är som grupp betraktat väsentligen likartade.

GLP-1-analoger vid typ 2¬ diabetes har bedömts i ett flertal SÖ [1, 2, 8-12].

Saknas någon information i studierna?
I de inkluderade SÖ ingår till viss del även studier med annan bakgrundsbehandling än metformin.

Hälsoekonomisk bedömning
Den hälsoekonomiska bedömningen för detta tillstånds- och åtgärdspar uppdaterades ej vid översynen av riktlinjerna 2017.

Resultaten från granskning av publicerade studier [20-24] och sammanställningen av TLVs beslutsunderlag för GLP-1-analoger (exenatid [Byetta] dnr 102/2007, liraglutid dnr 1794/2009, exenatid (Bydureon) dnr 2913/2011) pekar på en måttlig kostnad per vunnen QALY för GLP-1-analoger som tillägg till metformin eller annan peroral terapi jämfört med SU, DPP-4- hämmaren sitagliptin eller insulin som tillägg till metformin eller annan pe- roral terapi (viss evidens).

Sammantaget medför tilläggsbehandling med GLP-1-analoger högre kostnader för den förebyggande behandlingen än SU medan en bättre biverkningsprofil ökar patientnyttan på kort och/eller lång sikt och kan minska kostnader för diabeteskomplikationer.

Referenser

1. Aroda, VR, Henry, RR, Han, J, Huang, W, DeYoung, MB, Darsow, T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. Clin Ther. 2012; 34(6):1247-58 e22.

2. Shyangdan, DS, Royle, PL, Clar, C, Sharma, P, Waugh, NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2010; 10:20.
3. Singh, S, Chang, HY, Richards, TM, Weiner, JP, Clark, JM, Segal, JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA internal medicine. 2013; 173(7):534- 9.
4. Vangoitsenhoven, R, Mathieu, C, Van der Schueren, B. GLP1 and cancer: friend or foe? Endocrine-related cancer. 2012; 19(5):F77-88.
5. Egan, AG, Blind, E, Dunder, K, de Graeff, PA, Hummer, BT, Bourcier, T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. The New England journal of medicine. 2014; 370(9):794-7.
6. Nauck, M, Frid, A, Hermansen, K, Thomsen, AB, During, M, Shah, N, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(3):204-12.
7. Gadde, KM, Vetter, ML, Iqbal, N, Hardy, E, Ohman, P, investigators, D-N-s. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical study. Diabetes, obesity & metabolism. 2017.
8. Phung, OJ, Scholle, JM, Talwar, M, Coleman, CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. Jama. 2010; 303(14):1410-8.
9. Shyangdan, DS, Royle, P, Clar, C, Sharma, P, Waugh, N, Snaith, A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (10):CD006423.
10. McIntosh, B, Cameron, C, Singh, SR, Yu, C, Ahuja, T, Welton, NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open medicine : a peer- reviewed, independent, open-access journal. 2011; 5(1):e35-48.
11. Gross, JL, Kramer, CK, Leitao, CB, Hawkins, N, Viana, LV, Schaan, BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Annals of internal medicine. 2011; 154(10):672- 9.
12. Esposito, K, Mosca, C, Brancario, C, Chiodini, P, Ceriello, A, Giugliano, D. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2011; 27(8):1519-28.
13. Deacon, CF, Mannucci, E, Ahren, B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(8):762-7.

14. Desser, AR, T. Klemp, M. Effect of new anti-diabetic medications in combination with metformin compared to sulfonylurea in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. 2014; No. 9 – 2014.
15. Wang, T, Gou, Z, Wang, F, Ma, M, Zhai, SD. Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes:
16. systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. PloS one. 2014; 9(8):e103798.
17. Sun, F, Wu, S, Guo, S, Yu, K, Yang, Z, Li, L, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. Endocrine. 2014.
18. Katout, M, Zhu, H, Rutsky, J, Shah, P, Brook, RD, Zhong, J, et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. Am J Hypertens. 2014; 27(1):130-9.
19. Robinson, LE, Holt, TA, Rees, K, Randeva, HS, O'Hare, JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2013; 3(1).
20. Vilsboll, T, Christensen, M, Junker, AE, Knop, FK, Gluud, LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. Bmj. 2012; 344:d7771.
21. Beaudet, A, Palmer, JL, Timlin, L, Wilson, B, Bruhn, D, Boye, KS, et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. Journal of medical economics. 2011; 14(3):357-66.
22. Davies, MJ, Chubb, BD, Smith, IC, Valentine, WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2012; 29(3):313-20.
23. Ray, JA, Boye, KS, Yurgin, N, Valentine, WJ, Roze, S, McKendrick, J, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. Curr Med Res Opin. 2007; 23(3):609-22.
24. Valentine, WJ, Palmer, AJ, Lammert, M, Langer, J, Brandle, M. Evaluating the long-term cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide BID in patients with type 2 diabetes who fail to improve with oral antidiabetic agents. Clin Ther. 2011; 33(11):1698-712.
25. Woehl, A, Evans, M, Tetlow, AP, McEwan, P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. Cardiovasc Diabetol. 2008; 7:24.

Rad: B33b

Tillstånd: Typ 2-diabetes och manifest kardiovaskulär sjukdom

Åtgärd: GLP-1-analogen Liraglutid som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad samt att åtgärden har effekt på avgörande och viktiga effektmått.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel vid otillräcklig glukoskontroll.

Behandling med GLP-1-analogen Liraglutid som tillägg till metformin vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll har bedömts hos individer med etablerad kardiovaskulär sjukdom avseende ef- fekt på kardiovaskulär mortalitet, insjuknande i hjärtinfarkt eller stroke.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll medför GLP-1-analogen Liraglutid i monoterapi en 2,7 % absolut riskreduktion (HR 0,83 (0,74-0,93)) avseende MACE (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) jämfört med placebo under 3,5 års behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Den vanligaste biverkningen vid behandling med liraglutid är gastrointes- tinala besvär. 9,5 % av individerna i interventionsgruppen jämfört med 7,3 % av individerna i kontrollgruppen avslutade behandling med studieläkemedel pga oönskade effekter. Förekomsten av akut gallstenssjukdom var högre i interventionsgruppen (3,1 % jämfört 1,9 %). Det förelåg ingen skillnad i insjukande i akut pankreatit mellan grupperna. Förekomsten av histologiskt verifierad pankreas cancer var 13 fall (0,3 %) i interventionsgruppen och 5 fall (0,1 %) i kontrollgruppen (p=0,06).

Vilka studier ingår i granskningen?
I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie[1]. Slutsatserna baseras på personer för effektmåttet MACE (kardiovaskilär död, hjärtinfarkt eller stroke). Konklusionen baseras på den subgrupp av totala studiepopulationen (n=9340) som inkluderades med manifest kardiovaskulär sjukdom.

Interventionsgruppen behandlades med liraglutid 1,8 mg under 3,5 år, kontrollgruppen med placebo.

Saknas någon information i studierna?

Endast utfall avseende MACE har rapporterats för olika subgrupper, inte utfall avseende de enskilda komponenterna kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Effektmått är inte särredovisade för den metforminbehandlade studiepopulationen.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Marso, SP, Daniels, GH, Brown-Frandsen, K, Kristensen, P, Mann, JF, Nauck, MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2016; 375(4):311-22.

Rad: B67

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: DPP-4-hämmare som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} samt låg risk för hypoglykemier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel, i första hand metformin. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läke- medelsbehandling är indicerad. Insulin eller sulfonureider har varit det som under många år rekommenderats. De senaste åren har flera alternativ till in- sulin introducerats som nästa behandlingssteg när behandling med kost, motion och metformin är otillräcklig.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

- medför DPP-4-hämmare som grupp betraktat ingen ökad risk för hjärtkärlhändelser på kort sikt (starkt vetenskapligt underlag).

- medför DPP-4-hämmare som grupp betraktat en HbA_{1c}-sänkande ef- fekt om cirka 5 mmol/mol jämfört med metformin i monoterapi (starkt vetenskapligt underlag)
- medför DPP-4-hämmare som grupp betraktat en HbA_{1c}-sänkande ef- fekt likvärdig den av SU i kombination med metformin (starkt veten- skapligt underlag)
- tycks DPP-4-hämmare som grupp betraktat generellt inte medföra ökad risk för viktuppgång jämfört med metformin i monterapi (mått- ligt starkt vetenskapligt underlag)
- medför DPP-4-hämmare som grupp betraktat ingen ökad risk för hy- poglykemier jämfört med metformin i monoterapi (starkt vetenskap- ligt underlag)
- medför DPP-4-hämmare som grupp betraktat färre hypoglykemiska episoder jämfört med SU i kombinationsbehandling (starkt veten- skapligt underlag)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De vanligaste biverkningarna av DPP-4-hämmare är gastrointestinala. Förekomsten är likvärdig den som ses vid metforminbehandling. Det är fortsatt inte helt klarlagt huruvida behandling med DPP-4-hämmare kan vara associerad med ökad risk för pankreatit.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid översynen av riktlinjerna 2017 inkluderades ytterligare tre SÖ. En där effekten av metformin jämfördes med kombinationen av metformin och DPP-4-hämmare [7], en som jämför effekten av SU och DPP-4-hämmare som tillägg till metformin [8], samt 1 SÖ som utvärderar kardiovaskulär ef- fekt av behandling med DPP-4-hämmare [9].

DPP-4-hämmare vid typ 2-diabetes har bedömts i flera SÖ [1, 10-14].

Saknas någon information i studierna?

Även om det totala antalet inkluderade studier och patienter är lägre än vad avser alla studier med DPP-4-hämmare går resultatet av den aktuella sammanställningen i linje med dessa. Avseende kardiovaskulära effektmått inkluderar denna analys även patienter med annan glukossänkande basterapi än livsstilsintervention.

Hälsoekonomisk bedömning

Den hälsoekonomiska bedömningen för detta tillstånds- och åtgärdspar uppdaterades ej vid översynen av riktlinjerna 2017.

Resultat från granskning av publicerade studier [23-26] och sammanställning av TLV:s beslutsunderlag (DPP-4-hämmare: sitagliptin dnr 424/2007, vildagliptin dnr 606/2008, saxagliptin dnr 1484/2009; GLP-1 analoger: exenatid [Byetta] dnr 102/2007, liraglutid dnr 1794/2009, exenatid [Bydureon] dnr 2913/2011; samt SGLT2-hämmaren dapagliflozin dnr 4080/2012) pekar på en måttlig kostnad per vunnen QALY för DPP-4- hämmare som tillägg till metformin eller annan peroral terapi jämfört med SU eller insulin som tillägg till metformin eller annan peroral terapi (viss evidens).

Sammantaget medför tilläggsbehandling med DPP-4-hämmare högre kostnader för den förebyggande behandlingen än SU, medan en bättre biverk-

ningsprofil och ökar patientnytta på kort och/eller lång sikt och kan minska kostnader för diabeteskomplikationer.

Referenser

1. Goossen, K, Graber, S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012.
2. Monami, M, Ahren, B, Dicembrini, I, Mannucci, E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(2):112-20.
3. Scheen, A. Gliptins (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) and risk of acute pancreatitis. Expert Opin Drug Saf. 2013.
4. Arjona Ferreira, JC, Corry, D, Mogensen, CE, Sloan, L, Xu, L, Golm, GT, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. Am J Kidney Dis. 2013; 61(4):579-87.
5. Scirica, BM, Bhatt, DL, Braunwald, E, Steg, PG, Davidson, J, Hirshberg, B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The New England journal of medicine. 2013.
6. White, WB, Cannon, CP, Heller, SR, Nissen, SE, Bergenstal, RM, Bakris, GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2013.
7. Wu, D, Li, L, Liu, C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2014; 16(1):30-7.
8. Foroutan, N, Muratov, S, Levine, M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta- analysis. Clin Invest Med. 2016; 39(2):E48-62.
9. Elgendy, IY, Mahmoud, AN, Barakat, AF, Elgendy, AY, Saad, M, Abuzaid, A, et al. Cardiovascular Safety of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2017; 17(2):143-55.
10. Phung, OJ, Scholle, JM, Talwar, M, Coleman, CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. Jama. 2010; 303(14):1410-8.
11. Bennett, WL, Maruther, NM, Singh, S, Segal, JB, Wilson, LM, Chatterjee, R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). Ann Intern Med; 2011. p. 602-13.
12. Park, H, Park, C, Kim, Y, Rascati, KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. Ann Pharmacother. 2012; 46(11):1453-69.

13. Esposito, K, Chiodini, P, Bellastella, G, Maiorino, MI, Giugliano, D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(3):228-33.
14. Aroda, VR, Henry, RR, Han, J, Huang, W, DeYoung, MB, Darsow, T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. Clin Ther. 2012; 34(6):1247-58 e22.
15. Kim, YG, Hahn, S, Oh, TJ, Kwak, SH, Park, KS, Cho, YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2013.
16. Liu, SC, Tu, YK, Chien, MN, Chien, KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(9):810-20.
17. Deacon, CF, Mannucci, E, Ahren, B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2012; 14(8):762-7.
18. Scheen, AJ. Saxagliptin plus metformin combination in patients with type 2 diabetes and renal impairment. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012; 8(3):383-94.
19. Guarino, E, Nigi, L, Patti, A, Fondelli, C, Dotta, F. Combination therapy with metformin plus vildagliptin in type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13(9):1377-84.
20. Zhang, Y, Hong, J, Chi, J, Gu, W, Ning, G, Wang, W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30(3):241-56.
21. Wang, T, Gou, Z, Wang, F, Ma, M, Zhai, SD. Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. PloS one. 2014; 9(8):e103798.
22. Desser, AR, T. Klemp, M. Effect of new anti-diabetic medications in combination with metformin compared to sulfonylurea in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. 2014; No. 9 – 2014.
23. Granstrom, O, Bergenheim, K, McEwan, P, Sennfalt, K, Henriksson, M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza(R)) in type 2 diabetes in Sweden. Primary care diabetes. 2012; 6(2):127-36.
24. Klarenbach, S, Cameron, C, Singh, S, Ur, E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2011; 183(16):E1213-20.
25. McIntosh, B, Cameron, C, Singh, SR, Yu, C, Ahuja, T, Welton, NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately

controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open medicine : a peer- reviewed, independent, open-access journal. 2011; 5(1):e35-48.
26. Schwarz, B, Gouveia, M, Chen, J, Nocea, G, Jameson, K, Cook, J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. Diabetes, obesity & metabolism. 2008; 10 Suppl 1:43-55.

Glukoskontroll: insulinbehandling vid otillräcklig peroral behandling

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa olika kombinationer av läkemedel för behandling av typ 2-diabetes är att ge vården stöd för att värdera nytta, kostnader och biverkningar av olika nya, ofta mer kostsamma insulinanaloger eller perorala läkemedel. Vid typ 2-diabetes inleds behandlingen med råd kring kost och motion. När detta inte är tillräckligt tillgrips orala läkemedel som kan ordineras var för sig eller i kombination. När patienten uppvisar dålig glukoskontroll, ofta trots flera orala medel, uppstår frågeställningen om behandling med insulin kan vara aktuell.

Det finns på marknaden flera insulinpreparat med kort respektive lång verkningsprofil. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulin- analoger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verknings- tid (cirka 24 timmar).

Detta ingår i området

För tillståndet typ 2-diabetes där peroral behandling ger otillräcklig glukoskontroll tar riktlinjerna upp tillägg av långverkande insulinanaloger och NPH-insuliner.

Tillstånd och åtgärder

Rad: B36

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: Insulin som tillägg till metformin

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} i kombination med den långa erfarenheten av behandlingen. Tillägg av insulin till metformin ger en lägre kostnad men också lägre livskvalitet jämfört med tillägg av DPP-4-hämmare eller GLP-1-analog till metformin eller annan peroral terapi.

Kommentar: Avser NPH till natten, tvåfasinsulin eller bolus-basalregim

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Typ 2-diabetes behandlas efter diagnos vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel, i första hand metformin. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läke- medelsbehandling är indicerad. Insulin eller sulfonureider har varit det som under många år rekommenderats. De senaste åren har flera alternativ till in- sulin introducerats som nästa behandlingssteg när behandling med kost, motion och metformin är otillräcklig.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi har tillägg med insulin

- bättre effekt på HbA_{1c} och vikt jämfört med insulin i monoterapi (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- något bättre eller jämförbar effekt på HbA_{1c}, jämfört med akarbos, inkretinläkemedel eller pioglitazon som tillägg till metformin och SU (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är effekten på risk för hypoglykemi ökad jämfört med placebo och sannolikt ökad jämfört med andra läkemedelstillägg (akarbos, in-kretinläkemedel eller pioglitazon) som tillägg till metformin och SU (begränsat vetenskapligt underlag)

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av insulintillägg på kritiska effektmått som mikro- och makrovaskul- ära komplikationer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden medför viss risk för hypoglykemier.

Vilka studier ingår i granskningen?

Tillägg av insulinbehandling till metformin vid typ 2-diabetes och otillräcklig glukoskontroll har studerats i 40 RCT-studier (sammanställda i tre systema- tiska översikter). Totalt 7 622 personer har ingått i studierna [1-3]. De tre översikterna fokuserar på olika aspekter. Hemmingsen [1] hade som mål att värdera risken för kardiovaskulär sjukdom och död respektive död oavsett orsak samt livskvalitet vid kombinerad behandling med metformin och insulin. Det gick inte att påvisa effekter på dessa kritiska effektmått, sannolikt beroende på kort duration (mindre än 12 månader) av ingående studier.

HbA_{1c} var signifikant lägre vid kombinationsbehandling (-0,6 procentenhet- er) jämfört med när insulin gavs som monoterapi. Effekten var större i blin- dade studier (-0,87 procentenheter) och risken för bias bedömdes som stor.

Vid kombinationsbehandling uppnåddes signifikant lägre vikt jämfört med insulin i monoterapi. Risken för allvarlig hypoglykemi var liten; den studerades i elva av de tjugo studierna men förekom bara i tre av dem med signifikant ökad frekvens vid kombinationsbehandling. I en av de ingående studierna som pågick i över fyra år rapporterades hypoglykemier efter avslut men man kunde inte påvisa någon skillnad i frekvens. Gross [2] studerade tillägg av ett tredje läkemedel till patienter som behandlats med metformin och sulfonureider. I de studier som jämför insulintillägg med placebo (två studier) sågs signifikant lägre HbA_{1c} (0,7 procentenheter), men högre vikt.

Risken för hypoglykemi utvärderades inte i metaanalys på grund av brist på rapporterade data. Vikten ökade mer med insulinbehandling jämfört med GLP1RA och akarbos, men mindre jämfört med glitazonbehandling. I den tredje översikten [3] rapporteras sammanställning från åtta RCT-studier (2 782 patienter) som behandlats under 16–52 veckor med GLP1RA eller insulin som tillägg till metforminbehandling. Effekten på HbA_{1c} var något bättre med GLP1RA (0,14 procent) och skillnaden i vikt var signifikant lägre (-4,4 kg). Det var inte någon skillnad i förekomsten av allvarlig hypogly- kemi, medan risken för hypoglykemi av något slag var lägre vid GLP1RA- behandling (OR 0,45).

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Insulin som tillägg till metformin förväntas innebära lägre kostnad men också lägre livskvalitet jämfört med DPP-4-hämmare eller GLP-1-analoger enligt hälsoekonomiska modellanalyser (viss evidens). Två kanadensiska studier inkluderade jämförelser mellan tvåfasinsulin och perorala medel (DPP-4-hämmare samt glitazoner) som tillägg till metformin [4, 5].

Referenser

1. Hemmingsen, B, Christensen, LL, Wetterslev, J, Vaag, A, Gluud, C, Lund, SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. Bmj. 2012; 344:e1771.
2. Gross, JL, Kramer, CK, Leitao, CB, Hawkins, N, Viana, LV, Schaan, BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Annals of internal medicine. 2011; 154(10):672- 9.
3. Wang, Y, Li, L, Yang, M, Liu, H, Boden, G, Yang, G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2011; 13(11):972-81.
4. Ahuja, T, Bai, A, Bélanger, D, Cameron, C, McIntosh, B, Prichett-Pejic, W, et al. Optimal Therapy Report: Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. ISSN: 1921-698X. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
5. Klarenbach, S, Cameron, C, Singh, S, Ur, E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2011; 183(16):E1213-20.

Rad: B46

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier

Åtgärd: Medellångverkande NPH-insulin

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har likvärdig effekt på HbA_{1c} jämfört med alternativa insulinsorter (långverkande insulinanaloger) och att kostnaden per QALY är hög för långverkande insulinanaloger i jämförelse med NPH-insulin vid detta tillstånd.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efter diagnos behandlas typ 2-diabetes vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier

- skiljer sig inte glykemisk kontroll mätt som HbA_{1c} vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte frekvensen av allvarliga hypoglykemier vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Åtgärden har studerats i två systematiska översikter [1, 2]. Översikten av Swinnen (Cochrane) omfattar fyra RCT-studier med sammanlagt 2 250 personer med typ 2-diabetes. I studierna jämförs tillägg av insulin detemir med tillägg av insulin glargin till annan behandling. Studierna varade 24 till 52 veckor. I den andra systematiska översikten [1] studerades både typ 1- och typ 2-diabetes hos vuxna och ungdomar. Totalt omfattade översiktensammanlagt 68 RCT-studier av kortverkande och 49 långverkande analoger som jämförs med humaninsulin. Denna systematiska översikt är väl genomf örd

av den kanadensiska motsvarigheten till Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) - *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av [3, 4]. De ingående studierna har i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och hade dålig kvalitet.

Saknas någon information i studierna?

På grund av kort behandlingstid fanns inga uppgifter om långtidseffekter av olika diabeteskomplikationer, skydd mot kardiovaskulära komplikationer, livskvalitet eller mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 2-diabetes utan problem med hypoglykemier bedöms NPH-insulin ha en lägre kostnad och likvärdig glukoskontroll jämfört med långverkande insulinanaloger (viss evidens). Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av publicerade studier [5-13] samt beslutsunderlag från TLV (dnr 444/2002, dnr 204/2007, dnr 344/2013).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Swinnen, SG, Simon, AC, Holleman, F, Hoekstra, JB, Devries, JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (7):CD006383.
3. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
5. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
6. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
7. Goodall, G, Jendle, JH, Valentine, WJ, Munro, V, Brandt, AB, Ray, JA, et al. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. International journal of clinical practice. 2008; 62(6):869-76.
8. McEwan, P, Poole, CD, Tetlow, T, Holmes, P, Currie, CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the

treatment of type 1 diabetes in the UK. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(s1):S7-S19.
9. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.
10. Ridderstråle, M, Jensen, MM, Gjesing, RP, Niskanen, L. Cost- effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(4):468-78.
11. Pollock, RF, Curtis, BH, Smith-Palmer, J, Valentine, WJ. A UK analysis of the cost-effectiveness of Humalog Mix75/25 and Mix50/50 versus long-acting basal insulin. Advances in therapy. 2012; 29(12):1051-66.
12. Beaudet, A, Palmer, JL, Timlin, L, Wilson, B, Bruhn, D, Boye, KS, et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. Journal of medical economics. 2011; 14(3):357-66.
13. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442-52.

Rad: B48a

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: detemir

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att kostnaden per QALY för insulin detemir eller insulin glargin är hög jämfört med NPH-insulin vid detta tillstånd, samtidigt som effekten HbA_{1c} är likvärdig.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efter diagnos behandlas typ 2-diabetes vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier

- skiljer sig inte glykemisk kontroll mätt som HbA_{1c} vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte frekvensen av allvarliga hypoglykemier vid behand- ling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller de- temir) ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte effekten på HbA_{1c} vid tillägg av insulin detemir jäm- fört med tillägg av insulin glargin (begränsat vetenskapligt underlag).
- skiljer sig inte frekvensen av hypoglykemier (alla, nattliga eller all- varliga hypoglykemier) (begränsat vetenskapligt underlag)
- medför tillägg av insulin detemir till annan behandling en något mindre viktuppgång jämfört med tillägg av insulin glargin till annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- medför tillägg av insulin glargin till annan behandling ett lägre dag- ligt insulinbehov jämfört med tillägg av insulin detemir till annan be- handling (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra slutsatser om livskvalitet eller mortalitet för jämförelsen mellan insulin glargin och insulin detemir vid typ 2-diabetes.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Åtgärden har studerats i två systematiska översikter [1, 2]. Översikten av Swinnen (Cochrane) omfattar fyra RCT-studier med sammanlagt 2 250 personer med typ 2-diabetes. I studierna jämförs tillägg av insulin detemir med tillägg av insulin glargin till annan behandling. Studierna varade 24 till 52 veckor. Risker för bias var hög i de ingående studierna.

I den andra systematiska översikten [1] studerades både typ 1- och typ 2-diabetes hos vuxna och ungdomar. Totalt omfattade översikten sammanlagt 68 RCT-studier av kortverkande och 49 av långverkande analoger som jämförs med humaninsulin. Denna systematiska översikt är väl genomförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU - The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADHT) och är en uppdatering av [3, 4]. De ingående studierna har i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven.

Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och hade dålig kvalitet.

Saknas någon information i studierna?

På grund av kort behandlingstid fanns inga uppgifter om långtidseffekter beträffande olika diabeteskomplikationer, skydd mot kardiovaskulära komplikationer, livskvalitet eller mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med insulin determir vid typ 2-diabetes utan problem med hypoglykemier bedöms innebära en hög kostnad per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin. Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av publicerade studier [5-13] samt beslutsunderlag från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV), (dnr 444/2002; dnr 204/2007; dnr 344/2013).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Swinnen, SG, Simon, AC, Holleman, F, Hoekstra, JB, Devries, JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (7):CD006383.
3. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
5. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
6. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
7. Goodall, G, Jendle, JH, Valentine, WJ, Munro, V, Brandt, AB, Ray, JA, et al. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. International journal of clinical practice. 2008; 62(6):869-76.
8. McEwan, P, Poole, CD, Tetlow, T, Holmes, P, Currie, CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(s1):S7-S19.
9. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.

10. Ridderstråle, M, Jensen, MM, Gjesing, RP, Niskanen, L. Cost- effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(4):468-78.
11. Pollock, RF, Curtis, BH, Smith-Palmer, J, Valentine, WJ. A UK analysis of the cost-effectiveness of Humalog Mix75/25 and Mix50/50 versus long-acting basal insulin. Advances in therapy. 2012; 29(12):1051-66.
12. Beaudet, A, Palmer, JL, Timlin, L, Wilson, B, Bruhn, D, Boye, KS, et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. Journal of medical economics. 2011; 14(3):357-66.
13. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442-52.

Rad: B48b

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: glargin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att kostnaden per QALY för insulin detemir eller insulin glargin är hög jämfört med NPH-insulin vid detta tillstånd, samtidigt som effekten på HbA_{1c} är likvärdig.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efter diagnos behandlas typ 2-diabetes vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier

- skiljer sig inte glykemisk kontroll mätt som HbA_{1c} vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)

- skiljer sig inte frekvensen av allvarliga hypoglykemier vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte effekten på HbA_{1c} vid tillägg av insulin detemir jämfört med tillägg av insulin glargin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte frekvensen av hypoglykemier (alla, nattliga eller allvarliga hypoglykemier) (begränsat vetenskapligt underlag)
- medför tillägg av insulin detemir till annan behandling en något mindre viktuppgång jämfört med tillägg av insulin glargin till annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag).
- medför tillägg av insulin glargin till annan behandling ett lägre dagligt insulinbehov jämfört med tillägg av insulin detemir till annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra slutsatser om livskvalitet eller mortalitet för jämförelsen mellan insulin glargin och insulin detemir vid typ 2-diabetes.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Åtgärden har studerats i två systematiska översikter [1, 2]. Översikten av Swinnen [2] (Cochrane) omfattar fyra RCT-studier med sammanlagt 2 250 personer med typ 2-diabetes. I studierna jämförs tillägg av insulin detemir med tillägg av insulin glargin till annan behandling. Studierna varade 24 till 52 veckor. Risker för bias var hög i de ingående studierna. I den andra systematiska översikten [1] studerades både typ 1- och typ 2- diabetes hos vuxna och ungdomar . Totalt omfattade översikten sammanlagt 68 RCT- studier av kortverkande och 49 långverkande analoger som jämförs med humaninsulin. Denna systematiska översikt är väl genomförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU - *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av [3, 4]. De ingående studierna har i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och bedömdes vara av sämre kvalitet.

Saknas någon information i studierna?
På grund av kort behandlingstid fanns inga uppgifter om långtidseffekter beträffande olika diabeteskomplikationer, skydd mot kardiovaskulära komplikationer, livskvalitet eller mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning
Behandling med insulin glargin vid typ 2-diabetes utan problem med hypoglykemier bedöms innebära en hög kostnad per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin. Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av

publicerade studier [5-13] samt beslutsunderlag från Tandvårds- och lä- kemedelsförmånsverkets (TLV), (dnr 444/2002; dnr 204/2007; dnr 344/2013).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Swinnen, SG, Simon, AC, Holleman, F, Hoekstra, JB, Devries, JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (7):CD006383.
3. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
5. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
6. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
7. Goodall, G, Jendle, JH, Valentine, WJ, Munro, V, Brandt, AB, Ray, JA, et al. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. International journal of clinical practice. 2008; 62(6):869-76.
8. McEwan, P, Poole, CD, Tetlow, T, Holmes, P, Currie, CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(s1):S7-S19.
9. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.
10. Ridderstråle, M, Jensen, MM, Gjesing, RP, Niskanen, L. Cost- effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(4):468-78.
11. Pollock, RF, Curtis, BH, Smith-Palmer, J, Valentine, WJ. A UK analysis of the cost-effectiveness of Humalog Mix75/25 and Mix50/50 versus long-acting basal insulin. Advances in therapy. 2012; 29(12):1051-66.

12. Beaudet, A, Palmer, JL, Timlin, L, Wilson, B, Bruhn, D, Boye, KS, et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. Journal of medical economics. 2011; 14(3):357-66.
13. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442-52.

Rad: B61

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: degludec

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att behandling med insulin degludec har en måttlig kostnad per QALY jämfört med glargin och en hög kostnad per QALY jämfört med NPH-insulin samtidigt som effekten på HbA_{1c} tycks vara likvärdig för alternativen.

Kommentar: Det finns en osäkerhet om effekt och biverkningar på längre sikt.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efter diagnos behandlas typ 2-diabetes vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll och utan problem med nattliga hypoglykemier

- ger insulin degludec en sänkning av HbA_{1c} som är likvärdig med in- sulin glargin (starkt vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte behandling med insulin degludec från insulin glargin med avseende på viktuppgång (starkt vetenskapligt underlag)
- ger behandling med insulin degludec färre nattliga hypoglykemier jämfört med insulin glargin (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten på allvarliga hypoglykemier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Bortsett från den lägre förekomsten av nattlig hypoglykemi som rapporteras i studierna vid samma nivå av glukoskontroll så rapporteras inte andra biverkningar i högre utsträckning än med insulin glargin.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade tre stora RCT-studier [1-3] (så kallade *non-inferiority*-studier) med totalt 2 709 patienter (26, 52 respektive 52 veckors uppföljning) som tillkommit det senaste året. Den specifika frågeställningen i artiklarna är direkta jämförelser med insulin glargin. Studierna visar på en likvärdig effekt på HbA_{1c} men visar att antalet nattliga hypoglykemier är vanligare med insulin glargin än med insulin degludec.

Två meta-analyser [4, 5] identifierades också men de exkluderades från analysen eftersom den ena [4] slog ihop personer med typ 1- och typ 2- diabetes i analyserna och den andra [5] inte var en systematisk översikt i egentlig bemärkelse eftersom den planerades i förväg för att poola ihop behandlingsstudierna vilket skulle kunna ge risk för bias. Metaanalyserna visar samma resultat som de två RCT-studierna – att det verkar finnas en skillnad i nattliga hypoglykemier till fördel för degludec, men då förekomsten av hypoglykemier är mycket högre hos patienter med typ 1-diabetes än patienter med typ 2-diabetes så bör inte data slås ihop utan redovisas separat.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med insulin degludec vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll och utan problem med nattliga hypoglykemier bedöms innebära en hög kostnad per vunnen QALY jämfört med behandling med NPH-insulin och en måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med insulin glargin.

Bedömningen baseras på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 344/2013) tillsammans med en publicerad studie [6]. Den hälsoekonomiska modell som redovisas i TLV:s PM för insulin degludec utgår från likvärdig effekt på HbA_{1c} och att patienterna når samma glykemiska mål oberoende av val av insulin degludec. Utöver glukoskontroll inkluderar modellen värdet av flexibilitet, skillnad i antal hypoglykemier och antal blodglukosmätningar.

Referenser

1. Garber, AJ, King, AB, Del Prato, S, Sreenan, S, Balci, MK, Munoz-Torres, M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379(9825):1498-507.
2. Meneghini, L, Atkin, SL, Gough, SC, Raz, I, Blonde, L, Shestakova, M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once- daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-

label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. Diabetes care. 2013; 36(4):858-64.
3. Zinman, B, Philis-Tsimikas, A, Cariou, B, Handelsman, Y, Rodbard, HW, Johansen, T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat- to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes care. 2012; 35(12):2464- 71.
4. Monami, M, Mannucci, E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. Curr Med Res Opin. 2013; 29(4):339-42.
5. Ratner, RE, Gough, SC, Mathieu, C, Del Prato, S, Bode, B, Mersebach, H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta- analysis of phase 3 trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(2):175-84.
6. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442-52.

Rad: B47a

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där NPH-insulin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: detemir

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att de långverkande insulinanalogerna tycks ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin och att kostnaden per QALY är låg till måttlig för behandling med insulin detemir i jämförelse med NPH-insulin vid detta tillstånd.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efter diagnos behandlas typ 2-diabetes vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där NPH-insulin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier

- skiljer sig inte glykemisk kontroll mätt som HbA_{1c} vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte frekvensen av allvarliga hypoglykemier vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte effekten på HbA_{1c} vid tillägg av insulin detemir jämfört med tillägg av insulin glargin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte frekvensen av hypoglykemier (alla, nattliga eller allvarliga hypoglykemier) vid behandling med insulin- glargin eller detemir (begränsat vetenskapligt underlag)
- medför tillägg av insulin detemir till annan behandling en något mindre viktuppgång jämfört med tillägg av insulin glargin till annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- medför tillägg av insulin glargin till annan behandling ett lägre dagligt insulinbehov jämfört med tillägg av insulin detemir till annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra slutsatser om livskvalitet eller mortalitet för jämförelsen mellan insulin glargin och insulin detemir vid typ 2-diabetes.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Åtgärden har studerats i två systematiska översikter [1, 2]. Översikten av Swinnen [2] (Cochrane) omfattar fyra RCT:er med sammanlagt 2 250 personer med typ 2-diabetes. I studierna jämförs tillägg av insulin detemir med tillägg av insulin glargin till annan behandling. Studierna varade 24 till 52 veckor. Risker för bias var hög i de ingående studierna. I den andra systematiska översikten [1] studerades både typ 1- och typ 2- diabetes hos vuxna och ungdomar. Totalt omfattade översikten 68 RCT-studier av kortverkande och 49 långverkande analoger som jämförs med humaninsulin. Denna systematiska översikt är väl genomförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU - *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av [3, 4]. De ingående studierna har i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och bedömdes vara av sämre kvalitet.

Saknas någon information i studierna?

På grund av kort behandlingstid fanns inga uppgifter om långtidseffekter beträffande olika diabeteskomplikationer, skydd mot kardiovaskulära komplikationer, livskvalitet eller mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Utifrån resultat i granskade artiklar [5-9] och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 204/2007) bedöms behandling med insulin detemir när NPH-insulin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier innebära en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY (viss evidens).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Swinnen, SG, Simon, AC, Holleman, F, Hoekstra, JB, Devries, JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (7):CD006383.
3. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
5. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
6. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
7. McEwan, P, Poole, CD, Tetlow, T, Holmes, P, Currie, CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(s1):S7-S19.
8. Ridderstråle, M, Jensen, MM, Gjesing, RP, Niskanen, L. Cost- effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(4):468-78.
9. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.

Rad: B47b

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där NPH-insulin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: glargin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att de långverkande insulinanalogerna tycks ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin och att kostnaden per QALY är låg till måttlig för behandling med insulin detemir i jämförelse med NPH-insulin vid detta tillstånd.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Efter diagnos behandlas typ 2-diabetes vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där NPH-insulin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier

- skiljer sig inte glykemisk kontroll mätt som HbA_{1c} vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte frekvensen av allvarliga hypoglykemier vid behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med långverkande insulinanaloger (glargin eller detemir) ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med behandling med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte effekten på HbA_{1c} vid tillägg av insulin detemir jämfört med tillägg av insulin glargin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte frekvensen av hypoglykemier (alla, nattliga eller allvarliga hypoglykemier) vid behandling med insulin- glargin eller detemir (begränsat vetenskapligt underlag)
- medför tillägg av insulin detemir till annan behandling en något mindre viktuppgång jämfört med tillägg av insulin glargin till annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)

- medför tillägg av insulin glargin till annan behandling ett lägre dagligt insulinbehov jämfört med tillägg av insulin detemir till annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra slutsatser om livskvalitet eller mortalitet för jämförelsen mellan insulin glargin och insulin detemir vid typ 2-diabetes.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Åtgärden har studerats i två systematiska översikter [1, 2]. Översikten av Swinnen [2] (Cochrane) omfattar fyra RCT-studier med sammanlagt 2 250 personer med typ 2-diabetes. I studierna jämförs tillägg av insulin detemir med tillägg av insulin glargin till annan behandling. Studierna varade 24 till 52 veckor. Risker för bias var hög i de ingående studierna. I den andra systematiska översikten [1] studerades både typ 1- och typ 2- diabetes hos vuxna och ungdomar. Totalt omfattade översikten sammanlagt 68 RCT-studier av kortverkande och 49 långverkande analoger som jämförs med humaninsulin. Denna systematiska översikt är väl genomförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU - *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av [3, 4]. De ingående studierna har i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och bedömdes vara av sämre kvalitet.

Saknas någon information i studierna?

På grund av kort behandlingstid fanns inga uppgifter om långtidseffekter beträffande olika diabeteskomplikationer, skydd mot kardiovaskulära kom- plikationer, livskvalitet eller mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Utifrån resultat i granskade artiklar [5-9] och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 444/2002) bedöms behandling med insulin glargin när NPH-insulin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier innebära en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY (viss evidens).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Swinnen, SG, Simon, AC, Holleman, F, Hoekstra, JB, Devries, JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (7):CD006383.
3. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of

clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
5. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
6. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
7. McEwan, P, Poole, CD, Tetlow, T, Holmes, P, Currie, CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(s1):S7-S19.
8. Ridderstråle, M, Jensen, MM, Gjesing, RP, Niskanen, L. Cost- effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(4):468-78.
9. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.

Rad: B47c

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där insulin glargin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: degludec

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden tycks minska risken för nattliga hypoglykemier jämfört med insulin glargin, samtidigt som den absoluta riskminskningen är liten och att det finns en osäkerhet om effekt och biverkningar på sikt samt att åtgärden innebär en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med insulin glargin.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Efter diagnos behandlas typ 2-diabetes vanligtvis med livsstilsåtgärder samt tillägg av orala glukossänkande läkemedel. Hos många patienter fortskrider sjukdomen och tillägg med ytterligare läkemedelsbehandling är indicerad.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där insulin glargin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier

- har insulin degludec en HbA_{1c}-sänkande effekt som är likvärdig med insulin glargin (begränsat vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte behandling med insulin degludec från insulin glargin med avseende på viktuppgång (begränsat vetenskapligt underlag)
- ger behandling med insulin degludec färre dagliga och nattliga hypo- glykemier jämfört med insulin glargin (begränsat vetenskapligt un- derlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt med metaanalys [1] där patienter som fått insulin tidigare i minst tre månader randomiserats till att få insulin degludec eller insulin glargin (non-inferiority-studier). Meta- ana- lysen visar på en likvärdig effekt på HbA_{1c} men visar att såväl antalet dagliga som nattliga hypoglykemier är vanligare med insulin glargin än med insulin degludec. En begränsning med studien och övriga studier i ämnet är att det finns en osäkerhet om både antalet hypoglykemier och deras allvarlighets- grad innan patienterna randomiserades.

Saknas någon information i studierna?
Information saknas om effekter på svåra hypoglykemier och om patienter har problem med hypoglykemier vid inklusion.

Hälsoekonomisk bedömning
Utifrån resultat i granskade artiklar [2] och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 344/2013) bedöms behandling med insulin degludec när insulin glargin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier innebära en måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med insulin glargin.

Referenser

1. Vora, J, Christensen, T, Rana, A, Bain, SC. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta- Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2014.
2. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442-52.

Glukoskontroll: insulinbehandling

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa olika varianter av insulinbehandling är att ge vården stöd för att värdera nytta, kostnader och biverkningar av nya, ofta mer kostsamma varianter som tillkommit under senare år. Kunskapsläget är delvis osäkert när det gäller effekter av de nya preparaten jämfört med mer beprövade alternativ. Användning av insulinpump eller insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning skiljer sig mellan olika landsting.

Insulin kan tillföras via flera olika vägar där den vanligaste är och har varit subkutan injektion en eller flera gånger per dag, men insulin kan också ges kontinuerligt subkutant via bärbar pump, intravenöst, intramuskulärt och intraperitonealt. Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Detta ingår i området

Riktlinjerna ger vägledning kring användning av olika insulinanaloger respektive humaninsulin vid typ 1-diabetes. Riktlinjerna tar också upp användning av insulinpump och insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning samt tidig insulinbehandling vid LADA.

Tillstånd och åtgärder

Rad: B40

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Snabbverkande insulinanaloger

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad samt att åtgärden är livräddande. Åtgärden ger lägre HbA_{1c}, färre hypoglykemier och har lägre behandlingskostnad jämfört med humaninsulin.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt mycket stor svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes

- tycks behandling med insulin lispro eller insulin aspart ge färre allvarliga hypoglykemier jämfört med snabbverkande humaninsulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin lispro ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med snabbverkande humaninsulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av insulinanaloger jämfört med humant insulin på komplikationer, livskvalitet och död.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget utgörs av en heltäckande systematisk översikt [1] med senaste sökdatum april 2007. Översikten omfattar 68 randomiserade, kontrollerade studier där kortverkande insulinanaloger jämförts med humaninsulin och 49

studier där långverkande analoger jämförts med humaninsulin. Den systematiska översikten är väl genomförd och utförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU – *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av två tidigare sammanställningar [2, 3]. De ingående studierna har dock i många fall metodologiska brister.

Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och var av sämre kvalitet.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 1-diabetes har snabbverkande insulinanaloger lägre behandlingskostnad samtidigt som patientnyttan är större (bättre glukoskontroll och mindre förekomst av hypoglykemier) än för jämförelsealternativet snabbverkande humaninsulin enligt det medicinska vetenskapliga underlaget. Snabb- verkande insulinanaloger bedöms därför vara en dominant strategi (bättre effekt och kostnadsbesparande) jämfört med snabbverkande humaninsulin (skattning).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Rad: B41

Tillstånd: Typ1-diabetes

Åtgärd: Snabbverkande humaninsulin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad, att åtgärden är livräddande samt ger mer hypoglykemier jämfört med analogerna.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt mycket stor svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes

- tycks behandling med insulin lispro eller insulin aspart ge färre allvarliga hypoglykemier jämfört med snabbverkande humaninsulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin lispro ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med snabbverkande humaninsulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av insulinanaloger jämfört med humant insulin på komplikationer, livskvalitet och död.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

- Underlaget utgörs av en heltäckande systematisk översikt [1] med senaste sökdatum april 2007. Översikten omfattar 68 randomiserade, kontrollerade studier där kortverkande insulinanaloger jämförs med humaninsulin och 49 studier där långverkande analoger jämförts med humaninsulin. Den systematiska översikten är väl genomförd och utförd av den kanadensiska

motsvarig- heten till SBU – *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in He- alth* (CADHT) och är en uppdatering av två tidigare sammanställningar [2, 3]. De ingående studierna har dock i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och var av sämre kvalitet.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 1-diabetes är snabbverkande humaninsulin dyrare samt tycks ge sämre glukoskontroll och fler hypoglykemier än jämförelsealternativet snabbverkande insulinanaloger enligt det medicinska vetenskapliga underlaget. Snabbverkande humaninsulin bedöms därför vara ett sämre alternativ jämfört med snabbverkande humaninsulin (skattning).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Rad: B42

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Medellångverkande NPH-insulin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och åtgärden är livräddande. Skillnaderna i effekt på HbA_{1c} respektive hypoglykemier är så små mellan NPH-insulin och insulinanalogerna detemir samt glargin vid typ 1-diabetes att åtgärderna inte kan skiljas åt prioriteringsmässigt.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes

- tycks behandling med insulin detemir inte ge någon skillnad i HbA_{1c} jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin glargin inte ge någon skillnad i frekvens av allvarliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin detemir ge färre allvarliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin glargin inte ge någon skillnad i frekvens av nattliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin detemir ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av insulinanaloger jämfört med humant insulin på komplikationer, livskvalitet och död.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget utgörs av en heltäckande systematisk översikt [1] med senaste sökdatum april 2007. Översikten omfattar 68 randomiserade, kontrollerade studier där kortverkande insulinanaloger jämförs med humaninsulin och 49 studier där långverkande analoger jämförts med humaninsulin. Den systematiska översikten är väl genomförd och utförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU – *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av två tidigare sammanställningar [2, 3]. De ingående studierna har dock i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och var av sämre kvalitet.

För jämförelsen detemir mot NPH-insulin identifierades en senare översikt [4], som inkluderade väsentligen samma studier som översikten av Singh [1] och vars slutsatser stämmer överens med Singh [1]. För jämförelsen glargin mot NPH-insulin identifierades även en senare översikt [5] som inte användes då metaanalys av resultaten saknades och författarna angivit bindningar till företag.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

NPH-insulin har lägre behandlingskostnad än långverkande insulinanaloger. Baserat på modellbaserade analyser med livstidsperspektiv i granskade studier [6-10] samt TLV:s beslutsunderlag (dnr 444/2002, dnr 204/2007) bedöms behandling med långverkande insulinanaloger vid typ 1-diabetes innebära en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin (viss evidens).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Szypowska, A, Golicki, D, Groele, L, Pankowska, E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2011; 121(7-8):237-46.
5. Garg, S, Moser, E, Dain, MP, Rodionova, A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. Diabetes technology & therapeutics. 2010; 12(11):835-46.
6. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
7. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
8. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.

