

■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

HALO-RYHMÄ:

JORMA LAHTELA

LKT, dosentti, osastonylilääkäri,
sisätaudit
TAYS

MARKKU SARAHEIMO

LT, sisätautien erikoislääkäri,
diabeteksen hoidon
erityispätevyys
Folkhälsanin tutkimuskeskus,
Biomedicum I, Helsingin yliopisto,
HYKS

IRIS PASTERNAK

LL, työterveyshuollon
erikoislääkäri, tutkijalääkäri
THL/Finohta

JAANA ISOJÄRVI

YTM, informaattikko
THL/Finohta

ANNA-KATRIINA HIMANEN

LT, ylilääkäri
THL/Finohta

SIRPA-LIISA HOVI

FT, tutkimuspäällikkö
THL/Finohta
sirpa-liisa.hovi@thl.fi

Insuliinipumppu aikuisten tyyppin 1 diabeteksen hoidossa

- Insuliinipumppu voi olla monipistoshoidon vaihtoehto sellaisille tyyppin 1 diabetesta sairastaville, joiden verensokeritaso pysyy korkealla tai hypoglykemioita on vaikea muuten hallita. Järjestelmällisessä katsauksessa selvitettiin insuliinipumppuhoidon vaikuttavuutta ja turvallisuutta aikuisilla monipistoshoitona verrattuna.
- Satunnaistetuissa vertailevissa tutkimuksissa potilaiden HbA_{1c}-taso parani seuranta-aikana merkittävästi molemmissa ryhmissä. Kahdessa tutkimuksessa seitsemästä pumppuhoidolla saatiin pieni mutta tilastollisesti merkitsevä etu monipistoshoitona nähden.
- Monipistoshoidon vuosikustannukset ovat noin 1 750 euroa. Insuliinipumppuhoidon kustannus on peruspumpulla kaksinkertainen monipistoshoidon kustannuksiin verrattuna ja verensokerisensorilla varustetulla pumpulla 3,5-kertainen. Sairaanhoidopiirien välillä hinnoissa on isot erot.
- Vakavat hypoglykemiat näyttävät olevan pumppuhoidossa harvinaisempia kuin monipistos-hoidossa. Lievien hypoglykemioiden ilmaantumisessa ei todettu eroja. Ketoasidoosin ilmaantumisesta tutkimustiedot vaihtelevat. Ihoinfektioita kuvattiin kahdessa tutkimuksessa. Yhdysvaltojen haittavaikutusrekisterissä kolmasosa ilmoituksista liittyi pumpun toimintahäiriöihin.
- Pumppuhoidon hyvä toteutus edellyttää koko hoitoketjussa riittävää tietoa pumppuhoidosta ja hyvää hoidon ohjausta. Potilaan oma tietotaso ja motivaatio ovat pumppuhoidon onnistumisessa olennaisia.
- Tarvitaan lisää riittävän pitkäaikaisia satunnaistettuja tutkimuksia, myös kustannusvaikuttavuuden tutkimiseksi. Tutkimusasetelmissä tulisi ottaa huomioon hypoglykemioiden ja HbA_{1c}:n lisäksi myös insuliinityyppi, verensokerin vaihtelun amplitudi ja elämänlaatu.

Terveysthuollon menoista 15 % johtuu diabeteksen hoidosta, ja erityisesti veren glukoosipitoisuuden pitkäaikaisen suurentumisen aiheuttamista liitännäissairauksista (1,2). Diabeteksen hyvällä hoidolla ehkäistään paitsi liitännäissairauksia, myös elämänlaatua heikentäviä hypoglykemioita. Hoidon onnistumista seurataan hypoglykemioiden esiintymisen lisäksi veren glukoosin ja glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) mittauksilla. HbA_{1c}-tavoitetaso on yleensä alle 7,0 %, mutta se voi yksilöllisesti olla korkeampikin (3).

Eri rekistereitä yhdistäen on arvioitu, että Suomessa oli vuoden 2007 lopussa noin 280 000 diabeetikkoa ja heistä noin 42 000 (15 %) sairastaa tyyppin 1 diabetesta (4).

Tyyppin 1 diabeteksessa insuliinihoidon tarve on elinikäinen, ja omahoito on kiinteä osa potilaan arkea. Puuttuva insuliini on perinteisesti korvattu monipistoshoidoin, mutta jatkuvannosteinen insuliinipumppu voi olla osalle diabeetikoista soveltuvampi hoitovaihtoehto. Pumpun käyttöön siirrytään, jos verensokeritaso tehostetusta monipistoshoidosta huolimatta

ta pysyy korkealla tai hypoglykemioita on vaikea hallita.

Tässä järjestelmällisessä katsauksessa arvioidaan insuliinipumppuhoidon vaikuttavuutta ja turvallisuutta aikuisten tyyppin 1 diabeteksen hoidossa monipistoshoitona verrattuna. Katsaus keskittyy kehon ulkopuolella kannettavaan pumppuun.

Arvioitavan menetelmän kuvaus

Insuliinipumppu on diabeteksen omahoidon väline, joka annostelee insuliinia jatkuvana infuusiona ihonalaiskudokseen yksilöllisen ohjelman mukaisesti. Lisäksi pumpun käyttäjä annostelee pumpusta aterioiden yhteydessä tarvittavan lisäinsuliinin. Pumppuhoidolla voidaan päästä lähemmäksi normaalia insuliinineritystapaa ja tarkempaan insuliinin annosteluun kuin monipistoshoidolla. Tällä on merkitystä erityisesti hyvin insuliiniherkille ja hypoglykemiaan taipuvaisille diabeetikoille, joilla insuliinin vuorokausiannos on yleensä pieni. Pumpun mahdollistaa myös perusinsuliinin määrän nopean muutoksen esimerkiksi yllättävän lii-



LIITETAULUKOT
pdf-versiossa

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 47/2012

VERTAISARVIOITU



KIRJALLISUUTTA

- 1 Groop L, Isomaa B, Laakso M ym. Diabetes: Käypä hoito -suosituksen päivystiivistelmä. Duodecim 2012;128:180–2.
- 2 Sydän- ja verisuonisairauksien ja diabeteksen asiantuntijaryhmän raportti 2008 [Internet]. Helsinki: Kansanterveyslaitos 2008. http://www.ktl.fi/attachments/suomi/julkaisut/julkaisusarja_b/2008/2008b02.pdf.
- 3 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Diabetes. Käypä hoito -suositus 2011. www.kaypahoito.fi
- 4 Sund R, Koski S. Diabeteksen ja sen lisäsaikautusten esiintyvyyden ja ilmaantuvuuden rekisteriperusteinen mittaaminen: tekninen raportti: FinDM II. Tampere: Suomen Diabetesliitto 2009.
- 5 Insuliinipumpun toimivuuden varmistaminen. Päivitetty 18.3.2011. [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=di02042&p_haku=Insuliinipumpun toimivuuden varmistaminen](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=di02042&p_haku=Insuliinipumpun%20toimivuuden%20varmistaminen).
- 6 Insuliinin annostelu pumpun avulla. Päivitetty 18.3.2011. [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=di02041&p_haku=Insuliinin annostelu pumpun avulla](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=di02041&p_haku=Insuliinin%20annostelu%20pumpun%20avulla).
- 7 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. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;5.
- 8 Bolli GB, Kerr D, Thomas R ym. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: A randomized open parallel multicenter study. Diabetes Care 2009;32:1170–6.
- 9 Bergental RM, Tamborlane WV, Ahmann A ym. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311–20.
- 10 Cummins E, Royle P, Snaith A ym. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: Systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14:iii,iv, xi–xxi, 1–181.
- 11 Giménez M, Conget I, Jansá M, Vidal M, Chiganer G, Levy I. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: A 2-year perspective using the established criteria for funding from a national health service. Diabet Med 2007;24:1419–23.
- 12 Karagianni P, Sampanis C, Katsoulis C ym. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. Hippokratia 2009;13:93–6.

kunnan yhteydessä. Insuliinipumppuja on ollut käytössä yli 30 vuotta. Joissakin maissa jo viidennen tyyppin 1 diabetespotilaista käyttää pumppuhoitoa.

