



Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/SSED) für den Gebrauch neuer digitaler Hilfsmittel

Arbeitsgruppe der SGED/SSED

Prof. Dr. Roger Lehmann (Vorsitz), Dr. rer. nat. Astrid Czock, Doris Fischer-Taeschler, Dr. med. Jürg Lareida, Prof. Dr. Urs Zumsteg

Inhaltsverzeichnis

1. Zielsetzung.....	2
2. Voraussetzung für den Einsatz von digitalen Hilfsmitteln in der Diabetes-Therapie	2
3. Einleitung.....	3
4. Voraussetzung für den Einsatz von digitalen Hilfsmitteln beim behandelnden Arzt	3
5. Bandbreite der digitalen Hilfsmittel	3
Kontinuierliches Glukose Monitoring, Continuous Glucose Monitoring (CGM).....	3
Flash Glucose Monitoring (FGM).....	4
Bolus Calculator (Basis-Bolus-Rechner).....	6
Sensor unterstützte Insulinpumpen mit und ohne prädiktive Hypoglykämie-Abschaltung.....	6
6. Indikationen für digitale Hilfsmittel.....	7
Indikation für CGMS/FGM	7
Indikation für diagnostisches CGM inkl. FGM Systeme	9
7. Kostenerstattung	11
8. Zusammenfassung.....	12
9. Anhang.....	14
10. Referenzen	18

Genehmigt auf Antrag der Arbeitsgruppe der SGED/SSED durch den Vorstand am

24. August 2016

1. Zielsetzung

Verschiedene medizinischen Gesellschaften haben Guidelines oder Richtlinien für den Gebrauch von CGM in der klinischen Praxis publiziert (1-15, 27-33): AACE 2010, ADA 2012, US Consensus Guidelines, Endocrine Society 2011, Austrian CGM Consensus 2011, Canadian Diabetes Association 2008, UK Consensus Statement 2010, Spanish Consensus Statement 2009, Swedish Guidelines 2008, Netherlands Diabetes Federation 2010, Germany Consensus Statement 2012.

Die neuen Empfehlungen der SGED/SSSED 2016 sollen Empfehlungen für die praktische Anwendung von den zurzeit auf dem Markt erhältlichen digitalen Systemen zum erleichterten Selbstmanagement formulieren. Diese Empfehlungen sollen die **Richtlinien zum Gebrauch der CMGS** vom 20.01.2013 ergänzen. Die Empfehlungen gelten für die folgenden Systeme: Kontinuierliche Glukosemessung (CGM), so genannte „Flash Glukosemessung“ (FGM), Basis-Bolus Rechner zur vereinfachten Bestimmung von Insulindosierungen und Insulinpumpen mit einem integrierten Glukosemesssystem zur Vermeidung von Hypoglykämien (Sensor unterstützte Pumpen).

2. Voraussetzung für den Einsatz von digitalen Hilfsmitteln in der Diabetes-Therapie

Die in der Folge behandelten Systeme dienen der Erleichterung des Selbstmanagements bei Diabetes-Betroffenen und sind im Allgemeinen teurer als die ursprüngliche Blutzuckermessung und Basis-Bolus Insulinschema.

Um einen optimalen Nutzen dieser Systeme erzielen zu können, ist eine vorherige Schulung durch speziell qualifizierte Gesundheitsfachpersonen absolut notwendig. Nur durch diese Massnahme kann garantiert werden, dass diese Systeme optimal und für die richtigen Patienten eingesetzt werden.

3. Einleitung

Kontinuierliche Glukosemesssysteme (CGM) und Insulinpumpen sind seit vielen Jahren in der Diabetes-Therapie im Einsatz. In jüngster Vergangenheit sind zusätzliche neue digitale Hilfsmittel für das vereinfachte Diabetesmanagement auf den Markt gekommen. Hierzu gehören einerseits Insulinpumpen, die mit einem CGM-System verbunden sind (Sensor unterstützte Pumpen), so genannte Flash Glucose Monitoring Devices (FGM) und Basis-Bolus-Rechner zur Bestimmung der zu verabreichenden Insulinmenge.

4. Voraussetzung für den Einsatz von digitalen Hilfsmitteln beim behandelnden Arzt

Wie bei einer Insulinpumpentherapie muss der Verschreibende über genügend Erfahrung im Gebrauch der verschiedenen therapeutischen digitalen Hilfsmittel, der Interpretation von Blutzuckerkurven, sowie der korrekten Insulindosierungen verfügen.

Sämtliche digitale Hilfsmittel können nur dann einen Mehrwert erbringen, wenn deren Anwendung und der Umgang damit durch den Diabetologen oder einer entsprechend qualifizierten Diabetesfachperson fachgerecht geschult wurden. Da die Schulung, sowie die individuelle Einstellung des Patienten ein grosses Fachwissen erfordert, müssen digitale Hilfsmittel zwingend durch Diabetologen verschrieben werden.

5. Bandbreite der digitalen Hilfsmittel

Kontinuierliches Glukose Monitoring, Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien und Metanalysen haben gezeigt, dass CGM-Systeme im Vergleich zur Standard-Therapie folgende Vorteile aufweisen (1):

- Signifikante HbA_{1c} Verbesserung bis zu 1.2% ohne vermehrte Hypoglykämien
- Signifikant weniger Zeit mit Hyperglykämien
- Signifikant weniger Zeit mit Hypoglykämien bei gut kontrollierten Patienten (HbA_{1c} <7.0%)
- Signifikante Reduktion der glykämischen Variabilität

In der Literatur wird die höchste Evidenzstufe für den Nutzen eines CGM-Systems bei Patienten erreicht, welche ein HbA_{1c} ≥7.0% haben und das Gerät fast täglich einsetzen (>70% der Zeit) und bei einem HbA_{1c} < 7.0%, wenn bei fast täglichem Gebrauch damit Hypoglykämien vermieden werden können (3).