9. Valentine, WJ, Aagren, M, Haglund, M, Ericsson, A, Gschwend, MH. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden. Scandinavian journal of public health. 2011; 39(1):79-87.
10. Valentine, WJ, Jendle, J, Saraheimo, M, Thorsteinsson, B, Pollock, RF, Lammert, M. Evaluating the cost-effectiveness of reduced mild hypoglycaemia in subjects with Type 1 diabetes treated with insulin detemir or NPH insulin in Denmark, Sweden, Finland and the Netherlands. Diabet Med. 2012; 29(3):303-12.

Rad: B43a

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: detemir

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och åtgärden är livräddande. Skillnaderna i effekt på HbA_{1c} respektive hypoglykemier är så små mellan NPH-insulin och insulinanalogerna detemir samt glargin vid typ 1-diabetes att åtgärderna inte kan skiljas åt prioriteringsmässigt.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes

- tycks behandling med insulin detemir inte ge någon skillnad i HbA_{1c} jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin detemir ge färre allvarliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin detemir ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av insulinanaloger jämfört med humant insulin på komplikationer, livskvalitet och död.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Underlaget utgörs av en heltäckande systematisk översikt [1] med senaste sökdatum april 2007. Översikten omfattar 68 randomiserade, kontrollerade studier där kortverkande insulinanaloger jämförs med humaninsulin och 49 studier där långverkande analoger jämförts med humaninsulin. Den systematiska översikten är väl genomförd och utförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU – *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av två tidigare sammanställningar [2, 3]. De ingående studierna har dock i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och var av sämre kvalitet.

För jämförelsen detemir mot NPH-insulin identifierades en senare översikt [4], som inkluderade väsentligen samma studier som översikten av Singh [1] och vars slutsatser stämmer överens med Singh [1]. För jämförelsen glargin mot NPH-insulin identifierades även en senare översikt [5] som inte användes då metaanalys av resultaten saknades och författarna angivit bindningar till företag.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Baserat på granskade studier [6-10] och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 204/2007) bedöms behandling med insulin detemir vid typ1-diabetes innebära en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin.

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis ofclinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Szypowska, A, Golicki, D, Groele, L, Pankowska, E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a

systematic review and meta-analysis. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2011; 121(7-8):237-46.
5. Garg, S, Moser, E, Dain, MP, Rodionova, A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. Diabetes technology & therapeutics. 2010; 12(11):835-46.
6. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
7. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
8. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.
9. Valentine, WJ, Aagren, M, Haglund, M, Ericsson, A, Gschwend, MH. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden. Scandinavian journal of public health. 2011; 39(1):79-87.
10. Valentine, WJ, Jendle, J, Saraheimo, M, Thorsteinsson, B, Pollock, RF, Lammert, M. Evaluating the cost-effectiveness of reduced mild hypoglycaemia in subjects with Type 1 diabetes treated with insulin detemir or NPH insulin in Denmark, Sweden, Finland and the Netherlands. Diabet Med. 2012; 29(3):303-12.

Rad: B43b

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: glargin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och åtgärden är livräddande. Skillnaderna i effekt på HbA_{1c} respektive hypoglykemier är så små mellan NPH-insulin och insulinanalogerna detemir samt glargin vid typ 1-diabetes att åtgärderna inte kan skiljas åt prioriteringsmässigt.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 tim-

mar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har en sammmanvägt mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 1-diabetes

- tycks behandling med insulin glargin inte ge någon skillnad i frekvens av allvarliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin glargin inte ge någon skillnad i frekvens av nattliga hypoglykemier jämfört med NPH-insulin (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av insulinanaloger jämfört med humant insulin på komplikationer, livskvalitet och död.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Underlaget utgörs av en heltäckande systematisk översikt [1] med senaste sökdatum april 2007. Översikten omfattar 68 randomiserade, kontrollerade studier där kortverkande insulinanaloger jämförs med humaninsulin och 49 studier där långverkande analoger jämförts med humaninsulin. Den systematiska översikten är väl genomförd och utförd av den kanadensiska motsvarigheten till SBU – *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) och är en uppdatering av två tidigare sammanställningar [2, 3]. De ingående studierna har dock i många fall metodologiska brister. Inga studier var till exempel dubbelblinda och ”allocation concealment” var sällan beskriven. Många studier av insulin med kort- till medellång duration visade svagheter i mätningar av HbA_{1c} och var av sämre kvalitet.

För jämförelsen detemir mot NPH-insulin identifierades en senare översikt [4], som inkluderade väsentligen samma studier som översikten av Singh [1] och vars slutsatser stämmer överens med Singh [1]. För jämförelsen glargin mot NPH-insulin identifierades även en senare översikt [5] som inte användes då metaanalys av resultaten saknades och författarna angivit bindningar till företag.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant informations saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Baserat på granskade studier [6-10] och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 444/2002) bedöms behandling med insulin glargin vid typ 1-diabetes innebära en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin (viss evidens).

Referenser

1. Singh, SR, Ahmad, F, Lal, A, Yu, C, Bai, Z, Bennett, H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):385-97.
2. Banerjee, S, Tran, K, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. Tran, K, Banerjee, S, Li, H, Cimon, K, Daneman, D, Simpson, SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Szypowska, A, Golicki, D, Groele, L, Pankowska, E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2011; 121(7-8):237-46.
5. Garg, S, Moser, E, Dain, MP, Rodionova, A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. Diabetes technology & therapeutics. 2010; 12(11):835-46.
6. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; 180(4):400-7.
7. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. PharmacoEconomics. 2007; 25(3):253-66.
8. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin. 2009; 25(5):1273-84.
9. Valentine, WJ, Aagren, M, Haglund, M, Ericsson, A, Gschwend, MH. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden. Scandinavian journal of public health. 2011; 39(1):79-87.
10. Valentine, WJ, Jendle, J, Saraheimo, M, Thorsteinsson, B, Pollock, RF, Lammert, M. Evaluating the cost-effectiveness of reduced mild hypoglycaemia in subjects with Type 1 diabetes treated with insulin detemir or NPH insulin in Denmark, Sweden, Finland and the Netherlands. Diabet Med. 2012; 29(3):303-12.

Rad: B59

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Långverkande insulinanalog: degludec

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är osäkerhet om effekt och säkerhet på längre sikt, samt att åtgärden har en måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med behandling med insulin glargin.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes:

- ger behandling med insulin degludec en effekt på HbA_{1c} som är likvärdig med insulin glargin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med insulin degludec ge färre nattliga hypoglykemier jämfört med insulin glargin (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten på allvarliga hypoglykemier

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade en RCT [1] med totalt 629 patienter på långtidsbehandling (2 år). I studien jämförs behandling med insulin degludec med behandling med insulin glargin. Studien visar likvärdig effekt på HbA_{1c} men att antalet nattliga hypoglykemier är vanligare med insulin glargin.

Två metaanalyser [2, 3] identifierades också men de exkluderades från analysen då den ena [2] slog ihop personer med typ 1- och typ 2-diabetes i analyserna och den andra [3] inte var en systematisk översikt i egentlig bemärkelse eftersom den planerades i förväg för att poola ihop behandlingsstu-

dierna vilket skulle kunna ge risk för bias. Metaanalyserna visar samma resultat som de två RCT-studierna – att det verkar finnas en skillnad i nattliga hypoglykemier till fördel för degludec, men då förekomsten av hypoglykemier är mycket högre hos patienter med typ 1-diabetes än patienter med typ 2-diabetes så bör inte data slås ihop utan redovisas separat. Metaanalyserna visar samstämmiga resultat med RCT-studien av Bode [1].

Saknas någon information i studierna?

Uppgifter om eventuell påverkan på vikt saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Baserat på granskade studier [4] och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 344/2013) bedöms behandling med insulin degludec innebära en måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med insulin glargin.

Referenser

1. Bode, BW, Buse, JB, Fisher, M, Garg, SK, Marre, M, Merker, L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabet Med. 2013; 30(11):1293-7.
2. Monami, M, Mannucci, E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. Curr Med Res Opin. 2013; 29(4):339-42.
3. Ratner, RE, Gough, SC, Mathieu, C, Del Prato, S, Bode, B, Mersebach, H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta- analysis of phase 3 trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013; 15(2):175-84.
4. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442-52.

Rad: B60

Tillstånd: Typ 1-diabetes där behandling med insulin glargin ger upprepade nattliga hypoglykemier
Åtgärd: Långverkande insulinanalog: degludec

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden tycks minska risken för nattliga hypoglykemier jämfört med insulin glargin, samtidigt som den absoluta riskminskningen är liten och att det finns en osäkerhet om effekt och biverkningar på sikt, samt att åtgärden innebär en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med insulin glargin.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta svagare hypoglykemisymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinpreparat kan variera till sin effekt. Rent kristallint insulin har en begränsad tidseffekt (upp till cirka sex timmar) och kräver därför upprepade injektioner under dygnet. Tidigt utvecklades därför, genom tillsats av protamin och zink, mer långverkande insulinpreparat (upp till cirka 16–20 timmar) som NPH-insuliner (Neutral-Protamin-Hagedorn). Under 1970-talet möjliggjordes framställning av humant insulin, som dock senare delvis ersattes av modifierade insulinanaloger med snabbare insättande effekt samt kortare eller längre verkningstid (cirka 24 timmar).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes där behandling med insulin glargin ger upprepade nattliga hypoglykemier

- ger insulin degludec en HbA_{1c}-sänkande effekt som är likvärdig med insulin glargin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte behandling med insulin degludec från insulin glargin med avseende på viktuppgång (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ger behandling med insulin degludec färre nattliga hypoglykemier jämfört med insulin glargin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten på allvarliga hypoglykemier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade en nypublicerad systematisk översikt med meta-analys [1] där patienter som hade fått insulin tidigare i minst tre månader randomiserats till att få insulin degludec eller insulin glargin (non- inferiority-studier). Meta-analysen visar på en likvärdig effekt på HbA_{1c} men visar att såväl antalet dagliga som nattliga hypoglykemier är vanligare med insulin glargin än med insulin degludec. Problemet med studien och övriga studier i ämnet i förhållandet till tillståndet är att inklusionskriterierna inte sammanfaller helt när det gäller typ 1-diabetes där behandling med insulin glargin ger upprepade nattliga hypoglykemier. Vi vet inget om antalet hypo- glykemier eller om de ansågs vara problematiska innan patienterna randomi- serades. Men då insulin degludec verkar ha lägre förekomst av nattliga hypo- glykemier än insulin glargin så förefaller insulin degludec kunna ha en roll i behandlingsarsenalen på patientgruppen

Saknas någon information i studierna?

Information saknas om effekter på svåra hypoglykemier och på patienter som har problem med hypoglykemier vid inklusion.

Hälsoekonomisk bedömning

Baserat på granskade studier [2] och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslutsunderlag (dnr 344/2013) bedöms behandling med insulin degludec innebära en måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med insulin glargin.

Referenser

1. Vora, J, Christensen, T, Rana, A, Bain, SC. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta- Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2014.
2. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442-52.

Rad: B68c

Tillstånd: Typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Insulinpump (kontinuerlig subkutan insulininfusion, CSII)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	**10**	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har visserligen en positiv effekt på HbA1c men ingen effekt på hypoglykemi. Insulinpump som enda åtgärd har tveksam nytta för patienter utan problem med hyper- eller hypoglykemi, enligt klinisk erfarenhet hos medverkande experter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinbehandling vid diabetes syftar till att undvika hyperglykemi och dess konsekvenser men begränsas av risken för hypoglykemi. Behandlingen består både av mätning av blodglukos och av insulintillförsel med hjälp av intensiv injektionsbehandling (MDI) eller insulinpump (CSII). Glukosmätningen kan ske antingen med teststickor eller kontinuerligt. På senare år har det skett en snabb utveckling på området, men förekomsten och valet av teknisk lösning varierar över landet för olika grupper av patienter.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än 70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump (kontinuerlig subkutan insulininfusion, CSII) vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Underlaget för åtgärden baseras därför på det vetenskapliga underlaget för personer med typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med insulinpump

- en måttlig minskning av HbA1c med 2,7 till 4,6 mmol/mol jämfört med intensiv injektionsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen skillnad i risk för svår hypoglykemi jämfört med intensiv injektionsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag)

- högre livskvalitet (-3,8 totalpoäng mätt med DSQoL) jämfört med intensiv injektionsbehandling efter 24 månader (begränsat vetenskapligt underlag).

Den största systematiska översikten visade en kliniskt relevant minskning av HbA1c vid behandling med insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling, vilket dock inte bekräftades av den mindre systematiska översikten och den randomiserade kontrollerade studien. Förbättringen i livskvalitet har tveksam klinisk betydelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Infektioner kan uppstå om man inte rengör huden före insättandet av infusionsnålen. Hudreaktioner kan uppstå av häftan som fäster infusionsnålen, men det är ovanligt när byte av nål eller infusionsset genomförs var tredje dag eller tätare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 studier, varav 2 är systematiska översikter [1, 2] och 1 är en randomiserad kontrollerad studie [3]. Slutsatserna baseras på 1 899 personer för effektmåttet HbA1c, 1 872 personer för effektmåttet svår hypoglykemi och 237 personer för effektmåttet livskvalitet.

Interventionsgruppen fick behandling med insulinpump medan kontrollgruppen fortsatte med intensiv injektionsbehandling.

Två systematiska översikter [4, 5] exkluderades eftersom studierna ingick i de andra översikterna och en randomiserad kontrollerad studie exkluderades eftersom den ingick i en av översikterna [6].

I Clinical Trials databas finns 54 studier som befinner sig i rekryterings- eller prerekryteringsfas.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna. Däremot saknas studier av effekten på mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med insulinpump (kontinuerlig subkutan insulininfusion, CSII) jämfört med intensiv injektionsbehandling vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om båda ges tillsammans med utbildning (viss evidens).

Behandling med insulinpump har väsentlig lägre kostnader än insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP) vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Skillnaden i vunna kvalitetsjusterade levnadsår beror på vilka livskvalitetsaspekter som inkluderas i analysen (viss evidens).

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	SÖ 63 RCT 158
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	SÖ 4 RCT 2
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	SÖ 2 RCT 1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (DSQOL)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Benkhadra, 2017, [1]	SÖ	1 456 patienter med typ 1-diabetes	I: CSII K: MDI	WMD: -0,42 % (motsvarar -4,6 mmol/mol) (95% KI -0,61 till -0,23)	RR: 0,88 (95 % KI 0,56 till 1,37)		Medelhög-hög	
Yeh, 2012, [2]	SÖ	195 patienter med typ 1-diabetes	I: CSII K: MDI	MD: -0,30 % (motsvarar -3,3 mmol/mol) (95% KI -0,58 till -0,02)	OR: 0,69 (95 % KI 0,24 till1,94) n=168		Medelhög-hög	
Heller, 2017, [3]	RCT, uppföljningstid 24 mån	260 patienter med typ 1-diabetes från 8 sekundärvårdscentra i	I: CSII K: MDI	MD: -2,7 mmol/mol (95 % KI -5,8 till 0,5)	Incidence rate ratio: 1,13 (95 % KI 0,51 till 2,51)	Mean difference Total Score: -3,8 (95 % KI -6,5 till -1,1)	Medelhög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (DSQOL)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		England och Skottland. HbA1c 76,3 mmol/mol Ålder 40,7 år Diabetesduration 18,0 år M/K: 60/40 %						

DSQOL står för Diabetes-Specific Quality-of-Life Scale. Denna enkät innehåller tre domäner: Behandlingstillfredsställelse (14 frågor, domänpoäng från 14 till 70); Livspåverkan (28 frågor, domänpoäng från 28 till 92); och Oro (5 frågor, domänpoäng 5 till 25). Lägre värde indikerar bättre livskvalitet.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Δ HbA1c	1 899 (15) [5, 13, 27]	N/A till -4,5 mmol/mol	-4,6 till -2,7 mmol/mol		Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-1) Stor heterogenitet (-1)	
Svår hypoglykemi	1 872 (14) [5]	N/A		RR = 0,88 OR = 0,69 Incidence rate ratio = 1,13 NS	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	
Δ Livskvalitet DSQOL	237 (1) [13]	N/A	-3,8 (95 % KI -6,5 till -1,1)		Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-1) Bristande överförbarhet (-1)	

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
177.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
178.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
179.		1 OR 2	17 885
180.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
181.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
182.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
183.		4 OR 5 OR 6	16 887
184.		3 AND 7	6 329
		Pump	
185.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
186.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
187.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
188.		10 AND 11	528
189.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
190.		9 OR 12 OR 13	1 466
191.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
192.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
193.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
194.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
195.		17 AND 18	57
196.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996

197.		19 OR 20	1 007
198.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
199.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
200.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
201.		14 AND 20	331
202.		24 OR 25	419
203.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
204.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
205.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
206.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
82.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
83.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
84.		1 OR 2	16 879

85.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068
86.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
87.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
88.		4 OR 5 OR 6	22 015
89.		3 AND 7	3 939
		Pump	
90.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
91.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
92.		(MH "Insulin+")	16 380
93.		10 AND 11	986
94.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	1 577
95.		9 OR 12 OR 13	2 218
96.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
97.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
98.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
99.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
100.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**

		Integrerad pump, SAP	
101.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
102.		14 AND 17	301
103.		20 OR 21	356
104.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
105.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
106.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
107.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
108.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
82.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
83.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
84.		1 OR 2	107 379
85.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
86.		3 AND 4	17 508
		Pump	
87.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
88.		5 AND 6	1 735

89.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
90.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
91.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
92.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
93.		5 AND 11	993
94.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
95.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
96.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	
97.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
98.		6 AND 11	895
99.		16 OR 17	975
100.		5 AND 18	518
101.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
102.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
103.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
104.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
105.		5 AND 23	21
106.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
107.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
108.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Referenser

1. Benkhadra, K, Alahdab, F, Tamhane, SU, McCoy, RG, Prokop, LJ, Murad, MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017; 55(1):77-84.
2. Yeh, HC, Brown, TT, Maruthur, N, Ranasinghe, P, Berger, Z, Suh, YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012; 157(5):336-47.
3. Heller, S, White, D, Lee, E, Lawton, J, Pollard, D, Waugh, N, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. Health technology assessment (Winchester, England). 2017; 21(20):1-278.
4. Fatourechi, MM, Kudva, YC, Murad, MH, Elamin, MB, Tabini, CC, Montori, VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009; 94 PubMed ; Pump ; SÖ ; (3):729-40.
5. Misso, ML, Egberts, KJ, Page, M, O'Connor, D, Shaw, J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2010; PubMed ; Pump ; SÖ ; (1):Cd005103.
6. Little, SA, Leelarathna, L, Walkinshaw, E, Tan, HK, Chapple, O, Lubina-Solomon, A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). Diabetes care. 2014; 37(8):2114-22.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B68d

Tillstånd: Typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor augmented pump)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på livskvalitet och måttlig till stor effekt på HbA1c. Kostnaden per QALY är mycket hög med hänsyn till endast påverkan på glukoskontroll och förekomst av hypoglykemi, men måttlig till hög om man även beaktar livskvalitet. Klinisk erfarenhet hos medverkande experter talar för en bättre effekt av SAP än enbart pump för insulintillförsel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinbehandling vid diabetes består av både mätning av blodglukos och insulintillförsel med hjälp av injektioner eller insulinpump. Blodglukos kan mätas av patienten själv med teststickor (self monitoring of blood glucose, SMBG) eller kontinuerligt via en subkutan sensor (real time continuous subcutaneous glucose monitoring, realtids-CGM). Eftersom blodglukoshalten varierar under och mellan dygnen ger upprepade blodglukosbestämningar (systematisk testning) ett underlag för optimering av behandlingen.

Det finns i dag flera produkter för kontinuerlig glukosmätning. Kontinuerlig glukosmätning kan även kombineras med insulinpump, en behandlingsform som kallas sensor augmented pump (SAP). På senare år har det skett en snabb utveckling på området med så kallade smarta pumpar som kan reagera på data från glukossensorn. Första steget i den utvecklingen är att pumpen temporärt stänger av sig vid ett fastställt lågt glukosvärde, så kallad low-glucose suspend (LGS) eller vid ett förväntat lågt glukosvärde, så kallad predicted low-glucose suspend (PLGS). I granskningen ingår inte så kallade hybrid closed loop-pumpar eller closed loop-pumpar där insulingivningen styrs helt av sensorsignalen.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än 70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor augmented pump) vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Underlaget för åtgärden baseras därför på det vetenskapliga underlaget för personer med typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med SAP med LGS en måttlig minskning med 1,4 färre hypoglykemiska händelser per patient och vecka jämfört med SAP utan LGS (begränsat vetenskapligt underlag). Effekten bedöms vara kliniskt relevant.

Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med SAP

- en måttlig till stor minskning av HbA1c (efter 3 månader med 7,5 till 10,6 mmol/mol, efter 6 månader med 12 mmol/mol och efter 12 månader med 6,5 mmol/mol) jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Effekten bedöms vara kliniskt relevant.
- ingen skillnad i hypoglykemiska händelser (medelvärdesskillnad = 0,1) eller svår hypoglykemi (23 färre per 1000) jämfört med insulinpump och teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ökad livskvalitet mätt med QoL SF-36 (efter 6 månader med 7,9 poäng och efter 12 månader med 3 poäng) jämfört med insulinpump och teststickor (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP med LGS jämfört med SAP utan LGS på skillnad i HbA1c efter 3 månader vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med insulinpump och teststickor på skillnad i HbA1c efter 6 månader vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Personen som använder sensorer måste vara väl förtrogen med att sensorn mäter vävnadssocker och inte blodsocker och att det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Om så sker måste blodsockernivån kontrolleras med kapillär mätning. Vid all sensoranvändning kan hudreaktioner förekomma till följd av att personen inte tål själva häftan. Kunskap och olika åtgärder kan minska dessa problem.

Infektioner kan uppstå om man inte rengör huden före insättandet av infusionsnålen. Hudreaktioner kan uppstå av häftan som fäster infusionsnålen, men det är ovanligt när byte av nål eller infusionsset genomförs var tredje dag eller tätare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt [1] som innehåller 6 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 801 personer för effektmåttet skillnad i HbA1c-utveckling, 703 personer för effektmåttet hypoglykemi och 413 personer för effektmåttet livskvalitet.

En studie jämförde SAP med LGS med SAP utan LGS under 3 månader. En annan studie jämförde SAP utan LGS med insulinpump och konventionell blodglukosmätning under sex månader. Fyra studier jämförde SAP utan LGS med intensiv injektionsbehandling och konventionell blodglukosmätning under 3-12 månader.

Av de studier som granskades i fulltext exkluderades 2 systematiska översikter på grund av överlappande studier med den redovisade översikten [2, 3]. Även en randomiserad kontrollerad studie som var utförd på barn exkluderades [4].

I Clinical Trials databas finns 9 pågående studier där 3 inte ännu har påbörjat rekrytering.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor augmented pump) jämfört med teststickor (SMBG) och insulinbehandling med pump eller intensiv injektionsbehandling (MDI) vid typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om analysen endast beaktar hälsovinster genom påverkan på glukoskontroll och förekomst av hypoglykemi. Om livskvalitetsvinster kopplade till minskad rädsla för hypoglykemi samt ökad bekvämlighet beaktas i analysen kan kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vara måttlig eller hög. Viss hälsoekonomisk evidens.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	SÖ 28 RCT 209
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	SÖ 3 RCT 1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	SÖ 1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Hypoglykemiska händelser	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (QoL SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Riemsma, 2016, [1]	SÖ inkl 6 RCT (alla från Nordamerika förutom en från Europa) Uppföljningstid 3-12 mån	753 vuxna patienter med typ 1-diabetes	I: MiniMed Veo (Integrerat CSII+CGM med low-glucose stop) n=121 K: Integrerat CSII+CGM n=126	3 mån: 0,05 % (95 % KI -0,05; 0,15)	Händelse/patient/vecka: 3,3 vs 4,7; p<0,001		N/A	Hög	
			I: Integrerat CSII+CGM n=49 K: CSII+SMBG n=49	6 mån: -0,04 % (SE 0,14); NS	N/A		N/A	Hög	
		3 mån: n=43 (27+16) 6 mån: n=77	I: Integrerat CSII+CGM n=232 K: MDI+SMBG n=224	3 mån: -0,69 % (motsvarar -7,5 mmol/mol); p = 0,071 resp	Patienter med händelser: 3 mån: 0/14 vs 3/13; NS	12 mån: 17/169 vs 13/167; NS	skillnad i medelpoäng vid 6 mån: 7,9 (95 % KI 0,5; 15,3), p = 0,04 och	Oklar-låg-hög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	Hypoglykemiska händelser	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (QoL SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		12 mån: n=336		-0,97 (motsvarar -10,6 mmol/mol); p=0.02 6 mån: -1,1 % (motsvarar -12 mmol/mol) (95 % KI -1,47; -0,73) 12 mån: -0,6 % (motsvarar -6,5 mmol/mol)(95 % KI -0,8; -0,4); p<0,001	resp 0/8 vs 1/8; NS Medelskillnad i antal händelser: 6 mån: 0,1 (95 % KI -0,2; 0,5)		vid 12 mån: 3 (95 % KI 1,36; 4,64)		

QoL SF-36 står för 36-Item Short Form Health Survey. Det är domänen för generell hälsa som har använts i studien. Medelvärdet i allmänbefolkningen är 50. Högre värde indikerar bättre hälsa. MDI står för multipel daily injections, det vill säga intensiv injektionsbehandling.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
∆ HbA1c Integrerat CSII+CGM med LGS vs Integrerat CSII+CGM	247 (1) [24]	-0,07	3 mån: 0,05 % (95 % KI -0,05; 0,15)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⨁◯◯◯	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	
∆ HbA1c Integrerat CSII+CGM vs CSII+SMBG	98 (1) [24]	-0,36	6 mån: -0,04 % (SE 0,14); NS		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⨁◯◯◯	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	
∆ HbA1c	456 (4) [24]	-0,13 till -1,08	3-12 mån: -1,1 till -0,6 %		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⨁⨁⨁◯	Studiekvalitet (-1)	

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG							
Hypoglykemiska händelser Integrerat CSII+CGM med LGS vs Integrerat CSII+CGM	247 (1) [24]	4,7 (SD 2,7)	-1,4 händelser; p<0,001		Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	
Hypoglykemiska händelser (6 mån) Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG	456 (4) [24]		MD = 0,1 (95 % KI -0,2; 0,5)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⨁⨁⨁◯	Studiekvalitet (-1)	
Svår hypoglykemi (12 mån) Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG	456 (4) [24]	101 per 1000	23 färre per 1000		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⨁⨁⨁◯	Studiekvalitet (-1)	
Livskvalitet Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG	413 (2) [24]	-0,3 till 3,3	6-12 mån: medelvärde 3 till 7,9 poäng		Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-2)	

MDI står för multipel daily injections, det vill säga intensiv injektionsbehandling.

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
207.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
208.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
209.		1 OR 2	17 885
210.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
211.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
212.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
213.		4 OR 5 OR 6	16 887
214.		3 AND 7	6 329
		Pump	
215.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
216.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
217.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
218.		10 AND 11	528
219.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
220.		9 OR 12 OR 13	1 466
221.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
222.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
223.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
224.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
225.		17 AND 18	57
226.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996

227.		19 OR 20	1 007
228.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
229.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
230.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
231.		14 AND 20	331
232.		24 OR 25	419
233.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
234.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
235.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
236.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
109.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
110.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
111.		1 OR 2	16 879

112.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068
113.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
114.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
115.		4 OR 5 OR 6	22 015
116.		3 AND 7	3 939
		Pump	
117.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
118.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
119.		(MH "Insulin+")	16 380
120.		10 AND 11	986
121.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	1 577
122.		9 OR 12 OR 13	2 218
123.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
124.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
125.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
126.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
127.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**

		Integrerad pump, SAP	
128.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
129.		14 AND 17	301
130.		20 OR 21	356
131.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
132.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
133.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
134.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
135.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
109.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
110.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
111.		1 OR 2	107 379
112.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
113.		3 AND 4	17 508
		Pump	
114.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
115.		5 AND 6	1 735

116.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
117.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
118.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
119.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
120.		5 AND 11	993
121.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
122.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
123.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	
124.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
125.		6 AND 11	895
126.		16 OR 17	975
127.		5 AND 18	518
128.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
129.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
130.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
131.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
132.		5 AND 23	21
133.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
134.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
135.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Referenser

1. Riemsma, R, Corro Ramos, I, Birnie, R, Buyukkaramikli, N, Armstrong, N, Ryder, S, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed(R) Paradigm Veo system and the Vibe and G4(R) PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2016; 20(17):v-xxxi, 1-251.
2. Langendam, M, Luijf, YM, Hooft, L, Devries, JH, Mudde, AH, Scholten, RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 1:Cd008101.
3. Yeh, HC, Brown, TT, Maruthur, N, Ranasinghe, P, Berger, Z, Suh, YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012; 157(5):336-47.
4. Stewart, ZA, Wilinska, ME, Hartnell, S, O'Neil, LK, Rayman, G, Scott, EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. Diabetes care. 2018.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B69c

Tillstånd: Typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Insulinpump (kontinuerlig subkutan insulininfusion, CSII)

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt på HbA1c. Kostnaden per QALY är dock mycket hög.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinbehandling vid diabetes syftar till att undvika hyperglykemi och dess konsekvenser men begränsas av risken för hypoglykemi. Behandlingen består både av mätning av blodglukos och av insulintillförsel med hjälp av intensiv injektionsbehandling (MDI) eller insulinpump (CSII). Glukosmätningen kan ske antingen med teststickor eller kontinuerligt. På senare år har det skett en snabb utveckling på området, men förekomsten och valet av teknisk lösning varierar över landet för olika grupper av patienter.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med insulinpump

- en måttlig minskning av HbA1c med 2,7 till 4,6 mmol/mol jämfört med intensiv injektionsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen skillnad i risk för svår hypoglykemi jämfört med intensiv injektionsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre livskvalitet (-3,8 totalpoäng mätt med DSQOL) jämfört med intensiv injektionsbehandling efter 24 månader (begränsat vetenskapligt underlag).

Den största systematiska översikten visade en kliniskt relevant minskning av HbA1c vid behandling med insulinpump jämfört med intensiv injektionsbehandling, vilket dock inte bekräftades av den mindre systematiska översikten

och den randomiserade kontrollerade studien. Förbättringen i livskvalitet har tveksam klinisk betydelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Infektioner kan uppstå om man inte rengör huden före insättandet av infusionsnålen. Hudreaktioner kan uppstå av häftan som fäster infusionsnålen, men det är ovanligt när byte av nål eller infusionsset genomförs var tredje dag eller tätare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 studier, varav 2 är systematiska översikter [1, 2] och 1 är en randomiserad kontrollerad studie [3]. Slutsatserna baseras på 1 899 personer för effektmåttet HbA1c, 1 872 personer för effektmåttet svår hypoglykemi och 237 personer för effektmåttet livskvalitet.

Interventionsgruppen fick behandling med insulinpump medan kontrollgruppen fortsatte med intensiv injektionsbehandling.

Tre systematiska översikter [4-6] exkluderades eftersom studierna ingick i de andra översikterna och en randomiserad kontrollerad studie [7] exkluderades eftersom den ingick i en av översikterna.

I Clinical Trials databas finns 54 studier som befinner sig i rekryterings- eller prerekryteringsfas.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna. Däremot saknas studier av effekten på mortalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med insulinpump (kontinuerlig subkutan insulininfusion, CSII) jämfört med intensiv injektionsbehandling (MDI) vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om båda ges tillsammans med utbildning (viss evidens).

Behandling med insulinpump har väsentligt lägre kostnader än insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP) vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi. Skillnaden i vunna kvalitetsjusterade levnadsår beror på vilka livskvalitetsaspekter som inkluderas i analysen (viss evidens).

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	SÖ 63 RCT 158
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	SÖ 4 RCT 2
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	SÖ 2 RCT 1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (DSQOL)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Benkhadra, 2017, [1]	SÖ	1 456 patienter med typ 1-diabetes	I: CSII K: MDI	WMD: -0,42 % (motsvarar -4,6 mmol/mol) (95% KI -0,61 till -0,23)	RR: 0,88 (95 % KI 0,56 till 1,37)		Medelhög-hög	
Yeh, 2012, [2]	SÖ	195 patienter med typ 1-diabetes	I: CSII K: MDI	MD: -0,30 % (motsvarar -3,3 mmol/mol) (95% KI -0,58 till -0,02)	OR: 0,69 (95 % KI 0,24 till1,94) n=168		Medelhög-hög	
Heller, 2017, [3]	RCT, uppföljningstid 24 mån	260 patienter med typ 1-diabetes från 8 sekundärvårdscentra i	I: CSII K: MDI	MD: -2,7 mmol/mol (95 % KI -5,8 till 0,5)	Incidence rate ratio: 1,13 (95 % KI 0,51 till 2,51)	Mean difference Total Score: -3,8 (95 % KI -6,5 till -1,1)	Medelhög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Δ HbA1c	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (DSQOL)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		England och Skottland. HbA1c 76,3 mmol/mol Ålder 40,7 år Diabetesduration 18,0 år M/K: 60/40 %						

DSQOL står för Diabetes-Specific Quality-of-Life Scale. Denna enkät innehåller tre domäner: Behandlingstillfredsställelse (14 frågor, domänpoäng från 14 till 70); Livspåverkan (28 frågor, domänpoäng från 28 till 92); och Oro (5 frågor, domänpoäng 5 till 25). Lägre värde indikerar bättre livskvalitet.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Δ HbA1c	1 899 (15) [5, 13, 27]	N/A till -4,5 mmol/mol	-4,6 till -2,7 mmol/mol		Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-1) Stor heterogenitet (-1)	
Svår hypoglykemi	1 872 (14) [5]	N/A		RR = 0,88 OR = 0,69 Incidence rate ratio = 1,13 NS	Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-1) Precision (-1)	
Δ Livskvalitet DSQOL	237 (1) [13]	N/A	-3,8 (95 % KI -6,5 till -1,1)		Begränsat vetenskapligt underlag ⨁⨁◯◯	Studiekvalitet (-1) Bristande överförbarhet (-1)	

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
237.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
238.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (auto-immune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
239.		1 OR 2	17 885
240.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
241.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
242.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
243.		4 OR 5 OR 6	16 887
244.		3 AND 7	6 329
		Pump	
245.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
246.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
247.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
248.		10 AND 11	528
249.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
250.		9 OR 12 OR 13	1 466
251.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
252.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
253.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
254.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
255.		17 AND 18	57
256.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996

257.		19 OR 20	1 007
258.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
259.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
260.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
261.		14 AND 20	331
262.		24 OR 25	419
263.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
264.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
265.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
266.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
136.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
137.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
138.		1 OR 2	16 879

139.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068
140.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
141.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
142.		4 OR 5 OR 6	22 015
143.		3 AND 7	3 939
		Pump	
144.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
145.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
146.		(MH "Insulin+")	16 380
147.		10 AND 11	986
148.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	1 577
149.		9 OR 12 OR 13	2 218
150.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
151.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
152.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
153.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
154.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**

		Integrerad pump, SAP	
155.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
156.		14 AND 17	301
157.		20 OR 21	356
158.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
159.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
160.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
161.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
162.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
136.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
137.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
138.		1 OR 2	107 379
139.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
140.		3 AND 4	17 508
		Pump	
141.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
142.		5 AND 6	1 735

143.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
144.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
145.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
146.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
147.		5 AND 11	993
148.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
149.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
150.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	
151.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
152.		6 AND 11	895
153.		16 OR 17	975
154.		5 AND 18	518
155.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
156.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
157.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
158.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
159.		5 AND 23	21
160.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
161.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
162.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Referenser

1. Benkhadra, K, Alahdab, F, Tamhane, SU, McCoy, RG, Prokop, LJ, Murad, MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017; 55(1):77-84.
2. Yeh, HC, Brown, TT, Maruthur, N, Ranasinghe, P, Berger, Z, Suh, YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012; 157(5):336-47.
3. Heller, S, White, D, Lee, E, Lawton, J, Pollard, D, Waugh, N, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. Health technology assessment (Winchester, England). 2017; 21(20):1-278.
4. Fatourechi, MM, Kudva, YC, Murad, MH, Elamin, MB, Tabini, CC, Montori, VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009; 94 PubMed ; Pump ; SÖ ; (3):729-40.
5. Misso, ML, Egberts, KJ, Page, M, O'Connor, D, Shaw, J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2010; PubMed ; Pump ; SÖ ; (1):Cd005103.
6. Riemsma, R, Corro Ramos, I, Birnie, R, Buyukkaramikli, N, Armstrong, N, Ryder, S, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed(R) Paradigm Veo system and the Vibe and G4(R) PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2016; 20(17):v-xxxi, 1-251.
7. Little, SA, Leelarathna, L, Walkinshaw, E, Tan, HK, Chapple, O, Lubina-Solomon, A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). Diabetes care. 2014; 37(8):2114-22.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B69d

Tillstånd: Typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi

Åtgärd: Insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor augmented pump)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Tillståndet har stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på livskvalitet och måttlig till stor effekt på HbA1c. Kostnaden per QALY är mycket hög med hänsyn till endast påverkan på glukoskontroll och förekomst av hypoglykemi, men måttlig till hög om man även beaktar livskvalitet. Klinisk erfarenhet hos medverkande experter talar för en bättre effekt av SAP än enbart pump för insulintillförsel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Insulinbehandling vid diabetes består av både mätning av blodglukos och insulintillförsel med hjälp av injektioner eller insulinpump. Blodglukos kan mätas av patienten själv med teststickor (self monitoring of blood glucose, SMBG) eller kontinuerligt via en subkutan sensor (real time continuous subcutaneous glucose monitoring, realtids-CGM). Eftersom blodglukoshalten varierar under och mellan dygnen ger upprepade blodglukosbestämningar (systematisk testning) ett underlag för optimering av behandlingen.

Det finns i dag flera produkter för kontinuerlig glukosmätning. Kontinuerlig glukosmätning kan även kombineras med insulinpump, en behandlingsform som kallas sensor augmented pump (SAP). På senare år har det skett en snabb utveckling på området med så kallade smarta pumpar som kan reagera på data från glukossensorn. Första steget i den utvecklingen är att pumpen temporärt stänger av sig vid ett fastställt lågt glukosvärde, så kallad low-glucose suspend (LGS) eller vid ett förväntat lågt glukosvärde, så kallad predicted low-glucose suspend (PLGS). I granskningen ingår inte så kallade hybrid closed loop-pumpar eller closed loop-pumpar där insulingivningen styrs helt av sensorsignalen.

Olika individer får problem av hyper- eller hypoglykemi vid olika glukoshalter. Till exempel kan konsekvenserna av hyperglykemi vara mindre allvarliga för äldre eller svårt sjuka personer än för yngre individer med lång förväntad överlevnad. Hypoglykemi är allvarligt för alla individer, men har i litteraturen definierats på olika sätt vad gäller glukosnivå och behov av hjälp från annan. Ett högt HbA1c-värde (mer än 70 mmol/mol) innebär att medelglukoshalten är allvarligt förhöjd, men kan trots detta innebära att personen har återkommande hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi ger behandling med SAP med LGS en måttlig minskning med 1,4 färre hypoglykemiska händelser per patient och vecka jämfört med SAP utan LGS (begränsat vetenskapligt underlag). Effekten bedöms vara kliniskt relevant.

Vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglyke mi ger behandling med SAP

- en måttlig till stor minskning av HbA1c (efter 3 månader med 7,5 till 10,6 mmol/mol, efter 6 månader med 12 mmol/mol och efter 12 månader med 6,5 mmol/mol) jämfört med intensiv injektionsbehandling och teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Effekten bedöms vara kliniskt relevant.
- ingen skillnad i hypoglykemiska händelser (medelvärdesskillnad = 0,1) eller svår hypoglykemi (23 färre per 1000) jämfört med insulinpump och teststickor (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ökad livskvalitet mätt med QoL SF-36 (efter 6 månader med 7,9 poäng och efter 12 månader med 3 poäng) jämfört med insulinpump och teststickor (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SAP med LGS jämfört med SAP utan LGS på skillnad i HbA1c efter 3 månader vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att bedöma effekten av SAP jämfört med insulinpump och teststickor på skillnad i HbA1c efter 6 månader vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Personen som använder sensorer måste vara väl förtrogen med att sensorn mäter vävnadssocker och inte blodsocker och att det finns en risk för att tekniska problem kan uppstå med sensorn. Om så sker måste blodsockernivån kontrolleras med kapillär mätning. Vid all sensoranvändning kan hudreaktioner förekomma till följd av att personen inte tål själva häftan. Kunskap och olika åtgärder kan minska dessa problem.

Infektioner kan uppstå om man inte rengör huden före insättandet av infusionsnålen. Hudreaktioner kan uppstå av häftan som fäster infusionsnålen, men det är ovanligt när byte av nål eller infusionsset genomförs var tredje dag eller tätare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt [1] som innehåller 6 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 801 personer för effektmåttet skillnad i HbA1c-utveckling, 703 personer för effektmåttet hypoglykemi och 413 personer för effektmåttet livskvalitet.

En studie jämförde SAP med LGS med SAP utan LGS under 3 månader. En annan studie jämförde SAP utan LGS med insulinpump och konventionell blodglukosmätning under sex månader. Fyra studier jämförde SAP utan LGS med intensiv injektionsbehandling och konventionell blodglukosmätning under 3-12 månader.

Av de studier som granskades i fulltext exkluderades 2 systematiska översikter på grund av överlappande studier med den redovisade översikten [2, 3]. Även en randomiserad kontrollerad studie som var utförd på barn exkluderades [4].

I Clinical Trials databas finns 9 pågående studier där 3 inte ännu har påbörjat rekrytering.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor augmented pump) jämfört med teststickor (SMBG) och insulinbehandling med pump eller intensiv injektionsbehandling (MDI) vid typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- eller hypoglykemi har en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om analysen endast beaktar hälsovinster genom påverkan på glukoskontroll och förekomst av hypoglykemi. Om livskvalitetsvinster kopplade till minskad rädsla för hypoglykemi samt ökad bekvämlighet beaktas i analysen kan kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vara måttlig eller hög. Viss hälsoekonomisk evidens.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	SÖ 28 RCT 209
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	SÖ 3 RCT 1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	SÖ 1

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	Hypoglykemiska händelser	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (QoL SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Riemsma, 2016, [1]	SÖ inkl 6 RCT (alla från Nordamerika förutom en från Europa) Uppföljningstid 3-12 mån	753 vuxna patienter med typ 1-diabetes	I: MiniMed Veo (Integrerat CSII+CGM med low-glucose stop) n=121 K: Integrerat CSII+CGM n=126	3 mån: 0,05 % (95 % KI -0,05; 0,15)	Händelse/patient/vecka: 3,3 vs 4,7; p<0,001		N/A	Hög	
			I: Integrerat CSII+CGM n=49 K: CSII+SMBG n=49	6 mån: -0,04 % (SE 0,14); NS	N/A		N/A	Hög	
		3 mån: n=43 (27+16) 6 mån: n=77	I: Integrerat CSII+CGM n=232 K: MDI+SMBG n=224	3 mån: -0,69 % (motsvarar -7,5 mmol/mol); p = 0,071 resp	Patienter med händelser: 3 mån: 0/14 vs 3/13; NS	12 mån: 17/169 vs 13/167; NS	skillnad i medelpoäng vid 6 mån: 7,9 (95 % KI 0,5; 15,3), p = 0,04 och	Oklar-låg-hög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	∆ HbA1c	Hypoglykemiska händelser	Svår hypoglykemi	Livskvalitet (QoL SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		12 mån: n=336		-0,97 (motsvarar -10,6 mmol/mol); p=0.02 6 mån: -1,1 % (motsvarar -12 mmol/mol) (95 % KI -1,47; -0,73) 12 mån: -0,6 % (motsvarar -6,5 mmol/mol)(95 % KI -0,8; -0,4); p<0,001	resp 0/8 vs 1/8; NS Medelskillnad i antal händelser: 6 mån: 0,1 (95 % KI -0,2; 0,5)		vid 12 mån: 3 (95 % KI 1,36; 4,64)		

QoL SF-36 står för 36-Item Short Form Health Survey. Det är domänen för generell hälsa som har använts i studien. Medelvärdet i allmänbefolkningen är 50. Högre värde indikerar bättre hälsa. MDI står för multipel daily injections, det vill säga intensiv injektionsbehandling.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
∆ HbA1c Integrerat CSII+CGM med LGS vs Integrerat CSII+CGM	247 (1) [24]	-0,07	3 mån: 0,05 % (95 % KI -0,05; 0,15)		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⨁◯◯◯	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	
∆ HbA1c Integrerat CSII+CGM vs CSII+SMBG	98 (1) [24]	-0,36	6 mån: -0,04 % (SE 0,14); NS		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⨁◯◯◯	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	
∆ HbA1c	456 (4) [24]	-0,13 till -1,08	3-12 mån: -1,1 till -0,6 %		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⨁⨁⨁◯	Studiekvalitet (-1)	

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG							
Hypoglykemiska händelser Integrerat CSII+CGM med LGS vs Integrerat CSII+CGM	247 (1) [24]	4,7 (SD 2,7)	-1,4 händelser; p<0,001		Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	
Hypoglykemiska händelser (6 mån) Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG	456 (4) [24]		MD = 0,1 (95 % KI -0,2; 0,5)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Studiekvalitet (-1)	
Svår hypoglykemi (12 mån) Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG	456 (4) [24]	101 per 1000	23 färre per 1000		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕◯	Studiekvalitet (-1)	
Livskvalitet Integrerat CSII+CGM vs MDI+SMBG	413 (2) [24]	-0,3 till 3,3	6-12 mån: medelvärde 3 till 7,9 poäng		Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Studiekvalitet (-2)	

MDI står för multipel daily injections, det vill säga intensiv injektionsbehandling.