Pumppu ja välineet

Insuliinipumppu on kooltaan noin 7 x 5 x 2 cm ja painaa noin 100 grammaa. Se kulkee mukana vyöhön tai vaatteisiin kiinnitettynä (kuva 1). Laite koostuu pumpusta, insuliinisäiliöstä, pehmeästä infuusioletkusta (katetrasta) ja ihon alle asetettavasta teflon- tai metallikanyylistä. Vuoden 2012 alussa Suomessa oli myynnissä neljä eri pumppumallia kolmelta valmistajalta. Yhteen malliin voi liittää jatkuvatoimisen glukosensensorin.

Pumppuun saa asetettua ääni- ja värinäilytyksen sekä lapsilukon. Hälytys varoittaa, kun insuliini on loppumassa, paristo on loppumassa, insuliinin virtauksessa on tukos tai jos pumppu on unohtunut stop-tilaan. Pumpuissa käytetään tavallisia AAA- tai AA-paristoja. Eri valmistajien ilmoittamat pumpun toiminta-ajat vaihtelevat malleittain, keskimääräinen vähimmäisaika on noin viisi vuotta. Pumppua ja sen katetria on suojeltava jäätymiseltä pitämällä ne vaatteiden alla lähellä ihoa.

Hoidon toteutus ja käytön ongelmat

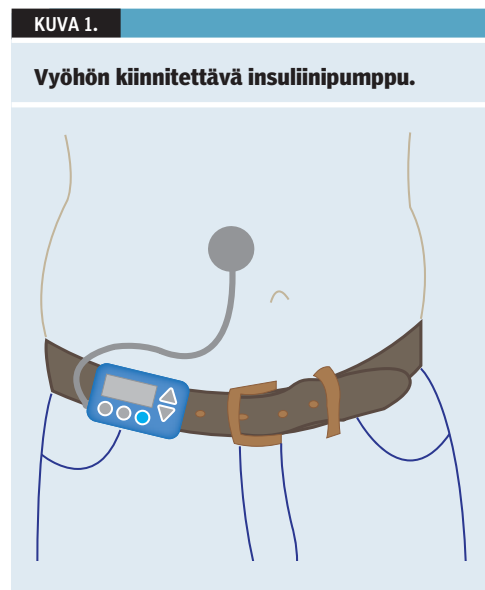
Tavanomaisessa monipistoshoidossa perusinsuliini on keskipitkävaikutteinen ihmisinsuliini

ni tai pitkävaikutteinen insuliinianalogi ja ateriainsuliini on pikainsuliinia (insuliinianalogi). Pumpuissa käytetään yleensä pikavaikutteista insuliinia. Avattu insuliinipullo säilyy viileässä 28 vuorokautta insuliinivalmistajien ohjeiden mukaan ja pumpun säiliöön vedetty insuliini pysyy käyttökelpoisena 48 tuntia (5). Käytännössä ajat ovat kuitenkin osoittautuneet pidemmiksi. Insuliini tuhoutuu yli 40 asteen lämpötilassa tai jäätyessään.

Verensokerin vuorokausiseurannan tulosten perusteella pumppuun ohjelmoidaan insuliinin yksilöllinen jatkuva annostelu. Oikean perusinsuliiniannoksen löytämisessä voidaan käyttää jatkuvatoimisia glukosensoreita. Kun sopiva perusinsuliinin annos on löytynyt, sitä ei muuteta päivittäin, vaan yllättävät korkeat tai matalat verensokeriarvot korjataan lisäannoksilla ja ruokailemalla, kuten pistoshoidossakin. Useimmille riittää 2–4 annostelunopeutta. Suurempia nopeuksia käytetään yleensä aamuyöllä aamunkoittoilmiön takia ja usein myös iltaisin. Annostelun nopeutta voi tilapäisesti muuttaa: vähentää liikunnan yhteydessä ja lisätä kuumesairauksissa, stressitilanteissa tai pitkien aterioiden yhteydessä. Insuliinin imeytyminen voi myös muuttua paikallisen tulehdusreaktion vuoksi. Pumpuissa pienin mahdollinen annoksen muutos on 0,025–0,05 yksikköä (monipistoshoidossa 0,5–1,0 yksikköä) (6).

Vuorokauden insuliinitarve pienenee pumpun yhteydessä yleensä 15–20 % monipistohoitoon verrattuna. Ateriainsuliinin annos otetaan ennen ateriaa painamalla pumpun napista sopiva määrä ruoan hiilihydraattimäärän perusteella. Pumpuissa on annoslaskuri, joka antaa ehdotuksen insuliiniannoksesta glukositasen ja hiilihydraattimäärän perusteella.

Pumppuhoidon onnistuminen edellyttää käyttäjältä hyviä tietoja pumpun toiminnasta, omasta sairaudesta, insuliinin vaikutustavasta ja glukositasapainoon vaikuttavista asioista. Veren glukosin heilahtelun syyt on ymmärrettävä ja insuliinin pumppuannosteluun on osattava tehdä tarvittavat muutokset hoidon ohjauksen tukemana. Verensokerin mittaukset aterioiden yhteydessä ja niiden väliaikoina kuuluvat kumpaankin hoitomuotoon. Pumppuhoito vaatii hoitopaikaltakin erityisosaamista, ja pumpun käyttäjälle on annettava opetusta sekä laitteen teknisistä ominaisuuksista että pikainsuliinin käytöstä.



KUVA 1.

Vyöhön kiinnitettävä insuliinipumppu.

- 13 2010 meeting materials of the general hospital and personal use devices panel. insulin delivery systems meeting materials (FDA generated). Päivitetty 19.4.2010. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/GeneralHospitalandPersonalUseDevicesPanel/ucm202773.htm>.
- 14 Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: Economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007;25:881-97.
- 15 St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: A third-party US payer perspective. *Value Health* 2009;12:674-86.
- 16 St Charles ME, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther* 2009;31:657-67.
- 17 Hoogma R, Hoekstra J, Michels B, Levi M. Comparison between multiple daily insulin injection therapy (MDI) and continuous subcutaneous insulin infusion therapy (CSII), results of the five nations study. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2006;74 suppl 2:S144-7.
- 18 Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care* 2003;26:1321-2.

Nykyisten pumppujen toiminnan pysäyttävät tekniset viat ovat harvinaisia. Jos insuliinin tulo kuitenkin lakkaa, esimerkiksi letkun taittumisen, neulan irtoamisen tai insuliinin loppumisen vuoksi, insuliinin vaikutus loppuu elimistössä nopeasti ja tila voi johtaa jatkuessaan muuamassa tunnissa hengenvaaralliseen ketoosidosiin. Selittämättömän hyperglykemian satuttua potilaan pumppuinsuliini ja infuusiovälineistö tulee aina vaihtaa kokonaan. Happomyrkytysriskin takia pumppua käyttävillä diabeetikoilla tulee olla veren ketoainemittari ja myös pistosvälineet pumppuongelmien varalta.

Tutkimuksen tavoitteet

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, saavutetaanko pumppuhoidolla parempi glukoositasapaino kuin monipistoshoidolla tyypin 1 diabeteksessa. Mittareita ovat HbA_{1c} ja hypoglykemioiden esiintyvyys (taulukko 1).