Der Gebrauch von CGM impliziert zudem, dass Patienten bewusstgemacht werden, dass CGM den Übergang von einer Punkt- zu einer Trendanalyse darstellt. Die einzelnen absoluten Werte sind weniger wichtig als die dargestellte Tendenz der Blutzuckerwerte. Patienten müssen darin geschult werden, auf den Trend und nicht auf die absoluten Werte zu reagieren, welche aus verschiedenen Gründen ungenau sein können (Genauigkeit der Kalibrierung, Präzision der einzelnen Systeme und Genauigkeit der Blutzuckermessgeräte zur Kalibrierung). Die ursprünglich verwendeten CGMs hatten initial kein Warnsystem für Hypoglykämien integriert, welche bei drohenden Hypoglykämien automatisch eine Warnung auslösen. Sie konnten vielmehr retrospektiv ausgelesen und interpretiert werden. Auf Grund dieser Messungen konnte dann die Insulindosierung verbessert und Hypoglykämien vermindert werden. Die heutigen Systeme senden die gemessenen Glukosewerte kontinuierlich über einen Transmitter auf einen Empfänger, eine Pumpe oder ein Smart-Phone und warnen den Patienten, bei vorher individuell definierten Glukosewerten. Da diese Systeme dauernd senden, müssen die Batterien der Transmitter grösser angelegt werden. In der Schweiz sind bisher nur 2 Systeme auf dem Markt:

1. Medtronic Enlite Sensor, als Empfänger dient entweder eine Insulinpumpe oder ein Guardian Real Time Empfänger oder zur retrospektiven Analyse kann das einfache iPro² System eingesetzt werden. Der Sensor arbeitet normalerweise während 6 Tagen und muss zweimal täglich mit einer kapillären Glukosemessung geeicht werden.
2. Dexcom G4 und Dexcom G5 System: Der Dexcom Sensor ist für beide Systeme identisch. Beim Dexcom G4 sendet ein Transmitter das Signal an einen Empfänger und beim Dexcom G5 entweder auf ein iPhone oder einen Empfänger. Der Sensor arbeitet normalerweise während 7 Tagen und muss zweimal täglich mit einer kapillären Glukosemessung geeicht werden.

Beide Systeme, ausser das iPro² System, warnen den Patienten bei Hypoglykämien.

Flash Glucose Monitoring (FGM)

Das System, welches in der Schweiz unter dieser Bezeichnung erhältlich ist, heisst Freestyle Libre. Dieses System misst regelmässig die Glukose in der interstitiellen Flüssigkeit wie die CGM Systeme. Der Name rührt daher, dass die Werte nicht via Transmitter auf einen Empfänger kontinuierlich gesendet werden, sondern dass das Lesegerät dem Sensor genähert wird und so der Glukosewert abgerufen wird. Dieser Vorgang wird Flash oder Blitz genannt. Im Sensor bleiben die Glukosewerte über 8 Stunden gespeichert. Solange alle 8 Stunden ein Glukosewert abgerufen wird, hat das Lesegerät Informationen über die gesamten 24 Stunden des Tages. Auch hier muss der Patient nicht einzelne Werte, sondern den Verlauf beurteilen: sinkender oder steigender Glukosewert im Verlauf.

Da die Glukosewerte nicht kontinuierlich an einen Empfänger gesendet werden, braucht es eine viel kleinere Batterie und die Funktionsdauer des Sensors ist viel länger, nämlich 14 Tage. **Definitionsgemäss handelt es sich auch hier um eine kontinuierliche Glukosemessung**, allerdings gibt es, entsprechend dem Prinzip, keine Warnung bei drohenden Hypo- oder Hyperglykämien. Dieses System wird in der Fabrik geeicht und muss nicht mit Blutzuckermessungen geeicht werden. Der Gebrauch ist einfach, die Instruktion für den Gebrauch kurz, aber das Erlernen der richtigen Rückschlüsse sollte von erfahrenen Fachpersonen instruiert werden. Das System gibt v.a. bei Patienten, welche ihren kaum Blutzucker messen, Aufschluss über den Glukoseverlauf und kann hervorragend zur Schulung des Patienten dienen. Die Kosten sind wesentlich geringer als mit den herkömmlichen CGM Systemen. Allerdings wird dieses System nicht von allen Krankenkassen rückvergütet, weil die Firma ursprünglich Wert auf die Tatsache legte, dass es hier beim FGM um eine völlig neue Messmethode handle. Dies entspricht unserer Meinung nach nicht der Tatsache, weil auch dieses System kontinuierlich Glukose misst.