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
267.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
268.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (auto-immune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
269.		1 OR 2	17 885
270.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
271.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
272.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
273.		4 OR 5 OR 6	16 887
274.		3 AND 7	6 329
		Pump	
275.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
276.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
277.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
278.		10 AND 11	528
279.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
280.		9 OR 12 OR 13	1 466
281.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
282.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
283.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
284.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
285.		17 AND 18	57
286.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996

287.		19 OR 20	1 007
288.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
289.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
290.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
291.		14 AND 20	331
292.		24 OR 25	419
293.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
294.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
295.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
296.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
163.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
164.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
165.		1 OR 2	16 879

166.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068
167.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
168.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
169.		4 OR 5 OR 6	22 015
170.		3 AND 7	3 939
		Pump	
171.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
172.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
173.		(MH "Insulin+")	16 380
174.		10 AND 11	986
175.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	1 577
176.		9 OR 12 OR 13	2 218
177.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
178.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
179.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
180.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
181.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**

		Integrerad pump, SAP	
182.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
183.		14 AND 17	301
184.		20 OR 21	356
185.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
186.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
187.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
188.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
189.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
163.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
164.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
165.		1 OR 2	107 379
166.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
167.		3 AND 4	17 508
		Pump	
168.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
169.		5 AND 6	1 735

170.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
171.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
172.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
173.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
174.		5 AND 11	993
175.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
176.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
177.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	
178.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
179.		6 AND 11	895
180.		16 OR 17	975
181.		5 AND 18	518
182.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
183.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
184.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
185.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
186.		5 AND 23	21
187.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
188.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
189.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Referenser

1. Riemsma, R, Corro Ramos, I, Birnie, R, Buyukkaramikli, N, Armstrong, N, Ryder, S, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed(R) Paradigm Veo system and the Vibe and G4(R) PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2016; 20(17):v-xxxi, 1-251.
2. Langendam, M, Luijf, YM, Hooft, L, Devries, JH, Mudde, AH, Scholten, RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 1:Cd008101.
3. Yeh, HC, Brown, TT, Maruthur, N, Ranasinghe, P, Berger, Z, Suh, YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012; 157(5):336-47.
4. Stewart, ZA, Wilinska, ME, Hartnell, S, O'Neil, LK, Rayman, G, Scott, EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. Diabetes care. 2018.

Versionshistorik

År	Ändring avser
2018	Kunskapsunderlag och prioritering i aktuell rekommendation har uppdaterats.

Rad: B70b

Tillstånd: Graviditet vid typ 1-diabetes

Åtgärd: Nyinsättning av insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor augmented pump)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Tillståndet har stor svårighetsgrad. Studier saknas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Graviditet vid typ 1-diabetes är associerat med ökad förekomst av negativa utfall för det nyfödda barnet. Det finns evidens för att moderns glukoskontroll under graviditeten har betydelse för dessa utfall. Det finns i dag flera

produkter för kontinuerlig glukosmätning. Kontinuerlig glukosmätning kan även kombineras med insulinpump, en behandlingsform som kallas sensor augmented pump (SAP). På senare år har det skett en snabb utveckling på området med så kallade smarta pumpar som kan reagera på data från glukossensorn. Första steget i den utvecklingen är att pumpen temporärt stänger av sig vid ett fastställt lågt glukosvärde, så kallad low-glucose suspend (LGS) eller vid ett förväntat lågt glukosvärde, så kallad predicted low-glucose suspend (PLGS). I granskningen ingår inte så kallade hybrid closed loop-pumpar eller closed loop-pumpar där insulingivningen styrs helt av sensorsignalen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av nyinsättning av insulinpump med integrerad kontinuerlig subkutan glukosmätning (SAP, sensor augmented pump) på risken för kejsarsnitt, barn födda large for gestational age (stora för tiden), perinatal mortalitet och neonatal hypoglykemi vid graviditet vid typ 1-diabetes.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-12
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
297.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3 903
298.		IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 885
299.		1 OR 2	17 885
300.		MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 689
301.		MeSH descriptor: [Hyperglycemia] explode all trees	1 982
302.		hypoglycemi* or hyperglycemi* or hypoglycaemi* or hyperglycaemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 482
303.		4 OR 5 OR 6	16 887
304.		3 AND 7	6 329

		Pump	
305.		MeSH descriptor: [Insulin Infusion Systems] explode all trees	597
306.		MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees	1 204
307.		MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	10 360
308.		10 AND 11	528
309.		"continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insuin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 305
310.		9 OR 12 OR 13	1 466
311.		8 AND 14 AND Publication Year from 1995	705: CDSR: **5** DARE: **8** HTA: **7**
312.		8 AND 14 AND Publication Year from 2014	380: Central: **375**
		CGM	
313.		MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	564
314.		MeSH descriptor: [Blood Glucose] explode all trees	6 839
315.		17 AND 18	57
316.		cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	996
317.		19 OR 20	1 007
318.		8 AND 21 AND Publication Year from 1995	539: CDSR: **2** DARE: **3** HTA: **1**
319.		8 AND 21 AND Publication Year from 2014	342: Central: **340**
		Integrerad pump, SAP	
320.		"sensor-augmented pump*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
321.		14 AND 20	331
322.		24 OR 25	419
323.		8 AND 26 AND Publication Year from 1995	324: CDSR: **1** DARE: **1** HTA: **1**
324.		8 AND 26 AND Publication Year from 2014	209: Central: **208**
		FGM	
325.		fgm or (flash and glucose and monitor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
326.		8 AND 29 AND Publication Year from 2010	9: Central: **9**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-13
Ämne: Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
190.		(MH "Diabetes Mellitus, Type 1+")	12 593
191.		TI (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR AB (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA) OR SU (IDDM or T1D or T1DM or ((diabet* or dm) and (autoimmune or insulindepend* or "insulin-depend*" or "juvenile onset" or "sudden onset" or "type 1" or "type I" or type1)) or "latent autoimmune diabetes" or LADA)	16 867
192.		1 OR 2	16 879
193.		(MH "Hypoglycemia+")	5 068
194.		(MH "Hyperglycemia+")	6 341
195.		TI (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR AB (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*) OR SU (hypoglycemi* OR hyperglycemi* OR hypoglycaemi* OR hyperglycaemi*)	20 584
196.		4 OR 5 OR 6	22 015
197.		3 AND 7	3 939
		Pump	
198.		(MH "Insulin Infusion Systems")	1 442
199.		(MH "Infusion Pumps+")	3 357
200.		(MH "Insulin+")	16 380
201.		10 AND 11	986
202.		TI ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR AB ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or	1 577

		"insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*) OR SU ("continuous subcutaneous insulin infusion*" or CSII or "insulin infusion pump*" or "insulin pump*" or (("infusion pump*" or "implantable pump*" or "implanted pump*" or minimed or "patch pump*" or "pump therapy") and (insulin*)) or (Paradigm* and Medtronic) or 640G or 670G or accucheck* or accu-check* or accuchek* or animas* or dana or omnipod*)	
203.		9 OR 12 OR 13	2 218
204.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**13**
205.		8 AND 14 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**44**
		CGM	
206.		TI (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR AB (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT") OR SU (cgm or cgms or "continuous blood glucose monitor*" or "continuous glucose monitor*" or dexcom or enlite or "Guardian RT")	1 031
207.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**8**
208.		8 AND 17 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**27**
		Integrerad pump, SAP	
209.		TI "sensor-augmented pump*" OR AB "sensor-augmented pump*" OR SU "sensor-augmented pump*"	78
210.		14 AND 17	301
211.		20 OR 21	356
212.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 19950101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**7**
213.		8 AND 22 AND Limiters - Published Date: 20140101-; Randomized Controlled Trials; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**26**
		FGM	
214.		TI (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR AB (fgm or (flash and glucose and monitor*)) OR SU (fgm or (flash and glucose and monitor*))	305
215.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0
216.		8 AND 25 AND Limiters - Published Date: 20100101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	0

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts"
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract

ZX = Methodology
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-13 **Ämne:** Kontinuerlig blodglukosmätning med behandlingsproblem			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
190.		"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	69 330
191.		IDDM[tiab] OR T1D[tiab] OR T1DM[tiab] OR ((diabet*[tiab] or dm[tiab]) AND (autoimmune[tiab] OR insulindepend*[tiab] OR insulin-depend*[tiab] OR juvenile onset[tiab] OR sudden onset[tiab] OR type 1[tiab] OR type I[tiab] OR type1[tiab])) OR "latent autoimmune diabetes"[tiab] OR LADA[tiab]	83 189
192.		1 OR 2	107 379
193.		Hypoglycemia[Mesh] OR Hyperglycemia[Mesh] OR hypoglycemi*[tiab] OR hyperglycemi*[tiab] OR hypoglycaemi*[tiab] OR hyperglycaemi*[tiab]	116 638
194.		3 AND 4	17 508
		Pump	
195.		Insulin Infusion Systems[Mesh] OR continuous subcutaneous insulin infusion*[tiab] OR CSII[tiab] OR insulin pump*[tiab] OR ((Infusion Pumps[mesh] OR infusion pump*[tiab] OR implantable pump*[tiab] OR implanted pump*[tiab] OR minimed[tiab] OR patch pump*[tiab] OR pump therapy[tiab]) AND ("Insulin"[Mesh] OR insulin*[tiab])) OR (Paradigm*[tiab] AND Medtronic[tiab]) OR 640G[tiab] OR 670G[tiab] OR accucheck*[tiab] OR accu-check*[tiab] OR accuchek*[tiab] OR animas*[tiab] OR dana[tiab] OR omnipod*[tiab]	7 654
196.		5 AND 6	1 735
197.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
198.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**97**
199.		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**39**
		CGM	
200.		(Monitoring, Ambulatory[Mesh:NoExp] AND Blood Glucose[Mesh]) OR cgm[tiab] OR cgms[tiab] OR continuous blood glucose monitor*[tiab] OR continuous glucose monitor*[tiab] OR dexcom[tiab] OR enlite[tiab]OR Guardian RT[tiab]	3 749
201.		5 AND 11	993
202.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**38**
203.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**77**
204.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**45**
		Integrerad pump, SAP	

205.		sensor-augmented pump*[tiab]	167
206.		6 AND 11	895
207.		16 OR 17	975
208.		5 AND 18	518
209.		19 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**25**
210.		19 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**65**
211.		19 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date from 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**26**
		FGM	
212.		FGM[tiab] OR (flash[tiab] AND glucose[tiab] AND monitor*[tiab])	882
213.		5 AND 23	21
214.		24 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	0
215.		24 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 1995/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**1**
216.		24 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]), Publication date från 2014/01/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Rad: B56

Tillstånd: Latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) och otillräcklig glukoskontroll med eller utan metformin

Åtgärd: Tidig insulinbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på HbA_{1c}.

Kommentar: Till skillnad från i 2010 år version av riktlinjerna finns nu ett vetenskapligt stöd för förbättrad effekt på glukoskontroll jämfört med peroral behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Latent autoimmun diabetes hos vuxna (på engelska förkortat LADA), är en långsamt fortskridande form av typ 1-diabetes. Patienterna liknar kliniskt typ 2-diabetes med bevarad betacellsfunktion, utan akut behov av insulinbehandling men med förekomst av autoantikroppar riktade mot insulinproducerande celler.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har en sammmanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA)

- medför insulinbehandling bättre glukoskontroll på sikt (sänkning av HbA_{1c}, med cirka 14 mmol/mol [uppföljningstid 1–4 år]) jämfört med peroral behandling, framförallt med sulfonylurea (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
En systematisk översikt [1] identifierades vid litteratursökningen. Femton publikationer från tio studier inkluderades i översikten. I översikten konstaterar man att de ingående studierna var av varierande kvalitet – många inkluderade få patienter och utfördes på olika etniska grupper i olika sjukvårds- system. Två av studierna visade att sulfonylurea (SU) medförde tidigare insulinberoende och en metaanalys på fyra studier med ansenlig heterogenitet visade sämre glykemisk kontroll om SU förskrevs till patienter med LADA jämfört med insulin. En sensitivitetsanalys genomfördes såtillvida att en större RCT inkluderades där data på standardavvikelse saknades för effektmåttet HbA_{1c}. Resultatet blev detsamma: – fördel insulin jämfört med SU som initial terapi vid LADA.

Sammanfattningsvis har fyra studier med uppföljning längre än 12 månader rapporterat HbA_{1c} vid studieavslut. Ingen studie rapporterade data på komplikationsutveckling, hälsorelaterad livskvalitet, mortalitet eller hälsoekonomi. Fem studier med uppföljning längre än 12 månader rapporterade negativa händelser inklusive hypoglykemier. Svår hypoglykemi verkar inte ha förekommit i någon av studierna. Enligt översikten finns det evidens för att behandling med insulin är att föredra framför SU vid LADA, även om det var stor heterogenitet mellan studierna och stor risk för systematiska fel.

Efter den systematiska litteratursökningen har ytterligare en studie tillkommit [2]. Det är en liten studie på tio patienter som var positiva för GAD-antikroppar (autoantikroppar riktade mot insulinproducerande celler) och inom det första året efter diagnos inte behövt insulin. Dessa patienter randomiserades till antingen insulin (Novo Mix 30) eller peroral behandling (metformin med eller utan rosiglitazon). Av de sex patienterna som randomiserades till peroral behandling så hade tre fortskridit till insulinbehov efter 10 månader till 1,5 år efter diabetesdiagnosen. Av de insulinbehandlade (även tablettsviktare) så behövde hälften basal-bolusterapi för att uppnå adekvat glykemisk kontroll. Författarna till denna studie (som också var huvudförfattare till Cochrane-översikten) konkluderade att GAD-positivitet indikerar tidigt insulinbehov och att patienten sannolikt kommer att behöva basal-bolusterapi.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Brophy, S, Davies, H, Mannan, S, Brunt, H, Williams, R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (9):CD006165.
2. Brophy, S, Davies, H, Dunseath, G, Stephens, JW, Platts, J, Lane, H, et al. Experience of the introduction of routine antibody testing in primary care and of running a trial for latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetes Res Clin Pract. 2011; 93(1):e49-52.

Hjärt-kärlkomplikationer

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa diagnostik av riskfaktorer och förebyggande behandling vid förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom är att dessa är hörnstenar i den multifaktoriella riskfaktorbehandlingen. Framför allt typ 2-diabetes är förknippad med blodfettsrubbningar – huvudsakligen för- höjda nivåer av LDL-kolesterol, som är en av de klassiska riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom tillsammans med hypertoni. Risken för diabetesnefropati (njurskador) är kraftigt förhöjd vid hypertoni och också det en väl dokumen- terad riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och förtida död.

Stroke, hjärtinfarkt, kärlkramp och de perifera kärlsjukdomarna står för merparten av den ökade sjukligheten och dödligheten vid typ 2-diabetes. De mikrovaskulära komplikationerna är fruktade, med i slutändan risk för njursvikt, synnedsättning och blindhet samt amputation. De medför därmed både stort lidande för individerna, inklusive sänkt livskvalitet, och en stor kostnad för sjukvården och samhället i stort.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar såväl typ 1- som typ 2-diabetes. Vid all diabetes tar vi upp diagnostik av misstänkt hypertoni genom ambulatorisk blodtrycksmätning. Vid diabetes med mikroalbuminuri och högt blodtryck tar vi upp behandling med ACE-hämmare eller angiotensinreceptor-blockerare (ARB), samt även vid diabetes med mikroalbuminuri utan högt blodtryck.

Vid typ 1-diabetes tar vi upp möjligheter att dels behandla högt blodtryck utan mikroalbuminuri med ACE-hämmare, diuretika, kalciumblockerare eller betablockerare, dels behandling av mikroalbuminuri utan högt blodtryck med ACE-hämmare.

Vid typ 1-diabetes tar vi upp statinbehandling som primärprevention vid förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom och vid typ 2-diabetes tar vi även upp fibratbehandling. Även behandling med acetylsalicylsyra i primärpreventivt syfte belyses.

Riktvärden för behandlingsmål

Behandlingsmålen är utvalda inom vissa centrala områden av diabetesvården och tjänar som mål för individen med diabetes, för vårdansvariga och som en del i utvärderingen av vårdens kvalitet i Socialstyrelsens utvärderingar, Öppna jämförelser, samt i Nationella diabetesregistrets årsrapporter. Att sätta upp behandlingsmål är en internationell företeelse och återfinns i de flesta internationella riktlinjer och är oftast samstämmiga eftersom de bygger på samma vetenskapliga underlag av randomiserade kontrollerade studier och populationsstudier.

”Det är viktigt att understryka att behandlingsmålen är konsensusbaserade och bygger på evidens från olika vetenskapliga underlag både observa- tionsstudier och randomiserade kontrollerade behandlingsstudier. Det finns bara ett fåtal studier där resultat från utfall som sjuklighet och dödlighet har utvärderats mot olika målnivåer. Det innebär att nya vetenskapliga analyser av underlaget för mål för HbA_{1c}, blodtryck och LDL-kolesterol, liksom nya möjligheter till behandling, kan medföra att målnivåerna kan omvärderas, vilket nyligen ägt rum för blodtrycksmålen vid diabetes. Värderingen av nytta mot riskerna med en alltför stark inriktning på måluppfyllelse är särskilt viktig” (ur Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010).

Behandlingsmålen för glukoskontroll (HbA_{1c}), blodtryck och LDL- kolesterol är surrogatmått som återspeglar risken för patientviktiga effekt- mått, främst hjärt-kärlsjuklighet men också för mikrovaskulära dia- beteskomplikationer som allvarliga störningar av njurfunktion, nervfunktion och syn. För mikrovaskulära diabeteskomplikationer gäller det HbA_{1c} och blodtrycksnivå.

Det vetenskapliga underlaget för effekter av behandling med avsikt att kontrollera blodglukos, blodtryck och kolesterolvärden som framtagits inom ramen för de nationella diabetesriktlinjerna återfinns främst under områdena *Glukoskontroll* och *Hjärt- och kärlkomplikationer*. Dessa underlag tillsammans med observationsstudier utgör grunden för de konsensusbaserade målvärdena – både i Sverige och internationellt.

Det vetenskapliga underlaget återfinns också i omfattande referenslistor som bildar underlaget för de internationella riktlinjer, som publicerats på senare år. Ett urval av dessa [1-8] finns i referenslistan tillsammans med ett urval av publikationer som bedöms som särskilt viktiga underlag i disk- ussionen om nivån för målvärden [9-24]. De internationella riktlinjer som kan anses vara mest kända i vårt land och därigenom ha störst inflytande på professionen inom diabetesvården är Europeiska riktlinjer som tas fram av Europeiska diabetessällskapet (EASD), Europeiska kardiologsällskapet (ESC), Europeiska hypertoni sällskapet (ESH) och brittiska NICE [3, 4, 7, 8]. American Diabetes Association uppdaterar sina rekommendationer årligen i januari [1] och de har även utarbetat riktlinjer i samarbete med EASD [6].

Även kanadensiska diabetesföreningen producerar riktlinjer som bygger på systematiska litteraturgenomgångar och tekniska rapporter [5]. För blodtryck har nyligen från USA kommit en systematisk genomgång av underlag med rekommendationer, som är framtagen av ett statligt organ [2].

Socialstyrelsen föreslår att ett behandlingsmål för HbA_{1c} -värdet kan vara under 52 mmol/mol. Ett övre riktvärde för HbA_{1c} kan vara 70 mmol/mol, eftersom värden omkring och över denna nivå kraftigt kan öka risken för diabeteskomplikationer. Förhållandet mellan risk och nytta av en intensiv behandling med målet att sänka HbA_{1c} ser olika ut för olika personer, både vid typ 1- och typ 2-diabetes. Behandlingsbeslutet bygger därför alltid på den enskilda patientens situation och bör utformas utifrån en individuell bedömning av nyttan och eventuella risker med behandlingen.

Ett riktvärde för behandlingsmål när det gäller blodtryck kan vara under 140/85 mm Hg. Målet bör utformas utifrån en individuell bedömning av

nytta och risk. Lägre blodtrycksmål kan övervägas för unga patienter och för patienter med förhöjd albuminutsöndring i urinen (makroalbuminuri) liksom om behandling kan ges utan besvär för patienten.

Hellre än att ange riktvärden för behandlingsmål när det gäller LDL- kolesterol bör målsättningen vara att flertalet patienter med diabetes med hög eller mycket hög risk ska behandlas med statiner (med måldos) enligt Läkemedelsverkets läkemedelsrekommendation [25]. Mätning av LDL-kolesterol är i första hand ett underlag för dialog med patienten kring behandlingsföljsamhet. För enstaka patienter med mycket hög risk kan ett riktvärde för behandlingsmål för LDL-kolesterol på mindre än 2,5 mmol/l användas i stället för måldos. Målet med behandlingen bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta och risk. För vidare rekommendationer om behandling vid blodfettsrubbningar se Läkemedelsverkets publikation *Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel* [25].

Referenser

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care. 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
2. James, PA, Oparil, S, Carter, BL, Cushman, WC, Dennison- Himmelfarb, C, Handler, J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama. 2014; 311(5):507-20.
3. Ryden, L, Grant, PJ, Anker, SD, Berne, C, Cosentino, F, Danchin, N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal. 2013; 34(39):3035-87.
4. Mancia, G, Fagard, R, Narkiewicz, K, Redon, J, Zanchetti, A, Bohm, M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2013; 34(28):2159-219.
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Targets for Glycemic Control. Canadian Journal of Diabetes. 2013; 37 Supplement 1:S31-4.
6. Inzucchi, SE, Bergenstal, RM, Buse, JB, Diamant, M, Ferrannini, E, Nauck, M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012; 55(6):1577-96.
7. Perk, J, De Backer, G, Gohlke, H, Graham, I, Reiner, Z, Verschuren, M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the Euro-

pean Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European heart journal. 2012; 33(13):1635-701.
8. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Type 2 Diabetes: Newer Agents for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.; 2009.
9. Stratton, IM, Adler, AI, Neil, HA, Matthews, DR, Manley, SE, Cull, CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj. 2000; 321(7258):405-12.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131):837-53.
11. Turnbull, FM, Abraira, C, Anderson, RJ, Byington, RP, Chalmers, JP, Duckworth, WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52(11):2288-98.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. . The New England journal of medicine. 1993; 329(14):977-86.
13. Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY, Genuth, SM, Lachin, JM, Orchard, TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. The New England journal of medicine. 2005; 353(25):2643-53.
14. Lachin, JM, Genuth, S, Nathan, DM, Zinman, B, Rutledge, BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. Diabetes. 2008; 57(4):995-1001.
15. Fullerton, B, Jeitler, K, Seitz, M, Horvath, K, Berghold, A, Siebenhofer,
16. A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2014; 2:CD009122.
17. Skyler, JS, Bergenstal, R, Bonow, RO, Buse, J, Deedwania, P, Gale, EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes care. 2009; 32(1):187-92.
18. Ismail-Beigi, F, Moghissi, E, Tiktin, M, Hirsch, IB, Inzucchi, SE, Genuth, S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Annals of internal medicine. 2011; 154(8):554-9.

19. Sattar, N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia. 2013; 56(4):686-95.
20. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.
21. Mihaylova, B, Emberson, J, Blackwell, L, Keech, A, Simes, J, Barnes, EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012; 380(9841):581-90.
22. Baigent, C, Blackwell, L, Emberson, J, Holland, LE, Reith, C, Bhala, N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376(9753):1670-81.
23. Lv, J, Neal, B, Ehteshami, P, Ninomiya, T, Woodward, M, Rodgers, A, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS medicine. 2012; 9(8):e1001293.
24. Bangalore, S, Kumar, S, Lobach, I, Messerli, FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta- analyses of randomized trials. Circulation. 2011; 123(24):2799-810, 9 p following 810.
25. Turnbull, F, Neal, B, Algert, C, Chalmers, J, Chapman, N, Cutler, J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Archives of internal medicine. 2005; 165(12):1410-9.
26. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket.
2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och- sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.

Tillstånd och åtgärder

Rad: C01

Tillstånd: Typ 2-diabetes med högt blodtryck Åtgärd: Primärprevention av hjärt-kärlsjukdom med blodtryckssänkning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på avgörande effektmått (stroke, hjärtinfarkt och död). Kostnaden per QALY är också låg för strikt blodtryckskontroll jämfört med mindre strikt blodtryckskontroll och tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta den ökade risken för ortostatiska reaktioner (för lågt blodtryck) och förväntad patientnytta. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Högt blodtryck vid diabetes är en av hörnstenarna i den multifaktoriella riskfaktorbehandlingen. Högt blodtryck är en riskfaktor för hjärt-kärlsjuk- domarna, det vill säga stroke, hjärtinfarkt, kärlkramp och perifer kärlsjukdom med fönstertittarsjuka och risk för kallbrand, vilka står för merparten av den ökade sjukligheten och dödligheten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes med högt blodtryck

- minskar primärprevention av hjärt-kärlsjukdom med blodtryckssänkning risken för stroke med cirka 20 procent (starkt vetenskapligt underlag)
- minskar primärprevention av hjärt-kärlsjukdom med blodtryckssänkning risken för hjärtinfarkt med cirka 20 procent (starkt vetenskapligt underlag)
- minskar primärprevention av hjärt-kärlsjukdom med blodtryckssänkning risken för förtida död med cirka 15 procent (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Effekten av blodtryckssänkande läkemedel på insjuknande i stroke och hjärtinfarkt samt död hos personer med diabetes har undersökts i elva randomiserade kontrollerade studier [1-11] inkluderande sammanlagt 15 420 respektive 22 247 personer (beroende av utfallsvariabel). Blodtryckssänkning-

en i studierna har varit måttlig, 2 till 10 mm Hg för systoliskt blodtryck, 0 till 5 mm Hg för diastoliskt blodtryck. Blodtrycksnivåerna vid studiestart har varit förhållandevis höga. Studierna visar att en blodtrycksänkning av denna storlek minskade risken att dö med 15 procent (spännvidd för absolut riskminskning var 5,2 till -0,6 procentenheter). Risken för stroke minskade med cirka 20 procent (spännvidd för absolut riskminskning var 4,0 till 0,3 procentenheter) och risken för hjärtinfarkt minskade med cirka 20 procent (spännvidd för absolut riskminskning var 8,1 till 0,5 procentenheter).

Effekter av att sänka blodtrycket under 130/80 mm Hg är endast studerat i ett fåtal interventionsstudier, vars resultat inte motsäger att behandlings- effekten är i samma storleksordning som vid högre blodtrycksnivåer. Osä- kerheten är dock stor på grund av studiernas storlek. De positiva effekterna av blodtryckssänkande behandling på makrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes har endast studerats vid måttlig blodtryckssänkning (upp till 10/5 mm Hg).

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 2-diabetes har strikt blodtryckskontroll låg kostnad per vunnet levnadsår jämfört med mindre strikt blodtryckskontroll (viss evidens).

Det hälsoekonomiska underlaget för att förebygga hjärt-kärlsjukdom genom blodtryckssänkning vid typ 2-diabetes inkluderar tre studier, där stram hypertonikontroll jämförs med mindre stram hypertonikontroll i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv [12-14]. Dessa studier baseras på data från UKPDS [11], som har ett tidsperspektiv på åtta år.

Referenser

1. Schrier, RW, Estacio, RO, Esler, A, Mehler, P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int. 2002; 61(3):1086-97.
2. Patel, A, MacMahon, S, Chalmers, J, Neal, B, Woodward, M, Billot, L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370(9590):829-40.
3. Berl, T, Hunsicker, LG, Lewis, JB, Pfeffer, MA, Porush, JG, Rouleau, JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Annals of internal medicine. 2003; 138(7):542-9.
4. Brenner, BM, Cooper, ME, de Zeeuw, D, Keane, WF, Mitch, WE, Parving, HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The New England journal of medicine. 2001; 345(12):861-9.
5. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Bmj. 1998; 317(7160):703-13.

6. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000; 355(9200):253-9.
7. Curb, JD, Pressel, SL, Cutler, JA, Savage, PJ, Applegate, WB, Black, H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Jama. 1996; 276(23):1886-92.
8. Tuomilehto, J, Rastenyte, D, Birkenhager, WH, Thijs, L, Antikainen, R, Bulpitt, CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. The New England journal of medicine. 1999; 340(9):677-84.
9. Hansson, L, Zanchetti, A, Carruthers, SG, Dahlof, B, Elmfeldt, D, Julius, S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low- dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998; 351(9118):1755-62.
10. Trenkwalder, P, Elmfeldt, D, Hofman, A, Lithell, H, Olofsson, B, Papademetriou, V, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major CV events and stroke in subgroups of patients. Blood Press. 2005; 14(1):31-7.
11. Estacio, RO, Jeffers, BW, Hiatt, WR, Biggerstaff, SL, Gifford, N, Schrier, RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. The New England journal of medicine. 1998; 338(10):645-52.
12. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. Bmj. 1998; 317(7160):720-6.
13. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. Jama. 2002; 287(19):2542-51.
14. Gray, A, Clarke, P, Raikou, M, Adler, A, Stevens, R, Neil, A, et al. An economic evaluation of atenolol vs. captopril in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 54). Diabet Med. 2001; 18(6):438-44.

Rad: C02

Tillstånd: Diabetes med misstänkt hypertoni Åtgärd: Ambulatorisk blodtrycksmätning för ställningstagande till behandling

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad samtidigt som det saknas vetenskapligt stöd för effekt av åtgärden.
Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Traditionellt uppmätt blodtryck på mottagningar med några få värden står för nästan all kunskap om riskerna med hypertoni. Detta kan ge bra kunskaper på populationsnivå, men är ett sämre riskestimat på individuell nivå på grund av mätteknik, variabilitet i blodtryck och konsultationshypertoni (white-coat hypertension). I 40 år har man mätt blodtryck ambulatoriskt (utanför vård- miljön) och detta kan ge en bättre bild av hur blodtryck varierar över dygnet [1].

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har en sammmanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes med misstänkt hypertoni medför ambulatorisk blodtrycksmätning större patientnytta än olägenhet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
En metaanalys [2] av flera kohortstudier med sammanlagt 7 458 patienter visar att ambulatorisk mätning hela dygnet säger mer om framtida kardio- vaskulär död än ambulatorisk mätning dagtid. Även kvoten ambulatoriskt dag- och nattblodtryck är av värde.

En studie [3] på över 300 patienter med typ 2-diabetes och med en uppföljningstid på cirka fem år visar att ambulatoriskt uppmätt blodtryck förutsäger framtida hjärt-kärlhändelser bättre än klinikmätt blodtryck. Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om mätning av ambulatoriskt blodtryck hela dygnet hos personer med diabetes och gränsblodtryck är av värde för beslut om att påbörja behandling eller inte genom att bättre kunna förutsäga risken.

Två senare systematiska översikter [4, 5] stödjer de tidigare slutsatserna. Den ena översikten [5] baseras på nio kohortstudier med sammanlagt 9 299 patienter som följdes i medeltal 11 år. I studierna jämförs effekten av ambulatorisk mätning med vanlig blodtrycksmätning på kardiovaskulära utfall och mortalitet. Totalt HR (KI 95 procent) per 10 mm Hg-ökning av 24 timmars

systoliskt pulstryck 1,27 (1,18–1,38); p < 0,001. Resultaten är desamma oavsett om det finns mer eller mindre än 10 procent av deltagarna som har diabetes.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid diabetes med misstänkt hypertoni medför ambulatorisk blodtrycksmätning större patientnytta än olägenhet”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Pickering, TG, Shimbo, D, Haas, D. Ambulatory blood-pressure monitoring. The New England journal of medicine. 2006; 354(22):2368- 74.
2. Boggia, J, Li, Y, Thijs, L, Hansen, TW, Kikuya, M, Bjorklund- Bodegard, K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet. 2007; 370(9594):1219-29.
3. Eguchi, K, Pickering, TG, Hoshide, S, Ishikawa, J, Ishikawa, S, Schwartz, JE, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. Am J Hypertens. 2008; 21(4):443-50.
4. Pierdomenico, SD, Cuccurullo, F. Ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetes and metabolic syndrome: a review. Blood pressure monitoring. 2010; 15(1):1-7.
5. Conen, D, Bamberg, F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of hypertension. 2008; 26(7):1290-9.

Rad: C03

Tillstånd: Typ 1-diabetes med högt blodtryck utan mikroalbuminuri

Åtgärd: Behandling med ACE-hämmare, angiotensinreceptor-blockerare (ARB), betablockerare, diuretika eller kalciumblockerare

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad samtidigt som det saknas vetenskapligt stöd för effekt av åtgärden.
Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta ökad risk för ortostatiska reaktioner (för lågt blotryck) och mindre förväntad patientnytta. Det finns risker med samtidig behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Högt blodtryck vid diabetes är en av hörnstenarna i den multifaktoriella riskfaktorbehandlingen. Högt blodtryck är en riskfaktor för hjärt-kärlsjuk- domarna, det vill säga stroke, hjärtinfarkt, kärlkramp och perifer kärlsjukdom med fönstertittarsjuka och risk för kallbrand, vilka står för merparten av den ökade sjukligheten och dödligheten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes med högt blodtryck utan mikroalbuminuri ger primärpreventiv behandling med ACE-hämmare, ARB (angiotensinreceptor- blockerare), diuretika, kalcium- eller betablockerare större patientnytta än olägenhet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om eventuella biverkningar och oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid litteratursökningen identifierades inga studier (eller subgrupper till större studier). Vid behandling av blodtryck vid typ 1-diabetes måste därför kunskap från patienter med typ 2-diabetes överföras till patienter med typ 1-diabetes. Varken vid typ 2-diabetes eller i den allmänna befolkningen har någon enskild läkemedelsklass vid en jämförelse visat sig vara bättre än någon annan vid avsaknad av mikroalbuminuri. Det finns inget skäl att tro att detta inte skulle gälla även för typ 1-diabetes, trots avsaknad av studier på denna grupp.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid typ 1-diabetes med högt blodtryck utan mikroalbuminuri ger primärpreventiv behandling med ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare (ARB), betablockerare, diuretika eller kalciumblockerare större patientnytta än olägenhet”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?

Inga studier (eller subgrupper till större studier) som besvarar tillstånd och åtgärd identifierades.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

Litteratur saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Rad: C06

Tillstånd: Diabetes och högt blodtryck med mikroalbuminuri

Åtgärd: Behandling med ACE-hämmare eller angiotensinreceptor-blockerare (ARB)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (död, hjärt-kärlsjukdom och andra komplikationer). Behandling med ACE-hämmare har en låg kostnad per QALY jämfört med ingen behandling.

Kommentar: ACE-hämmare, ARB, tiaziddiuretika och kalciumblockerare har likvärdigt lägsta pris per jämförelsedos enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta risken för nedsättning av njurfunktionen och risken för hyperkalemi (för stor kaliummängd i blodet). Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Högt blodtryck ökar risken för diabetesnefropati (njurskador) som är en väl dokumenterad riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och förtida död. Om en person med diabetes har mikroalbuminuri är risken för förtida död 2–4 gånger så hög som vid normoalbuminuri. Därtill är de mikrovaskulära komplikationerna fruktade, med i slutändan risk för njursvikt, synnedsättning och blindhet samt amputation. Många diabetespatienter har för högt blodtryck.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes och mikroalbuminuri medför behandling med ACE-hämmare

- att risken för kardiovaskulär död minskar med 37 procent, från 9,7 till 6,2 procent (starkt vetenskapligt underlag)
- att risken för hjärtinfarkt minskar med 22 procent, från 12,9 till 10,2 procent och risken för stroke minskar med 33 procent, från 6,1 till 4,2 procent (starkt vetenskapligt underlag)
- att utveckling till manifest nefropati minskar med 24 procent, från 8,4 till 6,5 procent (starkt vetenskapligt underlag)
- tycks kombinationsbehandling med ACE-hämmare och ARB tillföra mer skada än nytta (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid diabetes och mikroalbuminuri medför behandling med ARB

- att risken för totalmortalitet minskar med 67 procent, från 27,3 till 9,0 procent jämfört med atenolol (begränsat vetenskapligt underlag)
- att summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke minskade med 34 procent, från 31,8 till 20,9 procent jämfört med atenolol (begränsat vetenskapligt underlag)
- minskar behandling med ARB risken för utveckling av nefropati (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

I en randomiserad kontrollerad studie med 3 577 patienter [1] med dia- betes och minst en hjärt-kärlriskfaktor (mikroalbuminuri, hypertoni) eller genomgången hjärtinfarkt eller stroke, minskade behandling med ACE- hämmare under 4,5 år risken för att dö i hjärt-kärlsjukdom (absolut riskminskning 3,5 procentenheter), hjärtinfarkt (absolut riskminskning 2,7 procentenheter), stroke (absolut riskminskning 1,9 procentenheter), nefropati (absolut riskminskning 1,9 procentenheter) och revaskularisering (absolut riskminskning 2,4 procentenheter) jämfört med placebo.

En studie [2] inkluderade 1 063 patienter med diabetes (typ 1 eller typ 2), mikroalbuminuri, hypertoni och tecken på vänsterkammarhypertrofi på EKG.

Inom en subgrupp om 266 patienter, som vid studiestart hade ett u-albumin/kreatinin-index på över 12 var kombination av kardiovaskulär, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke lägre (absolut effekt 10,9 procen- tenheter) under 4,7 år vid behandling med ARB jämfört med atenolol.

I en randomiserad kontrollerad studie [3] med 590 patienter som jämfört två års behandling mellan ARB och placebo var förekomsten av progress till nefropati lägre i ARB-gruppen (absolut effekt 9,8 procentenheter) trots jämförbart blodtryck mellan grupperna.

I en studie [4] med 25 620 patienter med diabetes eller hög risk för hjärt-kärlsjukdom gav kombinationsbehandling med ACE- hämmare och ARB ökad förekomst av njursvikt och dialysbehov jämfört med enbart behandling

med ACE-hämmare eller ARB. I denna studie var behandlingseffekten mellan ACE-hämmare och ARB likvärdig.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid diabetes, högt blodtryck och mikroalbuminuri medför behandling med ACE-hämmare en låg kostnad per QALY jämfört med ingen behandling (skattning). ACE-hämmare, kalciumblockerare, ARB och tiaziddiuretika har likvärdigt lägsta pris per jämförelsedos, enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

Referenser

1. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000; 355(9200):253-9.
2. Ibsen, H, Olsen, MH, Wachtell, K, Borch-Johnsen, K, Lindholm, LH, Mogensen, CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. Diabetes care. 2006; 29(3):595-600.
3. Parving, HH, Lehnert, H, Brochner-Mortensen, J, Gomis, R, Andersen, S, Arner, P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2001; 345(12):870-8.
4. Mann, JF, Schmieder, RE, McQueen, M, Dyal, L, Schumacher, H, Pogue, J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008; 372(9638):547-53.

Rad: C07

Tillstånd: Typ 1-diabetes med mikroalbuminuri utan högt blodtryck

Åtgärd: Behandling med ACE-hämmare eller angiotensinreceptor-blockerare (ARB)

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för avgörande effektmått (död, hjärt-kärlsjuklighet och njurpåverkan). Samtidigt finns viss effekt på utsöndring av albumin i urinen, som är en stark riskmarkör för en potentiellt allvarlig komplikation.
Behandling med ACE-hämmare har en låg kostnad per QALY jämfört med ingen behandling.
Kommentar: ACE-hämmare, ARB, tiaziddiuretika och kalciumblockerare har likvärdigt lägsta pris per jämförelsedos enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta risken för nedsättning av njurfunktionen och risken för hyperkalemi (för stor kaliummängd i blodet). Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid diabetes med mikroalbuminuri är risken för njursvikt förhöjd vilket kan leda till svåra mikrovaskulära komplikationer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en sammmanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes med mikroalbuminuri utan högt blodtryck

- reducerar behandling med ACE-hämmare urin-albuminutsöndring. (måttligt starkt vetenskapligt underlag [typ 2-diabetes], starkt vetenskapligt underlag [typ 1-diabetes])
- är patientnyttan av behandling med ARB större än olägenheten (konsensus)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att avgöra effekten av behandling med ACE-hämmare eller ARB på njurinsufficiens, mortalitet eller kardiovaskulär händelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningsförekomsten är låg.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som evaluerar effekten av RAS-blockad hos normotensiva typ 1-diabetespatienter med mikroalbuminuri [1] och tre randomiserade kliniska studier av varierande kvalitet som utvärderar

effekten av RAS-blockad hos normotensiva typ 2-diabetes patienter med mikroalbuminuri [2-4]. I metaanalysen [1] där 646 patienter ingick minskade urin-albuminutsöndringen med 53,6 procent (KI 37,4-65,6) i gruppen av patienter som under två år behandlats med ACE-hämmare jämfört med placebo [1].

Risken att utveckla makroalbuminuri var 38 procent jämfört med placebogruppen och regress till normoalbuminuri var 3,07 gånger vanligare i ACE-hämmargruppen. Behandlingen verkar i denna metaanalys reducera utsöndringen av albumin i urinen utöver den blodtryckssänkande effekten. Effekten av ACE-hämmarbehandling verkar vara obereonde av kön, ålder, diabetesduration och grad av metabol kontroll. Resultatet av de tre RCT-studierna som jämfört behandling med ACE-hämmare och placebo eller inget tillägg, hos normotensiva patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri är likvärdigt vid upp till 5 års uppföljning [2-4].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier avseende effekt på mortalitet eller kardiovaskulär sjukdom vid behandling av normotensiva patienter med diabetes och mikroalbuminuri med ACE-hämmare eller ARB.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid diabetes och mikroalbuminuri utan högt blodtryck medför behandling med ACE-hämmare en låg kostnad per QALY jämfört med ingen behandling (skattning). ACE-hämmare, kalciumblockerare, ARB och tiaziddiuretika har likvärdigt lägsta pris per jämförelsedos enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

Referenser

1. A. C. E. Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Annals of internal medicine. 2001; 134(5):370-9.
2. Ahmad, J, Siddiqui, MA, Ahmad, H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes care. 1997; 20(10):1576-81.
3. Sano, T, Hotta, N, Kawamura, T, Matsumae, H, Chaya, S, Sasaki, H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. Diabet Med. 1996; 13(2):120-4.
4. Ravid, M, Savin, H, Jutrin, I, Bental, T, Katz, B, Lishner, M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Annals of internal medicine. 1993; 118(8):577-81.

Rad: C10a

Tillstånd: Typ 2-diabetes med mycket hög risk för hjärt-kärlsjukdom (motsvarande > 20 procent risk för hjärthändelser över 5 år)

Åtgärd: Intensiv behandling med statiner för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (kranskärlssjukdom, stroke och revaskularisering). Åtgärden har också en låg kostnad per QALY jämfört med livsstilsbehandling utan läkemedel.

Kommentar: Riskskattning enligt Läkemedelsverkets läkemedels-rekommendation [1].

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att balansen mellan förväntad patientnytta och biverkningar kan se annorlunda ut vid hög ålder. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blodfettsrubbningen vid typ 2-diabetes kännetecknas ofta av höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol, ofta i kombination med högt total- och LDL-kolesterol. Behandling med statiner leder huvudsakligen till sänkningar av LDL-kolesterol.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammmanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom

- minskar behandling med statiner risken för akut kardiovaskulär händelse (död i koronarsjukdom, hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering) med 25 procent, från 12,1 till 10,0 procent (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Statinbehandling för primär prevention av hjärt-kärlsjukdomar har undersökts i stora randomiserade placebokontrollerade dubbelblinda studier, som HPS-studien [2], där hjärtfriska personer med diabetes behandlades med 40 mg simvastatin och CARDS-studien [3], där enbart personer med diabetes

med ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer behandlades med 10 mg atorvastatin. I båda studierna minskade statinbehandlingen risken för akuta hjärt-kärlkomplikationer, inklusive stroke och revaskularisering. Data från ASCOT-LLA [4] och ASPEN-studierna [5] motsäger inte dessa fynd.

Från en metaanalys [6] av effekten av kolesterolsänkning i 14 statinstudier [3, 4, 7-18] gjordes en subgruppsanalys [6] för att studera effekten på hjärt-kärlsjukdom vid diabetes. Av 18 686 personer med diabetes hade 90 procent typ 2-diabetes och av dessa var 11 730 hjärtfriska. Vid statinbehandling sågs en minskning av hjärt-kärlsjukdom per mmol/l minskning av LDL-kolesterol både hos dem med och utan hypertoni. Oavsett ursprunglig LDL-nivå, ålder eller förekomst av hypertoni, kvarstod risksänkningen för hjärtinfarkt, död i koronarsjukdom, stroke och revaskularisering. Dessa data gäller för den totala gruppen av personer med diabetes.

Primärpreventiv statinbehandling minskar i betydande grad risken för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes. Riskminskningen är linjär och ökar vid sjunkande LDL-kolesterolnivå. I HPS-studien [9] hade man inte någon målnivå för LDL vid behandling, utan man gav 40 mg simvastatin som minskade LDL-kolesterolnivån med 1,0 mmol/l. Detta minskade i sin tur risken för hjärt-kärlhändelser hos diabetesgruppen [2]. I CARDS-studien [3] studerades effekten av 10 mg atorvastatin, och inte heller där hade man någon målnivå för LDL-kolesterolet, som i medel minskade med 0,92 mmol/l. Under studietiden hade 75 procent av de aktivt behandlade en LDL-kolesterolnivå under 2,47 mmol/l, och medianen för LDL-kolesterol låg kring 2,0 mmol/l.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom medför statinbehandling en låg kostnad per QALY jämfört med livsstilsbehandling utan insats av läkemedel (skattning). Enligt genomgången av den medicinska litteraturen minskar risken för hjärt-kärlhändelser för personer med typ 2-diabetes, och en låg kostnad per QALY kan därmed skattas.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och- sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.
2. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361:2005-16.
3. Colhoun, H, Betteridge, D, Betteridge, D, Andersson, T. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in

the collaborative atorvastatin study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364:685-96
4. Sever, P, Dahlöf, B, Poulter, N, Andersson, T. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average to lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a mulicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361:1149-58.
5. Knopp R, D'Emden, M, Smilde, J. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes care. 2006; 29(7):1478-85.
6. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.
7. Downs, R, Clearfield, M, Weis, S, Andersson, T. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force Texas coronary atherosclerosis prevention study. Jama. 1998; 279:1615-22.
8. GISSI prevention investigators. Results of the low dose (20mg) pravastatin GISSI prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? Ital heart J 2000; 1:810-20.
9. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 360:7- 22.
10. Holdaas, H, Fellstrom, B, Jardine, A, Andersson, T. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicenter randomised placebo controlled trial. Lancet. 2003; 361:2024-31.
11. Sachs, F, Pfeffer, M, Moyé, L, Andersson, T. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The New England journal of medicine. 1996; 335:1001-9.
12. Scandinavian simvastain survival study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). Lancet. 1994; 344:1386-9.
13. Serruys, P, de Feyter, P, Macaya, C, Andersson, T. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomised control trial. Jama. 2002; 287:3215-22.
14. Shepherd, J, Blauw, G, Murphy, M, Andersson, T. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360:1623-30.
15. Shepherd, J, Cobbe, S, Ford, I, Andersson, T. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The New England journal of medicine. 1995; 333:1301-7.

16. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). Jama. 2002; 288:2998-3007.
17. The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The New England journal of medicine. 1998; 339:1349-57.
18. The post coronary bypass graft trial investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in sahpenous- vein coronary-artery bypass grafts. The post coronary artery bypass graft trial investigators. The New England journal of medicine. 1997; 336:152-62.

Rad: C10b

Tillstånd: Typ 2-diabetes med hög risk för hjärt-kärlsjukdom (motsvarande 8–20 procent risk för hjärthändelser över 5 år)

Åtgärd: Standardiserad behandling med statiner för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (kranskärlssjukdom, stroke och revaskularisering). Åtgärden har också en låg kostnad per QALY jämfört med livsstilsbehandling utan läkemedel.

Kommentar: Riskskattning enligt Läkemedelsverkets läkemedelsrekommendation [1].

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att balansen mellan förväntad patientnytta och biverkningar kan se annorlunda ut vid hög ålder. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blodfettsrubbningen vid typ 2-diabetes kännetecknas ofta av höga trigly- cerider och lågt HDL-kolesterol, ofta i kombination med högt total- och LDL-kolesterol. Behandling med statiner leder huvudsakligen till sänkningar av LDL-kolesterol.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammmanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom

- minskar behandling med statiner risken för akut kardiovaskulär händelse (död i koronarsjukdom, hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering) med 25 procent, från 12,1 till 10,0 procent) (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Statinbehandling för primär prevention av hjärt-kärlsjukdom ar har undersökts i stora randomiserade placebokontrollerade dubbelblinda studier, som HPS-studien [2], där hjärtfriska personer med diabetes behandlades med 40 mg simvastatin och CARDS-studien [3], där enbart personer med diabetes med ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer behandlades med 10 mg atorvastatin. I båda studierna minskade statinbehandlingen risken för akuta hjärt-kärlkomplikationer, inklusive stroke och revaskularisering. Data från ASCOT-LLA [4] och ASPEN-studierna [5] motsäger inte dessa fynd.

Från en metaanalys [6] av effekten av kolesterolsänkning i 14 statinstudier [3, 4, 7-18] gjordes en subgruppsanalys [6] för att studera effekten på hjärt-kärlsjukdom vid diabetes. Av 18 686 personer med diabetes hade 90 procent typ 2-diabetes och av dessa var 11 730 hjärtfriska. Vid statinbehandling sågs en minskning av hjärt-kärlsjukdom per mmol/l minskning av LDL-kolesterol både hos dem med och utan hypertoni. Oavsett ursprunglig LDL-nivå, ålder eller förekomst av hypertoni, kvarstod risksänkningen för hjärtinfarkt, död i koronarsjukdom, stroke och revaskularisering. Dessa data gäller för den totala gruppen av personer med diabetes.

Primärpreventiv statinbehandling minskar i betydande grad risken för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes. Riskminskningen är linjär och ökar vid sjunkande LDL-kolesterolnivå. I HPS-studien [9] hade man inte någon målnivå för LDL vid behandling, utan man gav 40 mg simvastatin som minskade LDL-kolesterolnivån med 1,0 mmol/l. Detta minskade i sin tur risken för hjärt-kärlhändelser hos diabetesgruppen [2]. I CARDS-studien [3] studerades effekten av 10 mg atorvastatin, och inte heller där hade man någon målnivå för LDL-kolesterolet, som i medel minskade med 0,92 mmol/l. Under studietiden hade 75 procent av de aktivt behandlade en LDL-kolesterolnivå under 2,47 mmol/l, och medianen för LDL-kolesterol låg kring 2,0 mmol/l.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Vid typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom medför statinbehandling en låg kostnad per QALY jämfört med livsstilsbehandling utan insats av läkemedel (skattning). Enligt genomgången av den medicinska litteraturen mins-

kar risken för hjärt-kärlhändelser för personer med typ 2-diabetes, och en låg kostnad per QALY kan därmed skattas.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och- sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.
2. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361:2005-16.
3. Colhoun, H, Betteridge, D, Betteridge, D, Andersson, T. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364:685-96
4. Sever, P, Dahlöf, B, Poulter, N, Andersson, T. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average to lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a mulicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361:1149-58.
5. Knopp R, D'Emden, M, Smilde, J. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes care. 2006; 29(7):1478-85.
6. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.
7. Downs, R, Clearfield, M, Weis, S, Andersson, T. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force Texas coronary atherosclerosis prevention study. Jama. 1998; 279:1615-22.
8. GISSI prevention investigators. Results of the low dose (20mg) pravastatin GISSI prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? Ital heart J 2000; 1:810-20.
9. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 360:7- 22.
10. Holdaas, H, Fellstrom, B, Jardine, A, Andersson, T. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicenter randomised placebo controlled trial. Lancet. 2003; 361:2024-31.

11. Sachs, F, Pfeffer, M, Moyé, L, Andersson, T. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The New England journal of medicine. 1996; 335:1001-9.
12. Scandinavian simvastain survival study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). Lancet. 1994; 344:1386-9.
13. Serruys, P, de Feyter, P, Macaya, C, Andersson, T. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomised control trial. Jama. 2002; 287:3215-22.
14. Shepherd, J, Blauw, G, Murphy, M, Andersson, T. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360:1623-30.
15. Shepherd, J, Cobbe, S, Ford, I, Andersson, T. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The New England journal of medicine. 1995; 333:1301-7.
16. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). Jama. 2002; 288:2998-3007.
17. The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The New England journal of medicine. 1998; 339:1349-57.
18. The post coronary bypass graft trial investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in sahpenous- vein coronary-artery bypass grafts. The post coronary artery bypass graft trial investigators. The New England journal of medicine. 1997; 336:152-62.

Rad: C10c

Tillstånd: Typ 2-diabetes med måttlig risk för hjärt-kärlsjukdom (motsvarande 2–8 procent risk för hjärthändelser över 5 år)

Åtgärd: Standardiserad behandling med statiner för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (kranskärlssjukdom, stroke och revaskularisering). Åtgärden har också en låg kostnad per QALY jämfört med livsstilsbehandling utan läkemedel.

Kommentar: Riskskattning enligt Läkemedelsverkets läkemedelsrekommendation [1].

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att balansen mellan förväntad patientnytta och biverkningar kan se annorlunda ut vid hög ålder. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blodfettsrubbningen vid typ 2-diabetes kännetecknas ofta av höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol, ofta i kombination med högt total- och LDL-kolesterol. Behandling med statiner leder huvudsakligen till sänkningar av LDL-kolesterol.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom

- minskar behandling med statiner risken för akut kardiovaskulär händelse (död i koronarsjukdom, hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering) med 25 procent, från 12,1 till 10,0 procent (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Statinbehandling för primär prevention av hjärt-kärlsjukdomar har undersökts i stora randomiserade placebokontrollerade dubbelblinda studier, som HPS-studien [2], där hjärtfriska personer med diabetes behandlades med 40 mg simvastatin och CARDS-studien [3], där enbart personer med diabetes

med ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer behandlades med 10 mg atorvastatin. I båda studierna minskade statinbehandlingen risken för akuta hjärt-kärlkomplikationer, inklusive stroke och revaskularisering. Data från ASCOT-LLA [4] och ASPEN-studierna [5] motsäger inte dessa fynd.

Från en metaanalys [6] av effekten av kolesterolsänkning i 14 statinstudier [3, 4, 7-18] gjordes en subgruppsanalys [6] för att studera effekten på hjärt-kärlsjukdom vid diabetes. Av 18 686 personer med diabetes hade 90 procent typ 2-diabetes och av dessa var 11 730 hjärtfriska. Vid statinbehandling sågs en minskning av hjärt-kärlsjukdom per mmol/l minskning av LDL-kolesterol både hos dem med och utan hypertoni. Oavsett ursprunglig LDL-nivå, ålder eller förekomst av hypertoni, kvarstod risksänkningen för hjärtinfarkt, död i koronarsjukdom, stroke och revaskularisering. Dessa data gäller för den totala gruppen av personer med diabetes.

Primärpreventiv statinbehandling minskar i betydande grad risken för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes. Riskminskningen är linjär och ökar vid sjunkande LDL-kolesterolnivå. I HPS-studien [9] hade man inte någon målnivå för LDL vid behandling, utan man gav 40 mg simvastatin som minskade LDL-kolesterolnivån med 1,0 mmol/l. Detta minskade i sin tur risken för hjärt-kärlhändelser hos diabetesgruppen [2]. I CARDS-studien [3] studerades effekten av 10 mg atorvastatin, och inte heller där hade man någon målnivå för LDL-kolesterolet, som i medel minskade med 0,92 mmol/l. Under studietiden hade 75 procent av de aktivt behandlade en

LDL-kolesterolnivå under 2,47 mmol/l, och medianen för LDL-kolesterol låg kring 2,0 mmol/l.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Vid typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom medför statinbehandling en låg kostnad per QALY jämfört med livsstilsbehandling utan insats av läkemedel (skattning). Enligt genomgången av den medicinska litteraturen minskar risken för hjärt-kärlhändelser för personer med typ 2-diabetes, och en låg kostnad per QALY kan därmed skattas.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och- sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.
2. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361:2005-16.
3. Colhoun, H, Betteridge, D, Betteridge, D, Andersson, T. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in

the collaborative atorvastatin study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364:685-96
4. Sever, P, Dahlöf, B, Poulter, N, Andersson, T. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average to lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a mulicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361:1149-58.
5. Knopp R, D'Emden, M, Smilde, J. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes care. 2006; 29(7):1478-85.
6. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.
7. Downs, R, Clearfield, M, Weis, S, Andersson, T. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force Texas coronary atherosclerosis prevention study. Jama. 1998; 279:1615-22.
8. GISSI prevention investigators. Results of the low dose (20mg) pravastatin GISSI prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? Ital heart J 2000; 1:810-20.
9. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 360:7- 22.
10. Holdaas, H, Fellstrom, B, Jardine, A, Andersson, T. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicenter randomised placebo controlled trial. Lancet. 2003; 361:2024-31.
11. Sachs, F, Pfeffer, M, Moyé, L, Andersson, T. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The New England journal of medicine. 1996; 335:1001-9.
12. Scandinavian simvastain survival study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). Lancet. 1994; 344:1386-9.
13. Serruys, P, de Feyter, P, Macaya, C, Andersson, T. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomised control trial. Jama. 2002; 287:3215-22.
14. Shepherd, J, Blauw, G, Murphy, M, Andersson, T. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360:1623-30.
15. Shepherd, J, Cobbe, S, Ford, I, Andersson, T. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The New England journal of medicine. 1995; 333:1301-7.

16. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). Jama. 2002; 288:2998-3007.
17. The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The New England journal of medicine. 1998; 339:1349-57.
18. The post coronary bypass graft trial investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in sahpenous- vein coronary-artery bypass grafts. The post coronary artery bypass graft trial investigators. The New England journal of medicine. 1997; 336:152-62.

Rad: C13a

Tillstånd: Typ 1-diabetes med mycket hög risk för hjärt- kärlsjukdom (motsvarande > 20 procent risk för hjärthändelser över 5 år)

Åtgärd: Intensiv behandling med statiner för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (större kardiovaskulära händelser).

Kommentar: Riskskattning enligt Läkemedelsverkets läkemedelsrekommendation [1].

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att balansen mellan förväntad patientnytta och biverkningar kan se annorlunda ut vid hög ålder. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid typ 1-diabetes kan LDL-kolesterolsammansättningen vara förändrad, trots för övrigt normala blodlipider. Höga totalkolesterolvärden kan ofta förklaras av höga nivåer av HDL-kolesterol med samtidigt normala LDL- nivåer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes med ökad kardiovaskulär risk

- minskar statinbehandling som primärprevention av hjärt-kärlsjukdom risken för större kardiovaskulära händelser med relativt 22 procent, absolut 5,7 procent jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Långtidsbehandling med statiner är förenad med låg risk för allvarliga biverkningar i allmänhet. Data från personer med typ 1-diabetes saknas.

Vilka studier ingår i granskningen?

I kohortstudier har man kunnat konstatera att den relativa riskökningen för fatal och icke fatal hjärt-kärlsjukdom är ökad vid typ 1-diabetes jämfört med en population utan diabetes. Detta gäller särskilt vid en ålder över 45 år och för kvinnor [2-4]. Likaså är totalmortaliteten ökad [5]. Det finns för närvarande i litteraturen inte några entydiga data från randomiserade kontrollerade studier vad avser primärpreventiv effekt på hjärt-kärlsjukdom med statinbehandling vid typ 1-diabetes.

I en metaanalys av statinstudier har effekten av lipidsänkning hos 18 686 personer med diabetes studerats, av dessa hade 1 466 typ 1-diabetes [6]. I metaanalysen [6] anges att riskminskningen för allvarliga hjärt-kärlhändelser var statistiskt signifikant och i samma storleksordning som den för personer med typ 2-diabetes, vilket stöds av heterogenitetstest. Effekten var lika stor även vid avsaknad av tidigare vaskulär sjukdom och var oberoende av predikterad årlig risk. Det går dock inte av befintliga data att sluta sig till riskminskningen vid primär prevention med statiner, eftersom gruppen tidigare hjärtfriska personer med typ 1-diabetes inte skiljts ut från den totala gruppen behandlade personer med typ 1-diabetes.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas helt randomiserade studier av primärpreventiv behandling med statiner till personer med typ 1-diabetes och förhöjt kolesterol, samtliga analyser baseras på subgruppsanalyser av randomiserade studier. Något mindre än hälften av de i metaanalysen redovisade patienterna var utan tidigare kardiovaskulär sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och- sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.
2. Laing, S, Swerdlow, A, Carpenter, L, Slater, S. Mortality from cerebrovaxcular disease in a cohort of 23000 patients with insulin- treated diabetes. Stroke. 2003; 34:418-21.

3. Laing, S, Swerdlow, A, Slater, S, Burden, A. Mortality from heart diseases in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia. 2003; 46:760-5.
4. Soedamah-Muthu, S, Fuller, J, Mulnier, H, Raleigh, V. High risk of cardiovascular diasease in patients with typ 1 diabetes in the UK. A cohort study using the general practice research database. Diabetes care. 2006; 29:798-804.
5. Laing, S, Swerdlow, A, Slater, S, Botha, J. The British Diabeteic Association cohort study, I: all-cause mortality in patients with insuli- treated diabetes melliltus. Diabet Med. 1999; 16:459-65.
6. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.

Rad: C13b

Tillstånd: Typ 1-diabetes med hög risk för hjärt-kärlsjukdom (motsvarande 8–20 procent risk för hjärthändelser över 5 år)

Åtgärd: Standardiserad behandling med statiner för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (större kardiovaskulära händelser).

Kommentar: Riskskattning enligt Läkemedelsverkets läkemedelsrekommendation [1].

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att balansen mellan förväntad patientnytta och biverkningar kan se annorlunda ut vid hög ålder. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid typ 1-diabetes kan LDL-kolesterolsammansättningen vara förändrad, trots för övrigt normala blodlipider. Höga totalkolesterolvärden kan ofta förklaras av höga nivåer av HDL-kolesterol med samtidigt normala LDL- nivåer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes med ökad kardiovaskulär risk

- minskar statinbehandling som primär prevention av hjärt- kärlsjukdom risken för större kardiovaskulära händelser med relativt 22 procent, absolut 5,7 procent jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Långtidsbehandling med statiner är förenad med låg risk för allvarliga biverkningar i allmänhet. Data från personer med typ 1-diabetes saknas.

Vilka studier ingår i granskningen?

I kohortstudier har man kunnat konstatera att den relativa riskökningen för fatal och icke fatal hjärt-kärlsjukdom är ökad vid typ 1-diabetes jämfört med en population utan diabetes. Detta gäller särskilt vid en ålder över 45 år och för kvinnor [2-4]. Likaså är totalmortaliteten ökad [5]. Det finns för närvarande i litteraturen inte några entydiga data från randomiserade kontrollerade studier vad avser primärpreventiv effekt på hjärt-kärlsjukdom med statinbehandling vid typ 1-diabetes.

I en metaanalys av statinstudier har effekten av lipidsänkning hos 18 686 personer med diabetes studerats, av dessa hade 1 466 typ 1-diabetes [6]. I metaanalysen [6] anges att riskminskningen för allvarliga hjärt-kärlhändelser var statistiskt signifikant och i samma storleksordning som den för personer med typ 2-diabetes, vilket stöds av heterogenitetstest. Effekten var lika stor även vid avsaknad av tidigare vaskulär sjukdom (”primärprevention” – drygt 40 procent av personer med typ 1-diabetes) och var oberoende av predikterad årlig risk. Det går dock inte av befintliga data att sluta sig till riskminskningen vid primär prevention med statiner, eftersom gruppen tidigare hjärtfriska personer med typ 1-diabetes inte skiljts ut från den totala gruppen behandlade personer med typ 1-diabetes.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas helt randomiserade studier av primärpreventiv behandling med statiner till personer med typ 1-diabetes och förhöjt kolesterol. Samtliga analyser baseras på subgruppsanalyser av randomiserade studier. Något mindre än hälften av de i metaanalysen redovisade patienterna var utan tidigare kardiovaskulär sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och- sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.
2. Laing, S, Swerdlow, A, Carpenter, L, Slater, S. Mortality from cerebrovaxcular disease in a cohort of 23000 patients with insulin- treated diabetes. Stroke. 2003; 34:418-21.

3. Laing, S, Swerdlow, A, Slater, S, Burden, A. Mortality from heart diseases in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia. 2003; 46:760-5.
4. Soedamah-Muthu, S, Fuller, J, Mulnier, H, Raleigh, V. High risk of cardiovascular diasease in patients with typ 1 diabetes in the UK. A cohort study using the general practice research database. Diabetes care. 2006; 29:798-804.
5. Laing, S, Swerdlow, A, Slater, S, Botha, J. The British Diabeteic Association cohort study, I: all-cause mortality in patients with insuli- treated diabetes melliltus. Diabet Med. 1999; 16:459-65.
6. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.

Rad: C13c

Tillstånd: Typ 1-diabetes med måttlig risk för hjärt-kärlsjukdom (motsvarande 2–8 procent risk för hjärthändelser över 5 år)

Åtgärd: Standardiserad behandling med statiner för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom

Rekommendation

1	2	3	4	**5**	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (större kardiovaskulära händelser).

Kommentar: Riskskattning enligt Läkemedelsverkets läkemedelsrekommendation [1].

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att balansen mellan förväntad patientnytta och biverkningar kan se annorlunda ut vid hög ålder. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid typ 1-diabetes kan LDL-kolesterolsammansättningen vara förändrad, trots för övrigt normala blodlipider. Höga totalkolesterolvärden kan ofta förklaras av höga nivåer av HDL-kolesterol med samtidigt normala LDL- nivåer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes med ökad kardiovaskulär risk

- minskar statinbehandling som primärprevention av hjärt-kärlsjukdom risken för större kardiovaskulära händelser med relativt 22 procent, absolut 5,7 procent jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Långtidsbehandling med statiner är förenad med låg risk för allvarliga biverkningar i allmänhet. Data från personer med typ 1-diabetes saknas.

Vilka studier ingår i granskningen?

I kohortstudier har man kunnat konstatera att den relativa riskökningen för fatal och icke fatal hjärt-kärlsjukdom är ökad vid typ 1-diabetes jämfört med en population utan diabetes. Detta gäller särskilt vid en ålder över 45 år och för kvinnor [2-4]. Likaså är totalmortaliteten ökad [5]. Det finns för när- varande i litteraturen inte några entydiga data från randomiserade kontrollerade studier vad avser primärpreventiv effekt på hjärt-kärlsjukdom med statinbehandling vid typ 1-diabetes.

I en metaanalys av statinstudier har effekten av lipidsänkning hos 18 686 personer med diabetes studerats, av dessa hade 1 466 typ 1-diabetes [6]. I metaanalysen [6] anges att riskminskningen för allvarliga hjärt-kärlhändelser var statistiskt signifikant och i samma storleksordning som den för personer med typ 2-diabetes, vilket stöds av heterogenitetstest. Effekten var lika stor även vid avsaknad av tidigare vaskulär sjukdom (”primärprevention”– drygt 40 procent av personer med typ 1-diabetes) och var oberoende av predikterad årlig risk. Det går dock inte av befintliga data att sluta sig till riskminskningen vid primär prevention med statiner, eftersom gruppen tidigare hjärtfriska personer med typ 1-diabetes inte skiljts ut från den totala gruppen behandlade personer med typ 1-diabetes.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas helt randomiserade studier av primärpreventiv behandling med statiner till personer med typ 1-diabetes och förhöjt kolesterol. Samtliga analyser baseras på subgruppsanalyser av randomiserade studier. Något mindre än hälften av de i metaanalysen redovisade patienterna var utan tidigare kardiovaskulär sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2014;25(5):http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och- sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_ hjart- karlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf.
2. Laing, S, Swerdlow, A, Carpenter, L, Slater, S. Mortality from cerebrovaxcular disease in a cohort of 23000 patients with insulin- treated diabetes. Stroke. 2003; 34:418-21.

3. Laing, S, Swerdlow, A, Slater, S, Burden, A. Mortality from heart diseases in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia. 2003; 46:760-5.
4. Soedamah-Muthu, S, Fuller, J, Mulnier, H, Raleigh, V. High risk of cardiovascular diasease in patients with typ 1 diabetes in the UK. A cohort study using the general practice research database. Diabetes care. 2006; 29:798-804.
5. Laing, S, Swerdlow, A, Slater, S, Botha, J. The British Diabeteic Association cohort study, I: all-cause mortality in patients with insuli- treated diabetes melliltus. Diabet Med. 1999; 16:459-65.
6. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statin. Lancet. 2008; 371:117-25.

Rad: C15

Tillstånd: Diabetes

Åtgärd: Behandling med acetylsalicylsyra för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att det finns vetenskapligt stöd för att åtgärden inte har någon effekt på hjärt-kärlsjukdom och död.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Personer med diabetes har en ökad risk att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar jämfört med friska. Acetylsalicylsyra har en väl dokumenterad effekt för att förhindra återinsjuknande i kardiovaskulär sjukdom, såväl hos personer med som utan diabetes [1]. Behandling av personer med diabetes i primärpreventivt syfte har bedömts.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes

- har behandling med ASA för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom inte någon effekt på enskilda delar eller på total eller kardiovaskulär död (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Risken för blödningar är ökad.

Vilka studier ingår i granskningen?

Tre systematiska översikter identifierades. Den mest omfattande valdes som också hade den senaste litteratursökningen [2]. De övriga systematiska översikterna stod i god överensstämmelse med den valda, men var något mindre kompletta [3, 4]. Det vetenskapliga underlaget bedömdes som starkt.

Saknas någon information i studierna?

Långtidsstudier med noggrann rapportering av biverkningar och blödningar saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Bmj. 2002; 324(7329):71-86.
2. Butalia, S, Leung, AA, Ghali, WA, Rabi, DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2011; 10:25.
3. Simpson, SH, Gamble, JM, Mereu, L, Chambers, T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. Journal of general internal medicine. 2011; 26(11):1336-44.
4. Fang, F, Lu, Y, Ma, DL, Du, TT, Shao, SY, Yu, XF. A meta-analysis of salicylates for type 2 diabetes mellitus. Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban. 2013; 33(1):1-14.

Omvårdnad: utbildning

Därför belyser vi området

Socialstyrelsen har valt att belysa vissa former av patientutbildning, eftersom vården har behov av vägledning kring hur utbildning ska planeras och genomföras, för att patienterna ska uppnå god glukoskontroll med bibehållen livskvalitet. Patientutbildning i egenvård har en central roll i diabetesvården.

Grundstenen vid patientutbildning, som kan ges individuellt eller i grupp, handlar om patientens rätt och förmåga att påverka och medverka i sin egen vård och behandling. Utbildningsprogrammen är ofta komplexa interventioner som kräver tid och resurser. Det finns stora praxisskillnader och stort utrymme för kvalitetsförbättring.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar utbildning för såväl typ 1- som typ 2-diabetes. Individuell utbildning respektive grupputbildning behandlas, liksom stödprogram baserade på kognitiv beteendeterapi samt motivationshöjande samtal enligt MI-metoderna (MI, AMI och MET).

Tillstånd och åtgärder

Rad: D01

Tillstånd: Diabetes

Åtgärd: Motiverande samtal enligt MI-metoderna (MI, AMI och MET) i syfte att förbättra glukoskontrollen

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns vetenskapligt stöd för att åtgärden inte har någon effekt på HbA_{1c} eller kroppsvikt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Motivationshöjande samtal (MI) är en specifik samtalsmetod och ett förhållningssätt med syfte att uppnå ökad motivation till beteendeförändring. Det är viktigt att skilja MI från det rådgivande samtalet som är en förutsättning för patientcentrerad vård vid diabetes. MI bygger på fyra principer: empati, uttrycka ambivalens, stärka patientens egen förmåga att genomföra förändringar samt minska patientens eget motstånd till förändring.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes har åtgärden motiverande samtal

- ingen effekt på HbA_{1c} jämfört med sedvanlig vård (starkt vetenskapligt underlag).
- ingen statistiskt säkerställd effekt på effektmåttet kroppsvikt jämfört med sedvanlig vård (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Det vetenskapliga underlaget för detta tillstånds- och åtgärdspar har tagits fram av SBU. Tre randomiserade studier [1-3] med sammanlagt 686 patienter med diabetes visade ingen signifikant skillnad i effekt på HbA_{1c} efter sex till tolv månader i jämförelse med sedvanlig vård. Underlaget presenteras närmare i SBU:s rapport [4]. Vid uppdatering av litteratursökningen i januari 2013 identifierade Socialstyrelsen fyra randomiserade studier [5-8] med sammanlagt 1 604 patienter som stödjer slutsatserna i tidigare sammanställning. I en ytterligare litteratursökning (juni 2014) kunde en systematisk översikt identifieras [9]. Denna visade sig dock omfatta studier, som redan ingår i underlaget. Författarnas slutsats var att MI inte kan rekommenderas som en evidensbaserad metod inom diabetesvård.

Saknas någon information i studierna?
Ingen infornation saknas i studierna, bortsett från att mått på livskvalitet vore önskvärt.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Dale, J, Caramlau, I, Sturt, J, Friede, T, Walker, R. Telephone peer- delivered intervention for diabetes motivation and support: the telecare exploratory RCT. Patient education and counseling. 2009; 75(1):91-8.
2. Ismail, K, Thomas, SM, Maissi, E, Chalder, T, Schmidt, U, Bartlett, J, et al. Motivational enhancement therapy with and without cognitive behavior therapy to treat type 1 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2008; 149(10):708-19.
3. Smith West, D, DiLillo, V, Bursac, Z, Gore, SA, Greene, PG. Motivational interviewing improves weight loss in women with type 2 diabetes. Diabetes care. 2007; 30(5):1081-7.
4. SBU. Patientutbildning vid diabetes – en systematisk litteraturöversikt 2009:
5. Ismail, K, Maissi, E, Thomas, S, Chalder, T, Schmidt, U, Bartlett, J, et al. A randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy and

motivational interviewing for people with type 1 diabetes mellitus with persistent sub-optimal glycaemic control: A Diabetes and Psychological Therapies (ADaPT) study. Health technology assessment. 2010; 14(22).
6. Heinrich, E, Candel, M, Schaper, N, de Vries, N. Effect evaluation of a motivational interviewing based counselling strategy in diabetes care. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 90:270-8.
7. Rosenbek Minet, LK, Wagner, L, Lonvig, EM, Hjelmborg, J, Henriksen, JE. The effect of motivational interviewing on glycaemic control and perceived competence of diabetes self-management in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus after attending a group education programme: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2011; 54(7):1620-9.
8. Rubak, S, Sandbaek, A, Lauritzen, T, Borch-Johnsen, K, Christensen, B. Effect of "motivational interviewing" on quality of care measures in screen detected type 2 diabetes patients: a one-year follow-up of an RCT, ADDITION Denmark. Scand J Prim Health Care. 2011; 29:92-8.
9. A, ACM, Byron-Daniel, J. Motivational interviewing-based interventions and diabetes mellitus. British journal of nursing. 2014; 23(1):8-14.

Rad: D02

Tillstånd: Diabetes med otillräcklig glukoskontroll
Åtgärd: Beteendeorienterad patientutbildning i form av stödprogram baserat på kognitiv beteendeterapi (KBT)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget för effekt är otillräckligt och att det samtidigt finns andra åtgärder som har vetenskapligt stöd för effekt på HbA_{1c}.
Kommentar: Flera interventionsstudier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Kognitiv beteendeterapi (KBT) utgår från forskning och teoribildning inom inlärningspsykologi, kognitionspsykologi och socialpsykologi. Patientutbildning som erbjuds med denna utgångspunkt fokuserar på samspelet hos personens beteenden, tankar, känslor och kroppsliga reaktioner. I KBT-baserad utbildning får patienten lära hur detta samspel fungerar generellt och för egen del. En individuell och konkret handlingsplan utformas för de förändringsområden som patienten önskar ta tag i. Utbildningen erbjuds ofta i sam- verkan mellan sjuksköterska med specialisering inom diabetesvård, dietist som har tränats i KBT-baserat förhållningssätt samt psykolog med inriktning KBT. Patientutbildningens omfattning rör sig om 9–15 sessioner upp till 2 timmar en gång per vecka.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes med otillräcklig glukoskontroll

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten på HbA_{1c} av metoden kognitiv beteendeterapi (KBT).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
I SBU:s systematiska genomgång [1] bedömdes det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att uttala sig om kort- och långtidseffekter på HbA_{1c} och livskvalitet av KBT-baserad patientutbildning.
Sedan SBU:s systematiska litteraturgenomgång 2009 har en metaanalys
[2] tillkommit omfattandes totalt fyra randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 521 patienter med typ 1- och typ 2-diabetes. Inter- vention- erna i den ingående metaanalysen har omfattat

- stresshantering baserat på KBT
- KBT i kombination med patientutbildning, motivational enhance- ment therapy (MET) eller blood glucose awareness training (BGAT)
- KBT-baserat utbildningsprogram för deprimerade personer med typ 2-diabetes
- gruppbaserat KBT-stöd i jämförelse med en intervention kring BGAT.

Ingen signifikant sänkning av HbA_{1c} kunde ses. I det sammanställda vetenskapliga underlaget ses vissa begränsningar i studiekvalitet för aspekter som rör oklar risk för bedömnings- och behandlingsbias, vissa problem med heterogenitet på grund av olika studiedesign med kombinationer av olika behandlingsmetoder. Urvalet i studierna har även varierat i förekomst av personer med typ 1-diabetes, typ 2-diabetes eller förekomst av båda. Detta gäller även förekomst eller exklusion av personer med depression. Samman- taget bedöms evidensstyrkan vara otillräcklig för att bedöma om KBT- baserad utbildning har effekt på metabol kontroll hos personer med diabetes. Utfallet av livskvalitet är osäkert då detta inte har utvärderats i alla ingående studier alternativt har olika utfallsmått använts för att mäta detta.

Saknas någon information i studierna?
Det framgår inte alltid vilka yrkesgrupper som genomför interventionen och vilken utbildning dessa har, vilket kan vara av betydelse beträffande utfall och på sikt även klinisk tillämpbarhet. I den systematiska översikten framgår inte efter hur lång tid utvärderingarna gjordes (tabellering av ingående studier saknas). Effektmåttet är begränsat till HbA_{1c} i den nytillkomna metaanalysen. Livskvalitet och andra psykologiska utfallsmått saknas.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. SBU. Patientutbildning vid diabetes – en systematisk litteraturöversikt 2009:
2. Elliott, S. Cognitive behavioural therapy and glycaemic control in diabetes mellitus. Practical Diabetes. 2012; 29(2):67-71.

Rad: D03

Tillstånd: Typ 1-diabetes

Åtgärd: Gruppbaserade utbildningsprogram

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} och att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Kommentar: Patientutbildning är en förutsättning för bra resultat av annan behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Gruppbaserad utbildning innebär att diabetesvården erbjuder patienten att delta i utbildning tillsammans med 6–8 medpatienter. Denna utbildningsform utgörs av strukturerade program och förutsätter att patienten deltar aktivt i gruppens diskussioner. Programmen utgår ofta från psykologiska eller pedagogiska teorier eller kunskaper om vuxnas lärande. Grupperna kan ledas av olika vårdprofessioner som till exempel diabetessjuksköterska, läkare, dietist eller farmaceut.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1-diabetes:

- tycks åtgärden gruppbaserad utbildning ha effekten cirka -4,4 till -8,7 mmol/mol på effektmåttet HbA_{1c} jämfört med sedvanlig vård (begränsat vetenskapligt underlag).
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden grupputbildning på effektmåttet livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget för detta tillstånds- och åtgärdspar togs fram av SBU och publicerades 2009 [1]. I en förnyad litteratursökning 2013 identifierades en randomiserad kontrollerad studie [2] samt två observationsstudier [3, 4]. Dessa studier uppvisar effekter på HbA_{1c} varierande från 0,01 till 0,27

procentenheter. De tre nya studierna har låg vetenskaplig kvalitet varför underlaget måste betraktas som osäkert.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. SBU. Patientutbildning vid diabetes – en systematisk litteraturöversikt 2009:
2. Valdovinos, G, Russell, I, Dromgoole, P, Lomax, S, Torgerson, D, Wells, T, et al. Clinical effectiveness of a brief educational intervention in type 1 diabetes: results from the BITES (Brief Intervention in Type 1 diabetes, Education for Self-efficacy) trial. Diabet Med. 2008; 25:1447-53.
3. Hopkins, D, Lawrence, I, Mansell, P, Thompsson, G, Amiel, S, Campbell, M, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes. Diabetes care. 2012; 35:1638-42.
4. Cooke, D, Bond, R, Lawton, J, Rankin, D, Heller, S, Clark, M, et al. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care. Diabetes care. 2013; 36:270-2.

Rad: D04

Tillstånd: Typ 2-diabetes

Åtgärd: Gruppbaserade utbildningsprogram givna av personer med pedagogisk kompetens

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} och att åtgärden har en låg kostnad per QALY jämfört med individuella utbildningsprogram.
Kommentar: Patientutbildning är en förutsättning för bra resultat av annan behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Gruppbaserad patientutbildning innebär att diabetesvården erbjuder patienten att delta i utbildning tillsammans med 6–8 medpatienter. Denna utbildningsform utgörs av strukturerade program och förutsätter att patienten deltar aktivt i gruppens diskussioner. Programmen utgår ofta från psykologiska eller pedagogiska teorier eller kunskaper om vuxnas lärande. Grupperna kan ledas

av olika vårdprofessioner som till exempel diabetessjuksköterska, läkare, dietist eller farmaceut med eller utan pedagogisk kompetens.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes

- medför gruppbaserade utbildningsprogram givna av personer med pedagogisk kompetens en sänkning av HbA_{1c} med cirka 8,5 mmol/mol, (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av gruppbaserad utbildning på effektmåttet livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Det vetenskapliga underlaget för detta tillstånds- och åtgärdspar togs fram av SBU och publicerades 2009 [1]. En uppdatering av SBU:s litteratursökning 2013 identifierade endast en ny relevant publikation [2]. Resultatet från denna ändrar inte tidigare slutsatser. Socialstyrelsens bedömning är därför att slutsatserna om gruppbaserade utbildningsprogram vid typ 2-diabetes, ledda av personer med både ämnes- och pedagogisk kompetens, inte har förändrats.

I förnyad litteratursökning 2014 identifierades ytterligare en RCT [3]. Studien, genomförd i Frankrike, omfattade 120 personer med typ 2-diabetes som randomiserats i en experimentgrupp och en kontrollgrupp. Efter tre månader hade HbA_{1c} förbättrats med 0,74 procentenheter. Signifikanta förbättringar kunde även ses i egenvården (fysisk aktivitet och diet). Denna studie har inte tabellerats ovan eftersom uppföljningstiden var så kort men förbättring i glukoskontrollen är i paritet med övriga granskade studier.

Saknas någon information i studierna?
Det saknas studier där effektmåttet livskvalitet studerats.

Hälsoekonomisk bedömning
Strukturerad gruppbaserad patientutbildning för personer med typ 2-diabetes bedöms innebära en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med individuella utbildningsprogram enligt en modellbaserad analys som genomförts inom ramen för Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer för diabetes (kalkylerad). Analysen hade ett samhällsekonomiskt perspektiv och inkluderade kostnader för sjukvården och kostnader som bärs av deltagarna i utbildningen.

Referenser

1. SBU. Patientutbildning vid diabetes – en systematisk litteraturöversikt 2009:
2. Scain, SF, Friedman, R, Gross, JL. A structured educational program improves metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. The Diabetes educator. 2009; 35(4):603-11.

3. Trouilloud, D, Regnier, J. Therapeutic education among adults with type 2 diabetes: effects of a three-day intervention on perceived competence, self-management behaviours and glycaemic control. Global health promotion. 2013; 20(2 Suppl):94-8.

Rad: D05

Tillstånd: Typ 2-Diabetes

Åtgärd: Gruppbaserade utbildningsprogram, givna av personer utan pedagogisk kompetens

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden inte har någon kliniskt relevant effekt på HbA_{1c}.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Gruppbaserad patientutbildning innebär att diabetesvården erbjuder patienten att delta i utbildning tillsammans med 6–8 medpatienter. Denna utbildningsform utgörs av strukturerade program och förutsätter att patienten deltar aktivt i gruppens diskussioner. Programmen utgår ofta från psykologiska eller pedagogiska teorier eller kunskaper om vuxnas lärande. Grupperna kan ledas av olika vårdprofessioner som till exempel diabetessjuksköterska, läkare, dietist eller farmaceut med eller utan pedagogisk kompetens.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid tillståndet diabetes

- har åtgärden patientutbildning ledd av personer utan formell pedagogisk kompetens ingen kliniskt relevant effekt på förbättring av HbA_{1c} jämfört med sedvanlig vård (starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av patientutbildning ledd av personer utan formell pedagogisk kompetens på effektmåttet livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I november 2009 publicerade SBU en systematisk litteraturöversikt över patientutbildning vid diabetes omfattande studier publicerade fram till 2008 [1]. Därefter har fem systematiska litteraturöversikter eller metaanalyser pub- licerats [2-6]. Dessa översikter omfattar äldre studier och endast fyra av originalstudierna är publicerade efter 2008. Avseende effekter på HbA_{1c} uppvi-

sade de fem översikterna positiva effekter varierande från 0,10 till 0,5 procentenheter. Fem studier [7-11], som ingick i SBUs systematiska översikt har inkluderats i metaanalys tillsammans med två randomiserade studier publicerade efter 2008 [12, 13]. Sammantaget ses då ingen effekt på HbA_{1c}.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier där effektmåttet livskvalitet studerats.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. SBU. Patientutbildning vid diabetes – en systematisk litteraturöversikt 2009:
2. Duke, SA, Colagiuri, S, Colagiuri, R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2009; (1):CD005268.
3. Minet, L, Moller, S, Vach, W, Wagner, L, Henriksen, J. Mediating the effect of self-care management intervention in type 2 diabetes: A meta-analysis of 47 randomized controlled trials. Patient education and counseling. 2010; 80:29-41.
4. Heinrich, E, Schaper, NC, de Vries, NK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. European Diabetes Nursing. 2010; 7(2):71-6.
5. Steinsbekk, A, Rygg, LO, Lisulo, M, Rise, MB, Fretheim, A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. BMC Health Serv Res. 2012; 12:213.
6. Tshiananga, JK, Kocher, S, Weber, C, Erny-Albrecht, K, Berndt, K, Neeser, K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. The Diabetes educator. 2012; 38(1):108-23.
7. Sarkadi, A, Rosenqvist, U. Experience-based group education in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Patient education and counseling. 2004; 53(291-298).
8. Davies, MJ, Heller, S, Skinner, TC, Campbell, MJ, Carey, ME, Cradock, S, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. Bmj. 2008; 336(7642):491-5.
9. Kulzer, B, Hermanns, N, Reinecker, H, Haak, T. Effects of self- management training in type 2 diabetes: a randomized prospective trial. Diabetic Medicine. 2007; 24:415-23.
10. Piatt, G, Brooks, M, Orchard, T, Korytkowski, M, Emerson, S, Siminerio, L, et al. Translating the Chronic Care Model into the community. Results from a randomized controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention. Diabetes care. 2006; 29:811-7.

11. Adolfsson, E, Walker-Engström, M, Smide, B, Wikblad, K. Patient education in type 2 diabetes: a randomized controlled 1-year follow-up study. Diabetes research and clinical practice. 2007; 76(3):341-50.
12. Rygg, LO, Rise, MB, Gronning, K, Steinsbekk, A. Efficacy of ongoing group based diabetes self-management education for patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised controlled trial. Patient education and counseling. 2012; 86(1):98-105.
13. Khunti, K, Gray, LJ, Skinner, T, Carey, ME, Realf, K, Dallosso, H, et al. Effectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. Bmj. 2012; 344:e2333.

Rad: D07

Tillstånd: Typ 2-diabetes

Åtgärd: Individuella utbildningsprogram

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns ett starkt vetenskapligt stöd för en mycket liten effekt på HbA_{1c} och att alternativet (gruppbaserade utbildningsprogram) har låg kostnad per vunnen QALY jämfört med individuella utbildningsprogram.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Individuell utbildning innebär att diabetessjuksköterska eller läkare utbildar den enskilda patienten i att förstå vad sjukdomen och dess behandling innebär, vilka hjälpmedel som finns och hur patienten bäst ska kunna hantera sin egenvård. Den individuella utbildningen kan ges vid personliga besök hos läkare eller diabetessjuksköterska.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes

- har individuellt utbildningsprogram effekten cirka 2 mmol/mol (sänkning) av effektmåttet HbA_{1c} jämfört med sedvanlig vård (starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden individuella utbildningsprogram på effektmåttet livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget för detta tillstånds- och åtgärdspar har tagits fram av SBU [1]. Åtgärden individuell utbildning vid tillståndet typ 2- diabetes har studerats i dels de sex studier som ingick i SBU:s systematiska översikt [2-7] och dels ytterligare två randomiserade kontrollerade studier publicerade efter 2008 [8, 9]. I metaanalys framkom att HbA_{1c} sänktes med i genomsnitt 0,17 procentenheter efter individuellt program.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen jämförde i en modellbaserad analys individuell patient- utbildning motsvarande ett extra vårdbesök per år med en mer omfattande strukturerad gruppbaserad utbildning för personer med typ 2-diabetes. Den strukturerade gruppbaserade patientutbildningen bedömdes innebära en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med individuella utbildningsprogram (kalkylerad). Analysen hade ett samhällsekonomiskt perspektiv och inkluderade kostnader för sjukvården och kostnader som bärs av deltagarna i utbildningen.

Referenser

1. SBU. Patientutbildning vid diabetes – en systematisk litteraturöversikt 2009:
2. Gabbay, R, Lendel, I, Saleem, T, Shaeffer, G, Adelman, A, Mauger, D, et al. Nurse case management improves blood pressure, emotional distress and diabetes complication screening. Diabetes research and clinical practice. 2006; 71:28-35.
3. Goudswaard, A, Stolk, R, Zuithoff, N, DeWalk, H, Rutten, G. Long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. Diabetic Medicine. 2004; 21:491-6.
4. Ko, G, Li, J, Kan, E, Lo, M. Effects of a structured health education programme by a diabetic education nurse on cardiovascular risk factors in Chinese Type 2 diabetic patients: a 1-year prospective randomized study. Diabetic Medicine. 2004; 21:1274-9.
5. Piette, J, Weinberger, M, McPhee, S. The effect of automated calls with telephone nurse follow-up on patient-centered outcomes of diabetes care: a randomized controlled trial. Medical Care. 2000; 38:218-30.
6. Piette, J, Weinberger, M, Kraemer, F, McPhee, S. Impact of automated calls with nurse follow-up on diabetes treatment outcomes in a department of veterans affairs health care system. Diabetes care. 2001; 24:202-8.
7. Shea, S. The informatics for diabetes and education telemedicine (IDEATEL) project. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 2007; 118:289-303.

8. Sperl-Hillen, J, Beaton, S, Fernandes, O, Von Worley, A, Vazquez- Benitez, G, Parker, E, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Archives of internal medicine. 2011; 171(22):2001-10.
9. Salinero-Fort, MA, Carrillo-de Santa Pau, E, Arrieta-Blanco, FJ, Abanades-Herranz, JC, Martin-Madrazo, C, Rodes-Soldevila, B, et al. Effectiveness of PRECEDE model for health education on changes and level of control of HbA1c, blood pressure, lipids, and body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus. BMC public health. 2011; 11:267.

Omvårdnad: kulturella olikheter

Därför belyser vi området

Socialstyrelsen har valt att belysa åtgärder inom diabetesvården, som speciellt riktas till personer med annan kulturell bakgrund, eftersom behovet av vägledning till vården är stort. Diabetesvård till personer från andra kulturer kräver hänsynstagande till personens egna kulturella mönster. Kunskap om de olika kulturernas särdrag är viktig för att vård och utbildning ska kunna anpassas. Anpassningen gäller i första hand språket (med eller utan tolk), men i hög grad också utbildning om kost och andra livsstilsfaktorer. Skriftlig patientinformation, översatt till patientens eget språk underlättar vård och utbildning. För patienter från kulturer där familjebanden är särskilt starka kan familjemedlemmars deltagande i vården vara en viktig framgångsfaktor. Det finns stora praxisskillnader, vilket delvis kan förklaras av kunskapsbrist och stor kulturell mångfald.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar kulturellt anpassad utbildning för såväl typ 1- som typ 2-diabetes. Individuell utbildning respektive grupputbildning samt kulturanpassad vård med *case management.*

Tillstånd och åtgärder

Rad: D08

Tillstånd: Diabetes hos personer från andra kulturer
Åtgärd: Kulturellt anpassad patientutbildning i grupp

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på HbA_{1c} samt att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesutbildning till personer från andra kulturer kräver hänsynstagande till det aktuella kulturmönstret. Kulturell anpassning av utbildningsprogram till personer med diabetes kan omfatta

- anpassning av språket (tolkstöd eller tvåspråkig lärare tillhörande samma kulturella grupp som patienterna)
- kulturanpassad kost (kostinslagen i utbildningen anpassas till patientgruppens kostvanor)

- skrivet material översatt till patientgruppens språk
- videoinspelningar – lokalt utarbetade
- utbyte av historier och berättelser mellan olika deltagargrupper.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes hos personer från andra kulturer

- ger kulturellt anpassade utbildningsprogram cirka 3,3 till 8,7 mmol/mol förbättring av HbA_{1c} (måttlig starkt vetenskapligt underlag)
- ger kulturellt anpassade utbildningsprogram måttligt positiv effekt på egenvårdsförmåga (måttlig starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen 2008 identifierade en systematisk översikt [1] om- fattande elva studier (sju randomiserade kontrollerade studier och fyra före- och-efterstudier) samt ytterligare två randomiserade kontrollerade studier [2, 3]. Totalt ingick 2 881 patienter med typ 2-diabetes tillhörande olika etniska grupper. Sju av de ingående studierna (1 467 patienter) visar att den kultur- anpassade diabetesutbildningen gav i medeltal 1,28 procentenheters förbätt- ring av HbA_{1c}. Sex av studierna (1 081 patienter) visar på smärre förbättring- ar i egenvårdsförmåga. En systematisk litteraturöversikt från Cochrane [4] publicerad i augusti 2008 bekräftar resultaten.