Nykykäytäntö Suomessa

Insuliinipumppuhoidon aloitus on keskitetty erikoissairaanhoidon. Jatkoseuranta toteutetaan paikallisen hoidon porrastuksen mukaan, useimmiten erikoissairaanhoidossa. Hyvässä hoitotasapainossa olevat diabeetikot käyvät 3-6 kuukauden välein vähintään HbA_{1c}-seurannassa, alueen käytännön mukaan joko erikoissairaanhoidossa tai terveyskeskuksessa. Ellei hoitotasapainoa ole vielä saavutettu, seurantakäynnit tehdään 2-4 kuukauden välein.

Pumppujen valmistajat ylläpitävät käyttäjille maksutonta ympärivuorokautista puhelinneuvontaa ongelmatilanteiden varalta.

Suomessa insuliinipumppuja oli vuonna 2003 aikuisilla käytössä 563 ja vuonna 2010 arviolta 1 050, kun esimerkiksi Ruotsissa pumppuja oli yli 5 000. Osa pumppujen käyttäjistä palaa takaisin monipistoshoittoon vuosien kuluessa, mutta tarkkoja lukuja ei ole saatavilla.

Arviointitutkimuksen menetelmät

Kirjallisuushaku järjestelmällistä katsausta varten tehtiin lokakuussa 2010 ja päivityshaku syyskuussa 2011 seuraavista tietokannoista: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, NHS Economic Evaluation Database (EED), Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), Medline. Lisäksi etsittiin meneillään olevia kliinisiä kokeita ClinicalTrials.gov-rekisteristä. Koska sekä pumput että insuliinit kehittyvät nopeasti, haut rajattiin alkamaan vuodesta 2007. Samoista tietokannoista tehtiin erillinen kirjallisuushaku haittavaikutusten selvittämiseksi. Hakustrategiat ovat artikkelin sähköisessä versiossa Liitetaulukossa 1 (www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 47/2012).

Viitteitä löytyi kaikkiaan 121, ja abstraktien luvun jälkeen tarkasteluun valittiin 17 artikkelia. Mukaan otettiin tutkimukset, joissa pääosa potilaista oli aikuisia, seuranta-aika oli yli kuusi kuukautta ja pumpun ja insuliinin tyyppi oli kuvattu artikkelissa. Vaikuttavuus- ja haittatiedon pohjaksi otettiin Cochrane-katsaus vuodelta 2010 ja sitä uudemmat satunnaistetut tutkimukset (7,8,9). Cochrane-katsauksesta mukaan otetuista tutkimuksista neljä on julkaistu ennen vuotta 2007. Haittavaikutusten tutkimiseksi mukaan otettiin menetelmäarviointiraportti (10) ja sitä täydentäviä seurantatutkimuksia (11,12). Haittojen tutkimuksessa käytettiin myös Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) haittaraporttia (13). Kustannusvaikuttavuutta tarkasteltiin kolmessa tutkimuksessa (14,15,16). Satunnaistettujen vertailevien tutkimusten laadun arvioinnissa käytettiin mukailtua Cochrane Risk of Bias -taulukkoa (Liitetaulukko 2).

Tutkimustieto

Vaikuttavuus

Insuliinien vertailukelpoisuus oli vaikuttavuustiedon keruussa mukaanottokriteeri. Parhaiten vertailukelpoisia ovat analogit keskenään. Mu-

TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilas)	Aikuiset, joilla on tyypin 1 diabetes ja korkea HbA _{1c} -taso hoitoyrityksistä huolimatta. Alaryhminä: hypoglykemiaherkät, äärimmäisen insuliiniherkät, epäsäännöllinen työrytmi
I (interventio)	Insuliinin jatkuva annostelu pumppulla (pikainsuliini)
C (vertailuinterventio)	Monipistoshoido (keskipitkävaikutteinen ihmisiin insuliini / pitkävaikutteinen analogi-insuliini + pikainsuliini)
O (tulomuuttujat)	Glykosyloitunut hemoglobiini (HbA _{1c}) Hypo- ja hyperglykemia Ketoosidoosit

- 19 Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001;24:1722–7.
- 20 Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9:472–9.
- 21 Pozzilli P, Crino A, Schiaffini R ym. A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (IMDIAB 8). *Diabetes Technol Ther* 2003;5:965–74.
- 22 Gimenez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: A pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:517–21.
- 23 Pickup J, Sutton A. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 2008;25:765–74.

TAULUKKO 2.

HbA_{1c}:n muutos satunnaistetuissa tutkimuksissa.

Tutkimus julkaisuvuosi	Tutkimuksen kesto, kk	Tutkimusasetelma	Potilaita (miehiä %)	Ikä, v (vaihtelu)
Bollin 2009	6	Kaikki	50	38 (26–50)
		Pumppu	24 (13)	42 (32–52)
		Monipistos	26 (14)	
Bergentalin 2010	12	Kaikki	329	42 (30–54)
		Pumppu (+sensori)	166 (94)	41 (28–52)
		Monipistos	163 (93)	
Bergentalin 2010	12	Kaikki	156	12 (9–15)
		Pumppu (+ sensori)	78 (46)	13 (10–16)
		Monipistos	78 (41)	
Hoogmanin 2005	6	Kaikki	256 (47)	35,3 (± 9,8)
		Pumppu	127	37 (± 10,6)
		Monipistos	129	
Leporen 2005	12	Kaikki	32 (47)	37,7 (± 11,2)
		Pumppu	16	42,9 (± 15,6)
		Monipistos	16	
Tsuiin 2001	9	Kaikki	27 (67)	38 (19–57)
		Pumppu	13	35 (21–58)
		Monipistos	14	
Skogsbergin 2008	24	Kaikki	72 (58)	11,8 (4,9)
		Pumppu	34	
		Monipistos	38	
Pozzillin 2003	24	Kaikki	23 ³ (39)	18,4 (9)
		Pumppu	7	
		Monipistos	12	

¹ HbA_{1c}:n nousi

² HbA_{1c}:n laskussa ei ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää eroa

³ 4 satunnaistettua hävinnyt seurannasta, ryhmä ei tiedossa

** p < 0,01

*** p < 0,001

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
 Jorma Lahtela: Konsultointipalkkio laitokselle (Medtronic, Novo Nordisk, Tolerx, Tranzyme), apuraha laitokselle (MSD, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Tolerx, Tranzyme), luentopalkkio (Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis), korvaus koulutussaineiston tuottamisesta (MSD)
 Markku Saraheimo: Konsultointipalkkio (Medtronic), luentopalkkio (Eli Lilly, GSK, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis), ulkomaisia kongresseja (Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis)
 Iris Pasternack, Jaana Isojärvi, Anna-Katriina Himanen, Sirpa-Liisa Hovi: Ei sidonnaisuuksia.

kaan kelpuutettiin myös tutkimukset, joissa pumppuryhmä käyttää analogi-insuliinia ja monipistosryhmä ihmis- ja NPH-insuliinia tai pumppuryhmä ihmisinsuliinia ja pistosryhmä ihmis- ja NPH-insuliinia.

Cochrane-katsauksessa vuodelta 2010 (7) oli mukana kaikkiaan 23 satunnaistettua tutkimusta. Mukaanottokriteerit täyttäviä tutkimuksia näistä oli viisi (17–21). Näiden jälkeen julkaistuja satunnaistettuja tutkimuksia löytyi kaksi (8,9). Tutkimusten yhteinen potilasmäärä oli 945, ja vain kolmessa tutkimuksessa potilaita oli yli 50 (8,9,17,20). Analogi-insuliineja käytettiin vain kolmessa tutkimuksessa (8,9,18). Harhan riski on kaikissa tutkimuksissa kohtalainen tai suuri (Liitetäulukko 2).