Es existieren jedoch Unterschiede zwischen den CGM Systemen untereinander und zwischen dem FGM System (Tabelle 2 und 3). Weil letzteres System noch nicht lange auf dem Markt ist, wurden erst 2 Studien an Kongressen vorgestellt, von denen die Studie bei Typ 1 Diabetes publiziert wurde (71). Aus diesem Grund sind sie nicht in Tabelle 1 zusammengefasst, sondern werden hier kurz beschrieben:

In der **IMPACT** Studie (71), einer 6-monatigen, randomisierten und kontrollierten Studie, wurden 239 Patienten mit **Typ 1 Diabetes** eingeschlossen. Diese Studie zeigte, dass Hypoglykämien um 38% gegenüber der Blutzuckermessung reduziert wurden bei gleichbleibender HbA_{1c} Konzentration. Vor Gebrauch des Libre Systems hatten die Patienten ihren Glukose-Spiegel durchschnittlich 5.5-mal pro Tag gemessen. Mit dem Gebrauch des Libre Systems und mit der Messung der Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit stieg die Glukose-Messung auf durchschnittlich 15.1-mal pro Tag an. Eine Sicherheitsanalyse zeigte sehr wenige Nebenwirkungen, von denen keine im Zusammenhang mit dem FreeStyle Libre auftraten.

Die **REPLACE** Studie (72, 73) war eine 6-monatige, randomisierte kontrollierte Studie, welche 224 Patienten mit **Typ 2 Diabetes** einschloss. Diese Studie zeigte, dass mit Insulin behandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes Hypoglykämien um 43% reduziert werden konnten, ohne dass es zu einem Anstieg der HbA_{1c} Konzentration kam. Vor Gebrauch des FreeStyle Libre Systems, testeten die Patienten ihren Blutglukose Spiegel durchschnittlich 4-mal pro Tag. Mit dem Gebrauch des Libre Systems, und mit der Messung der Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit, stiegen die Glukose-Messungen auf durchschnittlich 8.3-mal pro Tag an. Auch hier traten keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem FreeStyle Libre auf.

Bolus Calculator (Basis-Bolus-Rechner)

Basis Bolus Rechner sind heute in allen Pumpenmodellen integriert und sind ein wesentlicher Bestandteil der Pumpentherapie, weil sie das noch wirksame Insulin bei der Berechnung der Insulinmenge, bei der Korrektur von hohen Blutzuckerwerten und für das Abdecken von Nahrungsmitteln berechnen. Nicht alle Personen mit Diabetes mellitus sind bereit, eine Insulinpumpe zu tragen. Deshalb wurde am 1.8.2016 eine neue Position (21.02.04.00.1) in die Mittel- und Gegenstandsliste (MiGel) aufgenommen:

„Blutzuckermessgerät mit integriertem elektronischem Insulinbolus-Ratgeber (Algorithmus bezieht mindestens folgende Parameter ein: Blutzuckerkorrektur (Korrekturbolus), vorgesehene Mahlzeit (Kohlenhydratbolus), Anpassung an gesundheitliche Umstände, Berücksichtigung von aktivem Insulin [Insulin-on-board]) Kostenrückerstattung bei Erfüllung folgender Bedingungen: - erfolgte Schulung im Kohlenhydrate-schätzen - Verordnung nur durch Ärztinnen und Ärzte mit Facharzttitel Endokrinologie und/oder Diabetologie (Befristung bis 01.07.2018). Derzeit ist solch ein Messgerät in der Schweiz noch nicht erhältlich.

Sensor unterstützte Insulinpumpen mit und ohne prädiktive Hypoglykämie-Abschaltung

Da es viele verschiedene Insulinpumpen und verschiedene CGM Systeme gibt, macht eine Kombination dieser beiden Systeme Sinn, weil hierbei die Insulininfusion bei einer bevorstehenden Hypoglykämie automatisch gestoppt wird. Das Problem bei dieser Kopplung besteht darin, dass auf dem Schweizer Markt bisher nur die Medtronic Insulinpumpen mit dem Enlite CGM Sensor gekoppelt werden können. Die neuste Insulinpumpengeneration hat sogar eine prädiktive Hypoglykämie-Vermeidung, welche automatisch die Insulinabgabe unterbindet. Zuerst wird der Wert für Hypoglykämien individuell festgelegt (z.B. 2.8-3.9 mmol/l). Fällt der Glukosewert ab und liegt 3.9 mmol/l über dem definierten Wert für Hypoglykämie (6.7-7.8 mmol/l) und wird voraussichtlich innert der nächsten 30 Minuten unter einen Wert, welcher 1.1 mmol/l über dem Grenzwert liegt (3.9-5.0 mmol/l) abfallen, stoppt die Insulinpumpe. Dies kann je nach festgelegtem Hypoglykämie Wert bereits bei 6.7-7.8 mmol/l sein. So kann eine Hypoglykämie meist verhindert werden, wenn nicht ein grober Dosierungsfehler beim prandialen Insulin gemacht wurde. Die Insulinabgabe wird wiederaufgenommen, wenn der Glukosewert 1.1 mmol/l über dem Hypoglykämie Grenzwert liegt und voraussichtlich während der nächsten 30 min einen Wert, welcher 2.2 mmol/l über dem Grenzwert liegt, erreicht.

Es ist aber zu beachten, dass die zusätzliche Anwendung von CGM zu einer etablierten Insulinpumpentherapie sowohl für Kinder als auch Erwachsene eine nicht zu unterschätzende Belastung bedeutet. Deshalb werden diese Systeme meist bei Patienten mit einer gestörten Hypoglykämie Wahrnehmung verwendet.