Vid uppdaterad sökning 2013 hittades ytterligare tre systematiska över- sikter [5-7]. Sex studier var RCT-studier [8-13] och två hade annan design [14, 15]. Efter genomgång av de elva studierna exkluderades en SÖ [7] på grund av att de flesta studierna publicerats före 2008. En SÖ hade inkluderat endast studier före 2008 [5]. En SÖ [6] hade inkluderat studier publicerade före 2008, utom en [10] som ingår i granskningen. Efter litteratursökningen har ytterligare sex studier [6, 16-20] identifierats men som inte bedöms på- verka slutsatserna.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta till- stånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Whittemoore, R. Culturally competent interventions for hispanic adults with type 2 diabetes: a systematic review. Journal of Transcultural Nursing. 2007; 18:157-66.

2. Guzziardi, E, DeMelo, M, Lee, R, Grace, S. Assessment of two culturally competent diabetes education methods: individual versus individual plus group education in Canadian Portugese adults with type 2 diabetes. Ethnicity and Health. 2007; 12:163-87.
3. Baradaran, H, Knill-Jones, R, Wallia, S, Rodgers, A. A controlled trial of the effectiveness of a diabetes education programme in a multi-ethnic community in Glasgow. BMC Public Health. 2006; 6:1-9.
4. Hawthorne, K, Robles, Y, Cannings-John, R, Edwards, AG. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes mellitus in ethnic minority groups. The Cochrane database of systematic reviews. 2008; (3):CD006424.
5. Concha, JB, Kravitz, HM, Chin, MH, Kelley, MA, Chavez, N, Johnson, TP. Review of type 2 diabetes management interventions for addressing emotional well-being in Latinos. The Diabetes educator. 2009; 35(6):941-58.
6. Nam, S, Janson, SL, Stotts, NA, Chesla, C, Kroon, L. Effect of culturally tailored diabetes education in ethnic minorities with type 2 diabetes: a meta-analysis. The Journal of cardiovascular nursing. 2012; 27(6):505-18.
7. Wilson, C, Alam, R, Latif, S, Knighting, K, Williamson, S, Beaver, K. Patient access to healthcare services and optimisation of self- management for ethnic minority populations living with diabetes: a systematic review. Health & social care in the community. 2012; 20(1):1-19.
8. Greenhalgh, T, Campbell-Richards, D, Vijayaraghavan, S, Collard, A, Malik, F, Griffin, M, et al. New models of self-management education for minority ethnic groups: pilot randomized trial of a story-sharing intervention. Journal of health services research & policy. 2011; 16(1):28-36.
9. Kanaya, AM, Santoyo-Olsson, J, Gregorich, S, Grossman, M, Moore, T, Stewart, AL. The Live Well, Be Well study: a community-based, translational lifestyle program to lower diabetes risk factors in ethnic minority and lower-socioeconomic status adults. American journal of public health. 2012; 102(8):1551-8.
10. Kim, MT, Han, HR, Song, HJ, Lee, JE, Kim, J, Ryu, JP, et al. A community-based, culturally tailored behavioral intervention for Korean Americans with type 2 diabetes. The Diabetes educator. 2009; 35(6):986-94.
11. Osborn, CY, Amico, KR, Cruz, N, O'Connell, AA, Perez-Escamilla, R, Kalichman, SC, et al. A brief culturally tailored intervention for Puerto Ricans with type 2 diabetes. Health education & behavior : the official publication of the Society for Public Health Education. 2010; 37(6):849- 62.
12. Rosal, MC, Ockene, IS, Restrepo, A, White, MJ, Borg, A, Olendzki, B, et al. Randomized trial of a literacy-sensitive, culturally tailored diabetes self-management intervention for low-income latinos: latinos en control. Diabetes care. 2011; 34(4):838-44.

13. Spencer, MS, Rosland, AM, Kieffer, EC, Sinco, BR, Valerio, M, Palmisano, G, et al. Effectiveness of a community health worker intervention among African American and Latino adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. American journal of public health. 2011; 101(12):2253-60.
14. Metghalchi, S, Rivera, M, Beeson, L, Firek, A, De Leon, M, Balcazar, H, et al. Improved clinical outcomes using a culturally sensitive diabetes education program in a Hispanic population. The Diabetes educator. 2008; 34(4):698-706.
15. Pena-Purcell, NC, Boggess, MM, Jimenez, N. An empowerment-based diabetes self-management education program for Hispanic/Latinos: a quasi-experimental pilot study. The Diabetes educator. 2011; 37(6):770- 9.
16. Prezio, EA, Balasubramanian, BA, Shuval, K, Cheng, D, Kendzor, DE, Culica, D. Evaluation of quality improvement performance in the Community Diabetes Education (CoDE) program for uninsured Mexican Americans: results of a randomized controlled trial. American journal of medical quality : the official journal of the American College of Medical Quality. 2014; 29(2):124-34.
17. Pena-Purcell, NC, Boggess, MM. An application of a diabetes knowledge scale for low-literate Hispanic/Latinos. Health promotion practice. 2014; 15(2):252-62.
18. Mohamed, H, Al-Lenjawi, B, Amuna, P, Zotor, F, Elmahdi, H. Culturally sensitive patient-centred educational programme for self- management of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Primary care diabetes. 2013; 7(3):199-206.
19. Telle-Hjellset, V, Raberg Kjollesdal, MK, Bjorge, B, Holmboe-Ottesen, G, Wandel, M, Birkeland, KI, et al. The InnvaDiab-DE-PLAN study: a randomised controlled trial with a culturally adapted education programme improved the risk profile for type 2 diabetes in Pakistani immigrant women. The British journal of nutrition. 2013; 109(3):529- 38.
20. Chao, YH, Usher, K, Buettner, PG, Holmes, C. Cluster randomised controlled trial: educational self-care intervention with older Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus--impact on blood glucose levels and diabetic complications. Collegian. 2014; 21(1):43-51.

Rad: D09

Tillstånd: Diabetes hos personer från andra kulturer
Åtgärd: Kulturellt anpassade program för individuell patientutbildning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på HbA_{1c} och att tillståndet har måttlig svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Diabetesutbildning till personer från andra kulturer än den svenska kräver hänsynstagande till den aktuella kulturen. Kulturell anpassning av utbildningsprogram till personer med diabetes kan omfatta

- anpassning av språket (tolkstöd eller tvåspråkig lärare tillhörande samma kulturella grupp som patienterna)
- kulturanpassad kost (kostinslagen i utbildningen anpassas till patientgruppens kostvanor)
- skrivet material översätts till patientgruppens språk.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes hos personer från andra kulturer än den svenska

- ger kulturellt anpassade program för individuell patientutbildning, med stöd av ett tvärprofessionellt team, en förbättrad glukoskontroll (cirka 6,6 mmol/mol lägre HbA_{1c}) jämfört med sedvanlig vård, efter 6 till 12 månader (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks kulturellt anpassade program för individuell patientutbildning ge förbättrat egenvårdsbeteende (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av kulturellt anpassade program för individuell patientutbildning på effektmåttet livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade tre randomiserade kontrollerade studier [1-3]. Muslimska pakistanier och sydasiater som bor i England och amerikanska låginkomsttagare i etniska minoritetsgrupper har ingått i de tre studierna, som totalt omfattar 770 patienter. Interventionerna inkluderade bläddерblock i A3-format med kulturellt anpassade bilder som illustrerar kost vid diabetes, nyt-

tan av egna blodglukosmätningar, senkomplikationer och hur dessa kan förhindras samt service som gavs vid diabeteskliniken. En överbryggare (linkworker) som är kunnig i patientens kultur och språk kan medverka i undervisningen och därigenom bidra till förbättrad egenvård. Två av studierna [1, 2] (559 patienter) visar att HbA_{1c} förbättras med 0,6 procent- enheter. Uppföljningstiden var 6 respektive 36 månader.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hawthorne, K, Tomlinson, S. One-to-one teaching with pictures--flashcard health education for British Asians with diabetes. Br J Gen Pract. 1997; 47(418):301-4.
2. Puttirutvong, P. Meshed skin graft versus split thickness skin graft in diabetic ulcer coverage. J Med Assoc Thai. 2004; 87(1):66-72.
3. Vyas, A, Haidery, AZ, Wiles, PG, Gill, S, Roberts, C, Cruickshank, JK. A pilot randomized trial in primary care to investigate and improve knowledge, awareness and self-management among South Asians with diabetes in Manchester. Diabet Med. 2003; 20(12):1022-6.

Rad: D10

Tillstånd: Diabetes och kulturellt skilda åsikter om hälsa och sjukdom

Åtgärd: Kulturanpassad diabetesvård med case management

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på HbA_{1c} och att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Kulturellt anpassad diabetesvård innebär att vården tar hänsyn till patientens kulturella bakgrund. Kulturell anpassning enligt case management-modellen påminner mycket om den svenska diabetesvården och innebär att det runt patienten finns ett team som sätts samman av olika yrkeskategorier med utbildning inom diabetes. En *Case Manager* (oftast diabetessjuksköterskan) har huvudansvaret för att insatserna genomförs enligt en uppgjord vårdplan.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes och kulturellt skilda åsikter om hälsa och sjukdom

- ger kulturellt anpassad diabetesvård enligt case management- modellen positiva effekter på glukoskontroll (cirka -9,5 mmol/mol lägre HbA_{1c}) jämfört med sedvanlig vård, 6 till 24 månaders uppföljning och kardiovaskulära riskfaktorer (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av kulturellt anpassad diabetesvård på patientens livskvalitet och behandlingstillfredsställelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt [1] omfattande fem randomiserade kontrollerade studier (sammanlagt 1 451 patienter) som jämfört vård enligt case management-modellen med rutinsjukvård. Fyra av dessa studier (1 331 patienter) visar att HbA_{1c} förbättras (0,8 till 1,9 procentenheter). Två av studierna (507 patienter) visar även på positiva effekter på blodtryck och kolesterol. De patienter som ingick i studierna var afroamerikaner, latinamerikaner och asiater. Inga skandinaviska studier hittades. Interventionen omfattade minst tre till fyra besök per år hos diabetessjuksköterska med tolk. Standardiserade behandlingsalgoritmer användes.

Saknas någon information i studierna?
Ingen av studierna har inkluderat livskvalitetsmått.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Saxena, S, Misra, T, Car, J, Netuveli, G, Smith, R, A, M. Systematic review of primary health care interventions to improve diabetes utcomes in minority ethnic groups. . J Ambulatory Care Manage. 2007; 30:218-30.

Omvårdnad: egenvårdsstöd

Därför belyser vi området

Socialstyrelsen har valt att belysa åtgärder som syftar till att stödja personer med diabetes, eftersom vården har behov av vägledning kring hur egenvårdsstöd kan utformas för att ge patienten största möjliga förutsättningar för en effektiv egenvård.

Diabetespatientens aktiva deltagande i egenvård och vårdbeslut har uppmärksammats som en av de viktigaste faktorerna för att åstadkomma effektiv vård och behandling. Patienter kan vara i behov av stöd för att öka sina förutsättningar att aktivt delta i vården. Under senare år har ett skifte i förhållningssätt i vården, från *compliance* till *empowerment*, ansetts vara ett sätt att nå en större delaktighet hos patienten. Ett sådant skifte har dock visat sig vara svårt att uppnå. Det finns praxisskillnader och utrymme för kvalitetsförbättring.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar betydelsen av socialt stöd samt åtgärder i form av empowermentstärkande aktiviteter. Riktlinjerna tar även upp virtuell diabetesmottagning som är en relativt ny modell för att organisera diabetesvård.

Tillstånd och åtgärder

Rad: D11

Tillstånd: Typ 2-diabetes och behov av egenvårdsstöd

Åtgärd: Stöd av närstående vid vårdbesök

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på HbA_{1c}. Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att stöd av närstående kan vara särskilt viktigt för sköra patienter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Med socialt stöd avses stöd från personer som inte genom sin yrkesroll har till uppgift att ge stöd. Socialt stöd i form av kamratstöd i samband med konsultationer, kamratstöd via telefon eller internet samt personligt stöd från familj och vänner har studerats vid typ 2-diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes och behov av egenvårdsstöd

- tycks socialt stöd som tillägg till sedvanlig behandling och vård ge en förbättring av HbA_{1c} med cirka 7,7 mmol/mol (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks socialt stöd som tillägg till sedvanlig behandling och vård medverka till förbättrad egenvård i form av ökad fysisk aktivitet och val av nyttigare typer av fett i kosten (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks socialt stöd som tillägg till sedvanlig behandling och vård påverka livskvalitet positivt (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
En systematisk översikt [1] och två randomiserade studier [2, 3] där sedvanlig diabetesvård kompletterats med socialt stöd identifierades. Studierna omfattade totalt 1 582 personer, och tiden när stödet gavs varierade från sex veckor till tolv månader. Den vanligaste interventionstiden var sex månader. Resultatet visade att socialt stöd hade positiv effekt på egenvård i form av ökad fysisk aktivitet (cirka tre procentenheters förbättring) och minskad konsumtion av fett (23 procentenheters förbättring). Livskvalitet förbättrades också. När resultatet på de olika skalor som använts räknats om till enhetliga skalsteg, noterades en skattad förbättring på 6,3 skalenheter (uppmätt på en 0–100 skala). HbA_{1c} förbättrades med cirka 0,7 procentenheter. Effekten av socialt stöd kan vara olika för kvinnor respektive män. Specifikt sjukdomsriktat stöd har bättre effekt än allmänt stöd.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. van Dam, HA, van der Horst, FG, Knoops, L, Ryckman, RM, Crebolder, HFJM, van den Borne, BHW. Social support in diabetes: A systematic review of controlled intervention studies. Patient education and counseling. 2005; 59(1):1-12.
2. Barrera, M, Jr., Toobert, DJ, Angell, KL, Glasgow, RE, Mackinnon, DP. Social support and social-ecological resources as mediators of lifestyle intervention effects for type 2 diabetes. J Health Psychol. 2006; 11(3):483-95.
3. Young, RJ, Taylor, J, Friede, T, Hollis, S, Mason, JM, Lee, P, et al. Pro- active call center treatment support (PACCTS) to improve glucose

control in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes care. 2005; 28(2):278-82.

Rad: D12

Tillstånd: Diabetes och bristande delaktighet i den egna vården

Åtgärd: Interventioner riktade till patienter som syftar till att stärka patientens *empowerment*

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på HbA_{1c} och att tillståndet har måttlig svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetespatientens aktiva deltagande i egenvård och vårdbeslut har uppmärksammats som en av de viktigaste faktorerna för att åstadkomma effektiv vård och behandling. Under senare år har ett skifte i förhållningssätti vården, från *compliance* (följsamhet) till *empowerment* (egenmakt), ansetts vara ett sätt

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes och bristande delaktighet i den egna vården

- ger empowermentbaserade vårdinterventioner, riktade till patienten förbättring av HbA_{1c} med cirka 5,5 mmol/mol (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ger empowermentbaserade vårdinterventioner, riktade till patienten viss förbättring av empowerment (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- påverkar empowerment-baserade vårdinterventioner, riktade till patienten inte patientens generella livskvalitet (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt [1] och tre randomiserade kontrollerade studier [2-4]. Det sammanlagda antalet patienter i de inkluderade studierna var cirka 2 000 och längden på utvärderingarna varierade från tolv veckor till två år. Interventioner riktade till patienten gav cirka 0,5 procentenheter lägre HbA_{1c}. Livskvalitet har mätts med generella instrument, varför effekter är svåra att påvisa.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. VanDam, H, VanderHorst, F, VandenBorne, B, Ryckman, R, Crebolder,
2. H. Provider-patient interaction in diabetes care: effects on patient self-care and outcomes. A systematic review. Patient education and counseling. 2003; 51:17-28.
3. Deakin, T, Cade, J, Williams, R, Greenwood, D. Structured patient education: the diabetes X-PERT programme makes a difference. Diabetic Medicine. 2006; 23:944-54.
4. Piatt, G, Brooks, M, Orchard, T, Korytkowski, M, Emerson, S, Siminerio, L, et al. Translating the Chronic Care Model into the community. Results from a randomized controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention. Diabetes care. 2006; 29:811-7.
5. Williams, G, McGregor, H, Zeldman, A, Freedman, Z, Deci, E, Elder,
6. D. Promoting glycemic control through diabetes self-management: evaluating a patient activation intervention. Patient education and counseling. 2005; 56:28-34.

Rad: D24

Tillstånd: Typ 1- och typ 2-diabetes

Åtgärd: Virtuell diabetesmottagning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Det saknas adekvata studier. Forskning pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Virtuell vård är en fristående molnbaserad plattform för distansvård anpassad för att underlätta kommunikationen mellan vårdtagare och vårdgivare vid långvariga kontakter som exempelvis diabetesvården. Den är tänkt att användas som ett komplement till den fysiska mottagningen och andra e-hälsotjänster. Virtuell diabetesmottagning är en relativt ny modell för att organisera diabetesvård.

Den virtuella vården eftersträvar att understödja ett arbetssätt med förtätade kontakter, när det behövs, i kontinuitet med vårdgivaren och med minimala avbrott i vårdtagarens vardag. Den ger således ökad tillgänglighet till vården utan att överbelasta personalen då tjänsten ger användaren en hög känsla av egenkontroll och är lätt att förstå och använda. Den tydliga karaktären av att ”föra en dialog” bidrar förmodligen till ökad delaktighet i vården och att eventuella problem eller hinder fångas upp snabbare. Att den virtuella

mottagningen innebär ”riktiga möten” med minimalt extra administrationsarbete är centralt för acceptans hos personal. Oftare och snabbare återkoppling från patienter är också för det mest något som upplevs positivt. Ett online-besök på virtuell mottagning bör fokuseras på och utgå från patientens aktuella frågor och behov av stöd. Patienten är ”ägare” till mötet vilket befrämjas av att han eller hon är i sin vanliga och trygga miljö, hemma eller på jobbet.

En virtuell diabetesmottagning möjliggör upprepad tvåvägskommunikation mellan vårdgivare och vårdtagare inom såväl behandling, som vård, inklusive förebyggande åtgärder, och undervisning.

Socialstyrelsen granskade litteraturen år 2013 avseende IT-baserade interventioner (opublicerat material). Man fann en systematisk översikt (SÖ) som besvarade frågeställningen [1]. 2 637 personer med typ 2-diabetes ingick i analysen. Kontrollgrupperna fick sedvanlig vård medan interventionsgrupperna fick IT-baserade interventioner (inkluderande dator- respektive mobiltelefon-baserade interventioner). Interventionerna genomfördes på vårdenhet eller i hemmet och innefattade programvaror som automatiskt gav feedback, samt interventioner som bestod av utbildningsprogram. Interventionen kan inte likställas med en virtuell diabetesmottagning. Man såg en 0,2 – 0,5 procentenheters förbättring av HbA1c, men det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma effekten av IT-baserade interventioner på livskvalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av virtuell diabetesmottagning på HbA1c, behandlingstillfredställelse och livskvalitet vid typ 1- och typ 2-diabetes.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen gjordes på SÖ och primärstudier publicerade från och med januari 2013 till och med januari 2018, och resulterade i 408 SÖ och 2512 primärstudier. varav 23 SÖ och nio primärstudier lästes i fulltext. Artiklarna behandlar olika komponenter av vad en virtuell diabetesmottagning skulle kunna innehålla, till exempel mobilapplikationer, SMS och datorbaserad diabetesvård som del av virtuell diabetesmottagning och då framförallt avseende rapportering av resultat från genomförda självkontroller. Någon SÖ eller primärstudie där alla komponenter sammantaget använts i form av en virtuell mottagning med upprepad tvåvägskommunikation mellan patient och vårdgivare återfanns inte.

Den av de exkluderade översikterna som föreföll ligga närmast den aktuella frågeställningen inkluderade sju studier, som alla rapporterade sänkta HbA1c-nivåer [2]. I fyra av studierna studerades effekten av telemedicinska interventioner på plasmaglukosnivån efter fasta, men effekten var inte statistiskt signifikant. Två studier, genomförda inom primärvården, visade lovande

resultat på postprandiella blodglukosvärden, det vill säga värdena två timmar efter måltid.

Liksom övriga exkluderade studier kan dock So et al inte sägas motsvara en virtuell mottagning omfattande såväl behandling, som vård, inklusive förebyggande åtgärder, undervisning *och framförallt möjligheten till tvåvägskommunikation* mellan patient och vårdgivare.

Fem primärstudier exkluderades på grund av att patienten saknade möjlighet att kontakta vården [3-7] och tre primärstudier exkluderades på grund av att interventionen enbart var designad för patientutbildning [8, 9], eller för kontakt mellan professionen i primärvård och lasarettsvård [10]. En primärstudie exkluderades på grund av studiedesignen [11].

Sammantaget bedöms det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

I Sverige planeras uppstart av eller pågår studier inkluderande patienter med typ 1-diabetes som har som syfte att utvärdera en virtuell diabetesmottagning med alla de komponenter som tidigare beskrivits.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som undersöker effekten av en virtuell mottagning omfattande såväl behandling, som vård, inklusive förebyggande åtgärder, undervisning *och framförallt möjligheten till tvåvägskommunikation* mellan patient och vårdgivare.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	408 SÖ + 2512 RCT
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	23 SÖ + 9 RCT
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0 SÖ + 0 RCT

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-02
Ämne: Virtuell diabetesmottagning

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref.
327.	MeSH	Diabetes Mellitus[Majr]	300 687
328.	FT	diabetes[tiab] OR diabetic[tiab]	531 903
329.		1 OR 2	557 687
330.	MeSH	Cell Phone Use[Mesh] OR Computer Communication Networks[Mesh] OR Computer-Assisted Instruction[Mesh] OR Computers[Mesh] OR Decision Making, Computer-Assisted[Mesh:Noexp]	391 737

		OR Diagnosis, Computer-Assisted[Mesh:NoExp] OR Electronic Mail[Mesh] OR Medical Informatics Applications[Mesh:NoExp] OR Multimedia[Mesh] OR Online Systems[Mesh:NoExp] OR Patient Portals[Mesh] OR Software[Mesh] OR Telecommunications[Mesh] OR Telenursing[Mesh] OR Therapy, Computer-Assisted[Mesh]	
331.	FT	app[tiab] OR apps[tiab] OR cell phone*[tiab] OR cellular phone*[tiab] OR computer*[ti] OR digital[ti] OR digital health[tiab] OR eHealth*[tiab] OR e-health*[tiab] OR email[ti] OR e-mail[ti] OR interactive[tiab] OR internet*[ti] OR internet-based[tiab] OR ipad*[tiab] OR iPhone*[tiab] OR mhealth*[tiab] OR m-health*[tiab] OR mobile[tiab] OR multimedia[tiab] OR phone[ti] OR phones[tiab] OR short message service*[tiab] OR smartphone*[tiab] OR social media*[tiab] OR sms[tiab] OR social media[tiab] OR tablet based[tiab] OR tablet computer*[tiab] OR tablet device*[tiab] OR tablet tech*[tiab] OR technology-assisted[tiab] OR technology-based[tiab] OR telecare*[tiab] OR tele-care*[tiab] OR telehealth*[tiab] OR text messag*[tiab] OR texting*[tiab] OR touch screen*[tiab] OR touchscreen*[tiab] OR user-created content*[tiab] OR web based[tiab] OR web2.0[tiab] OR web*[ti] OR virtual realit*[tiab] OR virtual system*[tiab]	321 865
332.		4 OR 5	608 496
333.	MeSH	Communication[Mesh] OR Patient Education as Topic[Mesh] OR Patient Participation[Mesh] OR Patient Preference[Mesh] OR Patient-Centered Care[Mesh]	373 132
334.	FT	communication[tiab] OR education[tiab] OR participate[tiab] OR participation[tiab] OR patient-centred[tiab] OR preference*[tiab]	890 102
335.		7 OR 8	1 166 379
336.	MeSH	Glycated Hemoglobin A[mesh] OR Patient Satisfaction[Mesh] OR Quality of Life[mesh] OR Self-Management[mesh] OR Treatment Outcome[tiab]	274 740
337.	FT	glucose control[tiab] OR glycaemic control[tiab] OR glycemic control[tiab] OR HbA1c[tiab] OR HRQOL[tiab] OR life quality[tiab] OR outcome*[tiab] OR qol[tiab] OR quality of life[tiab] OR self care[tiab] OR self management[tiab] OR treatment satisfaction[tiab]	1 565 732
338.		10 OR 11	1 664 738
339.		9 OR 12	2 655 318
340.		3 AND 6 AND 13	4 338
341.		14 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2013/01/01	**237**
Kompletterande sökning 2018-06-20			
342.		14 AND Filters: Randomized Controlled Trial, From 2013/01/01, Danish; English; Norwegian; Swedish	**410**
343.	MeSH/FT	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Control Groups"[Mesh:noexp] OR nonrandom*[tiab] OR cohort[tiab] OR (case[tiab] AND control[tiab]) OR (cases[tiab] AND	5 980 445

		controls[tiab]) OR (cases[tiab] AND controlled[tiab]) OR "control group"[tiab] OR "control groups"[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR longitudinal[tiab] OR long-term[tiab] OR longterm[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]	
344.		14 AND 17 Filters: From 2013/01/01, Danish; English; Norwegian; Swedish	**941**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley**Datum:** 2018-02-01
Ämne: Virtuell diabetesmottagning

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	21 495
2.		diabetes or diabetic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	54 076
3.		1 OR 2	54 168
4.		MeSH descriptor: [Computer Communication Networks] explode all trees	3 396
5.		MeSH descriptor: [Computer-Assisted Instruction] explode all trees	511
6.		MeSH descriptor: [Computers] explode all trees	1 388
7.		MeSH descriptor: [Decision Making, Computer-Assisted] this term only	162
8.		MeSH descriptor: [Diagnosis, Computer-Assisted] this term only	751
9.		MeSH descriptor: [Electronic Mail] explode all trees	294
10.		MeSH descriptor: [Medical Informatics Applications] this term only	30
11.		MeSH descriptor: [Multimedia] explode all trees	201
12.		MeSH descriptor: [Online Systems] this term only	152
13.		MeSH descriptor: [Patient Portals] explode all trees	2
14.		MeSH descriptor: [Software] explode all trees	2 880
15.		MeSH descriptor: [Telecommunications] explode all trees	5 523
16.		MeSH descriptor: [Telenursing] explode all trees	26
17.		MeSH descriptor: [Therapy, Computer-Assisted] explode all trees	3 046

18.		computer* or digital or email or e-mail or internet* or phone or web*:ti (Word variations have been searched)	10 395
19.		app or apps or "cell phone*" or "cellular phone*" or "digital health" or eHealth* or "e-health*" or interactive or "internet-based" or ipad* or iPhone* or mhealth* or "m-health*" or mobile or multimedia or phones or "short message service*" or smartphone* or sms or "social media" or "tablet based" or "tablet computer*" or "tablet device*" or "tablet tech*" or "technology-assisted" or "technology-based" or telecare* or "tele-care*" or telehealth* or "text messag*" or texting* or "touch screen*" or touchscreen* or "user-created content*" or "web based" or "web2.0" or "virtual realit*" or "virtual system*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19 583
20.		4-19 OR	33 581
21.		MeSH descriptor: [Communication] explode all trees	10 426
22.		MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	8 488
23.		MeSH descriptor: [Patient Participation] explode all trees	1 204
24.		MeSH descriptor: [Patient Preference] explode all trees	649
25.		MeSH descriptor: [Patient-Centered Care] explode all trees	606
26.		communication or education or participate or participation or patient-centred or preference*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105 355
27.		MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	5 126
28.		MeSH descriptor: [Patient Satisfaction] explode all trees	11 514
29.		MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	21 408
30.		MeSH descriptor: [Self-Management] explode all trees	28
31.		MeSH descriptor: [Treatment Outcome] explode all trees	127 981
32.		"glucose control" or "glycaemic control" or "glycemic control" or HbA1c or HRQOL or "life quality" or outcome* or qol or "quality of life" or "self care" or "self management" or "treatment satisfaction":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	350 825
33.		21-32 OR	417 223
34.		3 AND 20 AND 33	1 699
35.		34 AND Publication Year from 2013	995: CDSR: **13** DARE: **15** HTA: **1**
Kompletterande sökning 2018-06-20			
36.		34 AND Publication Year from 2013	1085: Central: **1056**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
HTA = Health Technology Assessment Database

Databas: CINAHL **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2018-02-02
Ämne: Virtuell diabetesmottagning

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE	MH Diabetes Mellitus	35 130
2.	FT/TI, AB	TI (diabetes OR diabetic) OR AB (diabetes OR diabetic)	94 082
3.		1 OR 2	104 869
4.	DE	(MH "Computer Assisted Instruction") OR (MH "Computer Communication Networks+") OR (MH "Computers and Computerization+") OR (MH "Decision Making, Computer Assisted") OR (MH "Diagnosis, Computer Assisted") OR (MH "Electronic Data Interchange+") OR (MH "Medical Informatics") OR (MH "Nursing Informatics") OR (MH "Software+") OR (MH "Telecommunications+") OR (MH "Therapy, Computer Assisted") OR (MH "User-Computer Interface+") OR (MH "Wireless Communications") OR (MH "Online Systems")	439 380
5.	FT/TI, AB	TI (computer* or digital or email or e-mail or internet* or phone or web*) OR AB (app or apps or "cell phone*" or "cellular phone*" or "digital health" or eHealth* or "e-health*" or interactive or "internet-based" or ipad* or iPhone* or mhealth* or "m-health*" or mobile or multimedia or phones or "short message service*" or smartphone* or sms or "social media" or "tablet based" or "tablet computer*" or "tablet device*" or "tablet tech*" or "technology-assisted" or "technology-based" or telecare* or "tele-care*" or telehealth* or "text messag*" or texting* or "touch screen*" or touchscreen* or "user-created content*" or "web based" or "web2.0" or "virtual realit*" or "virtual system*")	74 621
6.		4 OR 5	469 062
7.	DE	(MH "Communication Barriers") OR (MH "Communication Skills") OR (MH "Communication") OR (MH "Consumer Participation") OR (MH "Conversation") OR (MH "Diabetes Education") OR (MH "Patient Centered Care") OR (MH "Patient Education") OR (MH "Social Networking")	123 960
8.	FT/TI, AB	TI (communication OR education OR "patient-centred" OR participate OR participation OR preference) OR AB (communication OR education OR "patient-centred" OR participate OR participation OR preference)	258 235
9.		7 OR 8	342 366

10.	DE	(MH "Hemoglobin A, Glycosylated") OR (MH "Patient Satisfaction") OR (MH "Quality of Life+") OR (MH "Self Care+") OR (MH "Treatment Outcomes+")	268 495
11.	FT/TI, AB	TI ("glucose control" or "glycaemic control" or "glycemic control" or HbA1c or HRQOL or "life quality" or outcome* or qol or "quality of life" or "self care" or "self management" or "treatment satisfaction") OR AB ("glucose control" or "glycaemic control" or "glycemic control" or HbA1c or HRQOL or "life quality" or outcome* or qol or "quality of life" or "self care" or "self management" or "treatment satisfaction")	346 333
12.		10 OR 11	508 260
13.		9 OR 12	777 557
14.		3 AND 6 AND 13	7 441
15.	DE	(ZT "systematic review") or (ZT "meta analysis") OR (MH "Systematic Review") OR (MH "Meta Analysis")	65 933
16.		14 AND 15	399
17.		16 AND Limiters - Published Date: 20130101-; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**182**
Kompletterande sökning 2018-06-20			
18.		14 AND Published Date: 20130101-; Publication Type: Randomized Controlled Trial	**289**
19.	DE/FT	(MH "Prospective Studies+") OR (MH "Nonexperimental Studies+") OR (MH "Case Control Studies+") OR (MH "Comparative Studies") OR (MH "Control Group") OR (TI (nonrandom* OR cohort OR (case AND control) OR (cases AND con-trols) OR (cases AND controlled) OR "control group" OR "control groups" OR cohort* OR observation* OR comparison* OR comparative OR follow-up study OR longitudinal OR long-term OR longterm OR prospective OR retrospective) OR AB (nonrandom* OR cohort OR (case AND control) OR (cases AND controls) OR (cases AND controlled) OR "control group" OR "control groups" OR cohort* OR observation* OR comparison* OR comparative OR follow-up study OR longitudinal OR long-term OR longterm OR prospective OR retrospective))	730 273
20.		14 AND 19	4 387
21.		20 AND Limiters - Published Date: 20130101-; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish ; Academic journals	**804**

*)
DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen) : MH = Exact Subject Heading, MM = Exact Major Subject Heading
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
ZT = Publication type
+ = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Referenser

1. Pal, K, Eastwood, SV, Michie, S, Farmer, AJ, Barnard, ML, Peacock, R, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; (3):Cd008776.

2. So, CF, Chung, JW. Telehealth for diabetes self-management in primary healthcare: A systematic review and meta-analysis. Journal of telemedicine and telecare. 2018; 24(5):356-64.
3. Esmatjes, E, Jansa, M, Roca, D, Perez-Ferre, N, del Valle, L, Martinez-Hervas, S, et al. The efficiency of telemedicine to optimize metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus: Telemed study. Diabetes technology & therapeutics. 2014; 16(7):435-41.
4. Leichter, SB, Bowman, K, Adkins, RA, Jelsovsky, Z. Impact of Remote Management of Diabetes via Computer: The 360 Study-A Proof-of-Concept Randomized Trial. Diabetes technology & therapeutics. 2013; 15(5):434-8.
5. Rasmussen, OW, Lauszus, FF, Loekke, M. Telemedicine compared with standard care in type 2 diabetes mellitus: A randomized trial in an outpatient clinic. Journal of telemedicine and telecare. 2016; 22(6):363-8.
6. Steventon, A, Bardsley, M, Doll, H, Tuckey, E, Newman, SP. Effect of telehealth on glycaemic control: analysis of patients with type 2 diabetes in the Whole Systems Demonstrator cluster randomised trial. BMC health services research. 2014; 14:334.
7. Bertuzzi, F, Stefani, I, Rivolta, B, Pintaudi, B, Meneghini, E, Luzi, L, et al. Teleconsultation in type 1 diabetes mellitus (TELEDIABE). Acta diabetologica. 2018; 55(2):185-92.
8. Tang, PC, Overhage, JM, Chan, AS, Brown, NL, Aghighi, B, Entwistle, MP, et al. Online disease management of diabetes: engaging and motivating patients online with enhanced resources-diabetes (EMPOWER-D), a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA. 2013; 20(3):526-34.
9. Moattari, M, Hashemi, M, Dabbaghmanesh, MH. The impact of electronic education on metabolic control indicators in patients with diabetes who need insulin: a randomised clinical control trial. Journal of clinical nursing. 2013; 22(1-2):32-8.
10. Basudev, N, Crosby-Nwaobi, R, Thomas, S, Chamley, M, Murrells, T, Forbes, A. A prospective randomized controlled study of a virtual clinic integrating primary and specialist care for patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2016; 33(6):768-76.
11. Raymond, JK, Berget, CL, Driscoll, KA, Ketchum, K, Cain, C, Fred' Thomas, JF. CoYoT1 Clinic: Innovative Telemedicine Care Model for Young Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes technology & therapeutics. 2016; 18(6):385-90.

Omvårdnad: hypoglykemi

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa åtgärder för att förhindra och behandla hypoglykemi, är att hypoglykemi är ett allvarligt och vanligt förekommande tillstånd. Hypoglykemi är den vanligast förekommande komplikationen vid insulinbehandling, och den vanligaste anledningen för personer med diabetes att tillkalla ambulans eller att uppsöka akutmottagning. Studier har även visat att fyra procent av patienter med typ 1-diabetes dör i samband med hypoglykemi. Många upplever rädsla för hypoglykemi, inte enbart på grund av det fysiska obehag som följer med hypoglykemi, utan även för risken för kognitiv påverkan, att förlora den personliga kontrollen över sitt beteende och för risken av att hamna i koma.

Detta ingår i området

I riktlinjerna tar vi upp behandling av rädsla för hypoglykemi och träning i att känna igen signaler på alltför lågt blodglukos.

Tillstånd och åtgärder

Rad: D14

Tillstånd: Diabetes och rädsla för hypoglykemi
Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget för effekt är otillräckligt.

Kommentar: Ökad kunskap är angelägen eftersom alternativa metoder i hög utsträckning saknas för aktuellt tillstånd. Studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Oförmåga att uppfatta varningssignaler vid hypoglykemi kan hos patienter med diabetes resultera i allvarliga tillbud av hypoglykemi samt rädsla för hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetesgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes och rädsla för hypoglykemi

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av kognitiv beteendeterapi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade inga relevanta studier som undersöker effekten av KBT vid diabetes och rädsla för hypoglykemi.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser
Det saknas litteratur för det givna tillståndet vid det specifika tillståndet.

Rad: D16

Tillstånd: Diabetes och oförmåga att uppfatta varningssignaler vid hypoglykemi

Åtgärd: Strukturerade patientcentrerade utbildningsprogram med bio-psykologiskt fokus

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har ett begränsat stöd för effekt på viktiga effektmått (HbA_{1c} och patientens förmåga att bedöma blodglukosnivån).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Oförmåga att uppfatta varningssignaler vid hypoglykemi kan hos patienter med diabetes resultera i allvarliga tillbud av hypoglykemi samt rädsla för hypoglykemi.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes och oförmåga att att uppfatta varningssignaler vid hypoglykemi

- tycks olika strukturerade patientcentrerade utbildningsprogram med bio-psykologiskt fokus BGAT (Blood Glucose Awareness Training), HAATT (Hypoglycaemia Anticipation, Awareness and Treatment Training) samt

HyPOS (ett specifikt utbildningsprogram för *hypo- glycaemia unawareness*) förbättra patientens förmåga att bedöma blodglukosnivån (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks olika strukturerade patientcentrerade utbildningsprogram med bio-opsykologiskt fokus BGAT, HAATT samt HyPOS-träning ha viss effekt på HbA_{1c} (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av strukturerade patientcentrerade utbildningsprogram med bio- psykologiskt fokus på incidensen av allvarliga hypoglykemier
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av strukturerade patientcentrerade utbildningsprogram med bio- psykologiskt fokus på rädsla för hypoglykemi och livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade åtta randomiserade kontrollerade studier [1-8] med sammanlagt 423 patienter som slutsatserna baseras på. Studierna innefattar interventioner som BGAT, HAATT och HyPOS. Samtliga studier hade en infasningsperiod på tre till sex månader då patienterna genomförde strukturerade blodglukosmätningar. Interventionerna har genomförts under åtta veckor med en uppföljning efter ytterligare 12 månader.

Förmågan att bedöma blodglukosnivån (mätt som precision i skattning med ett så kallat accuracy index) förbättrades med i medeltal 48 procent- enheter (spännvidd: 18–92 procentenheter) med interventionen, jämfört med kontrollgrupperna i de åtta studierna. Den absoluta effekten på HbA_{1c} varierade mellan 0 och 1,4 procentenheter baserat på sju av studierna (379 patienter). Tre studier med sammanlagt 316 patienter [4, 6, 8] visar viss effekt på livskvalitet. De använda mätinstrumenten varierar kraftigt, varför effekten på livskvalitet inte närmare kan specificeras.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Cox, DJ, Gonder-Frederick, LA, Lee, JH, Julian, DM, Carter, WR, Clarke, WL. Effects and correlates of blood glucose awareness training among patients with IDDM. Diabetes care. 1989; 12(5):313-8.
2. Cox, DJ, Gonder-Frederick, L, Julian, D, Cryer, P, Lee, JH, Richards, FE, et al. Intensive versus standard blood glucose awareness training (BGAT) with insulin-dependent diabetes: mechanisms and ancillary effects. Psychosom Med. 1991; 53(4):453-62.
3. Cox, DJ, Gonder-Frederick, L, Julian, DM, Clarke, W. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. Diabetes care. 1994; 17(1):1-5.

4. Cox, DJ, Kovatchev, B, Koev, D, Koeva, L, Dachev, S, Tcharaktchiev, D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. Int J Behav Med. 2004; 11(4):212-8.
5. Kinsley, BT, Weinger, K, Bajaj, M, Levy, CJ, Simonson, DC, Quigley, M, et al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. Diabetes care. 1999; 22(7):1022-8.
6. Schachinger, H, Hegar, K, Hermanns, N, Straumann, M, Keller, U, Fehm-Wolfsdorf, G, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. J Behav Med. 2005; 28(6):587-94.
7. Broers, S, van Vliet, KP, le Cessie, S, Spinhoven, P, van der Ven, NC, Radder, JK. Blood glucose awareness training in Dutch type 1 diabetes patients: one-year follow-up. Neth J Med. 2005; 63(5):164-9.
8. Hermanns, N, Kulzer, B, Kubiak, T, Krichbaum, M, Haak, T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2007; 23(7):528-38.

Omvårdnad: psykologiska problem

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa behandling av psykologiska problem i samband med diabetes är att det i dag inte finns något självklart förstahandsval för behandling av dessa tillstånd. Vården behöver vägledning kring olika föreslagna möjligheter. Psykologiska problem som stressreaktioner vid diabetesdebut och livsstilsförändring samt ätstörningar kan medföra otillfredsställande glukoskontroll och försämrad livskvalitet hos patienten.

Detta ingår i området

Riktlinjerna tar upp metoder för att stödja patienten i sin livslånga sjukdom och när livsstilsförändringar upplevs som stressfulla.

Tillstånd och åtgärder

Rad: D19

Tillstånd: Typ 2-diabetes och stress relaterad till att leva med typ 2-diabetes

Åtgärd: Stresshantering utförd av vårdenhetens personal (utbildad i stresshantering)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har effekt på HbA_{1c} och livskvalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Stressreaktioner och psykologiska problem relaterade till att leva med diabetes medför ofta otillfredsställande glukoskontroll och försämrad livskvalitet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes och stress relaterad till att leva med typ 2-diabetes

- har psykologiska interventioner för att minska stressreaktioner och psykologiska problem god effekt i form av förbättrad glukoskontroll (cirka 11 mmol/mol lägre HbA_{1c}), (måttlig starkt vetenskapligt underlag)

- tycks ha god effekt i form av förbättrad livskvalitet (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks inte ha någon effekt på viktutveckling, åtminstone inte på kort sikt (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen utförd 2008 identifierade en systematisk översikt [1] med en metaanalys av 25 randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 1 390 patienter. Översikten visar att interventioner som avser att minska upplevelse av stress är verkningsfulla när det gäller sänkning av HbA_{1c} och förbättrad livskvalitet. Tolv av de ingående studierna (522 patienter) visar att HbA_{1c} sänks med i medeltal 0,76 procentenheter, jämfört med kontroll- grupper. Fem av de ingående studierna (197 patienter) uppvisar positiv effekt på livskvalitet. Nio av de ingående studierna (455 patienter) visar att vikten inte påverkas.

Interventionerna var av olika karaktär och använde olika tekniker. Det gemensamma var att alla syftade till ett förändrat förhållningssätt till sjukdomen och dess behandling. Merparten av studierna hade inslag av beteendemodifikation. Ingen av studierna använde psykodynamisk eller interpersonell form av terapi. Överförbarhet till svenska förhållanden bedöms som relativt god, trots att majoriteten av studierna genomförts i USA. I majoriteten av studierna genomfördes interventionen av sådan personal som finns tillgänglig inom diabetesvården även i Sverige som dietister, specialutbildade sjuksköterskor, läkare och psykologer.

Socialstyrelsens bedömning är att den förnyade litteratursökningen 2013 inte har ändrat bilden av effekt på HbA_{1c} och livskvalitet avseende stress- behandling vid typ 2-diabetes.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Ismail, K, Winkley, K, Rabe-Hesketh, S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Lancet. 2004; 363(9421):1589-97.

Rad: D22

Tillstånd: Diabetes

Åtgärd: Chronic Disease Self-Management Program (CDSMP)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden inte har någon effekt på HbA_{1c}.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Målgruppen för utbildningsprogrammet Chronic Disease Self-Management Program (CDSMP) är personer med livslånga sjukdomar som exempelvis diabetes. Syftet med programmet är att öka patientens tilltro till sin förmåga att hantera sina symtom och sjukdomens inflytande i vardagslivet. Tanken med programmet är att patienterna uppmuntras till egen aktivitet, reflektion och att dela erfarenheter med andra i liknande situationer. Grupperna leds av en till två personer med sjukdomen och som inte sällan kommer från lik- nande sociokulturell bakgrund som gruppdeltagarna. Undervisningen sker i grupp och ibland via internet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes

- ger utbildning med CDSMP inga effekter på glukoskontroll vid 6–24 månaders uppföljning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av CDSMP på patientens livskvalitet och behandlingstillfredsställ- else.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade åtta randomiserade kontrollerade studier (sammanlagt 2 648 patienter) [1-8] som jämfört vård enligt CDSMP med rutinsjukvård. Tre studier genomfördes av samma forskare, tillika den som konstruerat CDSMP-programmet (Kate Lorig) [1-3] och två av dessa studier [1, 3] (1 096 patienter) visar att HbA_{1c} förbättras (2–3 mmol/mol) efter sex månader. Värt att notera är att deltagarna i dessa studier genomförde egenmätning av HbA_{1c} med BIOSAFE kits. Resterande av de inkluderade studierna visar ingen skillnad eller en försämring av HbA_{1c}. De två studier som utvärderat effekten av HbA_{1c} efter > 1 år visar ingen skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen [4, 6].