Cochrane-katsauksen viidestä tutkimuksesta vain yhdessä HbA_{1c}:n muutoksen ero pumppu-

ja monipistosryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä (17). Siinä HbA_{1c} laski pumppuryhmässä 0,7 prosenttiyksikköä ja monipistosryhmässä 0,6 prosenttiyksikköä; ero oli keskimäärin 0,22 prosenttiyksikköä pumppuhoidon eduksi (95 %:n luottamusväli –0,38;–0,06). Uudemmissa vain Bergentalin tutkimuksessa HbA_{1c}:n muutoksen ero seuranta-aikana oli tilastollisesti merkitsevä (9): HbA_{1c} laski aikuisilla pumppuryhmässä keskimäärin 0,6 prosenttiyksikköä enemmän kuin monipistosryhmässä, nuorilla ero oli 0,5 prosenttiyksikköä. Kummassakin uudessa tutkimuksessa HbA_{1c}:n lähötaso oli 8,2 %:n luokkaa (taulukko 2).

Vakavat hypoglykemiat

Vakavat hypoglykemiat näyttävät olevan harvinaisempia pumppuhoidossa kuin monipistos-

Diabeteksen kesto, v (vaihtelu)	Insuliini	HbA _{1c} alussa, %	HbA _{1c} :n lasku, %-yksikköä	HbA _{1c} :n ero ryhmien välillä intervention lopussa, %-yks. (95 %-n LV) (neg. arvo pumpun eduksi)	Harhan riski
18,5 (± 8,4)	lispro	7,7 ± 0,7	0,7***	-0,1	suuri
20,9 (± 10,6)	glargin + lispro	7,8 ± 0,6	0,6***	(-0,5-0,3)	
20,2 (± 12,2)	lispro	8,3 ± 0,5	1,0***	-0,6	suuri
20,2 (± 11,7)	glargin + lispro	8,3 ± 0,5	0,4***	(-0,8- -0,4)	
4,7 (± 3,1)	lispro	8,3 ± 0,6	0,9***	-0,5	suuri
5,4 (± 3,7)	glargin + lispro	8,3 ± 0,5	0,2 ns ¹	(-0,8- -0,2)	
14,4 (± 8,9)	lispro	8,2 ± 1,4	0,7***	-0,22	kohtalainen
15,4 (± 10,1)	lispro + NPH	8,3 ± 1,1	0,6***	(-0,38- -0,06)	
19,6 (± 9,2)	glargin + lispro	9,2 ± 1,6	1,0***	²	suuri
14,7 (± 11,1)	glargin + lispro	8,5 ± 1,3	0,6***	²	
- 17 (± 10)	lispro	7,7 ± 0,6	0,3 ns	0,25	kohtalainen
15 (± 9)	lispro + NPH	8,2 ± 0,7	0,6**	(-0,19-0,68)	
- 12,2 (± 2,0)	aspart	8,2 ± 0,4	2,2***	-0,2	kohtalainen
10,4 (± 1,7)	NPH + aspart	8,4 ± 0,5	2,4***	(-0,42-0,02)	
ei tietoa	humalog	11,7 ± 3,1	5,4***	0,1	kohtalainen
	NPH + lyhytvaik	10,3 ± 3,4	4,1***	(-0,31-0,51)	

hoidossa. Tätä tukevat Cochrane-katsauksen (7) satunnaistetut tutkimukset. Toisaalta uudemmissa satunnaistetuissa tutkimuksissa ei havaittu ryhmien kesken eroja vakavien hypoglykemioiden ilmaantumisessa (8,9). Cumminsien menetelmien arvioinnin raportissa vuodelta 2010 (10) neljästä vertailevasta tutkimuksesta vain yhdessä raportoitiin aikuisilla pumpputyryhmässä vähemmän vaikeita hypoglykemioita kuin monipistoshoidossa. Sen sijaan 23 havainnoivasta tutkimuksesta 15:ssä vakavia hypoglykemioita oli pumpppua käytettäessä tilastollisesti merkitsevästi vähemmän. Tämä voi viitata myös siihen, että pumpun käyttäjiksi on valikoitunut henkilöitä, joilla on erityisiä ongelmia hypoglykemioiden kanssa. Kahdessa tuoreessa havainnoivassa tutkimuksessa vain toisessa vakavia hypoglykemioita oli pumpputyryh-

mässä tilastollisesti merkitsevästi vähemmän (12,22).

Lievät hypoglykemiat

Cochrane-katsauksessa 2010 todettiin, että lievien hypoglykemioiden esiintymisessä ei tapahtunut muutoksia, kun potilaat siirtyivät monipistoshoidosta pumpppuun (7). Kahdessa uudessa satunnaistetussa tutkimuksessa hypoglykemioiden esiintymisessä ei todettu eroja pumppu- ja monipistosryhmän välillä (8,9). Kahdessa havainnoivassa tutkimuksessa todettiin lievien hypoglykemioiden vähenevän tilastollisesti merkitsevästi pumpun käyttöönoton jälkeen (11,12).

Hyperglykemiat

Hyperglykemiat raportoitiin vain kolmessa tut-

Jatkuva-annosteinen insuliinipumppu voi olla osalle diabeetikoista sopivin hoitovaihtoehto.

kimuksessa. Tutkimuksessa, jossa käytettiin sensorilla varustettua pumppua, vakavien hyperglykemioiden (yli 10 mmol/l) ilmaantuvuudessa oli ryhmien välillä merkitsevä ero ($p < 0,001$) (9). Kahdessa muussa mitattiin havaittuja hyperglykemioita hoidon tyytyväisyysmittarilla eikä ryhmien välillä havaittu eroja (8,20).

Ketoasidoosi

Cumminsien menetelmäarvointiraportissa 15 havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin ketoasidoosi, ja kolmessa niistä ketoasidoosia raportoitiin ilmenevän vähemmän pumppuhoidossa olevilla potilailla (10). Ketoasidoosia esiintyi Bergenstalin tutkimuksessa 3 pumppupotilaalla 247:stä ja 1 monipistospotilaalla 248:sta (9). Ketoasidoosin ilmaantumisessa ei havaittu muutoksia Gimenezin tutkimuksessa (22).

Haittatapahtumat

Bergenstalin tutkimuksessa pumppuryhmässä 2 potilaille 244:stä ilmaantui sairaalahoitoa vaatinut pistoskohdan infektiioon liittynyt selluliitti (9). Toisessa tutkimuksessa lieviä pumppuun liittyviä ihoinfektioita, jotka eivät vaatineet antibioottihoitoa, raportoitiin 142 potilaan joukossa 8 tapausta kahden vuoden aikana, ja lisäksi todettiin 23 ihon inflammaatiota (11).

Bollin tutkimuksessa 24 pumppupotilaan ryhmässä 3 henkilön pumppu uusittiin: mitään mekaanista vikaa niissä ei kuitenkaan todettu. Yhdeksän potilaan kohdalla sattui yhteensä 20 insuliinin syöttöletkun tukkeutumista (8).