6. Indikationen für digitale Hilfsmittel

Die Indikation für ein bestimmtes digitales Hilfsmittel ist abhängig von der Patienten- oder Arztpräferenz, generell schliesst es folgende klinische und nichtklinische Parameter ein:

- Ungenügende HbA_{1c} Werte (über dem individuellen Zielbereich). Da der Zielbereich individuell festgelegt wird, **gibt es keinen absoluten Wert, mit dem die Indikation gestellt werden kann**
- Hohes Risiko für schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- Vor der Empfängnis und während der Schwangerschaft bei vorbestehendem Diabetes
- Personen mit Aversion gegen Stechen (Injektion/Blutzuckermessung) oder welche das regelmässige Messen/Spritzen trotz Schulung nicht in ihren Alltag einbauen können

Indikation für CGMS/FGM

Da der Gebrauch von CGM (inkl. FGM) die Therapie des Diabetes wesentlich verteuert, wird heute die Indikation für ein CGM-System anfangs relativ breit gestellt, unter der Voraussetzung, dass eine Kontrolle nach 6 Monaten zu einer Verbesserung der zur Verschreibung führenden Indikation führt (Indikation 1-3). Falls nach 6 Monaten keine Verbesserung festgestellt werden kann, wird auf ein therapeutisches CGM verzichtet, wobei ein diagnostischer Einsatz weiterhin möglich ist, um die Blutzuckereinstellung zu verbessern und Hypoglykämien zu erkennen.

Wir empfehlen bei **Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus** den Gebrauch von CGM: Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus **mit oder ohne** Insulinpumpentherapie bei folgenden Zuständen:

- HbA_{1c}-Wert ausserhalb des individuellen Zielbereichs oder
- häufige schwere Hypoglykämien (Grad 2 und 3) oder
- „Brittle“ Diabetes oder
- sehr geringer Insulinbedarf und stark schwankende Blutzuckerwerte und schwierige Überwachung der Blutzuckerwerte, v.a. während dem Schlaf (Kleinkinder)

Durch ein CGM System können nächtliche Hypoglykämien reduziert, und eine höhere Flexibilität in bestimmten Situationen im Alltag (Sport, schwankende körperliche Aktivität im Beruf, Schichtarbeit, Schwangerschaft) erreicht werden.

Gilt der Einsatz von CGM oder FGM System **auch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, welche diese Bedingungen erfüllen?** Häufig wird das Auftreten von Hypoglykämien bei mit insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes unterschätzt. In einer kürzlich publizierten Metanalyse bei über 500'000 Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigte sich, dass die Prävalenz von Hypoglykämien 50% aller mit Insulin behandelten Patienten betrug und die Inzidenz von Hypoglykämien 23 pro Patientenjahr war. Für schwere Hypoglykämien betrug die Prävalenz 21% und die Inzidenz 1.0 pro Patientenjahr (74). In der HAT-Studie (75) wurden über 19'000 mit Insulin behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht und dabei festgestellt, dass 47% aller Patienten Hypoglykämien hatten und die Anzahl jährlicher Hypoglykämien 19.3 bei der prospektiven und 16.5 bei der retrospektiven Erfassung beträgt, wobei 2.5 und 0.9 (retrospektiv) der Hypoglykämien als schwer beurteilt wurden.

Aus oben genannten Gründen, empfehlen wir die Nutzung von CGMS/FGM bei allen Formen von Diabetes mellitus, falls folgende Indikationen erfüllt werden:

a) Indikation von Hypoglykämien:

- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- Nächtliche Hypoglykämien
- Schwere Hypoglykämie und/oder Hospitalisationen
- Verdacht auf Hypoglykämie bei niedrigem HbA_{1c} Wert
- Angst vor Hypoglykämien und demzufolge hohem HbA_{1c}
- Patienten mit einem HbA_{1c} < 7.0%, welche das Gerät fast jeden Tag gebrauchen (≥70%), um Hypoglykämien zu vermeiden.

b) Indikation ungenügende Blutzuckereinstellung

- Zu hoher HbA_{1c} Wert (ausserhalb des individuell festgelegten Zielbereichs), Schwangerschaftswunsch mit HbA_{1c} > 7.0% (erhöhte Missbildungsrate),
- Hohe glykämische Variabilität („brittle“ Diabetes; gemessen mit Variabilitätskoeffizient oder Standard Deviation des mittleren Blutzuckerwertes, hoher Low-Blood-Glucose Index oder hoher High-Blood-Glucose Index)
- Schwangere Patientinnen mit Typ 1 Diabetes zum Erreichen der prä- und postprandialen Zielwerte (<5.3 mmol/l, respektive <8.0 mmol/l 1 Stunde postprandial) und zur postpartalen Umstellung bis eine gute Stoffwechselkontrolle erreicht wird, wobei hier die postprandiale Verzögerung (Lag-time) von Plasmaglukose und interstitieller Glukose berücksichtigt werden muss.

c) andere Indikation

- Patienten, welche mehr als 10 Blutzuckermessungen pro Tag zur Erreichung des Therapieziels benötigen, falls damit eine wesentliche Einsparung von Blutzuckermessungen erreicht werden kann (>50%)
- Patienten mit Insulintherapie, welche keine oder sehr wenige Blutzuckermessungen durchführen und deshalb eine ungenügende Blutzuckereinstellung haben.
- Schwangere Patientinnen nach erfolgten bariatrischen Eingriffen

Indikation für diagnostisches CGM inkl. FGM Systeme

Definition: Gebrauch von CGM/FGM über 1-2 Wochen entweder real-time oder zur retrospektiven Analyse.