De patienter som ingick i studierna var från USA (amerikaner, afro- amerikaner, latinamerikaner), Storbritannien, Holland och Irland. Åldern för deltagarna varierade mellan 50 och > 70 år, diabetesdurationen var mellan 5– 8 år. Inga skandinaviska studier hittades. Interventionen omfattade utbildning individuellt, i grupp minst en gång i veckan, och/eller med stöd av internet eller SMS. Interventioner som genomfördes individuellt använde MI som metod. De lekmän som ledde utbildningarna hade sjukdomen och hade ge- nomgått utbildning (tiden för utbildning varierade från några kvällar till nio månader). Därtill var lekmännen ofta från samma sociokulturella miljö som deltagarna. Studierna har inkluderat olika livskvalitetsmått liksom andra psy- kosociala mått, eller använt icke validerade utfallsmått. Dessa utfallsmått är heterogena och kan därför inte användas i föreliggande utvärdering.

Saknas någon information i studierna?

I vissa fall bristfällig beskrivning av basdata, exempelvis saknas data för diabetesduration i flera studier.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Lorig, K, Ritter, PL, Laurent, DD, Plant, K, Green, M, Jernigan, VB, et al. Online diabetes self-management program: a randomized study. Diabetes care. 33(6):1275-81.
2. Lorig, K, Ritter, PL, Villa, F, Piette, JD. Spanish diabetes self- management with and without automated telephone reinforcement: two randomized trials. Diabetes care. 2008; 31(3):408-14.
3. Lorig, K, Ritter, PL, Villa, FJ, Armas, J. Community-based peer-led diabetes self-management: a randomized trial. The Diabetes educator. 2009; 35(4):641-51.
4. Cade, JE, Kirk, SF, Nelson, P, Hollins, L, Deakin, T, Greenwood, DC, et al. Can peer educators influence healthy eating in people with diabetes? Results of a randomized controlled trial. Diabet Med. 2009;
5. 26(10):1048-54.
6. Baksi, AK, Al-Mrayat, M, Hogan, D, Whittingstall, E, Wilson, P, Wex,
7. J. Peer advisers compared with specialist health professionals in delivering a training programme on self-management to people with diabetes: a randomized controlled trial. Diabet Med. 2008; 25(9):1076- 82.
8. Smith, SM, Paul, G, Kelly, A, Whitford, DL, O'Shea, E, O'Dowd, T. Peer support for patients with type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. Bmj. 342:d715.
9. Dale, J, Caramlau, I, Sturt, J, Friede, T, Walker, R. Telephone peer- delivered intervention for diabetes motivation and support: the telecare exploratory RCT. Patient education and counseling. 2009; 75(1):91-8.
10. van der Wulp, I, de Leeuw, JR, Gorter, KJ, Rutten, GE. Effectiveness of peer-led self-management coaching for patients recently diagnosed with Type 2 diabetes mellitus in primary care: a randomized controlled trial. Diabet Med. 29(10):e390-7.

Omvårdnad: behandling av skuldersmärta

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa sjukgymnastisk behandling vid skuldersmärta hos personer med diabetes är att tillståndet är vanligt och att det i dag inte finns något självklart förstahandsval för behandling av dessa besvär.

Samtidigt har specifik sjukgymnastisk behandling föreslagits som ett alterna- tiv. Det finns stora praxisvariationer och kunskapsläget är oklart.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar sjukgymnastisk behandling av skuldersmärta hos personer med diabetes.

Tillstånd och åtgärder

Rad: D20

Tillstånd: Diabetes med skuldersmärta – adhesiv capsulit

Åtgärd: Sjukgymnastisk behandling med lågintensiv sjukgymnastik (inom smärtfria rörelsebanor)

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden och att tillståndet har måttlig svårighetsgrad. Det saknas alternativa åtgärder.

Kommentar: Tillståndet kan medföra smärta, funktionsnedsättning och sjukskrivning. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Frozen shoulder eller adhesiv capsulit definieras som skuldersmärta som varat under mer än tre månader samt att extern rotation och aktiv och passiv skulderrörelse i alla tre planen är mindre än 50 procent jämfört med normalomfånget. Adhesiv capsulit förekommer hos 12–35 procent av patienterna med diabetes och korrelerar med ålder och diabetesduration. Vanligt är också att patienter med adhesiv capsulit har andra sena diabeteskomplikationer [1-8]. I en systematisk kunskapsöversikt över riskfaktorer för skuldersmärta

fann författarna ett mycket starkt samband mellan diabetes och skuldersmärta [9].

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Hos personer med diabetes och adhesiv capsulit, ger behandling med lågintensiv sjukgymnastik (inom smärtfria rörelsebanor) större patientnytta än olägenhet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade inga randomiserade kontrollerade studier eller systematiska kunskapsöversikter som utvärderade sjukgymnastisk behandling av adhesiv capsulit hos personer med diabetes. En genomgång gjordes även av referenslistor men utan resultat. Vidare återfanns en observationsstudie från Turkiet [10] som behandlade adhesiv capsulit hos personer med typ 2-diabetes samt en svensk studie från 2014 där tio personer som genomgick lågintensiv träning studerades [11]. Dessa visade en klar förbättring av smärtintensiteten och uppgav sig ha en bättre skulderfunktion. Studierna bedöms inte tillföra ytterligare evidens (otillräckligt vetenskapligt underlag) varför konsensusslutsatsen kvarstår.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Cagliero, E, Apruzzese, W, Perlmutter, G, Nathan, D. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. The American Journal of Medicine. 2002; 112:487-90.
2. Balci, N, Balci, M, Tüzüner, S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in typ II diabetes mellitus: association with diabetic complications. Journal of diabetes and its complications. 1999; 13:135-40.
3. Laslett, L, Burnet, S, Jones, J, Redmond, C, McNeil, J. Musculoskeletal morbidity: the growing burden of shoulder pain and disability and poor quality of life in diabetic outpatients. Clinical Experimental Rheumatology. 2007; 25:422-9.
4. Thomas, S, McDougall, C, Brown, I, Jaberoo, M, Stearns, A, Ashraf, R, et al. Prevalence of symptoms and signs of shoulder problems in people with diabetes mellitus. Journal of Shoulder Elbow Surgery. 2007; 16:748-51.

5. Arkkila, P, Gautier, J. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2003; 17:945- 70.
6. Miranda, H, Viikari-Juntura, E, Heistaro, S, Hellövaara, M, Riihimäki,
7. H. A Population study on differences in the determinants of a specific shoulder disorder versus nonspecific shoulder pain without clinical findings. American Journal of Epidemiology. 2005; 161:847-55.
8. Goldberg, B, Scarlat, M, Harryman, D. Management of the stiff shoulder. Journal of Orthopaedic Science. 1999; 4:462-71.
9. Smith, L, Burnet, S, McNeil, J. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. British Journal of Sports Medicine. 2003; 37:30-5.
10. Viikari-Juntura, E, Shiri, R, Solovieva, S, Karppinen, J, Leino-Arjas, P, Varonen, H, et al. Risk factors of atherosclerosis and shoulder pain - Is there an association? A systematic review. European Journal of Pain. 2007:doi:10..1016/j.ejpain.
11. Duzgun, I, Baltaci, G, Atay, OA. Manual therapy is an effective treatment for frozen shoulder in diabetics: an observational study. Eklem hastaliklari ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery. 2012; 23(2):94-9.
12. Kyhlback, M, Schroder Winter, H, Thierfelder, T, Soderlund, A. Physiotherapy treatment of the diabetic shoulder: a longitudinal study-following patients with diabetes and shoulder pain using a pre-post treatment design. Disability and rehabilitation. 2014; 36(7):556-62.

Komplikationer: ögon

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa intervallen mellan ögonbottenundersökningar hos personer med typ 2-diabetes att gruppen av personer som kan vara aktuell för ögonbottenundersökning har förändrats över tiden. Den totala förekomsten av diabetes ökar, huvudsakligen till följd av en allt mer åldrande befolkning och längre överlevnad med diabetes, men till viss del också till följd av lägre fasteglukoskriterier för diagnos. Det finns alltså skäl att anta att allt fler och allt äldre personer med lätt förhöjda blodglukosnivåer kommer att ingå i svenska screeningprogram för upptäckt av synhotande retinopati.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar intervallen för ögonbottenundersökning hos personer med typ 2-diabetes. Intervallen för undersökning hos personer med typ 1-diabetes tas inte upp i riktlinjerna.

Tillstånd och åtgärder

Rad: E02

Tillstånd: Typ 2-diabetes utan retinopati Åtgärd: Ögonbottenfoto vart tredje år

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad.
Kommentar: Regelbunden undersökning och behandling vid behov minskar risken för utveckling av synnedsättning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ögonbottenfotografering vid typ 1- och typ 2-diabetes har bidragit till att ögonbottenförändringar upptäcks tidigare, vilket i sin tur har möjliggjort behandling av synhotande förändringar. Synhotande ögonbottenförändringar behandlas i dag framgångsrikt med laser och glaskroppsoperationer. Det är välkänt att blindhet och synnedsättning minskat till följd av laserbehandling, men det är också troligt att bättre diabetes-, blodtrycks- och kolesterol- sänkande behandling minskar risken för utveckling av kärlskador till exem- pel i retina. Det förefaller som om såväl prevalensen som incidensen av re- tinopati minskar [1] också till följd av att diabetesdiagnosen ställs tidigare i sjukdomsförloppet.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 2-diabetes utan retinopati

- innebär ögonbottenundersökning vart tredje år, jämfört med vartannat eller varje år liten risk för försenad diagnos av retinopati (begränsat till måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en försumbar risk för försenad diagnos av synhotande retinopati (begränsat till måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Randomiserade kontrollerade studier som jämför utfallet mellan olika intervall för undersökning för att upptäcka synhotande diabetesretinopati saknas, varför andra typer av studier fått ligga till grund för slutsatserna. Litteraturgenomgången, som är baserad på stora välgjorda befolkningsbaserade kohortstudier och simuleringsmodeller [2-6], visar att en förlängning av undersökningsintervallen från två till tre år för personer med typ 2-diabetes utan retinopati är förenad med obetydlig risk för försenad diagnos av synho- tande retinopati och därmed risk för synskada.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Vid typ 2-diabetes med låg risk att utveckla retinopati medför ögonbottenundersökning vartannat jämfört med vart tredje år en hög till mycket hög kostnad per QALY (viss eller kalkylerad evidens).

Vid typ 2-diabetes med hög risk att utveckla retinopati medför ögonbottenundersökning vartannat jämfört med vart tredje år en måttlig kostnad per QALY (viss eller kalkylerad evidens).

Granskade hälsoekonomiska utvärderingar [6-9] av undersökningsintervall för retinopati för personer med typ 2-diabetes utan retinopati inkluderar i ett fall [6] en inkrementell kostnadseffektanalys av att screena vart tredje år jämfört med vartannat år. Övriga studier jämför andra undersökningsintervall.

Kostnaderna per QALY eller synår minskar när intervallen förlängs från vartannat år till vart tredje eller fjärde år. Den studie [6] som behandlar inkrementell kostnadseffektivitet av att screena vartannat år i stället för vart tredje år fann att denna kostnad för lågriskpatienter (högriskpatienter) var 82 190–193 150 USD (10 990–28 850 USD) per QALY. Med låg risk avses här en 75-årig patient med HbA_{1c} på sju procent. Med hög risk avses en 45- årig patient med HbA_{1c} på elva procent. Studien är gjord i USA, vilket be- gränsar dess relevans för svenska förhållanden.

Referenser

1. Brown, JB, Pedula, KL, Summers, KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. Diabetes care. 2003; 26(9):2637-42.
2. Stratton, IM, Kohner, EM, Aldington, SJ, Turner, RC, Holman, RR, Manley, SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia. 2001; 44(2):156-63.
3. Younis, N, Broadbent, DM, Vora, JP, Harding, SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. Lancet. 2003; 361(9353):195-200.
4. Hansson-Lundblad, C, Agardh, E, Agardh, CD. Retinal examination intervals in diabetic patients on diet treatment only. Acta-Ophthalmol-Scand. 1997; 75(3):244-8.
5. Tung, TH, Chen, SJ, Shih, HC, Chou, P, Li, AF, Shyong, MP, et al. Assessing the natural course of diabetic retinopathy: a population-based study in Kinmen, Taiwan. Ophthalmic Epidemiol. 2006; 13(5):327-33.
6. Vijan, S, Hofer, TP, Hayward, RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Jama. 2000; 283(7):889-96.
7. Crijns, H, Casparie, AF, Hendrikse, F. Continuous computer simulation analysis of the cost-effectiveness of screening and treating diabetic retinopathy. Int J Technol Assess Health Care. 1999; 15(1):198-206.
8. Davies, R, Roderick, P, Canning, C, Brailsford, S. The evaluation of screening policies for diabetic retinopathy using simulation. Diabet Med. 2002; 19(9):762-70.
9. Javitt, JC, Aiello, LP, Chiang, Y, Ferris, FL, 3rd, Canner, JK, Greenfield, S. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. Diabetes care. 1994; 17(8):909-17.

Komplikationer: njurar

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa området är att sviktande njurfunktion är en vanligt förekommande och allvarlig komplikation till diabetes. Regelbunden undersökning för albuminuri kan tidigt upptäcka risk för sviktande njurfunktion. Att ge råd om proteinreducerad kost vid diabetesnefropati är omdiskuterat.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar regelbunden undersökning av albumin i urinen samt råd om proteinreducerad kost vid diabetesnefropati.

Tillstånd och åtgärder

Rad: E03

Tillstånd: Diabetes

Åtgärd: Årlig undersökning av albumin i urinen

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Kommentar: Albumin i urinen är en mycket stark riskmarkör för allvarlig njurskada, hjärtinfarkt, stroke och förtida död. Det är en enkel åtgärd som möjliggör att tidigt identifiera individer med albuminläckage för att sätta in åtgärder som förebygger komplikationerna.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Albumin i urinen är en mycket stark riskmarkör för allvarlig njurskada, hjärtinfarkt, stroke och förtida död. Det är en enkel åtgärd som möjliggör att tidigt identifiera individer med albuminläckage för att sätta in åtgärder som förebygger komplikationerna.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att värdera effekten på diabetespatienters komplikationer eller mortalitet utifrån vilken metod för albuminmätning som använts
- har bestämning av mikroalbuminuri genom mätning av
- u-albumin/kreatinin-kvot i urinstickprov hög sensitivitet och specificitet jämfört med urin-albuminutsöndringshastighet (vedertagen engelsk förkortning; UAER) som referensmetod (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- korrelerar bestämning av u-albuminkoncentration i stickprov av morgonurin väl till UAER som referensmetod avseende diagnostik av mikroalbuminuri (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks bestämning av u-albumin/kreatinin-kvot i urinstickprov inom primärvården korrelera väl till UAER, oavsett om analys gjorts på morgonurin eller inte (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Det saknas studier som har värderat effekten på diabetespatienters komplikationer eller mortalitet utifrån vilken metod för albuminmätning som använts. Däremot identifierade litteratursökningen ett antal accuracy-studier, som jämför stickprovsmätning med referensmetoden UAER.

Albuminutsöndring i urin har historiskt sett analyserats i totala mängden urin som utsöndrats eller insamlats under ett dygn. Urininsamling under ett dygn leder till mindre patientföljsamhet jämfört med analys av ett urinprov.

Fyra accuracy-studier [1-4] med sammanlagt 924 patienter visar att bestämning av urin-albumin/kreatinin-kvot i stickprov av morgonurin har hög sensibilitet och sensitivitet jämfört med UAER som referensmetod. Sambandet stärks om hänsyn tas till kön och ålder.

Två accuracy-studier [2, 3] med sammanlagt 585 patienter visar att bestämning av urin-albuminkoncentration i stickprov av morgonurin korrelerar väl till UAER som referensmetod avseende diagnostik av mikroalbuminuri.

Den intraindividuella skillnaden är dock högre än vid bestämning av u-albumin/kreatinin-kvot.

En accuracy-studie [5] med sammanlagt 106 patienter visar att bestämning av urin-albumin/kreatinin-kvot i stickprov inom primärvården korrelerar väl till UAER som referensmetod oavsett om analys gjorts på morgonurin eller inte.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som har värderat effekten på diabetespatienters komplikationer eller mortalitet utifrån vilken metod för albuminmätning som använts.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Houlihan, CA, Tsalamandris, C, Akdeniz, A, Jerums, G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. Am J Kidney Dis. 2002; 39(6):1183-9.
2. Incerti, J, Zelmanovitz, T, Camargo, JL, Gross, JL, de Azevedo, MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(11):2402-7.
3. Eshoj, O, Feldt-Rasmussen, B, Larsen, ML, Mogensen, EF. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. Diabet Med. 1987; 4(6):531-3.
4. Nathan, DM, Rosenbaum, C, Protasowicki, VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. Diabetes care. 1987; 10(4):414-8.
5. Claudi, T, Cooper, JG. Comparison of urinary albumin excretion rate in overnight urine and albumin creatinine ratio in spot urine in diabetic patients in general practice. Scand J Prim Health Care. 2001; 19(4):247-8.

Rad: E04

Tillstånd: Diabetesnefropati i preuremisk fas Åtgärd: Råd om proteinreducerad kost

Rekommendation

1	2	3	4	5	**6**	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad.
Åtgärden har visad effekt endast på surrogatmått.
Kommentar: Åtgärden kan skjuta upp behovet av dialys.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att åtgärden kan ge mindre nytta i denna grupp.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesnefropati är den i Sverige vanligaste orsaken till uremi som kräver behandling med dialys eller njurtransplantation. Råd om proteinreducerad kost ges för att bromsa utvecklingen av diabetesnefropati.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetesnefropati i preuremisk fas har proteinreducerad kost

- en gynnsam effekt på njurfunktionen (mätt som GFR) jämfört med kost med normalt proteininnehåll (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en gynnsam effekt på graden av proteinuri jämfört med kost med normalt proteininnehåll (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Råd om proteinreducerad kost vid diabetesnefropati i preuremisk fas har studerats i 11 randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 624 personer, sammanfattade i en systematisk översikt [1]. Studierna, som var från 1987-2009, inkluderade personer med både typ 1- och typ 2-diabetes. De ingående studierna hade olika inklusionskriterier avseende nefropati-stadium vid baslinjen (normo- mikro eller makroalbuminuri, eller blandat). Proteinreducerad kost definierades som en kost med mindre eller lika med 0,8 g/kg/dag. Studierna representerade både kort (3–12 månader) och lång (24-60 månader) uppföljningstid. Metaanalysen visade att proteinreducerad kost förbättrar njurfunktionen hos patienter med diabetesnefropati med 6,5 ml/min/1,73 m2, vilket motsvarar upp till 10 procent och är en kliniskt relevant förbättring. Avdrag i evidensstyrkan görs för signifikant heterogenitet.

Heterogeniteten i analysen kunde dock förklaras av att njurfunktionen enbart förbättrades i subgruppen med makroproteinuri vid baslinjeundersökningen, och enbart i de studier som lyckats åstadkomma en måttlig till god följsamhet till kosten. Metaanalysen visade även modesta förbättringar i proteinuri (-0,62 g/24 h) och HbA_{1c} (-0,3 procentenheter). Avdrag i evidensstyrkan för effektmåttet proteinuri görs för signifikant heterogenitet och oprecisa data.

Slutsatsen avviker delvis från äldre metaanlayser; [2, 3] som inte fann någon signifikant effekt på njurfunktionen. Detta förklaras dock av skillnader i de studier som inkluderats, och för vilket ett mer trovärdigt urval gjorts i den föreliggande metaanalysen [1]. Den föreliggande studien visar också att det är viktigt att kvaliteten på behandlingen är hög, det vill säga att kvalificerat stöd finns till hands för att få till stånd en bestående och genomförbar kostförändring. Däremot var gränsen för god till måttlig följsamhet till kosten enbart 0,9, uttryckt som ration mellan proteinintaget i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Detta antyder att reduktionen i protein bara behöver vara större eller lika med 10 procent för att vara effektiv givet att kostförändringen är bestående, vilket utgör en mer modest reduktion än tidi- gare riktlinjer vid diabetesnefropati har förespråkat.

Saknas någon information i studierna?
Det saknas information om huruvida proteinreducerad kost förhindrar eller försenar njursvikt, initiering av dialys och död.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Nezu, U, Kamiyama, H, Kondo, Y, Sakuma, M, Morimoto, T, Ueda, S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2013; 3(5).

2. Pan, Y, Guo, LL, Jin, HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2008; 88(3):660-6.
3. Robertson, L, Waugh, N, Robertson, A. Protein restriction for diabetic renal disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2007; (4):CD002181.

Komplikationer: nerver

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa regelbunden undersökning, diagnostik och behandling av diabetesneuropati är att sådana komplikationer påverkar minst hälften av alla personer med diabetes, ofta medför stort lidande och är svårbehandlade samt medför stora kostnader för hälso- och sjukvården.

Detta ingår i området

Riktlinjerna behandlar metoder för tidig upptäckt av neuropati i fötterna med hjälp av monofilamenttest eller stämgaffel. Riktlinjerna innehåller också olika behandlingsalternativ vid tillståndet erektil dysfunktion samt åtgärder vid kompressionsneuropatier. I övrigt fokuseras riktlinjerna på metoder för att lindra smärtande perifer neuropati med olika läkemedel eller transkutan elektrisk nervstimulering (TENS).

Tillstånd och åtgärder

Rad: E05

Tillstånd: Diabetes

Åtgärd: Undersökning för att identifiera neuropati med monofilament eller stämgaffel

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns vetenskapligt stöd för att åtgärden kan förutsäga risk för amputation.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesassocierad sensorisk perifer neuropati är en progredierande komplikation som vanligen ger ringa symtom innan mer allvarlig konsekvens, såsom fotsår, amputation, Chracot eller smärtsam neuropati utvecklats. Då patienten sällan är medveten om sin avsaknad av normal sensibilitet i foten, krävs aktiv undersökning för att identifiera neuropatin. Flera undersökningsmodaliteter finns tillgängliga varav de vanligaste utgörs av undersökning med Semmes Weinstein monofilament eller 128 Hz stämgaffel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes:

- tycks ett positivt resultat för neuropati med monofilamenttest i nedre extremiterna identifiera personer med ökad risk för amputation (begränsat vetenskapligt underlag)
- har patienter med positivt resultat för neuropati med monofilamenttest och/eller stämgaffeltest i nedre extremiterna ökad risk att utveckla fotsår (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks monofilament- och stämgaffeltest ha en sensitivitet på 77- respektive 53 procent och en specificitet på 96- respektive 99 procent samt AUC-värden på 0,72 respektive 0,73 för att identifiera neuropati (i förhållande till nervkonduktions- undersökning), (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
I granskningen ingår en systematisk översikt [1] som inkluderar nio studier och 11 007 diabetespatienter och utvärderar effekten av positiv monofilament på amputation och tillkomst av fotsår under upp till fyra år efter undersökningen, en befolkningsbaserad kohort studie som utvärderar effekten av olika riskfaktorer på sårutveckling under ett års uppföljning [2] samt en studie som värderar specificitet och sensitivitet för monofilament och stämgaffeltest mot nervkonduktionstest som gold standard [3].

Den relativa risken att utveckla diabetesrelaterat fotsår var högre hos diabetespatienter med patologiskt stämgaffeltest jämfört med de med normalt test (RR 2,5–7,9), (n=10 029). Amputationsrisken ökade vid patologiskt stämgaffeltest (RR 1,7–15,1), (n=1 336) [1].

I en samhällsbaserad kohort med 1 192 diabetespatienter var risken att under ett år drabbas av fotsår högre hos patienter med patologisk mono- filamentundersökning (OR 1,7) och hos patienter med patologiskt stäm- gaffeltest (OR 3,2), [2].

I en diabetesklinikbaserad studie om 478 patienter var specificiteten för både monofilamentundersökning och stämgaffeltest hög jämfört med nervkonduktionsundersökning som gold standard (96 respektive 99 procent).

Sensitiviteten var 77 respektive 53 procent i denna undersökning [3]. Båda undersökningarna tog kort tid och var kliniskt enkla att utföra.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Feng, Y, Schlosser, FJ, Sumpio, BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration

and amputation in patients with diabetes mellitus. Journal of vascular surgery. 2011; 53(1):220-6 e1-5.
2. Crawford, F, McCowan, C, Dimitrov, BD, Woodburn, J, Wylie, GH, Booth, E, et al. The risk of foot ulceration in people with diabetes screened in community settings: findings from a cohort study. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2011; 104(5):403-10.
3. Perkins, BA, Olaleye, D, Zinman, B, Bril, V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. Diabetes care. 2001; 24(2):250-6.

Rad: E07

Tillstånd: Diabetes med smärtsam neuropati Åtgärd: Behandling med tricykliska antidepressiva (TCA) som förstahandsval

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns evidens för effekt på smärtlindring och att tillståndet har stor svårighetsgrad.

Kommentar: Förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris ger utrymme för individuell anpassning av läkemedelsbehandling för bästa patientnytta.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten är begränsad av användning av läkemedlen hos äldre. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesnuropati ger bristande känsel i fötterna som är en av de viktigaste faktorerna bakom svårläkta sår och amputation. Hos en liten grupp patienter uppträder allt svårare smärtor, och vanliga analgetika ger inte tillräcklig lindring. Smärtorna kan bli invalidiserande, speciellt nattetid, och inverka menligt på livskvaliteten. Behandling med tricykliska antidepressiva (TCA), vanligen amitryptilin, har använts sedan många år. De modernare antidepressiva av SSRI-typ har också testats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med smärtsam neuropati

- ökar behandling med tricykliska antidepressiva andelen med minst femtio procents smärtminskning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- är andelen som tvingas avsluta behandlingen med tricykliska antidepressiva till följd av biverkningar hög (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- är effekten på smärtminskning vid behandling med tricykliska antidepressiva likvärdig med effekten av duloxetin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks amitriptylin (TCA) och pregabalin ge likvärdig effekt på smärtminskning (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten på livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risken för utsättning till följd av biverkningar såsom muntorrhet, förstoppning eller yrsel är trefaldigt ökad jämfört med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

Effekten av tricykliska antidepressiva vid smärtsam diabetesneuropati har utvärderats i minst åtta systematiska översikter sedan år 2000. Baserat på åtta äldre studier med 283 patienter fördubblas andelen patienter med minst 50 procents smärtlindring vid behandling under 3–6 veckor med låga till måttligt höga doser [1]. Effekten tycks likvärdig med pregabalin och duloxe- tin [2, 3]. Var tredje patient avslutade behandlingen till följd av biverkningar.

En översikt från 2010 (uppdaterad 2013) från *The National Institute for Health and Care Excellence, UK* (NICE) [4] anger att behandling med TCA ger signifikant högre andel patienter med minst 30 procent smärtlindring och global förbättring jämfört med placebo (måttlig evidensstyrka enligt GRADE). NICE rekommenderar att personer med diabetes först bör erbjudas duloxetin och om kontraindicerat eller problem med biverkningar så ska amitryptilin användas.

En systematisk översikt av *European Federation for Neurological Sciences* (EFNS), (uppdaterad till september 2009) bedömer evidensen för effekt av TCA som *”Level A*” [5]. Ytterligare en översikt [6] från Cochrane, uppdaterad till september 2012, inkluderar två RCT-studier med 1 437 deltagare men inte heller här särredovisas diabetespatienter. Enligt denna SÖ finns visst stöd för effekt av amitriptylin vid smärtsam diabetesneuropati. Efter litteratursökningen har ytterligare en studie identifierats som inte bedöms förändra slutsatserna [7].

Saknas någon information i studierna?

Inga data redovisas om effekten på livskvalitet. Studierna är genomgående av kort varaktighet.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med tricykliska antidepressiva vid smärtsam diabetesneuropati bedöms innebära en låg kostnad per vunnen QALY jämfört med ingen behandling (viss evidens). Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av fyra modellstudier [8-11]. Granskade studier har acceptabel kvalitet men belyser inte alla behandlingsalternativ. En av fyra studier hade ett samhällsperspektiv och övriga ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Lägsta pris per dygnsdos enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) prisdatabas i januari 2014 redovisar förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris och ger därför utrymme för individuell anpassning av läke-

medelsbehandling för bästa patientnytta. Merkostnaden per år för läkemedlen som har en högre dygnskostnad motsvarar 2–3 läkarbesök i primärvården.

Referenser

1. Collins, SL, Moore, RA, McQuayHj, Wiffen, P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage. 2000; 20(6):449-58.
2. Boyle, J, Eriksson, ME, Gribble, L, Gouni, R, Johnsen, S, Coppini, DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. Diabetes care. 2012; 35(12):2451-8.
3. Kaur, H, Hota, D, Bhansali, A, Dutta, P, Bansal, D, Chakrabarti, A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. Diabetes care. 2011; 34(4):818-22.
4. (NICE), NIoHaCE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. http://guidancenice-orguk/CG173/. 2013.
5. Attal, N, Cruccu, G, Baron, R, Haanpää, M, Hansson, P, Jensen, TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010; 17(9):1113-e88.
6. Moore, RA, Derry, S, Aldington, D, Cole, P, Wiffen, PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 12:CD008242.
7. Griebeler, ML, Morey-Vargas, OL, Brito, JP, Tsapas, A, Wang, Z, Carranza Leon, BG, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy: An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2014; 161(9):639-49.
8. Beard, SM, McCrink, L, Le, TK, Garcia-Cebrian, A, Monz, B, Malik, RA. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK. Curr Med Res Opin. 2008; 24(2):385-99.
9. Prettyjohns, M, Sandelin, R, Lister, S, Norrefalk, JR. A cost-utility study of the use of pregabalin added to usual care in refractory neuropathic pain patients in a Swedish setting. Journal of medical economics. 2012; 15(6):1097-109.
10. Rodriguez, MJ, Diaz, S, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rejas, J. Cost- effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post- herpetic neuralgia. Curr Med Res Opin. 2007; 23(10):2585-96.
11. Tarride, JE, Gordon, A, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rousseau, C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. Clin Ther. 2006; 28(11):1922-34.

Rad: E08

Tillstånd: Diabetes med smärtsam neuropati Åtgärd: Behandling med gabapentin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns evidens för effekt på smärtlindring och att tillståndet har stor svårighetsgrad.

Kommentar: Förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris ger utrymme för individuell anpassning av läkemedelsbehandling för bästa patientnytta.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten är begränsad av användning av läkemedlen hos äldre. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesneuropati ger bristande känsel i fötterna som är en av de viktigaste faktorerna bakom svårläkta sår och amputation. Hos en liten grupp patienter uppträder allt svårare smärtor, och vanliga analgetika ger inte tillräcklig lindring. Smärtorna kan bli invalidiserande, speciellt nattetid, och inverka menligt på livskvaliteten. Behandling med med det antiepiletiska preparatet gabapentin används mot kroniska neuropatier.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med smärtsam neuropati

- ökar behandling med gabapentin andelen med minst femtio procents smärtminskning (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- skiljer sig inte utsättning vid behandling med gabapentin till följd av biverkningar från placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningarna skiljer sig inte från behandling med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

Gabapentin har studerats i fyra randomiserade kontrollerade studier med 281 patienter som sammanställs i en systematisk översikt från Cochrane [1]. Behandlingen ökade andelen med minst 50 procents smärtminskning från 28 till 64 procent under åtta veckors till tre månaders behandling jämfört med placebo. En fjärdedel av patienterna angav yrsel, och något färre angav sömnighet. Det var ingen skillnad mellan grupperna för utsättning av behandlingen till följd av biverkningar. En nyare Cochraneöversikt [2] som delvis bygger på ovan nämnda översikt visar att vid behandling med gabapentin förbättras

smärtan, mätt som minst 50 procent smärtreduktion (RR 1,8; 1,4; 2,2, NNT5,8).

I en ingående studie jämfördes gabapentin med amitryptilin och uppvisade där likvärdig smärtreducerande effekt. I en översikt från 2010 (uppdaterad 2013) från *The National Institute for Health and Care Excellence UK* (NICE) [3] sammanfattas för hela gruppen med neuropati att det finns måttligt till hög evidensstyrka enligt GRADE för minst 50 procent smärtreduktion vid behandling med gabapentin. En systematisk översikt från *European Federat- ion for Neurological Sciences* (EFNS), (uppdaterad till september 2009) [4], baserar sin slutsats på den tidigare Cochraneöversikten [1] och ger *Level A* för *efficacy* för gabapentin över 300–600 mg per dag vid smärtsam diabetesneuropati och konkluderar också att effekten är likvärdig med den som nortryptilin ger.

Efter litteratursökningen har ytterligare en studie identifierats som inte bedöms förändra slutsatserna [5].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas livskvalitetsdata och direkta jämförelser med pregabalin och duloxetin.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med gabapentin vid smärtsam diabetesneuropati bedöms innebära en låg kostnad per vunnen QALY jämfört med ingen behandling (viss evidens). Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av fyra modellstudier [6-9]. Granskade studier har acceptabel kvalitet men belyser inte alla behandlingsalternativ. En av fyra studier hade ett samhällsperspektiv och övriga ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Lägsta pris per dygnsdos enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) prisdatabas i januari 2014 redovisar förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris och ger därför utrymme för individuell anpassning av läkemedelsbehandling för bästa patientnytta. Merkostnaden per år för läkemedlen som har en högre dygnskostnad motsvarar 2–3 läkarbesök i primärvården.

Referenser

1. Wiffen, PJ, McQuay, HJ, Edwards, JE, Moore, RA. Gabapentin for acute and chronic pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2005; (3):CD005452.
2. Moore, RA, Wiffen, PJ, Derry, S, McQuay, HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2011; (3):CD007938.
3. (NICE), NIoHaCE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. http://guidancenice-orguk/CG173/. 2013.
4. Attal, N, Cruccu, G, Baron, R, Haanpää, M, Hansson, P, Jensen, TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010; 17(9):1113-e88.

5. Griebeler, ML, Morey-Vargas, OL, Brito, JP, Tsapas, A, Wang, Z, Carranza Leon, BG, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy: An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2014; 161(9):639-49.
6. Beard, SM, McCrink, L, Le, TK, Garcia-Cebrian, A, Monz, B, Malik, RA. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK. Curr Med Res Opin. 2008; 24(2):385-99.
7. Prettyjohns, M, Sandelin, R, Lister, S, Norrefalk, JR. A cost-utility study of the use of pregabalin added to usual care in refractory neuropathic pain patients in a Swedish setting. Journal of medical economics. 2012; 15(6):1097-109.
8. Rodriguez, MJ, Diaz, S, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rejas, J. Cost- effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post- herpetic neuralgia. Curr Med Res Opin. 2007; 23(10):2585-96.
9. Tarride, JE, Gordon, A, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rousseau, C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. Clin Ther. 2006; 28(11):1922-34.

Rad: E09

Tillstånd: Diabetes med smärtsam neuropati Åtgärd: Behandling med SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare, [eng. Selective serotonin reuptake inhibitor SSRI])

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns vetenskapligt stöd för att åtgärden saknar effekt på smärtlindring.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesneuropati ger bristande känsel i fötterna som är en av de viktigaste faktorerna bakom svårläkta sår och amputation. Hos en liten grupp patienter uppträder allt svårare smärtor, och vanliga analgetika ger inte tillräcklig lindring. Smärtorna kan bli invalidiserande, speciellt nattetid, och inverka menligt på livskvaliteten. Behandling med tricykliska antidepressiva (TCA), vanligen amitryptilin, har använts sedan många år. De modernare antidepressiva av SSRI-typ har också testats.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med smärtsam neuropati

- tycks behandling med SSRI inte ha någon säkerställd smärtlindrande effekt och biverkningarna inte skilja sig från placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- är underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av SSRI på livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risken för utsättning till följd av biverkningar såsom muntorrhet, för- stoppning eller yrsel är trefaldigt ökad jämfört med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

Behandling med SSRI-preparat (exklusive duloxetin och venlafaxin) vid smärtsam diabetesneuropati har studerats i tre studier med 162 patienter som sammanfattas i en systematisk översikt [1]. Endast en studie per preparat identifierades och evidensstyrkan bedömdes som låg. Citalopram och fluoxetin minskar inte smärtan i studien. En översikt från 2010 (uppdaterad 2013) från *The National Institute for Health and Care Excellence UK* (NICE) [2] fann inga studier som uppfyllde inklusionskraven och slutsatsen blev att det saknas evidens för effekt. En systematisk översikt av *European Federation for Neurological Sciences* (EFNS), (uppdaterad till september 2009) [3] bedömer att preparatgruppen ger liten eller ingen effekt på smärta.

Efter litteratursökningen har ytterligare en studie identifierats som inte bedöms förändra slutsatserna [4].

Saknas någon information i studierna?

Inga data redovisas om effekten på livskvalitet. Studierna är genomgående av kort varaktighet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Collins, SL, Moore, RA, McQuayHj, Wiffen, P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage. 2000; 20(6):449-58.
2. (NICE), NIoHaCE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. http://guidancenice-orguk/CG173/. 2013.
3. Attal, N, Cruccu, G, Baron, R, Haanpää, M, Hansson, P, Jensen, TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010; 17(9):1113-e88.
4. Griebeler, ML, Morey-Vargas, OL, Brito, JP, Tsapas, A, Wang, Z, Carranza Leon, BG, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic

Neuropathy: An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2014; 161(9):639-49.

Rad: E10

Tillstånd: Diabetes med smärtsam neuropati Åtgärd: Behandling med duloxetin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns evidens för effekt på smärtlindring och livskvalitet och att tillståndet har stor svårighetsgrad.
Kommentar: Förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris ger utrymme för individuell anpassning av läkemedelsbehandling för bästa patientnytta.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten är begränsad av användning av läkemedlen hos äldre. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesneuropati ger bristande känsel i fötterna som är en av de viktigaste faktorerna bakom svårläkta sår och amputation. Hos en liten grupp patienter uppträder allt svårare smärtor, och vanliga analgetika ger inte tillräcklig lindring. Smärtorna kan bli invalidiserande, speciellt nattetid, och inverka menligt på livskvaliteten. Smärtsam diabetesneuropati är en godkänd indikation för behandling med med duloxetine som är ett antidepressivum av SNRI-typ (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med smärtsam neuropati

- ökar behandling med duloxetin andelen patienter som uppnår minst 50 procents smärtminskning (starkt vetenskapligt underlag)
- är andelen patienter som avslutar behandlingen med duloxetin till följd av biverkningar hög (starkt vetenskapligt underlag)
- ger behandling med duloxetin förbättrad livskvalitet (starkt vetenskapligt underlag)
- är effekten på smärtminskning likvärdig för behandling med duloxetin jämfört med tricykliska antidepressiva (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med duloxetin och pregabalin ge likvärdig effekt på smärtminsking (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risken för utsättning till följd av biverkningar som illamående, somnolens, yrsel, förstoppning och trötthet ökade med 10–15 procentenheter jämfört med placebo. Biverkningar, men inte smärtlindring, ökade med dosen 120 mg jämfört med 60 mg dagligen.

Vilka studier ingår i granskningen?

Effekten av behandling med duloxetin vid smärtsam diabetesneuropati har utvärderats i tre studier [1-3] med sammanlagt 680 patienter i jämförelsen duloxetin 120 mg mot placebo. Två av studierna [1, 2] sammanfattas i en systematisk översikt [4]. Preparatet ökade andelen med minst 50 procents smärtminskning med 9–26 procentenheter – en dryg fördubbling jämfört med placebo. Duloxetin är det enda preparatet som undersökts och visat effekt på livskvalitet. Biverkningar, men inte smärtlindring, ökade med dosen 120 mg jämfört med 60 mg dagligen.

Två senare publicerade RCT-studier fann ingen skillnad i smärtskattning mellan amitryptilin och duloxetin [5] eller mellan amitryptilin, pregabalin och duloxetin [6]. Vid litteratursökning identifierades även en systematisk översikt av *European Federation for Neurological Sciences* (EFNS), (uppdaterad till september 2009) [7], en översikt från *National Institute for Health and Care Excellence, UK* (NICE) [8], samt en översikt från cochrane [9]. I ingen av de tre översikterna inkluderas andra relevanta enskilda studier än de tre [1-3] som jämför duloxetin med placebo och som redan redovisats ovan. EFNS anger *Level A* för *efficacy* och duloxetin anges som likvärdig med gabapentin och pregabalin. NICE anger måttlig till hög evidensstyrka enlig GRADE för minst 50 procent smärtreduktion med duloxetin baserat på samma studier. Cochraneöversikten redovisar måttligt stark evidens, baserat på samma studier, för att duloxetin i doser på 60 eller 120 mg, men inte 20 mg, är effektiv vid behandling av smärtsam diabetesneuropati [9].

Efter litteratursökningen har ytterligare en studie identifierats som inte bedöms förändra slutsatserna [10].

Saknas någon information i studierna?

Jämförelse med gabapentin saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med duloxetin vid smärtsam diabetesneuropati bedöms innebära en låg kostnad per vunnen QALY jämfört med ingen behandling (viss evidens). Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av fyra modellstudier [11-14]. Granskade studier har acceptabel kvalitet men belyser inte alla behandlingsalternativ. En av fyra studier hade ett samhällsperspektiv och övriga ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Lägsta pris per dygnsdos enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) prisdatabas i januari 2014 redovisar förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris och ger därför utrymme för individuell anpassning av läkemedelsbehandling för bästa patientnytta. Merkostnaden per år för läkemedlen som har en högre dygnskostnad motsvarar 2–3 läkarbesök i primärvården.

Referenser

1. Goldstein, DJ, Lu, Y, Detke, MJ, Lee, TC, Iyengar, S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005; 116(1-2):109-18.
2. Raskin, J, Pritchett, YL, Wang, F, D'Souza, DN, Waninger, AL, Iyengar, S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med. 2005; 6(5):346-56.
3. Wernicke, JF, Pritchett, YL, D'Souza, DN, Waninger, A, Tran, P, Iyengar, S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology. 2006; 67(8):1411-20.
4. Wong, MC, Chung, JW, Wong, TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. Bmj. 2007; 335(7610):87.
5. Kaur, H, Hota, D, Bhansali, A, Dutta, P, Bansal, D, Chakrabarti, A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. Diabetes care. 2011; 34(4):818-22.
6. Boyle, J, Eriksson, ME, Gribble, L, Gouni, R, Johnsen, S, Coppini, DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. Diabetes care. 2012; 35(12):2451-8.
7. Attal, N, Cruccu, G, Baron, R, Haanpää, M, Hansson, P, Jensen, TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010; 17(9):1113-e88.
8. (NICE), NIoHaCE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. http://guidancenice-orguk/CG173/. 2013.
9. Lunn, MP, Hughes, RA, Wiffen, PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2009; (4):CD007115.
10. Griebeler, ML, Morey-Vargas, OL, Brito, JP, Tsapas, A, Wang, Z, Carranza Leon, BG, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy: An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2014; 161(9):639-49.
11. Beard, SM, McCrink, L, Le, TK, Garcia-Cebrian, A, Monz, B, Malik, RA. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK. Curr Med Res Opin. 2008; 24(2):385-99.
12. Prettyjohns, M, Sandelin, R, Lister, S, Norrefalk, JR. A cost-utility study of the use of pregabalin added to usual care in refractory neuropathic pain patients in a Swedish setting. Journal of medical economics. 2012; 15(6):1097-109.

13. Rodriguez, MJ, Diaz, S, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rejas, J. Cost- effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post- herpetic neuralgia. Curr Med Res Opin. 2007; 23(10):2585-96.
14. Tarride, JE, Gordon, A, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rousseau, C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. Clin Ther. 2006; 28(11):1922-34.

Rad: E11

Tillstånd: Diabetes med smärtsam neuropati Åtgärd: Behandling med pregabalin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det finns evidens för effekt på smärtlindring och att tillståndet har stor svårighetsgrad.

Kommentar: Det finns risk för missbruk. Förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris ger utrymme för individuell anpassning av läkemedelsbehandling för bästa patientnytta.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten är begränsad av användning av läkemedlen hos äldre. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesneuropati ger bristande känsel i fötterna som är en av de viktigaste faktorerna bakom svårläkta sår och amputation. Hos en liten grupp patienter uppträder allt svårare smärtor, och vanliga analgetika ger inte tillräcklig lindring. Smärtorna kan bli invalidiserande, speciellt nattetid, och inverka menligt på livskvaliteten. Epilepsiläkemedlet pregabalin är en prodrog (omvandlas till dess aktiva form när den tas upp i kroppen) till gabapantin och används vid behandling av smärtsamma neuropatier.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med smärtsam neuropati

- ökar behandling med pregabalin andelen patienter med minst 50 procents smärtminskning (starkt vetenskapligt underlag)
- är utsättning till följd av biverkningar tre till fyra gånger vanligare vid behandling med pregabalin än med placebo (starkt vetenskapligt underlag)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Fem till åtta procentenheter fler avslutar behandlingen på grund av biverkningar jämfört med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade en Cochraneöversikt uppdaterad till maj 2009 [1]. Man inkluderade sju placebokontrollerade studier med 2986 patienter. Det förelåg en påtaglig förbättring av smärta vid doser >=300 mg/dag, mätt som minst 50 procent smärtreduktion (RR 1,5–1,7). Risken för biverkning som leder till utsättning var förhöjd (RR 2,3–2,5). Författarna anger att en stor mängd patienter, i många olika studier med genomgående god design i kombination med påtagliga behandlingseffekter leder till ett gott underlag för att pregabalin är en effektiv behandlingsmetod.

En systematisk översikt från *European Federation for Neurological Sciences* (EFNS), (uppdaterad till september 2009) [2] anger *Level A* för *efficacy* för pregabalin över 300–600 mg per dag vid smärtsam diabetes- neuropati.

I en översikt från *National Institute for Health and Care Excellence, UK* (NICE) [3] sammanfattas att för hela gruppen med neuropati finns hög evidensstyrka enligt GRADE för minst 50 procent smärtreduktion.