Vuonna 2010 julkaistussa FDA:n raportissa analysoitiin vajaa 17 000 haittavaikutusilmoitusta Yhdysvalloista edeltäneiden kolmen vuoden ajalta. Ilmoituksista 72 % liittyi potilashaittaan, 25 % oli pumpun toimintahäiriöitä ja 1,8 % kuolemantapauksia (noin 300 potilasta) (13). Potilashaittailmoituksista 21 %:ssa potilas oli joutunut sairaalaan. Kuolemansyyt oli kirjattu puutteellisesti, mutta mukana olivat diabeettinen kooma, hypoglykemia, hyperglykemia, ketoasidoosi, hengitystieinfektio, alkoholin käyttö ja auto-onnettomuus. Kaksi vuotta aiemmin tehdyssä raportissa korostettiin nuorten erityisen suurta riskiä, joka liittyi erityisesti nuorten elämäntyyliin ja psykososiaaliseen tilanteeseen. Pumpun toimintahäiriöilmoituksista 9 % vaati pumpun tai sen osien vaihtoa. Toimintahäiriöistä yleisin oli infuusiosetin tukos tai vuoto. Pumppuongelmia ilmaantui 23/100 pumpun

käyttövuotta, ja ongelman ilmaantumisaajan mediaani oli 28 kuukautta.

Elämänlaatu

Elämänlaatua mitattiin neljässä tutkimuksessa käyttäen kolmea eri mittaria. Tulokset ovat risti-riittaiset: Diabetes Treatment Satisfaction (DT-SQ) -kyselyllä mitattuna pumppuryhmä oli tyytyväisempi (8,20) mutta Diabetes Quality of Life (DQoL) -mittarilla monipistosryhmä oli tyytyväisempi (17,19). DQoL-mittarin rinnalla käytettiin SF-12-elämänlaatumittaria, ja sen tuloksena pumppuryhmällä oli parempi havaittu mielenterveys, yleinen terveys ja elämänlaatu kuin monipistosryhmällä (17).

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Suurimmat hoidon kustannukset syntyvät diabeteksen aiheuttamista sairauksista.

Kirjallisuushaussa ei löytynyt suomalaisia tutkimuksia pumpun ja monipistoshoiton kustannusvaikuttavuudesta. Hoitomuotojen kustannusvaikuttavuutta on analysoitu Australiassa (14), Yhdysvalloissa (15) ja Kanadassa (16). Kaikissa artikkeleissa käytettiin kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa CORE Diabetes Model (CDM) tietokonepohjaista simulaatiomallia, joka on kehitetty sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabeteksen pitkäaikaishoidon vaikuttavuuden ja kustannusten arvioimiseksi. Mallissa huomioidaan perinteinen tai tehostettu insuliinihoito sekä diabeteksen aiheuttamien sairauksien seurantaa ja hoitoa. Teoreettinen otos oli 1 000 tyyppin 1 diabetesta sairastavaa potilasta (yhdessä aikuisia, kahdessa sekä aikuisia että nuoria), tarkasteluajaksi oli 60 vuotta. Tuloksia ei kuitenkaan voi sellaisenaan soveltaa Suomen oloihin.

Suorat kustannukset olivat aina korkeammat pumppuhoidossa, mutta ne vähenivät, kun huomioon otettiin komplikaatioiden hoidon kustannukset verrattuna monipistoshoitoon. Kaikkien kolmen artikkelin mukaan pumppuhoito saattaa olla kustannusvaikuttava hoito, kun analyysien tuloksia verrattiin arvioon, mitä missäkin maassa halutaan maksaa saavutetuista lisäelinvuosista. Lisää näyttöä kuitenkin tarvitaan kustannusvaikuttavuudesta, glukoosiamp-litudista ja elämän laadusta.

Insuliinihoidon kustannukset Suomessa

Insuliinihoidon suorien kustannusten arvioi-

miseksi kysyttiin kolmesta sairaanhoitopiiristä diabeteshoitajilta hoitovälineiden hintoja ja hoitokäytäntöjä. Saatujen tietoja perusteella laskettiin insuliinin annostelun ja verensokerin seurannan keskimääräiset vuosikustannukset (taulukko 3). Hoitokäyntejä on arvioitu tarvittavan yhtä paljon kummassakin hoitomuodossa eikä niitä ole laskettu mukaan kustannuksiin.

Laskelmissa verensokerin mittaus on oletettu tehtävän neljä kertaa vuorokaudessa. Verensokerimittarin valmistaja antaa maksutta (hinta n. 10 euroa), verensokerimittauksen kustannukset syntyvät lanseteista ja mittariin sopivista testiliuskoista. Insuliinin hinta laskettiin 70 kg:n painoisen henkilön monipistoshoidon keskikulutuksen (0,78 U) mukaan, insuliini-

pumpun käyttäjien kulutus arvioitiin 20 % pienemmäksi (23).

Insuliinipumpun käyttöäksi on laskettu viisi vuotta, infuusioletkun, kanyylin ja insuliinisäiliön käyttöajaksi kolme vuorokautta. Monipistoshoidossa insuliinikyniä on arvioitu kuluvan vuodessa kolme, pikainsuliini annostellaan esitäytetyllä kynällä, jolloin kustannus on insuliinin hinnassa. Neuloja on laskettu tarvittavan neljä vuorokaudessa, joka kerralla uusi neula.

Insuliinihoidon kustannukset korvaa Kela, verensokerimittauksen apuvälineet maksaa potilaan kotikunta, samoin monipistoshoidossa tarvittavat insuliinikynät. Insuliinipumpun kustannuksista vastaa joko sairaanhoitopiirin apuvälinekeskus tai potilaan kotikunta.

TAULUKKO 3.

Insuliinipumppuhoidon ja monipistoshoidon vuosikustannusvertailua jo vakiintuneen hoidon vaiheessa.

	Peruspumppu €	Sensoripumppu €	Monipistos €	Vaihteluväli €
Insuliini				
pikainsuliini	577	577	361	
pitkävaikutteinen			531	
Insuliini yhteensä	577	577	892	
Insuliinipumppu				
Peruspumppu 5 v, hankintahinta	508			323-693
Sensoripumppu 5 v, hankintahinta		720		693-747
Tarvikkeet				
Infuusio-kanyyli ja katetrit	1 323	1 323		549-2 098
Insuliinisäiliöt	232	232		145-318
Paristot ja tarvikkeet	253	253		
Insuliinikynät			150	
Kynäneulat			102	
Tarvikkeet yhteensä	1 808	1 808	252	
Glukoosipitoisuuden seurantavälineet				
Glukoosimittari	0	0	0	
Testiliuskat	569	285	569	160-978
Lansetit	66	33	66	14-117
Glukoosisensorit		2 440		
Lähetin		350		
Glukoosipitoisuuden seurantavälineet yhteensä ¹	635	3 108	635	174-1 095
Hoidon kustannukset yhteensä	3 528	6 213	1 779	
Kustannusten vaihteluväli	2 021-5 034	5 355-8 974	1 318-2 235	

¹ sensoripumppu 2 x vrk, muut 4 x vrk

**Suurimmat hoidon
kustannukset
syntyvät
diabeteksen
aiheuttamista
sairauksista.**

Insuliinipumpun hankintahinta on noin 2 200 euroa (1 400–3 000 euroa) ja sensorilla varustetun pumpun 3 116 euroa (3 000–3 233 euroa). Kun insuliinipumpun hankinnasta syntyvä pääomakustannus jaetaan vuositasolle (käyttö-aika 5 v, korko 5 %), hoidon kustannus on peruspumppua käytettäessä noin 3 500 euroa eli kaksinkertainen monipistoshoidon kustannukseen (noin 1 750) verrattuna. Sensorilla varustetun pumpun vuosikustannus jatkuvassa sensoroinnissa (noin 6 200 euroa) on lähes kaksinkertainen peruspumpun kustannuksiin verrattuna ja 3,5-kertainen monipistoshoidon kustannuksiin verrattuna. Suurin osa pumppuhoidon kalliimmista kustannuksista syntyy infuusiolehtäistä ja kanyyleistä sekä sensoroinnista (taulukko 3).