- Das Vorhandensein von Hypoglykämien, v.a. nächtlichen Hypoglykämien kann auch diagnostisch mit einem CGM System erfasst werden. Hierzu eignet sich das iPro System und therapeutisch und diagnostisch der Freestyle Libre, da für die Instruktion des Patienten für die Anwendung des Freestyle Libre ein geringerer Zeitaufwand notwendig ist.

Wir empfehlen das diagnostische CGM

- a) bei **Zuständen, welche zu Hypoglykämie** führen können **oder**
- b) **als Schulungsinstrument**

a) Hypoglykämie

- neonatale Hypoglykämie (nur CGM, FGM ist erst ab 4 Jahren zugelassen)
- Stoffwechselstörungen (Glykogenosen, Insulinom, ...)
- Typ 1 Diabetes
- Typ 2 Diabetes mit Insulin oder Sulfonylharnstoff behandelt

b) Schulungsinstrument

CGM kann auch als Instrument zur Schulung der Patienten zum Verständnis bezüglich Einfluss von Mahlzeiten, Bewegung, Sport und schwierigen Lebenssituationen (insbesondere Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft), zur Verbesserung der Stoffwechselkontrolle oder zur Aufdeckung einer Diskrepanz zwischen dokumentierten Blutzuckerwerten und HbA_{1c} Wert benutzt werden.

Sofern CGM als Instrument für die Schulung der Patienten mit Diabetes mellitus in bestimmten Lebenssituationen oder zur Entdeckung nächtlicher Hypoglykämien dient, kann diese Messung in regelmässigen Abständen wiederholt werden, sofern daraus eine Verbesserung der Stoffwechselsituation (HbA_{1c} , Hypoglykämien und Schwankungen der Blutzuckerwerte) resultiert.

Dasselbe gilt für Stoffwechselstörungen (z.B. Glykogenosen, wo im Allgemeinen jährlich ein diagnostisches CGM mit einer parallel dazu laufenden Messung der Laktaturie durchgeführt wird). Dies erlaubt es, die diätetische Therapie zu überprüfen.

Da die Schulung zur Handhabung der verschiedenen Hilfsmittel, sowie zur individuellen Einstellung der Zielwerte ein spezialisiertes Wissen voraussetzt, müssen diese Hilfsmittel von Fachärzten für Endokrinologie und Diabetologie verschrieben werden.

Defekte bei digitalen Hilfsmitteln

Jedes technische Gerät kann Defekte aufweisen, weshalb eine Blutzuckermessung bei nicht plausiblen CGM/FGM Werten weiterhin notwendig ist. Ein Nichtbeachten dieses Grundsatzes kann zu schweren Hypoglykämien oder v.a. bei Insulinpumpentherapie zu Ketoazidosen führen.

7. Kostenerstattung

Die Kostenerstattung für CGM erfolgt in USA, Schweden, Slowenien, Niederlande, Israel, Schweiz und in der Region Como (Italien) für bestimmte, in den jeweiligen Konsenspapieren dargestellten Indikationen.

In der Schweiz wird derzeit (Stand 01.08.2016) gemäss MiGel Position 21.05 vom Bundesamt für Gesundheit der Gebrauch von CGM bei Patienten mit oder ohne eine Insulinpumpe unter folgenden Bedingungen vergütet:

- $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ und/oder schwere Hypoglykämien (Grad II oder III) oder schweren Formen von Brittle Diabetes mit bereits erfolgter Notfallkonsultation und/oder Hospitalisation;
- Verschreibung durch Fachärzte für Endokrinologie/Diabetologie, die in der CGM-Technologie ausgebildet sind. Nach Ablauf der ersten 6 Monate ist eine Neubeurteilung durch den behandelnden Arzt erforderlich;
- Bei einer Anwendungsdauer von mehr als 6 Monaten ist auf eine ärztliche Begründung hin eine vorgängige Kostengutsprache des Versicherers erforderlich;
- Die effektiven, jährlichen Rückvergütungen betragen für die Miete der Lesegeräte 1188 Fr., für den Transmitter 953 Fr. und für die Sensoren 3600 Fr. total also **5741 Fr pro Jahr**.
- Die effektiv jährlich anfallenden Kosten sind sehr unterschiedlich (vgl. Tabelle 2) und hängen von der Lebensdauer der Sensoren ab, ob eine Miete für die Lesegeräte bezahlt werden muss (Dexcom 110 Fr. pro Monat), oder ob die Lesegeräte gekauft werden (Freestyle Libre 65.30 Fr. für mindestens 1 Jahr) und ob die CGM Geräte kalibriert werden müssen. Die zweimal tägliche Kalibration muss beim Enlite Sensor und bei Dexcom G4 und G5 gemacht werden, was Kosten von 621 Fr. pro Jahr ausmacht. Diese Blutzuckermessungen werden von den Kassen übernommen. Die jährlichen Kosten für ein Minimed 640G System betragen 5703 Fr., für ein Dexcom G4 System 6243 Fr., für ein Dexcom G5 System 7480 Fr. (Transmitter haben kürzere Lebensdauer) und für ein Freestyle Libre System 1768 Fr.
- Für die Pumpenmiete vergüten die Krankenkasse gemäss MiGel 9.00 Fr. pro Tag, bei Zusatzantrag frühestens 6 Monate nach Beginn zusätzlich noch 1.80 Fr (total Fr. 10.80, was **3942 Fr. pro Jahr entspricht**). Die tatsächlichen Kosten belaufen sich hingegen auf 3500-4360 Fr. pro Jahr