Resultaten från översikterna styrks av ytterligare en stor japansk dubbelblind RCT från 2011 med 317 patienter som med pregabalin 300 eller 600 mg rapporterade mer än 50 procent förbättring i 29 och 36 procent jämfört med 22 procent för placebogruppen [4]. I en dubbelblind RCT från 2012 med 83 patienter fann man ingen skillnad i smärtlindrande effekt mellan pregabalin, amitryptilin eller duloxetin [5]. Studien var dock inte designad för noninferiority utan för värdering av sömnpåverkan. Ytterligare en liten studie (n=51) jämförde amitryptilin och pregabalin utan att se några skillnader [6].

Efter litteratursökningen har ytterligare en studie identifierats som inte bedöms förändra slutsatserna [7].

Saknas någon information i studierna?

Studiernas användbarhet begränsas av att behandlingstiden var endast fem till åtta veckor för ett kliniskt problem som består under flera år.

Hälsoekonomisk bedömning

Behandling med pregabalin vid smärtsam diabetesneuropati bedöms innebära en låg kostnad per vunnen QALY jämfört med ingen behandling (viss evidens). Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av fyra modellstudier [8-11]. Granskade studier har acceptabel kvalitet men belyser inte alla behandlingsalternativ. En av fyra studier hade ett samhällsperspektiv och övriga ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Lägsta pris per dygnsdos enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) prisdatabas i januari 2014 redovisar förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader mellan amitriptylin, gabapentin, pregabalin och duloxetin vid lägsta pris och ger därför utrymme för individuell anpassning av läkemedelsbehandling för bästa patientnytta. Merkostnaden per år för läkemedlen som har en högre dygnskostnad motsvarar 2–3 läkarbesök i primärvården.

Referenser

1. Moore, RA, Straube, S, Wiffen, PJ, Derry, S, McQuay, HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2009; (3):CD007076.
2. Attal, N, Cruccu, G, Baron, R, Haanpää, M, Hansson, P, Jensen, TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010; 17(9):1113-e88.
3. (NICE), NIoHaCE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. http://guidancenice-orguk/CG173/. 2013.
4. Satoh, J, Yagihashi, S, Baba, M, Suzuki, M, Arakawa, A, Yoshiyama, T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabet Med. 2011; 28(1):109-16.
5. Boyle, J, Eriksson, ME, Gribble, L, Gouni, R, Johnsen, S, Coppini, DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. Diabetes care. 2012; 35(12):2451-8.
6. Bansal, D, Bhansali, A, Hota, D, Chakrabarti, A, Dutta, P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. Diabet Med. 2009; 26(10):1019-26.
7. Griebeler, ML, Morey-Vargas, OL, Brito, JP, Tsapas, A, Wang, Z, Carranza Leon, BG, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy: An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2014; 161(9):639-49.
8. Beard, SM, McCrink, L, Le, TK, Garcia-Cebrian, A, Monz, B, Malik, RA. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK. Curr Med Res Opin. 2008; 24(2):385-99.
9. Prettyjohns, M, Sandelin, R, Lister, S, Norrefalk, JR. A cost-utility study of the use of pregabalin added to usual care in refractory neuropathic pain patients in a Swedish setting. Journal of medical economics. 2012; 15(6):1097-109.
10. Rodriguez, MJ, Diaz, S, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rejas, J. Cost- effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post- herpetic neuralgia. Curr Med Res Opin. 2007; 23(10):2585-96.
11. Tarride, JE, Gordon, A, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rousseau, C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. Clin Ther. 2006; 28(11):1922-34.

Rad: E12

Tillstånd: Diabetes med smärtsam neuropati Åtgärd: Behandling med capsaicin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att behandlingen medför biverkningar och samtidigt liten effekt på smärtlindring.

Kommentar: Det finns behandlingsalternativ med bättre effekt men också ett behov av flera behandlingsalternativ för tillståndet.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att erfarenheten är begränsad av användning av läkemedlen hos äldre. Det finns risker vid behandling med många läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesneuropati ger bristande känsel i fötterna som är en av de viktigaste faktorerna bakom svårläkta sår och amputation. Hos en liten grupp patienter uppträder allt svårare smärtor, och vanliga analgetika ger inte tillräcklig lindring. Smärtorna kan bli invalidiserande, speciellt nattetid, och inverka menligt på livskvaliteten.

Capsaicin, den starka komponenten i chilipeppar, är ett samlingsnamn på arter inom släktet Capsicum. Till detta släkte hör bland annat paprika, spansk peppar och habanero. Capsaicin är godkänt för utvärtes behandling av smärta vid diabetesneuropati. Problem för patienten att tolerera den ofta svidande och brännande känslan vid påstrykningen, liksom behovet att stryka på salvan flera gånger dagligen, leder å ena sidan till hög grad av utsättning. Å andra sidan har behandlingen, till skillnad från andra alternativ, inga sys- temeffekter eller biverkningar från centrala nervsystemet eller magtarmkanalen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med smärtsam neuropati

- tycks behandling med capsaicin i låg dos (0,075 procent) inte ge någon effekt på total förbättring jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- medför behandling med capsaicin i låg dos (0,075 procent) viss smärtminskning jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks lokala biverkningar som leder till utsättning vara vanliga vid behandling med capsaicin i låg dos (0,075 procent) (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Lokala biverkningar från huden som leder till utsättning, dock inga systemeffekter eller biverkningar från centrala nervsystemet eller magtarmkanalen.

Vilka studier ingår i granskningen?
Underlaget utgörs av två studier [1, 2] där specifikt diabetespatienter studerats. Baserat på den ena studien ger behandling med capsaicin ingen förbättring av global smärtskattning. Baserat på båda studierna medför behandling med capsaicin en viss smärtminskning. Lokala biverkningar som leder till utsättning tycks vara vanliga. Vidare identifierade en nyare RCT [3] en systematisk översikt från Cochrane [4] och en översikt från NICE [5]. Den välgjorda thailändska dubbel-blinda cross-over studien med capsaicin i låg dos (0,025 procent) vid diabetesneuropati visade ingen skillnad mot placebo [3]. Då denna styrka inte saluförs i Sverige ingår studien inte i underlaget.

Cochraneöversikten som var uppdaterad till juli 2012 fann enbart studier publicerade före 1996 och inkluderade sex studier med 389 deltagare [4]. Endast en av dessa studier innehöll enbart personer med diabetes. Studierna var heterogena och blindning inte möjlig att åstadkomma. Data bedömdes otillräckliga för slutsats om effektivitet men antyder att lågdos (< 1procent) capsaicin saknar meningsfylld klinisk smärtstillande effekt på neuropati i allmänhet.

Underlaget till NICE´s rapport konkluderar att det endast förelåg mot- stridig evidens av låg kvalitet avseende effekten av capsaicin på neuropati i stort. Endast en studie på 80 patienter med diabetesneuropati av medel kvalitet inkluderades med rapportering av *global improvement/impression of change* [2], vilket av NICE likställdes med andel som får minst 50 procent smärtreduktion, och denna visade ingen effekt på global smärtskattning. Men tillsammans med en större studie på 251 patienter [1] fann man viss minskning av intensitet. Capsaicin nämns inte som en behandlingsoption i rekommendationerna som baseras på översikten.

Efter litteratursökningen har ytterligare en studie identifierats som inte bedöms förändra slutsatserna [6].

Saknas någon information i studierna?
Data om livskvalitet saknas.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. Capsaicin Study Group. Diabetes care. 1992; 15(2):159-65.
2. Tandan, R, Lewis, GA, Krusinski, PB, Badger, GB, Fries, TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. Diabetes care. 1992; 15(1):8-14.
3. Kulkantrakorn, K, Lorsuwansiri, C, Meesawatsom, P. 0.025% capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized,

double-blind, crossover, placebo-controlled trial. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2013; 13(6):497-503.
4. Derry, S, Moore, RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 9:CD010111.
5. (NICE), NIoHaCE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. http://guidancenice-orguk/CG173/. 2013.
6. Griebeler, ML, Morey-Vargas, OL, Brito, JP, Tsapas, A, Wang, Z, Carranza Leon, BG, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy: An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2014; 161(9):639-49.

Rad: E13

Tillstånd: Diabetes med smärtsam neuropati Åtgärd: Behandling med transkutan elektrisk nervstimulering (TENS)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det saknas vetenskapligt stöd för effekt av åtgärden och att det finns andra alternativ med stöd för effekt.
Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet. Det finns ett behov av flera behandlingsalternativ för tillståndet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetesneuropati ger bristande känsel i fötterna som är en av de viktigaste faktorerna bakom svårläkta sår och amputation. Hos en liten grupp patienter uppträder allt svårare smärtor, och vanliga analgetika ger inte tillräcklig lindring. Smärtorna kan bli invalidiserande, speciellt nattetid, och inverka menligt på livskvaliteten. Det finns ett behov av flera behandlingsalternativ för tillståndet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med smärtsam neuropati

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med transkutan elektrisk nervstimulering (TENS)
- ger behandling med transkutan nervstimulering en patientnytta som är större än olägenheten eller sidoeffekter (bedömning inom projektet).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

En fördel med TENS är avsaknaden av allvarliga biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

Behandling med TENS vid smärtsam diabetisk neuropati har beskrivits i tre systematiska översikter [1-3]. Ytterligare en översikt, [4], är inriktad på effekten av TENS vid olika tillstånd men där diabetesneuropati redovisas separat. Slutsatserna i översikterna är att TENS kan vara effektiv och ett säkert alternativ men anger att stora välgjorda studier krävs för att avgöra frågan.

Litteratursökningen identifierade även en RCT som publicerats efter de systematiska översikterna [5]. I denna randomiserades 41 patienter till en dubbelblindad behandling. Man fann ingen skillnad i smärtreduktion mellan grupperna.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas större studier över längre tid med adekvat dubbel-blindning och med uppgifter om effekten på livskvalitet

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Bril, V, England, J, Franklin, GM, Backonja, M, Cohen, J, Del Toro, D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2011; 76(20):1758-65.
2. Jin, DM, Xu, Y, Geng, DF, Yan, TB. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 89(1):10-5.
3. Pieber, K, Herceg, M, Paternostro-Sluga, T. Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a review. Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine. 2010; 42(4):289-95.
4. Dubinsky, RM, Miyasaki, J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010; 74(2):173-6.
5. Gossrau, G, Wahner, M, Kuschke, M, Konrad, B, Reichmann, H, Wiedemann, B, et al. Microcurrent transcutaneous electric nerve stimulation in painful diabetic neuropathy: a randomized placebo- controlled study. Pain Med. 2011; 12(6):953-60.

Rad: E14

Tillstånd: Diabetes och erektil dysfunktion Åtgärd: Behandling med PDE5–hämmare

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad, att åtgärden har effekt och att kostnaden per QALY är låg jämfört med ingen behandling.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta risken för biverkningar vid användning av många läkemedel och interaktioner med till exempel nitroglycerin.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Erektil dysfunktion hos män med diabetes beror främst på autonom neuropati, det vill säga störningar i de sympatiska och parasympatiska nervsignaler som reglerar blodfyllnad i penis, och därigenom erektionsförmågan.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes och erektil dysfunktion

- ökar behandling med PDE5-hämmare möjligheten att genomföra samlag (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Olika varianter av PDE5-hämmare (sildenafil, vardenafil, tadalafil) har studerats i sammanlagt åtta randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 1 717 patienter som sammanfattas i en systematisk översikt [1]. Översikten visar att PDE5-hämmare, oavsett variant, har en bättre effekt än placebo vad avser ett antal relevanta mått på förmåga att få eller behålla erektion av tillräcklig kvalitet för att genomföra samlag. Studierna ger inte underlag för att jämföra de tre preparaten sinsemellan, och det finns inga tydliga skillnader beträffande effekt och biverkningar. Sammanlagd risk för någon biverkan var 4,8 gånger högre i interventionsgruppen. Möjligheten att genomföra samlag vid behandlingen har studerats i fyra av de åtta randomiserade studierna (sammanlagt 557 patienter) och möjligheten att genomföra samlag ökade tjugofemfaldigt jämfört med placebo.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Vid diabetes med erektil dysfunktion medför behandling med sildenafil en låg kostnad per QALY jämfört med ingen behandling (viss evidens). Underlaget utgörs av en modellstudie [2].

Referenser

1. Vardi, M, Nini, A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. 2007 [cited; Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD0 02187/frame.html
2. Smith, KJ, Roberts, MS. The cost-effectiveness of sildenafil. Annals of internal medicine. 2000; 132(12):933-7.

Rad: E15

Tillstånd: Diabetes och erektil dysfunktion Åtgärd: Behandling med PGE1 tillfört uretralt

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och åtgärdens effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Erektil dysfunktion hos män med diabetes beror främst på autonom neuropati, det vill säga störningar i de sympatiska och parasympatiska nervsignaler som reglerar blodfyllnad i penis, och därigenom erektionsförmågan.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes och erektil dysfunktion

- tycks behandling med PGE1 tillfört uretralt öka möjligheten att ge- nomföra samlag (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

PGE1 lokalt tillfört uretralt har studerats i en randomiserad kontrollerad studie [1] omfattande 996 patienter, varav 20 procent med diabetes. Möjligheten att genomföra samlag ökade cirka 3–5 gånger efter behandling. Diabetespatienterna är dock inte särredovisade. Smärta är en vanlig komplikation som minskar andelen män där detta är ett fungerande behandlingsalternativ.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Padma-Nathan, H, Hellstrom, WJ, Kaiser, FE, Labasky, RF, Lue, TF, Nolten, WE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. The New England journal of medicine. 1997; 336(1):1-7.

Rad: E18

Tillstånd: Diabetes med symtomgivande karpaltunnelsyndrom

Åtgärd: Behandling med ortos

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden. Det saknas dock vetenskapligt stöd för patientnytta.
Kommentar: Enkel och biverkningsfri åtgärd till en sannolikt låg kostnad. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Vid diabetes och nervkompression i handleden, kliniskt karpaltunnelsyndrom, kan behandling med ortos vara av värde för val av behandling. Denna granskning syftar till att utvärdera nyttan av behandling med ortos.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?
Vid karpaltunnelsyndrom eller ulnarisnervkompression hos patienter med diabetes ger nattortos en patientnytta som är större än olägenheten (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier av nervkompressionstillstånd där ortosbehandling studerats eller jämförts mellan patienter med eller utan diabetes. Vi

identifierade en systematisk översikt från Cochrane [1] som jämför olika icke-kirurgiska behandlingar (utan steroidinjektioner) vid karpaltunnelsyndrom, men endast en studie [2] i denna översikt har undersökt patienter med diabetes. Cochrane-översikten rapporterar en signifikant förbättring av symtom och funktion hos patienter med karpaltunnelsyndrom efter fyra veckors behandling med ortos nattetid, men ingen av de rapporterade patien- terna hade diabetes. Det vetenskapliga underlaget för ortosbehandling vid karpaltunnelsyndrom och andra nervkompressionstillstånd hos patienter med diabetes är otillräckligt.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid karpaltunnelsyndrom eller ulnarisnervkompression hos patienter med diabetes ger nattortos en patientnytta som är större än olägenheten”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?

Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. O'Connor, D, Marshall, S, Massy-Westropp, N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2003; (1):CD003219.
2. Ozkul, Y, Sabuncu, T, Yazgan, P, Nazligul, Y. Local insulin injection improves median nerve regeneration in NIDDM patients with carpal tunnel syndrome. Eur J Neurol. 2001; 8(4):329-34.

Rad: E19

Tillstånd: Diabetes med konstant symtomgivande kompressionsneuropatier

Åtgärd: Remiss för ställningstagande till kirurgisk behandling då behandling med ortos varit otillräcklig

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden. Det saknas dock vetenskapligt stöd för patientnytta.

Kommentar: Tillståndet kan innebära smärta och domningar, som inte svarat på enkel behandling och påverkar nattsömn och vardagliga funktioner. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid diabetes och nervkompression i handleden, kliniskt karpaltunnelsyndrom, kan ställningstagande till kirurgisk behandling vara av värde för val av behandling. Denna granskning syftar till att utvärdera nyttan av att ge remiss för ställningstagande till kirurgisk behandling, då behandling med ortos varit otillräcklig.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid karpaltunnelsyndrom eller ulnarisnervkompression hos patienter med diabetes medför öppen kirurgisk behandling en patientnytta som är större än olägenheten (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller någon randomiserad kontrollerad studie av nervkompressionstillstånd där resultatet av kirurgisk behandling studerats och jämförts hos patienter med eller utan diabetes. Två kohortstudier [1, 2] hittades som undersökt kirurgisk behandling av karpaltunnelsyndrom hos patienter med och utan diabetes. Vi kunde inte dra några slutsatser om effekt av åtgärden på basen av dessa studier.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid karpaltunnelsyndrom eller ulinarisnervkompression hos patienter med diabetes medför öppen kirurgisk behandling en patientnytta som är större än olägenheten.” Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Ozkul, Y, Sabuncu, T, Kocabey, Y, Nazligul, Y. Outcomes of carpal tunnel release in diabetic and non-diabetic patients. Acta Neurol Scand. 2002; 106(3):168-72.
2. Mondelli, M, Padua, L, Reale, F, Signorini, AM, Romano, C. Outcome of surgical release among diabetics with carpal tunnel syndrome. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85(1):7-13.

Komplikationer: fötter – regelbunden undersökning och prevention

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa regelbunden undersökning av diabetespatienters fötter och olika preventiva åtgärder för att förebygga fotkomplikationer är att de ofta medför stort lidande för patienten samt stora samhällskostnader. Det finns stora praxisskillnader i landet när det gäller under- sökning och prevention av fotkomplikationer hos personer med diabetes.

Detta ingår i området

Riktlinjerna tar upp olika metoder för undersökning och test för cirkulationsrubbningar, rutinmässig undersökning av diabetespatienters fötter, preventiv fotterapi med strukturerat program och ortopedteknisk behandling för att förebygga fotsår vid redan utvecklad fotdeformitet.

Tillstånd och åtgärder

Rad: E20

Tillstånd: Diabetes utan känd cirkulationsrubbning
Åtgärd: Testa för cirkulationsrubbningar i foten med palpation av fotpulsar

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av åtgärden.
Kommentar: Enkel undersökning till sannolikt låg kostnad.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att undersökningen kan vara särskilt viktigt hos äldre som inte själva observerar symtom. Beakta eventuellt behov av assistans på äldreboenden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Klinisk värdering av förekomsten av cirkulationsrubbningar i nedre extremiteten hos personer med diabetes är svår, eftersom sedvanliga ischemitecken kan vara maskerade. Denna granskning syftar till att utvärdera nyttan av att testa för cirkulationsrubbningar i foten med palpation av fotpulsar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes utan känd cirkulationsrubbning

- tycks test för cirkulationsrubbning med palpation av fotpulsar ha lågt prediktionsvärde för kritiskt lågt blodtryck i foten (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma patientnyttan av att testa för cirkulationsrubbningar i foten med palpation av fotpulsar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som undersökt nyttan av att testa för cirkulationsrubbning med palpation av fotpulsar. I en studie fanns objektivt påvisad cirkulationsrubbning hos 18 procent av samtliga patienter utan känd perifer kärlsjukdom och med åtminstone en palperbar fotpuls [1]. En accuracy- studie [2] med sammanlagt 68 patienter visar att, vid etablerad fotskada och förekomst av neuropati, har palpation av fotpulsar hög sensitivitet (81 procent) men lägre specificitet (56 procent). Undersökningens positiva pre- diktiva värde var i denna studie 42 procent. Två konsensusdokument som baseras på systematiska litteraturöversikter [3, 4] har använts i underlaget.

Saknas någon information i studierna?

Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Sahli, D, Svensson, M, Lidgren, J, Ojbrandt, K, Eriksson, JW. Evaluation of simple non-invasive techniques for assessment of lower extremity arterial disease. Clin Physiol Funct Imaging. 2005; 25(3):129- 34.
2. Williams, DT, Harding, KG, Price, P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. Diabetes care. 2005; 28(9):2206-10.
3. Norgren, L, Hiatt, WR, Dormandy, JA, Nehler, MR, Harris, KA, Fowkes, FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of vascular surgery. 2007; 45(1, Supplement 1):S5-S67.
4. IDF. International Working Group on the Diabetic Foot: International Consensus on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. 2007.

Rad: E21

Tillstånd: Diabetes utan känd eller misstänkt cirkulationsrubbning

Åtgärd: Testa för cirkulationsrubbningar i foten med mätning av ankeltryck eller tåtryck

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har liten svårighetsgrad och att det finns alternativa åtgärder med mindre tidsåtgång (enkel palpation av fotpulsar).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Klinisk värdering avseende förekomst av cirkulationsrubbning i nedre extremiteten hos patienter med diabetes är svår, då sedvanliga ischemitecken kan vara maskerade. Hos patienter med svårläkta diabetesrelaterade fotsår ingår undersökning av cirkulationen i nedre extremiteterna som led i ordinarie utredning och syftar då, liksom vid utredning av claudiocatio intermittens, till att identifiera ischemi och möjligt åtgärdbara intraarteriella leisoner.

Denna granskning syftar till att utvärdera nyttan av att testa för perifer kärlsjukdom med mätning av ankel-brachialindex eller tåtryck hos patienter med diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes utan känd eller misstänkt cirkulationsrubbning

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att för att kunna på- visa nytta av att testa för cirkulationsrubbningar i foten med mätning av ankeltryck eller tåtryck.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en observationsstudie som utvärderarar patologisk ABI som riskfaktorer för tillkomst av fotsår under ett års uppföljning [1]. I studien följdes 1 192 patienter under 1 år som hade patologisk ABI ett OR på 1,7 (men statistiskt icke-signifikant, p = 0,09) för ökad risk att utveckla fotsår. I denna population utvecklade dock färre än 2 procent av patienterna fotsår under observationsåret.

I tre observationsstudier som redogör för ischemiförekomst i olika diabetespopulationer varierar förekomsten av ischemi i nedre extremiteten mellan 7,1 och 31,4 procent mätt med ABI [2, 3]. Prevalensen tycks vara lägre vid

kortare diabetesduration. Mätt med tåtryck varierar förekomsten av ischemi i nedre extremiteten mellan 21,7 och 27,7 procent. Dessa studier ingår inte i evidensgraderingen eftersom syftet i studierna inte är att utvärdera effekten av mätning av ankel- eller tåttryck utan snarare beskriver förekomst.

Granskningen har inte funnit någon studie som utvärderat kombinationen av att testa för perifer ischemi och efterföljande intervention vid påvisad ischemi.

Saknas någon information i studierna?

Studie med tillräcklig statistisk styrka för att kunna värdera effekt av intervention efter test för perifer ischemi avseende tillkomst av fotsår eller amputation i nedre extremiteten saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Crawford, F, McCowan, C, Dimitrov, BD, Woodburn, J, Wylie, GH, Booth, E, et al. The risk of foot ulceration in people with diabetes screened in community settings: findings from a cohort study. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2011; 104(5):403-10.
2. Brooks, B, Dean, R, Patel, S, Wu, B, Molyneaux, L, Yue, DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? Diabet Med. 2001; 18(7):528-32.
3. Charles, M, Ejskjaer, N, Witte, DR, Borch-Johnsen, K, Lauritzen, T, Sandbaek, A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. Diabetes care. 2011; 34(10):2244-9.

Rad: E22

Tillstånd: Diabetes med fotsår och misstänkt cirkulationsrubbning

Åtgärd: Mätning av ankeltryck eller tåtryck

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att den åtgärd som kan följa av undersökningen (kärlkirurgi) har god effekt på sårläkning och risk för amputation.

Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att undersökningen kan vara särskilt viktigt hos äldre som inte själva observerar symtom. Beakta eventuellt behov av assistans på äldreboenden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Klinisk värdering avseende förekomst av cirkulationsrubbning i nedre extremiteten hos patienter med diabetes är svår, eftersom sedvanliga ischemitecken kan vara maskerade. Hos patienter med svårläkta diabetesrelaterade fotsår ingår undersökning av cirkulationen i nedre extremiteterna som led i ordinarie utredning och syftar då, liksom vid utredning av claudiocatio intermittens, till att identifiera ischemi och möjligt åtgärdbara intraarteriella leisoner.

Denna granskning syftar till att utvärdera nyttan av mätning av ankeltryck eller tåtryck hos patienter med diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med fotsår och misstänkt cirkulationsrubbning

- har mätning av ankeltryck eller tåtryck samma diagnostiska precision (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma patientnyttan av att testa för cirkulationsrubbningar i foten med mätning av ankeltryck eller tåtryck.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som undersökt nyttan av att testa för cirkulationsrubbning med mätning av ankeltryck eller tåtryck. I en studie fanns objektivt påvisad cirkulationsrubbning hos 18 procent av samtliga patienter utan känd perifer kärlsjukdom och med åtminstone en palperbar fotpuls [1].

Tre accuracy-studier [1-3] visar att ankeltryck och tåtryck har samma diagnostiska precision, under förutsättning att ett falskt negativt utfall på grund av mediaskleros beaktas.

Saknas någon information i studierna?

Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Sahli, D, Eliasson, B, Svensson, M, Blohme, G, Eliasson, M, Samuelsson, P, et al. Assessment of toe blood pressure is an effective screening method to identify diabetes patients with lower extremity arterial disease. Angiology. 2004; 55(6):641-51.

2. Brooks, B, Dean, R, Patel, S, Wu, B, Molyneaux, L, Yue, DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? Diabet Med. 2001; 18(7):528-32.
3. Sahli, D, Svensson, M, Lidgren, J, Ojbrandt, K, Eriksson, JW. Evaluation of simple non-invasive techniques for assessment of lower extremity arterial disease. Clin Physiol Funct Imaging. 2005; 25(3):129- 34.

Rad: E23

Tillstånd: Diabetes

Åtgärd: Rutinmässig undersökning av fötter för förekomst av fotdeformiteter

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan av den enkla undersökningen.

Kommentar: Enkel, biverkningsfri åtgärd med sannolikt låg kostnad. Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att undersökningen kan vara särskilt viktigt hos äldre som inte själva observerar symtom. Beakta eventuellt behov av assistans på äldreboenden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Fotdeformiteter hos personer med diabetes kan omfatta Charcotfot, hallux rigidus, hallux valgus, klotår, hammartår, styv framfot, nedsjunken framfot med avvikande fotdynamik eller gångmönster, osteoartropati, eller ospecificerad fotdeformitet. Rutinmässig undersökning av fötter för förekomst av fotdeformiteter kan vara av värde för val av behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt liten svårighetesgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Rutinmässig undersökning av diabetespatienters fötter ger en patientnytta som överstiger olägenheten (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade ingen systematisk översikt, randomiserad kontrollerad studie eller kohortstudie av effekten av att testa för felställningar i foten.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Rutinmässig undersökning av diabetespatienters fötter ger en patientnytta som överstiger olägenheten”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser
Litteratur saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Rad: E24

Tillstånd: Diabetes och högriskfötter

Åtgärd: Preventiv fotterapi (intervention med strukturerat program som omfattar regelbunden undersökning, fotvård, personal- eller patientundervisning samt skoförsörjning)

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på utveckling av fotsår.
Kommentar: Begränsat vetenskapligt underlag, men patientnyttan av att förebygga fotsår är mycket stor.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att åtgärden kan vara särskilt viktigt hos äldre som inte själva observerar symtom. Beakta eventuellt behov av assistans på äldreboenden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Med högriskfot avses en fot med ökad risk att utveckla fotsår på grund av framför allt neuropati, fotdeformitet eller trauma med varierande grad av perifer kärlsjukdom. Neuropatin bidrar till fotsår genom bortfall av hud- sensibiliteten, muskelförtvining med åtföljande fotdeformering och ändrad gångmekanik.

De åtgärder som innefattas i begreppet preventiv fotterapi är regelbunden undersökning av högriskfötter, patient- och personalundervisning, behandling av fotpatologi som förväntas utgöra förstadier till utveckling av fotsår (till exempel sprickor, torr hud, hyperkeratoser), samt ortopedteknisk behandling. Syftet med preventiv fotterapi är att förebygga komplikationer som fotdeformiteter, perifer kärlsjukdom, sprickbildningar i huden, torr hud, hyperkeratoser eller fotsår. Åtgärderna kan också ha som syfte att förebygga diabetesrelaterade amputationer.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes och högriskfötter

- tycks preventiv fotterapi ha positiv effekt på utvecklingen av fotsår (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks ortopedteknisk behandling med skor eller fotbäddar kunna förebygga fotsår (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade fem systematiska översikter [1-5] med randomiserade kontrollerade studier och jämförande kohortstudier med någon form av preventiv strategi mot fotsår. Baserat på tre studier (2 615 patienter), som ingick i de systematiska översikterna, drar vi slutsatsen att preventiv medicinsk fotterapi (intervention med strukturerat program) tycks ha positiv effekt på utvecklingen av fotsår (absolut effekt i medeltal 14 procentenheter lägre) jämfört med kontrollalternativen.

Baserat på två randomiserade kontrollerade studier [6, 7] och tre kohortstudier [8-10] med sammanlagt 947 patienter, medför ortopedteknisk behandling lägre incidens av fotsår (absolut effekt i medeltal 27 procentenheter lägre) jämfört med standardbehandling med konventionella eller egna skor. Inga studier identifierades som undersökt prevention av neuroischemiska eller ischemiska sår (sår med nedsatt cirkulation med eller utan samtidig neuropati) vilket minst 50 procent av de som har fotsår och diabetes i väst- världen lider av [11, 12].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Mayfield, JA, Reiber, GE, Sanders, LJ, Janisse, D, Pogach, LM. Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes care. 1998; 21(12):2161-77.
2. Valk, GD, Kriegsman, DM, Assendelft, WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. The Cochrane database of systematic reviews. 2001; (4):CD001488.
3. Wraight, PR, Lawrence, SM, Campbell, DA, Colman, PG. Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. Diabet Med. 2005; 22(2):127-36.
4. NICE. Clinical guidelines for Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems 2004:

5. Singh, N, Armstrong, DG, Lipsky, BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. Jama. 2005; 293(2):217-28.
6. Uccioli, L, Faglia, E, Monticone, G, Favales, F, Durola, L, Aldeghi, A, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. Diabetes care. 1995; 18(10):1376-8.
7. Reiber, GE, Smith, DG, Wallace, C, Sullivan, K, Hayes, S, Vath, C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. Jama. 2002; 287(19):2552-8.
8. Dargis, V, Pantelejeva, O, Jonushaite, A, Vileikyte, L, Boulton, AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. Diabetes care. 1999; 22(9):1428-31.
9. Busch, K, Chantelau, E. Effectiveness of a new brand of stock 'diabetic' shoes to protect against diabetic foot ulcer relapse. A prospective cohort study. Diabet Med. 2003; 20(8):665-9.
10. Viswanathan, V, Madhavan, S, Gnanasundaram, S, Gopalakrishna, G, Das, BN, Rajasekar, S, et al. Effectiveness of different types of footwear insoles for the diabetic neuropathic foot: a follow-up study. Diabetes care. 2004; 27(2):474-7.
11. Prompers, L, Huijberts, M, Apelqvist, J, Jude, E, Piaggesi, A, Bakker, K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 2007; 50(1):18-25.
12. Apelqvist, J. The foot in perspective. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24 Suppl 1:S110-5.

Rad: E25

Tillstånd: Diabetes med fotdeformiteter med normal cirkulation och känsel

Åtgärd: Ortopedteknisk behandling för att förebygga sår

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att åtgärden har liten svårighetsgrad. Det saknas vetenskapligt stöd för patientnytta av åtgärden.
Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Fotdeformiteter hos personer med diabetes kan omfatta Charcotfot, hallux rigidus, hallux valgus, klotår, hammartår, styv framfot, nedsjunken framfot med avvikande fotdynamik eller gångmönster, osteoartropati, eller ospecificerad fotdeformitet.

Med ortopedteknisk behandling avses alla former av skor, fotbäddar, ortoser, hylsor, material eller förband som avlastar eller omfördelar belastningen

med bibehållen gångförmåga, i syfte att förebygga fotsår eller fortskridande fotdeformering som kan leda till fotsår.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes med fotdeformitet medför ortopedteknisk behandling större patientnytta än olägenhet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade sex systematiska översikter [1-6] där ortopedteknisk behandling beskrivs, men ingen randomiserad kontrollerad studie eller kohortstudie som undersöker effekten på utvecklingen av fotsår vid intervention med ortopedteknisk behandling.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid diabetes med fotdeformitet medför ortopedteknisk behandling större patientnytta än olägenhet”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Mason, J, O'Keeffe, C, McIntosh, A, Hutchinson, A, Booth, A, Young, RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. Diabet Med. 1999; 16(10):801-12.
2. Spencer, S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2000; (3):CD002302.
3. Cavanagh, P, ., ea. Footwear and off-loading for the diabetic foot -an evidence based guideline Prepared by the IWGDF working group on Footwear and off-loading. Diab Met res rev 2008 in press.
4. NICE. Clinical guidelines for Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems 2004:
5. Singh, N, Armstrong, DG, Lipsky, BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. Jama. 2005; 293(2):217-28.
6. Wraight, PR, Lawrence, SM, Campbell, DA, Colman, PG. Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. Diabet Med. 2005; 22(2):127-36.

Rad: E26

Tillstånd: Diabetes med fotdeformiteter (exempelvis Charcotfot), med nedsatt cirkulation och/eller känsel

Åtgärd: Ortopedteknisk behandling för att förebygga sår

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad.
Kommentar: Nedsatt cirkulation och känsel innebär att detta är en högriskfot där den förväntade vinsten med åtgärden är mycket stor i absoluta tal. Åtgärden kan förhindra svårläkta sår och amputation. Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att åtgärden kan vara särskilt viktig hos äldre som inte själva observerar symtom. Beakta eventuellt behov av assistans på äldreboenden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Fotdeformiteter hos personer med diabetes kan omfatta Charcotfot, hallux rigidus, hallux valgus, klotår, hammartår, styv framfot, nedsjunken framfot med avvikande fotdynamik eller gångmönster, osteoartropati, eller ospecificerad fotdeformitet.

Med ortopedteknisk behandling avses alla former av skor, fotbäddar, ortoser, hylsor, material eller förband som avlastar eller omfördelar belastningen med bibehållen gångförmåga, i syfte att förebygga fotsår eller fortskridande fotdeformering som kan leda till fotsår.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med fotdeformitet medför ortopedteknisk behandling större patientnytta än olägenhet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade sex systematiska översikter [1-6] där ortopedteknisk behandling beskrivs, men ingen randomiserad kontrollerad studie eller kohortstudie som undersöker effekten på utvecklingen av fotsår vid intervention med ortopedteknisk behandling.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid diabetes med fotdeformitet medför ortopedteknisk behandling större patientnytta än olägenhet”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Mason, J, O'Keeffe, C, McIntosh, A, Hutchinson, A, Booth, A, Young, RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. Diabet Med. 1999; 16(10):801-12.
2. Spencer, S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2000; (3):CD002302.
3. Cavanagh, P, ., ea. Footwear and off-loading for the diabetic foot -an evidence based guideline Prepared by the IWGDF working group on Footwear and off-loading. Diab Met res rev 2008 in press.
4. NICE. Clinical guidelines for Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems 2004:
5. Singh, N, Armstrong, DG, Lipsky, BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. Jama. 2005; 293(2):217-28.
6. Wraight, PR, Lawrence, SM, Campbell, DA, Colman, PG. Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. Diabet Med. 2005; 22(2):127-36.

Komplikationer: fötter – fotsår och amputation

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa olika åtgärder vid tillståndet diabetes med fotkomplikationer är att sådana komplikationer ofta medför stort lidande för patienten samt stora samhällskostnader. Fotkomplikationer med känselnedsättning, sår, infektioner, deformiteter och sviktande blodcirkulation, utgör några av de allvarligaste konsekvenserna vid diabetes. Vården är i stort behov av vägledning, eftersom det finns många olika behandlingsalternativ samtidigt som det vetenskapliga underlaget ofta är bristfälligt.

Detta ingår i området

För tillståndet diabetes med någon grad av fotproblem, vanligen sår, tar riktlinjerna upp behandling vid multidisciplinärt fotteam, konservativ sårvård i olika former, behandling med undertryck respektive behandling med hyperbar syrgas. Vi tar också upp olika former för ortopedteknisk behandling och kärlkirurgi samt amputation vid gangrän och allvarlig systempåverkan.

Tillstånd och åtgärder

Rad: E27

Tillstånd: Diabetes med svåra fotproblem som exempelvis svårläkt fotsår eller infektion Åtgärd: Behandling utförd av multidisciplinärt fotteam

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på avgörande effektmått (amputationsfrekvens).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Minst 75 till 85 procent av de diabetesrelaterade amputationerna föregås av ett fotsår [1]. Flera faktorer bidrar till att såret försämras, så att amputation blir oundviklig – vanligen progredierande infektion eller grav cirkulationsstörning (ischemi) med åtföljande vävnadsdestruktion eller vävnadsdöd.

Vården inriktas ofta på lokal sårbehandling med eller utan tillägg av antibiotika istället för på individens systemsjukdom med multipel organpåverkan som inte får någon annan behandling förrän skadan har försämrats.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes med svåra fotproblem som exempelvis svårläkt fotsår eller infektion

- tycks behandling utförd av multidisciplinära fotteam i samverkan med primärvård eller hemsjukvård leda till minskad amputations- frekvens (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Samtliga systematiska översikter [1-5] och konsensusdokument [1] framhåller att kontakt och samverkan mellan primärvård eller hemsjukvård och ett multidisciplinärt fotteam bör etableras. Fotteamets uppgift är att identi- fiera förutsättningar och begränsningar för läkning samt att upprätta en multifaktoriell behandlingsstrategi.

I populationsbaserade retrospektiva kohortstudier, sammanfattade i översikterna, redovisas en minskning av amputation ovan fotleden med 49–85 procent efter införandet av multidisciplinära team. I retrospektiva kohortstudier [6-12] anges en läkningsfrekvens vid neuropatiska sår på 50–70 procent inom 20 veckor. I en blandad kohort (neuropata, neuroischemiska och ischemiska sår) var amputationsfrekvensen 5–10 procent (ovan fotled) och mortaliteten 10–15 procent [1]. Det finns två jämförande kohortstudier med kontrollgrupp där intervention med fotteam ingått som en del i behandlingen jämfört med gängse ordinarie sjukvård i respektive område eller klinik [13, 14], som redovisar antingen fler läkta sår eller minskad amputationsincidens upp till två år efter intervention.

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. IDF. International Working Group on the Diabetic Foot: International Consensus on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. 2007.
2. Mason, J, O'Keeffe, C, McIntosh, A, Hutchinson, A, Booth, A, Young, RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. Diabet Med. 1999; 16(10):801-12.
3. NICE. Clinical guidelines for Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems 2004:

4. Singh, N, Armstrong, DG, Lipsky, BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. Jama. 2005; 293(2):217-28.
5. Wraight, PR, Lawrence, SM, Campbell, DA, Colman, PG. Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. Diabet Med. 2005; 22(2):127-36.
6. Rith-Najarian, S, Branchaud, C, Beaulieu, O, Gohdes, D, Simonson, G, Mazze, R. Reducing lower-extremity amputations due to diabetes. Application of the staged diabetes management approach in a primary care setting. J Fam Pract. 1998; 47(2):127-32.
7. Hjelm, K, Nyberg, P, Apelqvist, J. Determinants of ambulatory care in a defined adult Swedish diabetic population. Diabetes Res Clin Pract. 2002; 56(1):49-61.
8. Prompers, L, Huijberts, M, Apelqvist, J, Jude, E, Piaggesi, A, Bakker, K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 2007; 50(1):18-25.
9. Jeffcoate, WJ, Chipchase, SY, Ince, P, Game, FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. Diabetes care. 2006; 29(8):1784-7.
10. Beckert, S, Witte, M, Wicke, C, Konigsrainer, A, Coerper, S. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. Diabetes care. 2006; 29(5):988-92.
11. Canavan, RJ, Unwin, NC, Kelly, WF, Connolly, VM. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. Diabetes care. 2008; 31(3):459-63.
12. Larsson, J, Eneroth, M, Apelqvist, J, Stenstrom, A. Sustained reduction in major amputations in diabetic patients: 628 amputations in 461 patients in a defined population over a 20-year period. Acta Orthop. 2008; 79(5):665-73.
13. Dargis, V, Pantelejeva, O, Jonushaite, A, Vileikyte, L, Boulton, AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. Diabetes care. 1999; 22(9):1428-31.
14. McCabe, CJ, Stevenson, RC, Dolan, AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. Diabet Med. 1998; 15(1):80-4.

Rad: E28

Tillstånd: Diabetes med svårläkta fotsår

Åtgärd: Konservativ sårvård med tillväxtfaktorer, matrixmodulatorer, cellmattor eller cellkulturer

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är det begränsade underlaget för effekt. Åtgärden har inte visats vara bättre än standardbehandling.

Kommentar: Avser icke infekterade sår. Åtgärden medför mycket högre kostnader än standardbehandling. Vid konservativ sårvård kan det billigaste alternativet användas eftersom det inte finns stöd för skillnader i effekt. Alternativen kan i undantagsfall användas när standardbehandling inte haft tillräcklig effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Konservativ sårvård innefattar olika former av icke-kirurgisk behandling, vanligen lokalt, men även systemiskt, i syfte att åstadkomma eller påskynda läkning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med svårläkta fotsår

- tycks lokal behandling med tillväxtfaktorer eller matrixmodulatorer vid icke-nekrotiska, icke-infekterade och icke-ischemiska fotsår vid diabetes med utebliven läkning ge viss ökning av sårläkningshastig- heten och andelen läkta sår (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks lokal behandling med cellmattor eller cellkulturer vid icke- nekrotiska, icke-infekterade och icke-ischemiska fotsår vid diabetes med utebliven läkning ge viss ökning av sårläkningshastigheten och andelen läkta sår (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen för samtliga åtgärder inom området konservativ sårvård identifierade sex systematiska översikter [1-6] över sammanlagt fler än 2 200 studier, varav 60 randomiserade kontrollerade studier eller jämförande kohortstudier granskades inom ramen för arbetet med riktlinjerna. Flertalet av dessa studier har begränsningar i kvaliteten, som till exempel få patienter, kort uppföljningstid, otillräcklig beskrivning av effekten, eller varierande

kvalitet på jämförande samtidig behandling. Antalet studier per typ av behandling är litet och olika åtgärder har därför grupperats.

Nio randomiserade kontrollerade studier [7-15] och en kohortstudie [16] med sammanlagt 1 227 patienter jämför lokal behandling med tillväxt- faktorer (vanligen i gelform) eller matrixmodulatorer med i de flesta fall fuk- tig koksaltkompress. Dessutom identifierades en registerstudie med 20 347 patienter. Sårläkningsfrekvensen i interventionsgruppen var 24–76 procent, jämfört med 9–41 procent i kontrollgruppen.

Behandling av fotsår med biologiskt material, det vill säga cellmattor med olika kombinationer av celler (keratocyter, fibroblaster) och medium, har studerats i sju randomiserade kontrollerade studier [17-23]. Sammanlagt omfattade studierna 1 019 patienter med neuropatiska sår med god cirkulation, frånvaro av tecken på infektion samt ren såryta. Jämförelsealternativet var vanligen fuktig NaCl-kompress. Sårläkningsfrekvensen i interventions- gruppen var 30–92 procent, jämfört med 8–38 procent i kontrollgruppen.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas utförliga studier av god kvalitet för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hinchliffe, RJ, Valk, GD, Apelqvist, J, Armstrong, DG, Bakker, K, Game, FL, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24 Suppl 1:S119-44.
2. NICE. Clinical guidelines for Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems 2004:
3. Bergin, SM, Wraight, P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; (1):CD005082.
4. Smith, J. Debridement of diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2002; (4):CD003556.
5. Mason, J, O'Keeffe, C, McIntosh, A, Hutchinson, A, Booth, A, Young, RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. Diabet Med. 1999; 16(10):801-12.
6. O'Meara, S, Cullum, N, Majid, M, Sheldon, T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds;
7. (4) diabetic foot ulceration. Health technology assessment. 2000; 4(21):1-237.
8. Steed, DL, Goslen, JB, Holloway, GA, Malone, JM, Bunt, TJ, Webster, MW. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. Diabetes care. 1992; 15(11):1598-604.

9. Steed, DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. Journal of vascular surgery. 1995; 21(1):71-8; discussion 9-81.
10. Niezgoda, JA, Van Gils, CC, Frykberg, RG, Hodde, JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers. Adv Skin Wound Care. 2005; 18(5 Pt 1):258-66.
11. Robson, MC, Payne, WG, Garner, WL. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (beclapermin) gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. J Appl Res. 2005; 5:35–45.
12. Wieman, TJ, Smiell, JM, Su, Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. Diabetes care. 1998; 21(5):822-7.
13. Richard, JL, Parer-Richard, C, Daures, JP, Clouet, S, Vannereau, D, Bringer, J, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes care. 1995; 18(1):64-9.
14. Tsang, MW, Wong, WK, Hung, CS, Lai, KM, Tang, W, Cheung, EY, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. Diabetes care. 2003; 26(6):1856-61.
15. Veves, A, Sheehan, P, Pham, HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg. 2002; 137(7):822-7.
16. Afshari, M, Larijani, B, Fadayee, M, Ghahary, A, Pajouhi, M, Bastanhagh, M-H, et al. Efficacy of topical epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers. Therapy. 2005; 2(5):759-65.
17. Feng, J, Du, WH, Wang, J. [Clinical study of various growth factors on the improvement of impaired healing ulcers in patients with diabetic disease]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 1999; 13(5):273-7.
18. Gentzkow, GD, Iwasaki, SD, Hershon, KS, Mengel, M, Prendergast, JJ, Ricotta, JJ, et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. Diabetes care. 1996; 19(4):350-4.
19. Gail Naughton, JMGG. A Metabolically Active Human Dermal Replacement for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Artificial Organs. 1997; 21(11):1203-10.
20. Hanft, JR, Surprenant, MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. J Foot Ankle Surg. 2002; 41(5):291-9.
21. Marston, WA, Hanft, J, Norwood, P, Pollak, R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. Diabetes care. 2003; 26(6):1701-5.

22. Veves, A, Falanga, V, Armstrong, DG, Sabolinski, ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. Diabetes care. 2001; 24(2):290-5.
23. Bayram, Y, Deveci, M, Imirzalioglu, N, Soysal, Y, Sengezer, M. The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study. Br J Plast Surg. 2005; 58(7):988-96.
24. Puttirutvong, P. Meshed skin graft versus split thickness skin graft in diabetic ulcer coverage. J Med Assoc Thai. 2004; 87(1):66-72.