Lopuksi

Lähes kaikissa tutkimuksissa potilaiden sokeritasapaino parani HbA_{1c}:llä mitattuna molemissa ryhmissä, mutta vain kahdessa tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä ero pumppuryhmän ja monipistosryhmän välillä. Tämä viittaa siihen, että tutkimusasetelmaan liittyvä huolellinen seuranta on tehokas keino parantaa diabeteksen hoitotasapainoa – ei niinkään insuliinin antotapa. Vakavia hypoglykemioita näyttää olevan vähemmän pumppuhoidon saavilla, ja ketoasidoosi oli harvinaisen. Kuitenkin, kaikissa mukana olleissa tutkimuksissa harhan riski on joko suuri tai kohtalainen.

Mukana ei ollut yhtään tutkimusta, jossa kohderyhmänä olisi ollut hypoglykemiaherkät tai äärimmäisen insuliiniherkät, joilla insuliinin annostelu muulla kuin pumpulla on vaikeaa ja joiden oletetaan eniten hyötyvän pumppuhoidosta.

Pumppuhoidon suorat kustannukset ovat kaksinkertaiset verrattuna monipistoshoidon

kustannuksiin. Kustannusvaikuttavuuteen vaikuttavat saavutetut HbA_{1c}-muutokset ja hypoglykemioiden määrää vähentävä vaikutus. Useiden valmistajien markkinoillaolo ja pumppujen kilpailutus luultavasti pienentää pääomakustannuksia.

Pumppuhoidon vaikuttavuudesta tarvitaan riittävän pitkäaikaisia satunnaistettuja kokeita analogi-insuliineilla riittävän suurilla potilasmäärillä osoittamaan, säilyykö mahdollinen hoitomuotojen ero vielä vuosien seurannassa, ja mittaamaan myös elämänlaatu ja glukoosi-amplitudi.

Pumppuhoidon aloitus ja päävastuu seurannasta on erikoissairaanhoidossa. Hoidon yleistyessä perusterveydenhuollon vastuu hoidosta saattaa kasvaa. Lapsilla hoito aloitetaan usein suoraan pumppuhoidon, ja he todennäköisesti jatkavat pumpun käyttöä myös aikuisiässä. Jo nyt akuuttitilanteissa insuliinipumppua käyttävän riskit tulisi osata tunnistaa joka hoitopaikassa. Mikäli laitevalmistajien tarjoamasta 24 tunnin päivystyspalvelusta luovutaan, on julkisen terveydenhuollon pystyttävä vastaamaan mahdollisiin akuutteihin tarpeisiin.

Pumppuhoidon hyvä toteutus on haaste koko hoitoketjulle. Ajantasainen tieto sekä yksittäisen potilaan hoidon tilanteesta että pumppuhoidosta laajemminkin tulee olla kaikilla hoitoketjussa mukana olevilla: omaisilla, hoidosta vastaavilla lääkäreillä ja hoitajilla, hoitovälineitä ja kavalla taholla sekä erikoissairaanhoidossa että perusterveydenhuollossa. Koska pumppuhoidolla saatava hyöty ei tutkimuksissa ole ollut yksiselitteinen, tulee jokaisen potilaan kohdalla saavutettu hyöty arvioida 6–12 kuukauden kuluessa pumppuhoidon aloittamisesta ja tarvittaessa luopua hoitomuodosta. ■

■ **ENGLISH SUMMARY** WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH

Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus in adults

LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategiat

Cochrane Central Register of Controlled Trials <4th Quarter 2010>
10.11.2010

- 1 Insulin Infusion Systems/ (300)
- 2 (continuous adj3 insulin).ti,ab. (383)
- 3 (continuous adj3 infusion).ti,ab. (4317)
- 4 or/2-3 (4365)
- 5 1 and 4 (184)
- 6 continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (121)
- 7 continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (207)
- 8 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (153)
- 9 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (307)
- 10 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (142)
- 11 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (239)
- 12 insulin pump*.ti,ab. (117)
- 13 or/6-12 (431)
- 14 5 or 13 (436)
- 15 Diabetes Mellitus, Type 1/ (2482)
- 16 14 and 15 (229)
- 17 (news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (5733)
- 18 16 not 17 (228)
- 19 exp Child/ not (exp Child/ and exp Adult/) (23328)
- 20 18 not 19 (196)
- 21 limit 20 to yr="2007-current" (28)

Ovid MEDLINE(R) <1950 to October Week 4 2010>
Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 09, 2010>
10.11.2010

- 1 Insulin Infusion Systems/ (3333)
- 2 (continuous adj3 insulin).ti,ab. (1761)
- 3 (continuous adj3 infusion).ti,ab. (22875)
- 4 or/2-3 (23207)
- 5 1 and 4 (1004)
- 6 continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (528)
- 7 continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (860)
- 8 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (680)
- 9 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (1245)
- 10 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (615)
- 11 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (980)
- 12 insulin pump*.ti,ab. (1096)
- 13 or/6-12 (2407)
- 14 5 or 13 (2475)
- 15 Diabetes Mellitus, Type 1/ (53953)
- 16 14 and 15 (1504)
- 17 (news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (1433631)
- 18 16 not 17 (1414)
- 19 exp Child/ not (exp Child/ and exp Adult/) (849856)
- 20 18 not 19 (1167)
- 21 Pregnancy/ or Pregnancy in diabetics/ (623431)
- 22 20 not 21 (1084)
- 23 limit 22 to randomized controlled trial (176)
- 24 (random* or rct*).ti. (78945)
- 25 22 and 24 (30)

LIITETAULUKKO 1.

26 or/23,25 (178)
27 observational.ti. (5126)
28 22 and 27 (2)
29 Follow-up studies/ (419860)
30 (follow-up or follow up or followup).ti. (59779)
31 Prospective studies/ (293446)
32 Longitudinal studies/ (64200)
33 or/29-32 (731566)
34 22 and 33 (131)
35 Registries/ (39936)
36 registr*.ti. (16820)
37 or/35-36 (47644)
38 22 and 37 (9)
39 exp Economics/ (432430)
40 Quality-adjusted life years/ (4763)
41 QALY.ti.ab. (2472)
42 or/39-41 (433519)
43 22 and 42 (26)
44 28 or 34 or 38 or 43 (161)
45 limit 44 to yr="2007-current" (37)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <November 09, 2010>
10.11.2010

1 continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (17)
2 continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (36)
3 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (19)
4 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (45)
5 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (19)
6 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (42)
7 insulin pump*.ti.ab. (66)
8 or/1-7 (104)
9 (type 1 adj2 diabetes).ti.ab. (899)
10 8 and 9 (58)
11 (news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (48784)
12 10 not 11 (56)
13 (random* or rct*).ti.ab. (30136)
14 12 and 13 (9)
15 (observational or observed).ti.ab. (87041)
16 12 and 15 (11)
17 (follow-up or follow up or followup or prospectiv*).ti.ab. (25849)
18 12 and 17 (3)
19 (registry or registries).ti.ab. (1728)
20 12 and 19 (0)
21 (cost-effectiv* or cost-util* or econom* or cost or costs).ti.ab. (19587)
22 (QALY or "quality-adjusted life year**").ab. (319)
23 or/21-22 (19608)
24 12 and 23 (2)
25 14 or 16 or 18 or 20 or 24 (20)
26 limit 25 to yr="2007-current" (19)

NLM PubMed

10.11.2010

(csii OR continuous subcutaneous insulin OR insulin pump) AND "type 1" AND (random OR randomized OR rct OR observational OR prospective OR follow-up OR followup OR registry) AND pubstatusaheadofprint