8. Zusammenfassung

Seit dem Jahr 2013, in dem die Richtlinien der SGED/SEED für CGMS publiziert wurden, hat es einige Neuerungen bei den digitalen Hilfsmitteln gegeben. Mit dem Freestyle Libre wurde ein System auf den Markt gebracht, welches alle Bedingungen für ein CGM System erfüllt, welches viel einfacher und ohne komplizierte Instruktion zu gebrauchen ist, eine kleinere Batterie enthält und über die längste Funktionsdauer verfügt. Leider wird mit der Bezeichnung Flash Glucose Monitoring (FGM) eine neue Kategorie impliziert, welche neu in die MiGeL aufgenommen werden müsste. Wir sind der Meinung, dass es sich um ein preisgünstiges, sehr patientenfreundliches CGM System handelt, welches aber nicht vor Hypoglykämien warnen kann, aber bei dem durch beliebig häufige Scans (Abrufen des aktuell gemessenen Glukosewertes), dennoch Hypoglykämien vermieden werden können. Es sollten daher für FGM die gleichen Indikationen wie für den Gebrauch der anderen CGM Systeme gelten.

Für Patienten, welche keine Pumpe tragen möchten, wurde eine Bolus Kalkulator entwickelt. Patienten können mit einem einfachen Lehrgang instruiert werden, die Kohlenhydrate korrekt abzuschätzen und mit einem gleichzeitig gemessenen Blutzuckerspiegel, die korrekte Insulinmenge zu berechnen. Dieser Kalkulator berücksichtigt auch die Restinsulinwirkung von vorher injiziertem Insulin. Dieses Hilfsmittel ist in der Anwendung günstig, braucht aber unbedingt die sorgfältige Instruktion für den Gebrauch (z.B. FIT (Funktionelle Insulintherapie oder ähnliche Kurs-Module). Für viele Patienten ist dieses System zu mühsam und wird deshalb nicht regelmässig gebraucht.

Mit den CGMS wurde die sensorunterstützte Pumpentherapie einen Schritt weitergebracht. Die Pumpe stellt nicht nur bei einer Hypoglykämie ab, sondern man hat mit einer prädiktiven Hypoglykämie Abschaltung die Möglichkeit, Hypoglykämie während ihrer Entstehung zu erkennen und, durch Stoppen der Basis-Insulin-Zufuhr, zu vermeiden. Dies ist die erste Stufe bei der Entwicklung eines künstlichen Pankreas. Am 28.9.16 wurde von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) in Rekordzeit die neue Pumpe von Medtronic 670G zugelassen. Diese Pumpe wird neben der prädiktiven Hypoglykämie Abschaltung auch eine automatische Korrektur von Hyperglykämien erlauben.

In Entwicklung ist auch das sogenannte Go-Carb System, bei dem, durch Fotografie und Objekterkennung und 3-D Rekonstruktion des Volumens, Kohlenhydratmengen exakter abgeschätzt werden können. Dieses System würde den Bolus-Kalkulator und die Insulinpumpe (mit integriertem Bolus-Kalkulator) sehr unterstützen und wäre ein sehr wichtiger Bestandteil bei einem geschlossenen Insulinsystem (künstliches Pankreas).

Da diese Systeme im Gebrauch sehr teuer sein können, ist all diesen Systemen gemeinsam, dass die Indikationsstellung und Instruktion durch qualifiziertes Fachpersonal ausgeführt werden sollte (Fachärzte Diabetologie und Endokrinologie und delegierte Leistung durch diplomierte Diabetes-Fachpersonen). Nach 6 Monaten sollte überprüft werden, ob durch diese digitalen Systeme, die für die Indikation ausschlaggebenden Kriterien verbessert werden. Ist dies nach 6 Monaten der Fall sollen Krankenkassen diese Systeme weiter rückvergüten ohne weitere Kostengutsprachen.

Da es auch in Zukunft sicherlich Neuerungen bei diesen digitalen Systemen geben wird, ist es wichtig, dass für die jeweilige Indikation die geeigneten Systeme ausgewählt werden. So werden heute bei Patienten mit schweren Hypoglykämien oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen (ca. 30% aller Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und einer langen Diabetesdauer) verschiedene Ebenen der Intervention vorgeschlagen (75). Erste Massnahmen sind Kurse zur Verbesserung des Diabetes-Wissens (FIT-Kurse) oder speziell auf Hypoglykämie ausgerichtete Kurse (BGAT; Blood Glucose Awareness Training). In zweiter Linie werden Insulinpumpen oder CGMS/FGM empfohlen. Falls dies nicht genügt, gibt es in dritter Linie eine Kombination dieser Systeme (Sensor unterstützte Insulinpumpentherapie mit und ohne prädiktive Hypoglykämie Abschaltung). Für sehr wenige Patienten, welche mit diesen Strategien nicht behandelt werden können, gibt es noch die Möglichkeit einer Insel- oder Pankreas-Transplantation. Es werden die für den individuellen Patienten besten Systeme ausgewählt, z.B. Hypoglykämie Warnung und automatischer Pumpenstopp vor Hypoglykämien. Wenn jedoch der individuelle Patient diese Technologie ablehnt, muss man nach einer Alternative suchen, die einfacher und günstiger ist und vom Patienten akzeptiert wird z.B. CGMS/FGM allein (mit und nur im Einzelfall ohne Hypoglykämie Warnung (Freestyle Libre)). Mit letzteren Geräten kann man vier bis zehn tägliche, invasive Blutzuckermessungen durch eine einfache und kontinuierliche Messung ersetzen, wobei diese Systeme ausser dem Freestyle Libre zweimal pro Tag geeicht werden müssen. Hierbei wird die Lebensqualität der Betroffenen und deren Angehörigen (Partner, Eltern) erfahrungsgemäss deutlich verbessert.