Rad: E29

Tillstånd: Diabetes med svårläkta infekterade fotsår
Åtgärd: Konservativ sårvård med kompresser, förband, plattor eller geler

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att alternativen inte övertygande har visat effekt utöver denna standardbehandling.
Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet. Åtgärden medför lägre kostnader än alternativa behandlingar. Vid konservativ sårvård kan det billigaste alternativet användas eftersom det inte finns stöd för skillnader i effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Konservativ sårvård innefattar olika former av icke-kirurgisk behandling, vanligen lokalt, men även systemiskt, i syfte att åstadkomma eller påskynda läkning.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes med svårläkta infekterade fotsår

- medför konservativ sårvård med kompresser, förband, plattor eller geler större patientnytta än olägenhet (bedömning inom projektet)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma om olika kompresser, förbandstyper, plattor eller geler läker fler sår än någon annan förbandstyp.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen för samtliga åtgärder inom området konservativ sårvård identifierade sex systematiska översikter [1-6] över sammanlagt fler än 2 200

studier, varav 60 randomiserade kontrollerade studier eller jämförande kohortstudier granskades inom ramen för arbetet med riktlinjerna. Flertalet av dessa studier har begränsningar i kvaliteten, som till exempel få patienter, kort uppföljningstid, otillräcklig beskrivning av effekten, eller varierande kvalitet på jämförande samtidig behandling. Antalet studier per typ av behandling är litet och olika åtgärder har därför grupperats.

Tio randomiserade kontrollerade studier eller kohortstudier ur översikterna med sammanlagt 484 patienter har studerat olika förband eller material (geler, polyuretan, alginater) med sårläkning som utfall. Sårläkningsfrekvensen i interventionsgruppen var 28–85 procent, jämfört med 0–46 procent i kontrollgruppen. Underlaget är otillräckligt för att bedöma om olika kompresser, förbandstyper, plattor eller geler läker fler sår än vad någon annan förbandstyp vid kroniska fotsår och diabetes gör.

En uppdaterad litteratursökning 2013 identifierade nya SÖ [7, 8]. Sammanlagt är 15 randomiserade kontrollerade studier inkluderade och dessa utvärderar effekten av nio olika förbandstyper. Slutsatserna i dessa båda systematiska översikter är samstämmiga i att det inte föreligger några vetenskapliga bevis som stödjer användande av andra förband än sterila skyddande förband av enkel typ. Det föreligger otillräcklig evidens för att stödja användande av silverinnehållande förband. Studiekvaliteten i de studier som utvärderat mer avancerade förband bedöms vara av låg eller mycket låg kvalitet. Socialstyrelsens bedömning är att slutsatserna är oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas utförliga studier av god kvalitet för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hinchliffe, RJ, Valk, GD, Apelqvist, J, Armstrong, DG, Bakker, K, Game, FL, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24 Suppl 1:S119-44.
2. NICE. Clinical guidelines for Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems 2004:
3. Bergin, SM, Wraight, P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; (1):CD005082.
4. Smith, J. Debridement of diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2002; (4):CD003556.
5. Mason, J, O'Keeffe, C, McIntosh, A, Hutchinson, A, Booth, A, Young, RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. Diabet Med. 1999; 16(10):801-12.
6. O'Meara, S, Cullum, N, Majid, M, Sheldon, T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds;

7. (4) diabetic foot ulceration. Health technology assessment. 2000; 4(21):1-237.
8. Dumville, JC, Soares, MO, O'Meara, S, Cullum, N. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers. Diabetologia. 2012; 55(7):1902-10.
9. Game, FL, Hinchliffe, RJ, Apelqvist, J, Armstrong, DG, Bakker, K, Hartemann, A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28 Suppl 1:119-41.

Rad: E30

Tillstånd: Diabetes med svårläkta infekterade fotsår
Åtgärd: Konservativ sårvård med lokala antimikrobiella medel eller silverimpregnerade förband

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för effekt av åtgärden.
Kommentar: Åtgärden medför mycket högre kostnader än standardbehandling. Vid konservativ sårvård kan det billigaste alternativet användas eftersom det inte finns stöd för skillnader i effekt. Alternativen kan i undantagsfall användas när standardbehandling inte haft tillräcklig effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Konservativ sårvård innefattar olika former av icke-kirurgisk behandling, vanligen lokalt, men även systemiskt, i syfte att åstadkomma eller påskynda läkning.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes med svårläkta infekterade fotsår

- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att avgöra om be- handling med lokala antimikrobiella medel, eller silverimpregnerade förband ger ökad utläkning, färre sårinfektioner, lägre antibiotikaför- brukning eller utläkta sårinfektioner.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen för samtliga åtgärder inom området konservativ sårvård identifierade sex systematiska översikter [1-6] över sammanlagt fler än 2 200 studier, varav 60 randomiserade kontrollerade studier eller jämförande kohortstudier granskades inom ramen för arbetet med riktlinjerna. Flertalet av dessa studier har begränsningar i kvaliteten, som till exempel få patienter, kort uppföljningstid, otillräcklig beskrivning av effekten, eller varierande kvalitet på jämförande samtidig behandling. Antalet studier per typ av behandling är litet och olika åtgärder har därför grupperats.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas utförliga studier av god kvalitet för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hinchliffe, RJ, Valk, GD, Apelqvist, J, Armstrong, DG, Bakker, K, Game, FL, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24 Suppl 1:S119-44.
2. NICE. Clinical guidelines for Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems 2004:
3. Bergin, SM, Wraight, P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; (1):CD005082.
4. Smith, J. Debridement of diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2002; (4):CD003556.
5. Mason, J, O'Keeffe, C, McIntosh, A, Hutchinson, A, Booth, A, Young, RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. Diabet Med. 1999; 16(10):801-12.
6. O'Meara, S, Cullum, N, Majid, M, Sheldon, T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds;
7. (4) diabetic foot ulceration. Health technology assessment. 2000; 4(21):1-237.

Rad: E32

Tillstånd: Diabetes med gangrän och allvarlig systempåverkan eller svår smärta på grund av icke åtgärdbar ischemi

Åtgärd: Amputation

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden är livräddande.
Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Mellan 50 och 70 procent av alla amputationer på nedre extremiteten, exklusive trauma och tumör, drabbar personer med diabetes. Minst 75 procent av alla diabetesrelaterade amputationer föregås av ett sår nedom fotleden.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes med gangrän och allvarlig systempåverkan eller svår smärta på grund av icke åtgärdbar ischemi

- ger amputation en patientnytta som överstiger olägenheten av förlus- ten av en extremitet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Amputation ovan fotleden vid diabetes är associerad med hög morbiditet, hög mortalitet och uttalad funktionsnedsättning samt höga kostnader [1, 2].

Vilka studier ingår i granskningen?
Litteratursökningen identifierade tre systematiska översikter [3-5]. Två av översikterna [3, 4] redovisar de omedelbara indikationerna för amputation, medan den tredje [5] handlar om patienters och vårdgivares personliga attityder och den rådande medicinska kulturen. I de systematiska översikterna och i konsensusdokument [2] anges progredierande gangrän, toxisk påverkan och intraktabel smärta som accepterade indikationer för amputation ovan fotleden.

Litteratursökningen identifierade också 27 kohortstudier av varierande kvalitet. Samtliga studier är retrospektiva och vanligen registerstudier eller tvärsnittsstudier. Flera studier beaktar både diabetesrelaterade och icke- diabetesrelaterade amputationer. I två studier [6, 7], där man jämfört ampu- tation nedanför respektive ovanför fotleden vid diabetes, bekräftas skillnader avseende läkningstid, men inte beträffande re-amputation (förnyat amputationsingrepp på en extremitet, där en tidigare amputation ännu inte läkt) eller risk för framtida, högre amputation på samma extremitet.

Indikationerna för amputation ovan fotleden (smärta, progredierande gangrän, allmänpåverkan) är empiriska och allmänt accepterade.

Randomiserade studier av amputation kontra icke-amputation existerar inte och kan sannolikt inte heller åstadkommas. Det saknas evidens för att använda utebliven sårläkning som indikation för amputation. Visst stöd finns i litteraturen för motsatsen. Vetenskapligt underlag för att hög kronologisk ålder i sig skulle utgöra en indikation för amputation saknas.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma patientnyttan av amputation vid diabetes och progredierande gangränöst fotsår eller svår smärta på grund av ischemi.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid diabetes och allmänpåverkan på grund av progredierande gangränöst fotsår eller svår smärta på grund av ischemi ger amputation en patientnytta som överstiger olägenheten av förlust av en extremitet”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas utförliga studier av god kvalitet för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Reiber, GE, Boyko, EJ, Smith, DG. Lower Extremity Foot Ulcers and Amputations in Diabetes. In: Harris MI, Cowie C, Stern MP, Boyko EJ, Reiber GE, Bennet PH, editors. Diabetes in America. : NIH Publication 1995.
2. IDF. International Working Group on the Diabetic Foot: International Consensus on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. 2007.
3. Fylling, CP, Knighton, DR. Amputation in the diabetic population: incidence, causes, cost, treatment, and prevention. J Enterostomal Ther. 1989; 16(6):247-55.
4. Larsson, J, Apelqvist, J. Towards less amputations in diabetic patients. Incidence, causes, cost, treatment, and prevention--a review. Acta Orthop Scand. 1995; 66(2):181-92.
5. Jeffcoate, WJ, van Houtum, WH. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. Diabetologia. 2004; 47(12):2051-8.
6. Larsson, J, Eneroth, M, Apelqvist, J, Stenstrom, A. Sustained reduction in major amputations in diabetic patients: 628 amputations in 461 patients in a defined population over a 20-year period. Acta Orthop. 2008; 79(5):665-73.
7. Apelqvist, J, Ragnarson-Tennvall, G, Persson, U, Larsson, J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. Journal of internal medicine. 1994; 235(5):463-71.

Rad: E33

Tillstånd: Diabetes med icke-ischemiska svårläkta fotsår

Åtgärd: Behandling med undertryck

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för effekt på avgörande effektmått (amputation) och på sårläkning.

Kommentar: En detaljerad kostnadssammanställning är svår då den totala kostnaden beror på många faktorer som kan påverka sårets läkningstid såsom dess ursprungliga skick, graden av infektion och personalens erfarenhet och kompetens. Behandling med undertryck kan enligt en rapport från Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) kosta 3 800 kronor per vecka.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Behandling med undertryck (på engelska: *negative pressure wound therapy* eller NPWT) skapar ett kontinuerligt eller intermittent undertryck i såret, varvid exudat avlägsnas. Behandlingen, som används i klinisk rutin i Sverige i dag, synes kunna öka regionalt blodflöde, minska lokalt vävnadsödem och bidra till nybildning av granulationsvävnad. Mer än 1 500 kliniska eller prekliniska vetenskapliga arbeten har publicerats, men endast en minoritet av dessa har studerat effekter i diabetesrelaterade fotsårsmodeller eller klinisk effekt hos patienter med diabetesrelaterade fotsår. Det finns i dag flera olika NPWT-system. Det är inte givet att dessa är likvärdiga ur effektsynpunkt, varför generalisering av studieresultat bör undvikas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid diabetes med icke-ischemiska svårläkta fotsår

- tycks behandling med NWPT vid icke-ischemiska, diabetesrelaterade amputationssår i framfoten öka läkningsförekomsten efter 16 veckor jämfört med standardbehandling utan NWPT (begränsat vetenskap- ligt underlag).
- tycks behandling med NWPT vid icke-ischemiska, diabetesrelaterade svårläkta fotsår öka läkningsförekomsten efter 16 veckor jämfört med standardbehandling utan NWPT (begränsat vetenskapligt underlag).
- tycks behandling med NWPT vid icke-ischemiska, diabetesrelaterade svårläkta fotsår minska förekomsten av amputation nedanför ankeln inom 16 veckors uppföljning jämfört med standardbehandling utan NWPT (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Förekomsten av biverkningar under NPWT, till exempel sårinfektion skiljer sig inte från förekomsten i kontrollgrupperna.

Vilka studier ingår i granskningen?
I granskningen ingår två systematiska översikter [1, 2], vars konklusioner är att ytterligare studier behövs för att identifiera en möjlig plats för NPWT. Dessa systematiska översikter baseras i huvudsak på två RCT-studier [3, 4]. I denna granskning har två RCT-studier [5, 6] av äldre datum exkluderats, då effektmåttet inte var läkning eller amputation och studiepopulationerna var små (n=10). Ytterligare en studie [7] identifierades men används inte som underlag för slutsatserna då andelen diabetesrelaterade fotsår var endast 31 procent och resultaten för dessa inte kan särskiljas.

Behandling med NPWT vid icke-ischemiska, diabetesrelaterade, post- amputationssår i framfoten har studerats i en randomiserad kontrollerad stu- die [3] med sammanlagt 162 patienter. Studien visar ökad läkning efter upp till 16 veckors behandling med NPWT jämfört med standard behandling utan NPWT, 56 procent respektive 39 procent. Bortfallsfrekvensen var 23 procent i denna studie.

Behandling med NPWT vid icke-ischemiska, diabetesrelaterade, svårläkta sår (medelduration 6,5 månader) har studerats i en randomiserad kontrollerad studie [4] med sammanlagt 335 patienter. Studien visar ökad läkning efter upp till 16 veckors behandling med NPWT jämfört med standardbehandling utan NPWT, 42 procent respektive 29 procent. Studien visar också minskad förekomst av amputationer nedan ankeln, 1,2 procent respektive 7,8 procent. Bortfallsfrekvensen var 30,8 procent i denna studie.

Saknas någon information i studierna?
Uppföljning av behandlingsresultat på längre sikt än 16 veckor efter behandlingsstart saknas.

Hälsoekonomisk bedömning
Det saknas relevant underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med undertryck. SBU gör i Alert-rapporten: *Vakuumassisterad sårbehandling (2011-09)* bedömningen att behandlingen kostar omkring 3 800 kronor per vecka. Den totala kostnaden beror på många faktorer som kan påverka sårets läkningstid såsom dess ursprungliga skick, graden av infektion och personalens erfarenhet och kompetens.

Referenser

1. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 119 2011 (updated 2012):
2. Game, FL, Hinchliffe, RJ, Apelqvist, J, Armstrong, DG, Bakker, K, Hartemann, A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28 Suppl 1:119-41.
3. Armstrong, DG, Lavery, LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366(9498):1704-10.

4. Blume, PA, Walters, J, Payne, W, Ayala, J, Lantis, J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. Diabetes care. 2008; 31(4):631- 6.
5. McCallon, SK, Knight, CA, Valiulus, JP, Cunningham, MW, McCulloch, JM, Farinas, LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. Ostomy/wound management. 2000; 46(8):28-32, 4.
6. Eginton, MT, Brown, KR, Seabrook, GR, Towne, JB, Cambria, RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. Annals of vascular surgery. 2003; 17(6):645-9.
7. Armstrong, DG, Marston, WA, Reyzelman, AM, Kirsner, RS. Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy devices: a multicenter randomized controlled trial. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2012; 20(3):332-41.

Rad: E34

Tillstånd: Diabetes och kroniska svårläkta fotsår
Åtgärd: Behandling med hyperbar syrgas (HBO)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	**9**	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att underlaget är otillräckligt för avgörande effektmått (amputation). Åtgärdens effekt på sårläkning och att tillståndet har stor svårighetsgrad motiverar rangordning.

Kommentar: Det finns en osäkerhet om kostnadseffektiviteten. En detaljerad kostnadssammanställning är svår då resursförbrukning beror på många faktorer såsom sårets ursprungliga skick, graden av infektion och personalens erfarenhet och kompetens. Kostnaden för hyperbar syrgas bedöms vara omkring 90 000 kronor per patient i Sverige för en behandlingssession omfattande 40 tillfällen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Hyperbar syrgasbehandling (HBO) är en systembehandling under vilken patienten andas 100 procent syrgas vid övertryck. Behandlingen sker i tryckkammare. Varje behandling tar vanligtvis 90 minuter och en behandlings- serie omfattar 30–40 behandlingar. Det finns i dag ett stort antal publicerade artiklar som i djur- och cellmodeller identifierat flera för sårläkning gynnsamma effekter av HBO. Vidare har ökad stamcellsmobilisering från benmärg påvisats efter HBO hos patienter med diabetes. Effekter av HBO synes kunna uppnås dels genom direkta och akuta effekter av ökad syrgaskoncentration i sårnära vävnad, dels genom på sikt förbättrad mikrocirkulation.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes och kroniska svårläkta fotsår

- ökar tilläggsbehandling med HBO i en öppenvårdspopulation läk- ningsförekomsten efter ett år jämfört med tilläggsbehandling med placebo (hyperbar luft) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att avgöra om till- äggsbehandling med HBO i en öppen- eller slutenvårdspopulation minskar förekomsten av amputation ovan ankeln jämfört med stan- dardbehandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Biverkningsförekomsten är låg.

Vilka studier ingår i granskningen?
I litteratursökningen identifierades en systematisk översikt från Cochrane Collaboration [1]. Cochrane påpekar dock att denna systematiska översikt är tvivelaktig att göra på grund av mycket stor heterogenitet mellan studierna. Heterogeniteten orsakas till stor del av den öppna randomiserade studien av Duzgun [2]. Denna studie har inkluderats i Cochraneanalysen utan att hänsyn tagits till att vare sig *major amputation* som sårläkning definieras på annat sätt än vad som är brukligt. *Major amputation* i Duzguns studie motsvarar snarast amputation i framfoten och läkning definieras som läkning utan debridering, sårrevision eller amputation i operationssal. Heterogeniteten orsakas också av skillnader beträffande typ av patienter och sårtyp.

Tre kontrollerade randomiserade studier har granskats separat och ligger till grund för analyserna av behandlingseffekt av HBO i sluten- respektive öppenvårdspopulationer. Mindre äldre studier har exkluderats från denna sammanställning. Behandling med HBO vid svårläkta (medianduration 10 månader) diabetesrelaterade fotsår i öppenvård har studerats i två dubbelblindade randomiserade placebo-kontrollerade studier med samman- lagt 112 patienter [3, 4]. Studierna visar ökad läkning vid ett års uppföljning efter behandling med HBO (52 procent, ≤ 40 behandlingar) jämfört med hy- perbar luft (22 procent) [4]. Studierna visar neutral behandlingseffekt avse- ende amputation ovan ankeln (otillräckligt vetenskapligt underlag). Före- komsten av biverkningar var låg. Behandling med HBO vid svårläkta diabetesrelaterade fotsår i slutenvård har studerats i en randomiserad kontrol- lerad studie med sammanlagt 68 patienter [5]. Studien visar minskad före- komst av ovanför ankel amputationer efter behandling med HBO (9 procent, i snitt 38 behandlingar) jämfört med standardbehandling (33 procent). Faglia et al [5] inkluderar patienter som vårdas inneliggande på grund av allvarlig fotinfektion, medan Abidia [3] och Löndahl [4] inkluderar polikliniska pati- enter med svårläkta diabetesrelaterade fotsår. Studien av Duzgun [2] har ex- kluderats av ovan nämnda skäl.

Vidare identifierades en översikt från International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF) [6] där man också konkluderar i sin analys att Duzguns studie inte är tillämpbar och inkluderar den heller inte i sin analys. Konklusionen i IWGDF:s översikt är att nya studier som stärker evidensen

för att HBO kan förbättra sårläkning och långtidsprognos tillkommit, men att ytterligare studier krävs för att evaluera kostnadseffektivitet och för att identifiera patientgrupper med störst nytta av behandlingen.

Saknas någon information i studierna?

Multicenterstudie med tillräcklig statistisk styrka för att kunna värdera effekt på amputation ovan ankeln i en öppenvårdspopulation saknas. Ytterligare dubbelblind randomiserad kontrollerad studie, företrädesvis multicenterstudie, med minst ett års uppföljning efterfrågas.

Hälsoekonomisk bedömning

Det saknas relevant underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för HBO. En detaljerad kostnadssammanställning är svår då resursförbrukning beror på många faktorer (sårets ursprungliga skick, graden av infektion och personalens erfarenhet och kompetens). Kostnaden för hyperbar syrgas bedöms vara omkring 90 000 kronor per patient i Sverige för en behandlingssession omfattande 40 tillfällen.

Referenser

1. Kranke, P, Bennett, MH, Martyn-St James, M, Schnabel, A, Debus, SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 4:CD004123.
2. Duzgun, AP, Satir, HZ, Ozozan, O, Saylam, B, Kulah, B, Coskun, F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. J Foot Ankle Surg. 2008; 47(6):515-9.
3. Abidia, A, Laden, G, Kuhan, G, Johnson, BF, Wilkinson, AR, Renwick, PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003; 25(6):513-8.
4. Löndahl, M, Katzman, P, Nilsson, A, Hammarlund, C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes care. 2010; 33(5):998-1003.
5. Faglia, E, Favales, F, Aldeghi, A, Calia, P, Quarantiello, A, Oriani, G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes care. 1996; 19(12):1338-43.
6. Game, FL, Hinchliffe, RJ, Apelqvist, J, Armstrong, DG, Bakker, K, Hartemann, A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28 Suppl 1:119-41.

Rad: E35

Tillstånd: Diabetes och svårläkt sår i framfoten
Åtgärd: Ortopedteknisk behandling med belastningsbart gips

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på sårläkning.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att gruppen kan behöva särskilda hjälpmedel eller assistans.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Vid behandling av fotsår vid diabetes är syftet att avlasta sårytan eller att omfördela belastningen, för att bidra till en förbättrad förutsättning för sår- läkning. De vanligaste metoderna tidigare var sängläge, rullstol, kryckkäppar med mera. Med tiden har behandlingen utvecklats till att innefatta skor, fotbäddar, ortoser (gips, hylsor, skenor) och andra ortopedtekniska hjälpmedel med syfte att bibehålla förflyttningsförmågan, men att samtidigt ändå stimulera och stödja sårläkningsprocessen.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes och svårläkt sår i framfoten

- tycks behandling med belastningsbart gips ge förbättrad sårläkning jämfört med skor, fotbäddar samt avtagbara ortoser (begränsat vetenskapligt underlag)
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av ortopedteknisk behandling på läkning av sår på andra delar av fo- ten än under framfoten (plantara sår).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade två systematiska översikter [1, 2] som baserades på fem randomiserade kontrollerade studier och en kohortstudie. Därutöver identifierades en randomiserad kontrollerad studie [3]. Studierna jämförde behandling med belastningsbart gips med skor, fotbäddar eller ortoser. Sammanlagt omfattade de sju studierna 387 patienter. Studierna visar på en högre sårläkningsfrekvens (spännvidd 50–90 procent) i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (spännvidd 21–70 procent).

Saknas någon information i studierna?
Studier över effekten av ortopedteknisk behandling på läkning av sår på andra delar av foten än under framfoten saknas.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Spencer, S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2000; (3):CD002302.
2. Cavanagh, P, ., ea. Footwear and off-loading for the diabetic foot -an evidence based guideline Prepared by the IWGDF working group on Footwear and off-loading. Diab Met res rev 2008 in press.
3. Piaggesi, A, Macchiarini, S, Rizzo, L, Palumbo, F, Tedeschi, A, Nobili, LA, et al. An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic foot ulcers: a randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast. Diabetes care. 2007; 30(3):586-90.

Rad: E36

Tillstånd: Diabetes och svårläkt sår i framfoten
Åtgärd: Ortopedteknisk behandling med skor, fotbäddar eller avtagbara ortoser

Rekommendation

1	2	3	**4**	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden har effekt på sårläkning, dock sämre effekt än belastningsbart gips.
Anpassning för gruppen mest sjuka äldre: Beakta att gruppen kan behöva särskilda hjälpmedel eller assistans.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Vid behandling av fotsår vid diabetes är syftet att avlasta sårytan eller att omfördela belastningen, för att bidra till en förbättrad förutsättning för sår- läkning. De vanligaste metoderna tidigare var sängläge, rullstol, kryckkäppar med mera. Med tiden har behandlingen utvecklats till att innefatta skor, fotbäddar, ortoser (gips, hylsor, skenor) och andra ortopedtekniska hjälpmedel med syfte att bibehålla förflyttningsförmågan, men att samtidigt ändå stimulera och stödja sårläkningsprocessen.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes och svårläkt sår i framfoten

- tycks behandling med skor, fotbäddar eller avtagbara ortoser ge för- sämrad sårläkning jämfört med belastningsbart gips (begränsat veten- skapligt underlag).
- är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av ortopedteknisk behandling på läkning av sår på andra delar av fo- ten än under framfoten (plantara sår).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade två systematiska översikter [1, 2], som baserades på fem randomiserade kontrollerade studier, och en kohortstudie. Därutöver identifierades en randomiserad kontrollerad studie [3]. Studierna jämförde behandling med belastningsbart gips med skor, fotbäddar eller ortoser. Sammanlagt omfattade de sju studierna 387 patienter. Studierna visar på en högre sårläkningsfrekvens (spännvidd 50–90 procent) i interventionsgruppen, jämfört med kontrollgruppen (spännvidd 21–70 procent). Underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ortopedteknisk behandling på läkning av sår på andra delar av foten än under framfoten (plantara sår).

Saknas någon information i studierna?

Studier över effekten av ortopedteknisk behandling på läkning av sår på andra delar av foten än under framfoten saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Spencer, S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2000; (3):CD002302.
2. Cavanagh, P, ., ea. Footwear and off-loading for the diabetic foot -an evidence based guideline Prepared by the IWGDF working group on Footwear and off-loading. Diab Met res rev 2008 in press.
3. Piaggesi, A, Macchiarini, S, Rizzo, L, Palumbo, F, Tedeschi, A, Nobili, LA, et al. An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic foot ulcers: a randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast. Diabetes care. 2007; 30(3):586-90.

Rad: E37

Tillstånd: Diabetes och svårläkt fotsår med misstanke om bristande cirkulation

Åtgärd: Remiss för kärlkirurgisk bedömning

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden kan leda till behandling som har effekt på risken för amputation.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Kritisk ischemi i nedre extremiteten utgör en betydande riskfaktor för utebliven sårläkning hos patienter med diabetes och fotsår. Förbättrad cirkulation är därför en viktig komponent i den sårläkande behandlingen. Kärlkirurgisk intervention, som bypass-kirurgi eller perkutan transluminal angioplastik (PTA), syftar till att åstadkomma sårläkning och undvika amputation vid sår och grav cirkulationsstörning.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid diabetes och svårläkt fotsår med misstanke om bristande cirkulation

- tycks behandling med bypass-kirurgi förbättra blodcirkulationen i nedre extremiteten (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med bypass-kirurgi ha högre komplikationsföre- komst än behandling med PTA (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med PTA minska risken för amputation i lika hög grad som bypass-kirurgi (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandlingsresultatets varaktighet vid PTA vara kortare än vid behandling med bypass-kirurgi (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med PTA ha lägre komplikationsförekomst och kortare vårdtid än behandling med bypass-kirurgi (begränsat veten- skapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade inga randomiserade kontrollerade studier som särredovisat effekten av PTA eller bypass-kirurgi vid behandling av kritisk ischemi hos patienter med diabetes. Ett stort antal publicerade ob- servat-

ionsstudier [1-6] redovisar varaktighet av och komplikationer till by- pass-kirurgi respektive mindre ofta sårläkningsfrekvens. Två randomiserade kontrollerade studier [7, 8] identifierades, sammanlagt 554 patienter, som jämfört effekten av bypass-kirurgi med PTA-behandling hos patienter med eller utan diabetes och med kritisk ischemi. Dessa studier samt kohortstudi- erna indikerar att effekten av bypass-kirurgi är mer långvarig, men att kom- plikationsförekomsten (djup ventrombos, sårinfektion, hjärt-kärlsjukdom) vid ingreppet är högre och vårdtiden längre, jämfört med PTA-behandling.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Faglia, E, Clerici, G, Caminiti, M, Quarantiello, A, Curci, V, Morabito, A. Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007; 33(6):731-6.
2. Faglia, E, Clerici, G, Clerissi, J, Gabrielli, L, Losa, S, Mantero, M, et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006; 32(5):484-90.
3. Faries, PL, LoGerfo, FW, Hook, SC, Pulling, MC, Akbari, CM, Campbell, DR, et al. The impact of diabetes on arterial reconstructions for multilevel arterial occlusive disease. Am J Surg. 2001; 181(3):251-5.
4. Bertele, V, Roncaglioni, MC, Pangrazzi, J, Terzian, E, Tognoni, EG. Clinical outcome and its predictors in 1560 patients with critical leg ischaemia. Chronic Critical Leg Ischaemia Group. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999; 18(5):401-10.
5. Melliere, D, Berrahal, D, Desgranges, P, Allaire, E, Becquemin, JP, Perlemuter, L, et al. Influence of diabetes on revascularisation procedures of the aorta and lower limb arteries: early results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999; 17(5):438-41.
6. Karacagil, S, Almgren, B, Bowald, S, Bergqvist, D. Comparative analysis of patency, limb salvage and survival in diabetic and non- diabetic patients undergoing infrainguinal bypass surgery. Diabet Med. 1995; 12(6):537-41.
7. Adam, DJ, Beard, JD, Cleveland, T, Bell, J, Bradbury, AW, Forbes, JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366(9501):1925- 34.
8. Holm, J, Arfvidsson, B, Jivegard, L, Lundgren, F, Lundholm, K, Schersten, T, et al. Chronic lower limb ischaemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA). Eur J Vasc Surg. 1991; 5(5):517-22.

Graviditet vid känd diabetes

Därför belyser vi området

Socialstyrelsens motiv till att belysa området graviditet hos kvinnor med diabetes är främst risken för allvarliga skador på foster och nyfödda barn om inte glukoskontrollen är optimal, både inför och under graviditet. Fortfarande är risken för allvarliga missbildningar två gånger högre hos barn till kvinnor med diabetes jämfört med barn till kvinnor utan diabetes, men även perinatal sjuklighet och dödlighet är ökad. Antalet födslar är inte stort, cirka 600 per år, varav tio procent typ 2-diabetes. Följderna av icke-optimal behandling är dock allvarliga och behovet av vägledning genom riktlinjerna är också stort eftersom det vetenskapliga underlaget är bristfälligt.

Detta ingår i området

Riktlinjerna för diabetes tar upp olika åtgärder vid graviditet i samband med både typ 1- och typ 2-diabetes. Inför graviditet vid samtidig diabetes tar vi upp information för planering samt kosttillskott. Vid typ 1- och typ 2- diabetes tar riktlinjerna upp egenmätning av blodglukos, förbättrad glukos- kontroll samt behandling med insulin i olika former. Vid typ 2-diabetes tar vi upp fortsatt behandling med metformin under graviditet.

Tillstånd och åtgärder

Rad: F10

Tillstånd: Diabetes, graviditetsplanering

Åtgärd: Information om graviditet till kvinnor i fertil ålder

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är den förväntade patientnyttan (särskilt för barnet) av den enkla åtgärden. Tillståndet har måttlig svårighetsgrad.

Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett direkt samband mellan hyperglykemi och ökad risk för missbildningar och stora barn (makrosomi). Riskerna är likvärdiga för typ 1- och typ 2-diabetes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Information om graviditet till kvinnor i fertil ålder medför större patientnytta än olägenhet (etablerad praxis).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet. Information om graviditet till kvinnor i fertil ålder bedöms medföra större patientnytta än olägenhet med hänvisning till etablerad praxis (bedöming inom projektet).

Saknas någon information i studierna?
Studier saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser
Litteratur saknas för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Rad: F11

Tillstånd: Diabetes, graviditetsplanering Åtgärd: Multivitamin inklusive folsyra

Rekommendation

1	**2**	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation
Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på diabetesrelaterade missbildningar hos barnet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Det finns ett direkt samband mellan hyperglykemi och ökad risk för missbildningar och stora barn (makrosomi). Riskerna är likvärdiga för typ 1- och typ 2-diabetes. Behandling med multivitamin inklusive folsyra föreslås kunna minska förekomsten av diabetesrelaterade missbildningar.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 1- och typ 2-diabetes

- tycks tillskott av multivitaminpreparat innan och under graviditet minska risken för diabetesrelaterade missbildningar (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Litteratursökningen identifierade en stor amerikansk studie [1], som slutsatserna baseras på. Studien är en retrospektiv kohortstudie, där alla kvinnor med diabetesdiagnos före den aktuella graviditeten och som fött barn med missbildning jämfördes med en matchad kontrollkohort, som inte fött missbildade barn. I studien identifierades 3 278 barn med missbildningar samt 3 029 kontroller. Denna studie har visat att multivitamintillskott innan och under graviditeten hos kvinnor med diabetes minskar risken för att barnet drabbas av flera olika typer av missbildningar, framförallt hjärtmiss- bildningar. I NICE-rapporten om diabetes och graviditet [2] refereras resultat från CEMACH-studien [3], som omfattar 3 808 kvinnor med diabetes som varit gravida under åren 2002 och 2003 i Storbritannien. I studien framkom att 69 procent (83/120) av de kvinnor som haft *poor pregnancy outcome*, inte tagit folsyra, medan 50 procent (66/131) av kvinnorna med *good pregnancy outcome* tagit folsyra (oddskvot 2,2 konfidensintervall 1,3–3,9).

Saknas någon information i studierna?
Ingen relevant information saknas i studierna

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Correa, A, Botto, L, Liu, Y, Mulinare, J, Erickson, JD. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? Pediatrics. 2003; 111(5 Part 2):1146-51.
2. NICE. Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2008:
3. CEMACH. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health: Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002–03, England,Wales and Northern Ireland. London; 2005.

Rad: F12

Tillstånd: Diabetes, graviditet Åtgärd: Förbättrad glukoskontroll

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på risken för missbildningar och ökad fostertillväxt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett direkt samband mellan hyperglykemi och ökad risk för missbildningar och stora barn (makrosomi). Riskerna är likvärdiga för typ 1- och typ 2-diabetes. Under graviditet vid samtidig typ 1- eller typ 2-diabetes eftersträvas så nära normala blodglukosvärden som möjligt.

Målsättningen att nära nog normalisera blodglukosnivån under graviditeten, i kombination med att den glukosnivå vid vilken kvinnan får symtom på hotande hypoglykemi sjunker under graviditet, gör att många kvinnor balanserar mycket nära gränsen för allvarlig hypoglykemi. Hypoglykemirisken är ökad, särskilt i tidig graviditet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1- eller typ 2-diabetes och graviditet

- medför förbättrad glukoskontroll att risken för missbildningar hos barnet minskar (måttlig starkt vetenskapligt underlag)
- medför förbättrad glukoskontroll att risken för makrosomi minskar (måttlig starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

En randomiserad studie [1] av intensiv insulinbehandling vid typ 1- diabetes visade att risken för missbildningar minskade från 5,9 procent till 0,7 procent. Slutsatserna baseras i övrigt på fyra kohortstudier [2-5].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. American journal of obstetrics and gynecology. 1996; 174(4):1343-53.
2. Clausen, TD, Mathiesen, E, Ekbom, P, Hellmuth, E, Mandrup-Poulsen, T, Damm, P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. Diabetes care. 2005; 28(2):323-8.
3. Dunne, F, Brydon, P, Smith, K, Gee, H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. Diabet Med. 2003; 20(9):734-8.
4. Evers, IM, de Valk, HW, Visser, GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. Bmj. 2004; 328(7445):915.
5. Jensen, DM, Damm, P, Moelsted-Pedersen, L, Ovesen, P, Westergaard, JG, Moeller, M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. Diabetes care. 2004; 27(12):2819- 23.

Rad: F13

Tillstånd: Diabetes, graviditet

Åtgärd: Egenmätning av blodglukos under graviditet

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är åtgärdens effekt på komplikationer i form av preeklampsi, neonatal hypoglykemi och ökad fostertillväxt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det finns ett direkt samband mellan hyperglykemi och ökad risk för missbildningar och stora barn (makrosomi). Riskerna är likvärdiga för typ 1- och typ 2-diabetes. Under graviditet vid samtidig typ 1- eller typ 2-diabetes eftersträvas så nära normala blodglukosvärden som möjligt. Målsättningen att nära nog normalisera blodglukosnivån under graviditeten, i kombination med att den glukosnivå vid vilken kvinnan får symtom på hotande hypoglykemi sjunker under graviditet, gör att många kvinnor balanserar mycket nära gränsen för allvarlig hypoglykemi. Hypoglykemirisken är ökad i tidig graviditet. Därför kan det finnas särskilda skäl att utföra frekventa egenmätningar av blodglukos under graviditeten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 1- eller typ 2-diabetes och graviditet

- tycks egenmätning av blodglukos efter måltid leda till minskad frekvens av preeklampsi, neonatal hypoglykemi och makrosomi (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks egenmätning av blodglukos efter måltid leda till högre måluppfyllelse med avseende på glukosvärden före och efter måltid (begränsat vetenskapligt underlag)
- tycks egenmätning av blodglukos efter måltid leda till lägre HbA_{1c} i slutet av graviditeten (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Senaste litteratursökning är utförd 2008. Socialstyrelsens bedömning är att det inte funnits behov av ny litteratursökning.

Det vetenskapliga stödet för täta egenmätningar av blodglukos är svagt, men det finns ett visst stöd för att företrädesvis mätningar efter måltid leder till en god glukoskontroll och lägre risk för makrosomi. Slutsatserna baseras på två randomiserade studier med sammanlagt 127 patienter [1, 2].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Manderson, JG, Patterson, CC, Hadden, DR, Traub, AI, Ennis, C, McCance, DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2003; 189(2):507-12.
2. de Veciana, M, Major, CA, Morgan, MA, Asrat, T, Toohey, JS, Lien, JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. The New England journal of medicine. 1995; 333(19):1237-41.

Rad: F20

Tillstånd: Typ 1-diabetes, graviditet

Åtgärd: Fortsatt behandling med insulin glargin

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att säkerhetsdata talar för att behandling med glargin kan fortsätta under graviditet.

Kommentar: Byte till humaninsulin i tidig graviditet kan äventyra glukoskontrollen i en viktig fas av graviditeten då högt blodglukos kan öka risken för fosterskador.

Kommentar: Åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diabetes typ 1 under graviditet (pregestationell diabetes) innebär risker för modern såväl fetalt som neonatalt. De fetala och neonatala riskerna är missbildningar, intrauterin fosterdöd samt makrosomi, ökad neonatal morbiditet och mortalitet. För att reducera riskerna eftersträvas bästa möjliga glukoskontroll (nära normoglykemi) redan från konceptionen och under hela graviditeten och förlossningen, vilket i sig innebär maternella risker (framför allt hypoglykemi). Ska man uppnå reducerade risker såväl maternellt som fetalt och neonatalt krävs bland annat en intensiv insulinbehandling som utgår från behov av basalinsulin och måltidsinsulin.

Många kvinnor behandlas med insulin glargin under graviditeten, eftersom de redan står på glargin när de blir gravida.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid graviditet hos kvinnor med typ 1-diabetes har behandling med insulin glargin en patientnytta som överstiger olägenheten (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det finns ännu inga större studier eller sammanställningar när det gäller effekt och säkerhet vid användning av glargin under graviditet. Två välgjorda fallkontrollstudier [1, 2] och en kohortstudie [3] har inte visat några allvarliga säkerhetsproblem för det nyfödda barnet, men kunskapsläget bedöms sammantaget som bristfälligt. Efter litteratursökningen påträffades en systematisk översikt av Lepercq et al. 2012 [4] omfattande studier med både pregestationell och gestationell diabetes som pekar på att behandling med insulin glargin har jämförbar patientnytta som behandling med NPH-insulin.

En konsensuspanel fick ta ställning till påståendet ”Vid graviditet hos kvinnor med typ 1-diabetes har behandling med insulin glargin en patientnytta som överstiger olägenheten”. Konsensus uppnåddes.

Saknas någon information i studierna?
Studier på enbart pregestationell typ 2-diabetes har inte påträffats.

Hälsoekonomisk bedömning
Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Price, N, Bartlett, C, Gillmer, M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2007; 114(4):453-7.
2. Poyhonen-Alho, M, Ronnemaa, T, Saltevo, J, Ekblad, U, Kaaja, RJ. Use of insulin glargine during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007:1-4.
3. Gallen, IW, Jaap, A, Roland, JM, Chirayath, HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2008; 25(2):165-9.
4. Lepercq, J, Lin, J, Hall, GC, Wang, E, Dain, MP, Riddle, MC, et al. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. Obstetrics and gynecology international. 2012; 2012:649070.

Rad: F21

Tillstånd: Typ 1-diabetes, graviditet

Åtgärd: Fortsatt behandling med insulin detemir

Rekommendation

1	2	**3**	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att säkerhetsdata talar för att behandling med insulin detemir kan fortsätta under graviditet.

Kommentar: Byte till humaninsulin i tidig graviditet kan äventyra glukoskontrollen i en viktig fas av graviditeten då högt blodglukos kan öka risken för fosterskador.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd
Diabetes typ 1 under graviditet (pregestationell diabetes) innebär risker för modern såväl fetalt som neonatalt. De fetala och neonatala riskerna är missbildningar, intrauterin fosterdöd samt makrosomi, ökad neonatal morbiditet och mortalitet. För att reducera riskerna eftersträvas bästa möjliga glukoskontroll (nära normoglykemi) redan från konceptionen och under hela graviditeten och förlossningen, vilket i sig innebär maternella risker (framför allt hypoglykemi). Ska man uppnå reducerade risker såväl maternellt som fetalt

och neonatalt krävs bland annat en intensiv insulinbehandling som utgår från behov av basalinsulin och måltidsinsulin.

Hur allvarligt är tillståndet?
Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?
Vid typ 1-diabetes och graviditet

- medför behandling med detemir ingen skillnad i HbA_{1c} i slutet av graviditeten jämfört med behandling med NPH-insulin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- medför behandling med detemir ingen skillnad i förekomsten av all- varlig hypoglykemi jämfört med behandling med NPH-insulin (mått- ligt starkt vetenskapligt underlag)
- tycks behandling med detemir inte medföra risk för försämring i gra- den av retinopati jämfört med behandling med NPH-insulin (begrän- sat vetenskapligt underlag).
- medför behandling med detemir ingen skillnad vad gäller förekoms- ten av makrosomi (födelsevikt >4000 g) jämfört med behandling med NPH-insulin (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- medför behandling med detemir ingen skillnad i perinatalt utfall (minst ett av utfallen *SGA, LGA, preterm delivery, early fetal death, perinatal and neonatal mortality, major malformations*) jämfört med NPH-insulin (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?
Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?
Vid litteratursökningen påträffades en litteraturöversikt över basala insulinanaloger vid diabetisk graviditet [1]. Därefter identifierades endast en studie [2] som underlag för granskningen. Studien är en öppen RCT med parallella grupper, multinationell (17 länder) multicenter (79 centra) där Mathiesen [2] rapporterar maternella effekter. Till studien rekryterades patienter med typ 1-diabetes med insulinbehandling (oavsett insulinregim) minst 12 måna- der som antingen a) planerade graviditet och hade HbA_{1c} högst 9,0 procent eller b) var i tidig graviditet (vecka 8-12). Randomisering skedde till detemir respektive NPH-insulin (lika många injektioner per dygn som man hade av basalinsulinet före randomisering) och samtliga hade därutöver aspartinsulin. Studien rekryterade 470 patienter, 313 blev gravida under studien och 310 kom att ingå. Av dessa randomiserades 148 före graviditeten och 152 i tidig graviditet. Baslinjedata mellan insulingrupperna var likartad (medelålder cirka 30 år, BMI knappt 25, diabetesduration 12 år och HbA_{1c} cirka 7 procent). Maternella effektmått var glukoskontrollen (HbA_{1c} och glukosprofiler) säkerheten bedömdes vad gäller hypoglykemier och försämring av retinopati. Det fanns inga signifikanta skillnader i dessa maternella effekt- eller säkerhetsmått mellan detemir och NPH-insulin.

Efter litteratursökningen identifierades en senare studie [3] med samma patientunderlag som Mathiesens studie [2] men där man undersökt barnutfal-

let. Man fann ingen skillnad i utfall för barnet gällande *adverse events*, missbildningar och perinatal död och spontanaborter [3].

En retrospektiv studie jämförde glargin och detemir vid graviditet och typ 1-diabetes men ingen jämförelse skedde med NPH-insulin [4]. Man fann ingen statistiskt signifikant skillnad mellan glargin och detemir vad gäller svår hypoglykemi, preklampsi eller för tidig förlossning men förekomsten av LGA-barn skiljde sig åt: 49 procent (detemir) jämfört med 30 procent (glargin), p=0,046. Studien ingår inte i granskningen. Inga studier har påträffats gällande glulisin och pregestationell diabetes.

Saknas någon information i studierna?

Studier på typ 2-diabetes och graviditet (pregestationell) saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Mathiesen, ER, Damm, P, Jovanovic, L, McCance, DR, Thyregod, C, Jensen, AB, et al. Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27(6):543-51.
2. Mathiesen, ER, Hod, M, Ivanisevic, M, Duran Garcia, S, Brondsted, L, Jovanovic, L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes care. 2012; 35(10):2012-7.
3. Hod, M, Mathiesen, ER, Jovanovic, L, McCance, DR, Ivanisevic, M, Duran-Garcia, S, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2014; 27(1):7-13.
4. Callesen, NF, Damm, J, Mathiesen, JM, Ringholm, L, Damm, P, Mathiesen, ER. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2013; 26(6):588-92.

Rad: F22

Tillstånd: Typ 2-diabetes, graviditet

Åtgärd: Fortsatt behandling med metformin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och att det vetenskapliga stödet för effekt av åtgärden är otillräckligt. Samtidigt tycks inte behandlingen medföra någon ökad risk för barnet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kvinnor med tablettbehandlad typ 2-diabetes som blir gravida får vanligen byta till insulinbehandling på grund av osäkerheten om huruvida läkemedlen kan ha en negativ påverkan på barnet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har sammanvägt måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid typ 2-diabetes och graviditet

- tycks användning av metformin inte innebära någon ökad risk för barnet (begränsat vetenskapligt underlag).
- är underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av fortsatt behand- ling med metformin

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter för barnet.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas större systematiska studier av effekterna av orala antidiabetika under graviditet. I en metaanalys [1] som omfattar studier som inkluderade såväl kvinnor med diabetes som kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (totalt 407 patienter) var oddskvoten för risk för missbildningar 0,33 (konfidensintervall 0,07–1,56), vilket stöder slutsatsen att risken för missbildningar inte är ökad vid metforminbehandling.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas större systematiska studier av effekterna av orala antidiabetika under graviditet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Gilbert, C, Valois, M, Koren, G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertil Steril. 2006; 86(3):658- 63.