2

LIITETAULUKKO 1.		
ClinicalTrials.gov 10.11.2010 insulin pump OR "continuous subcutaneous insulin" OR csii Type 1 Diabetes Mellitus received from 01/01/2007 to 11/10/2010 60 studies (Open: 26, Closed: 34)		
Päivityshaku syyskuu 2011		
Centre for Reviews and Dissemination 30.9.2011		
1	(continuous NEAR subcutaneous NEAR insulin NEAR infus*) OR (continuous NEAR3 insulin NEAR3 infus*) OR (subcutaneous NEAR3 insulin NEAR3 infus*) OR (insulin pump*)	54
2	MeSH DESCRIPTOR insulin infusion systems EXPLODE ALL TREES	43
3	(continuous)	2721
4	#2 AND #3	28
5	#1 OR #4	58
6	* IN DARE, HTA WHERE PD FROM 10/11/2010 TO 30/09/2011	5158
7	#5 AND #6	6
Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2011> 30.9.2011		
1	continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (2)	
2	continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (2)	
3	(continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (2)	
4	(continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (2)	
5	(subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (2)	
6	(subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (2)	
7	insulin pump*.ti,ab. (0)	
8	or/1-7 (2)	
9	(type 1 adj2 diabetes).ti,ab. (22)	
10	8 and 9 (1)	
11	limit 10 to new reviews (1)	
Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2011> 30.9.2011		
1	Insulin Infusion Systems/ (312)	
2	(continuous adj3 insulin).ti,ab. (395)	
3	(continuous adj3 infusion).ti,ab. (4395)	
4	or/2-3 (4446)	
5	1 and 4 (194)	
6	continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (125)	
7	continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (214)	
8	(continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (158)	
9	(continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (316)	
10	(subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (146)	
11	(subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (246)	
12	insulin pump*.ti,ab. (124)	
13	or/6-12 (444)	
14	5 or 13 (449)	
15	Diabetes Mellitus, Type 1/ (2563)	
16	14 and 15 (238)	
17	(news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (5874)	
18	16 not 17 (237)	

LIITETAULUKKO 1.

19 exp Child/ not (exp Child/ and exp Adult/) (24317)
20 18 not 19 (204)
21 limit 20 to yr="2010-current" (15)
22 exp child/ not (exp child/ and exp adult/) (24317)
23 21 not 22 (3)

Ovid MEDLINE(R) <1948 to September Week 3 2011>,
Ovid MEDLINE(R) Daily Update <September 29, 2011>
30.9.2011

1 Insulin Infusion Systems/ (3517)
2 (continuous adj3 insulin).ti,ab. (1875)
3 (continuous adj3 infusion).ti,ab. (23305)
4 or/2-3 (23657)
5 1 and 4 (1065)
6 continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (563)
7 continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (937)
8 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (715)
9 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (1332)
10 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (648)
11 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (1062)
12 insulin pump*.ti,ab. (1176)
13 or/6-12 (2550)
14 5 or 13 (2617)
15 Diabetes Mellitus, Type 1/ (55225)
16 14 and 15 (1584)
17 (news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (1498353)
18 16 not 17 (1492)
19 exp Child/ not (exp Child/ and exp Adult/) (877575)
20 18 not 19 (1228)
21 Pregnancy/ or Pregnancy in diabetics/ (640753)
22 20 not 21 (1143)
23 limit 22 to randomized controlled trial (185)
24 (random* or rct*).ti,ab. (539203)
25 22 and 24 (205)
26 or/23,25 (233)
27 limit 22 to systematic reviews (35)
28 limit 22 to meta-analysis (16)
29 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (31225)
30 (metaanaly* or meta-analy* or meta analy*).ti,ab. (36821)
31 22 and (29 or 30) (18)
32 or/26-28,31 (251)
33 limit 32 to ed="20101110-20110930" (21)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 29, 2011>
30.9.2011

1 continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (12)
2 continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (31)
3 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (14)
4 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (40)
5 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (13)
6 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (38)
7 insulin pump*.ti,ab. (70)
8 or/1-7 (107)
9 (type 1 adj2 diabetes).ti,ab. (1030)

LIITETAULUKKO 1.		
10	8 and 9 (54)	
11	(news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (53223)	
12	10 not 11 (50)	
13	(random* or rct*).ti,ab. (35307)	
14	12 and 13 (9)	
15	(systemat* adj2 review*).ti,ab. (3599)	
16	12 and 15 (2)	
17	14 or 16 (9)	
18	limit 17 to yr="2010-current" (5)	
19	(child or children or adolescent* or pediatric).ti,ab. (31098)	
20	18 not 19 (2)	
NLM PubMed 30.9.2011		
#6	#4 NOT #5 2	
#4	#1 AND #2 AND #3 4	
#5	pregnancy[title/abstract] OR pregnant[title/abstract] OR gestational[title/abstract]	337701
#3	(randomized[title/abstract] OR randomised[title/abstract] OR rct[title/abstract] OR "systematic review*" [title/abstract] OR metaanalys*[title/abstract] OR meta-analys*[title/abstract] OR meta analys*[title/abstract])	335575
#2	(type 1[title/abstract])	105782
#1	(continuous insulin infusion[title/abstract] OR subcutaneous insulin infusion[title/abstract] OR continuous subcutaneous insulin infusion[title/abstract] OR insulin pump*[title/abstract]) AND (publisher[sb] OR pubstatusaheadofprint)	34
ClinicalTrials.gov 30.9.2011		
Search terms: (insulin pump OR "continuous subcutaneous insulin" OR csii) NOT (children OR adolescent) Condition: Type 1 Diabetes Mellitus Age group: Adult, Senior Received from 11/10/2010 to 09/30/2011		
Centre for Reviews and Dissemination, NHS EED 3.10.2011		
1	(continuous NEAR subcutaneous NEAR insulin NEAR infus*) OR (continuous NEAR3 insulin NEAR3 infus) OR (subcutaneous NEAR3 insulin NEAR3 infus) OR (insulin pump)*	54
2	MeSH DESCRIPTOR insulin infusion systems EXPLODE ALL TREES	43
3	(continuous)	2721
4	#2 AND #3	28
5	#1 or #4	58
6	*IN NHSEED WHERE PD FROM 10/11/2010 TO 03/10/2011	1324
7	#5 AND #6	
Ovid MEDLINE(R) <1948 to September Week 3 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <September 30, 2011> 3.10.2011		
1	Insulin Infusion Systems/ (3517)	
2	(continuous adj3 insulin).ti,ab. (1875)	
3	(continuous adj3 infusion).ti,ab. (23309)	
4	or/2-3 (23661)	
5	1 and 4 (1065)	
6	continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (563)	
7	continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (937)	

LIITETAULUKKO 1.