Für all diese digitalen Systeme bedarf es einer fachgerechten Schulung zum Umgang und zur Interpretation der gemessenen Daten sowie deren korrekten Umsetzung im Alltag (Insulinkorrektur, körperliche Aktivität und Ernährung, sowie korrekter Spritz-Ess-Abstand). Ist dies nicht gewährleistet, kann es zu gefährlichen Überkorrekturen v.a. von postprandialen Blutzuckerspitzen kommen. Diese Systeme ersetzen die Blutzuckermessung nicht vollständig, da sie zum einen geeicht werden müssen und zum andern technische Defekte aufweisen können.

9. Anhang

Tabelle 1: Übersicht der wichtigsten randomisierten Studien zum Gebrauch von CGM Systemen

Study	Purpose & Design	Main clinical findings
EURYTHMICS Hernandez ¹⁶ 2011	RT-CGM and CSII vs MDI and SMBG. RCT, 83 type 1 pts, age 18-65 years. HbA1c \geq 8.2%. 6 mo follow-up	1.1% lower HbA1c in the sensor-augmented pump group (1.23% vs. 0.13%). Proportion of patients with HbA1c $<$ 7.0% was 34.1% (CSII+CGM) vs. 0% (SMBG+MDI).
STAR_3 Bergental et al ¹⁷ 2010	RT-CGM and CSII vs MDI in adults and children. RCT, 485 type 1 pts with HbA1c $>$ 7.4%. 12 mo follow-up	0.8% reduction in HbA1c in sensor-augmented pump group vs 0.2% in MDI group. Patients wearing the CGM \geq 81% of the time reduced their mean HbA1c by 1.2%.
ONSET Kordonouri et al ²⁶ 2010	RT-CGM and CSII vs CSII in newly diagnosed paediatric pts. RCT, 160 type 1 pts (aged 1- 16). 12 mo follow-up	Patients with regular sensor use had lower HbA1c values compared with the combined group with no or low sensor usage. CSII with CGM experienced a significant reduction in glycaemic variability vs. CSII alone.
Peyrot ³⁴ 2009	RT-CGM and CSII vs MDI in adults with HbA1c: 8.87 / 8.36 (study / control). RCT, 28 type 1 pts. 4 mo follow-up.	CGM is associated with substantial improvement in PROs over SMBG + MDI.
JDRF CGM Study 1-year follow-up ^{18,19} 2009	RT-CGM in type 1 pts on CSII or MDI, who used CGM as part of previous 6-mo RCT. 83 adults $>$ 25 years of age. 12 mo follow-up.	Mean change in HbA1c level from baseline to 12 mo was $-0.4 \pm 0.6\%$ ($P < 0.001$) in subjects with baseline HbA1c $\geq 7.0\%$ Time per day with glucose levels in the range of 71–180 mg/dL increased significantly from baseline to 12 mo.
"Real-Trend" Raccach et al ²⁰ 2009	RT-CGM and CSII vs CSII in uncontrolled Type 1 pts (HbA1c $\geq 8\%$) on MDI. RCT, 115 pts (children, adolescents and adults). 6 mo follow-up	HbA1c improved significantly in both groups (-0.81% vs -0.57% , $P < 0.001$). Considering patients who wear the CGM more than 70% of the time HbA1c improvement was significantly greater in the sensor augmented pump group (-0.96 vs -0.55).
"ASAPS" O'Connell et al ²³ 2009	RT-CGM and CSII vs CSII. RCT, 62 Type 1 pts (aged between 13 and 40) with HbA1c $\leq 8.5\%$. 3 mo follow-up	0.4% difference in HbA1c at end-of-study. 0.5% lower HbA1c with sensor use $\geq 70\%$
JDRF CGM Study Group ²⁴ 2009	RT-CGM vs SMBG in pts on MDI or CSII with HbA1c $<$ 7.0%. RCT, 129 type 1 pts (adults and children $>$ 8 years of age). 6 mo follow-up.	Time out of glucose range ($<$ 70 or $>$ 180 mg/dl) was significantly lower in the CGM group than in the control group (377 vs. 491 min/day, $P < 0.003$). 0.34% difference in HbA1c .
JDRF CGM Study Group ²¹ 2008	RT-CGM vs SMBG in pts on MDI or CSII. RCT, 322 type 1 pts (adults and children $>$ 8 years of age) with HbA1c 7% -10%. 6 mo follow-up.	0.5% reduction in HbA1c ($P = 0.001$) in adults ($>$ 25 yrs old) on CGM vs SMBG, without an increase in hypoglycaemia. Improvement in glycaemic control was strongly related to sensor use and age.
STAR 1 Hirsch et al ¹⁷ 2008	RT- CGM vs CSII and SMGB. RCT, 138 type 1 pts (aged 12 – 72), with HbA1c $>$ 7.5%. 6 mo follow-up.	Change in HbA1c from baseline was significant for both groups ($P < 0.001$) Dose-dependant effect of sensor compliance was significant ($P = 0.0456$)
"Guard Control" Deiss et al ²² 2006	RT-CGM (continuous or 3d/biweekly) vs SMBG in poorly controlled MDI and CSII Type 1 pts (HbA1c $>$ 8.1%). RCT, 162 pts (adults and children $>$ 8). 3 mo follow-up.	1% reduction in HbA1c ($P = 0.003$) after 3 mo of continuous CGM use in 50% of patients, compared to SMBG patients.
Garg ⁴⁸ 2006	RT-CGM vs SMBG RCT, 91 type 1 and 2 adults. MDI or CSII HbA1c: 8.0 / 7.6 (display / control) 9 days follow-up	26% increase in time spent in normoglycaemia 21% decrease in time spent in hypoglycaemia 23% decrease in time spent in hyperglycaemia. Nocturnal hypoglycaemia was reduced
Bode ⁴⁹ 2004	RT-CGM alerts only vs SMBG. RCT, 71 type 1 adults insulin-taking HbA1c :7.5 / 7.6%. (alert / control). 12 days follow-up	27 min reduction in duration of hypoglycaemic events in the alert group.