8 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (715)
 9 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (1332)
 10 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (648)
 11 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (1062)
 12 insulin pump*.ti,ab. (1176)
 13 or/6-12 (2550)
 14 5 or 13 (2617)
 15 Diabetes Mellitus, Type 1/ (55235)
 16 14 and 15 (1584)
 17 (news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (1498760)
 18 16 not 17 (1492)
 19 exp Child/ not (exp Child/ and exp Adult/) (877712)
 20 18 not 19 (1228)
 21 Pregnancy/ or Pregnancy in diabetics/ (640862)
 22 20 not 21 (1143)
 23 limit 22 to randomized controlled trial (185)
 24 (random* or rct*).ti. (83913)
 25 22 and 24 (35)
 26 or/23,25 (187)
 27 observational.ti. (5802)
 28 22 and 27 (3)
 29 Follow-up studies/ (433703)
 30 (follow-up or follow up or followup).ti. (62085)
 31 Prospective studies/ (306518)
 32 Longitudinal studies/ (68891)
 33 or/29-32 (760966)
 34 22 and 33 (131)
 35 Registries/ (42601)
 36 registr*.ti. (17826)
 37 or/35-36 (50583)
 38 22 and 37 (9)
 39 exp Economics/ (445976)
 40 Quality-adjusted life years/ (5260)
 41 QALY.ti,ab. (2793)
 42 or/39-41 (447169)
 43 22 and 42 (28)
 44 28 or 34 or 38 or 43 (164)
 45 limit 44 to yr="2007-current" (47)
 46 limit 43 to ed="20101110-20110930" (2)

**Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 30, 2011>
 3.10.2011**

1 continuous subcutaneous insulin infus*.ti. (13)
 2 continuous subcutaneous insulin infus*.ab. (32)
 3 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ti. (15)
 4 (continuous adj3 insulin adj3 infus*).ab. (41)
 5 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ti. (14)
 6 (subcutaneous* adj3 insulin adj3 infus*).ab. (39)
 7 insulin pump*.ti,ab. (72)
 8 or/1-7 (109)
 9 (type 1 adj2 diabetes).ti,ab. (1041)
 10 8 and 9 (55)
 11 (news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (53759)
 12 10 not 11 (51)
 13 (random* or rct*).ti,ab. (35567)

LIITETAULUKKO 1.

14	12 and 13 (10)
15	(observational or observed).ti,ab. (103601)
16	12 and 15 (12)
17	(follow-up or follow up or followup or prospectiv*).ti,ab. (30764)
18	12 and 17 (7)
19	(registry or registries).ti,ab. (2203)
20	12 and 19 (0)
21	(cost-effectiv* or cost-util* or econom* or cost or costs).ti,ab. (23408)
22	(QALY or "quality-adjusted life year*").ab. (313)
23	or/21-22 (23433)
24	12 and 23 (2)
25	14 or 16 or 18 or 20 or 24 (20)
26	limit 25 to yr="2007-current" (19)
27	limit 24 to yr="2010-current" (0)

NLM PubMed
(epubs ahead of print)
3.10.2011

#4	Search #1 AND #2 AND #3	0
#3	Search (cost-effectiv*[title/abstract] OR cost-benefit*[title/abstract] OR qaly[title/abstract] OR qalys[title/abstract] OR economic*[title/abstract])	180387
#2	Search (type 1[title/abstract])	105837
#1	Search (continuous insulin infusion[title/abstract] OR subcutaneous insulin infusion[title/abstract] OR continuous subcutaneous insulin infusion[title/abstract] OR insulin pump*[title/abstract]) AND publisher[sb]	32

LIITETAULUKKO 2.

Tutkimusten laadun kuvaus.

Tutkimus, julkaisuvuosi	Potilaat	Ikä keskimäärin, (SD)	Miehiä, %	Käytetyt insuliinit				Harhan riski			
				Insuliini- pumpussa	Monipistos- hoidossa	Satunnaistamismenetelmä asianmukainen	Ryhmiiin sijoittuminen sattumanvaraista	Arvioija sokkoutettu	Puuttuva tieto käsitelty asianmukaisesti	Raportointi täydellistä	Harhan kokonaisriski
AIKUISET											
Bergentahl, 2010	329	42 (28-52)	57	lispro	glarg+lispro	pieni	pieni	SUURI	pieni	kohtalainen	kohtalainen
Bolli, 2010	50	n. 40 (18-70)	54	lispro	glarg+lispro	pieni	pieni	SUURI	SUURI	kohtalainen	SUURI
Hoogma, 2005	256	n. 36 (10)	47	lispro	lispro+NPH	pieni	pieni	SUURI	pieni	kohtalainen	kohtalainen
Lepore, 2003	32	n. 40 (13)	47	lispro	glarg+lispro	pieni	kohtalainen	SUURI	SUURI	kohtalainen	SUURI
Tsui, 2001	27	36 (11)	67	lispro	lispro+NPH	pieni	pieni	SUURI	pieni	kohtalainen	kohtalainen
Yhteensä	694										
NUORET											
Bergentahl, 2010	156	12 (9-16)	56	lispro	glarg+lispro	pieni	pieni	SUURI	pieni	kohtalainen	kohtalainen
Skogsberg, 2008	72	11,8 (4,9)	58	aspart	NPH+aspart	kohtalainen	kohtalainen	SUURI	pieni	kohtalainen	kohtalainen
Pozzilli, 2003	23	18,4 (9)	39	humalog	NPH+lyhytvaik	pieni	kohtalainen	kohtalainen	pieni	kohtalainen	kohtalainen
Yhteensä	251										

JORMA LAHTELA
MARKKU SARAHEIMO
IRIS PASTERNAK
JAANA ISOJÄRVI
ANNA-KATRIINA HIMANEN

SIRPA-LIISA HOVI
Ph.D., Senior Researcher
National Institute for Health and
Welfare THL/Finnohta
E-mail: sirpa-liisa.hovi@thl.fi

Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus in adults

Background

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is a treatment option for patients with type 1 diabetes mellitus. It is an alternative treatment for multiple daily injections of insulin (MDI), and it can be considered for adults, adolescents and children with high HbA_{1c} levels inspite of intensive MDI treatment or with hypoglycaemic episodes difficult to manage.

Aim

The aim of this systematic review is to compare CSII and MDI based on the results of treatment of type 1 diabetes mellitus in adults.

Methods

Literature review was conducted in October 2010 and updated September 2011 based on Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, NHS Economic Evaluation Database (EED), Health Technology Assessment (HTA) and Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE). Ongoing clinical trials were searched from the ClinicalTrials.gov registry. Searches were limited to begin from the year 2007 because development of both pumps and insulin has been rapid. Separate searches for harms and adverse effects were undertaken from the same databases.

Altogether 121 titles were found and 17 articles were chosen for inclusion. The Cochrane review from 2010 was taken as a base, and two new randomized controlled trials for effectiveness study were identified. For the effectiveness evaluation only studies with follow-up of 6 months or more were included.

Effectiveness

There were altogether seven randomized studies comparing CSII and MDI in adults. The level of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) improved in both groups during study follow up in all studies except in one CSII and one MDI group. A statistically significant difference in HbA_{1c} reduction in the favour of CSII was noted in two studies; the magnitude of the difference in reduction was 0.2 and 0.6 percentage points. The baseline level of HbA_{1c} was over 8% in four studies and over 10% in one study. Risk of bias in all included studies was high or moderate.

Rate of severe hypoglycaemia seemed to be smaller in CSII than in MDI treatment. No difference in incidence of mild hypoglycaemia could be found. Differences in the incidence of ketoacidosis varied in studies.

Safety

Skin infections were reported as adverse events in two studies. In an FDA report, one third of announced adverse events in CSII related to malfunctioning of the pump. Problems with a pump occurred at a rate of 23 per 100 years of use.

Costs

Direct costs of MDI, excluding health care visits, were 1 779 Euros. For CSII with basic pump it was 100% higher, and with a pump equipped with glucose sensor 250% higher.

Conclusions

Evidence suggests that CSII treatment may safely result in slightly better glycaemic control than multiple daily injections in the treatment of adult patients with type 1 diabetes. Direct costs are approximately 100% higher using CSII compared to MDI. However, further evidence is needed concerning cost-effectiveness, glucose amplitude and quality of life. CSII requires specific expertise and skills from professionals throughout the whole treatment pathway, as well as a knowledgeable and motivated patient.