Tabelle 2: Vergleich von verschiedenen CGM Systemen (inkl. FGM)

Hilfsmittelart (Produkt)	Hauptvorteile	Hauptnachteile-	Kosten in CHF Pro Tag /Monat/ Jahr*
FGM (Freestyle-Libre) Lesegerät (1 Jahr)	<ul style="list-style-type: none"> Einfache Handhabung Bis 14 Tage funktions-tüchtig keine Eichung notwen-dig 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Alarmer bei Hypo/Hyper Nur Daten für Oberarm vorhanden Noch keine Publikationen zu Le-bensqualität und Senkung von HbA_{1c}, aber Senkung Hypoglykämien 	Freestyle Libre 4.85 147 1767
CGMS Medtronic En-lite Dexcom G4 und G5 inkl. Lesegerät	<ul style="list-style-type: none"> Kontinuierliches Alarmsystem Daten werden via Transmitter auf Emp-fänger übertragen 6 Tage (Medtronic) 7 Tage (Dexcom) Mit Pumpe koppelbar (Medtronic Veo/640 G) Dexcom theoretisch mit Pumpe koppelbar (nicht mit Roche od. Medtronic) Dexcom G5 (gleicher Sensor aber verbes-serte Software, anderer Transmitter) Koppelung mit iPhone 	<ul style="list-style-type: none"> Dicke Transmitter, da höhere Batte-rien Leistung wegen Alarmfunktion nötig Batterieleistung für 6 Monate ga-rantiert Umständliches Anlegen Medtronic: muss überklebt werden Überkleben bei Dexcom empfe-hlenswert, da Verlust des Transmit-ters sehr teuer Dexcom G5 es braucht beides Emp-fänger und iPhone). Batterieleistung nur 3 Monate Beide brauchen 2 Blutzucker (BZ)-Ei-chungen/Tag) 	Enlite mit Pumpe 15.60 475 5703 Dexcom G4 17.10 520 6243 DexcomG5 20.50 623 7480 BZ-Messung 1.70 51 621
Eichung			

*alles inklusive. Die effektiv rückerstattete Kosten betragen maximal 5741.-/Jahr

Tabelle 3: Vergleich der verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Hilfsmittel

Produkt	Hauptvorteile	Hauptnachteile	Eichung	Messbereich (mmol/)	Preis Tag Monat Jahr*
CGM CGM mit BZ-Eichung	Warnung vor Hypoglykämien Potentiell koppelbar mit Insulinpumpe (in der Schweiz Minimed 640 G und Enlite)	Komplizierte Anwendung, grosser Transmitter Interferenz mit Paracetamol (Dexcom)	ja	2.2-22.2	17.10-20.50 520-623 6240-7476 18.80-22.15 571-674 6852-8088
Flash Glucose (FGM) – Average Plasma Glucose (APG)	Extrem einfache Anwendung, Blutzuckerabruf jederzeit möglich v.a. bei Patienten, welche sonst BZ nicht oder zu wenig messen, viel günstiger	Keine Warnung vor Hypoglykämien	nein	2.2-21	4.85 147 1767
Bolus Kalkulator (Diabetes Manager)	Besseres Abschätzen der Insulinmenge für Patienten, welche Pumpe ablehnen Berücksichtigung Restinsulin bei nächstem Bolus (keine Überkorrektur)	Funktioniert nur mit aktuell gemessenem Blutzuckerwert	nein		0.10 3.25 39 (78.00 alle 2 Jahre)
Sensor unterstützte Pumpe (CGMS und Pumpe) inkl. Blutzuckereichung	Automatischer Stopp Insulinzufuhr bei Hypoglykämie möglich	Zwei verschiedene Systeme, welche überklebt werden müssen	ja	2.2-21 2.2-22.2	29.05-34.15 882-1038 10596-12456
Sensor unterstützte Pumpe mit prädiktiver Hypoabschaltung) inkl. Blutzuckereichung	Automatisches Abschalten bevor Hypoglykämie auftritt = Vermeiden von Hypoglykämien	Nur 1 System: Minimed 640 G mit Enlite Sensoren	ja	2.2-22.2	29.05 882 10'596

*Die effektiven, jährlichen Rückvergütungen für CGMS 5741 Fr. / Jahr **und** Pumpenmiete MiGeL maximal

Fr. 10.80 / Tag = 3942 Fr. / Jahr = **total 9683 Fr./Jahr, für Patient anfallende Kosten = 933-2'773 Fr./Jahr**

Tabelle 4: Unterschiedliche Indikationsbereiche der neuen digitalen Systeme

Indikation/Produkt	CGM	Flash Glucose (FGM)	Bolus Kalkulator (Diabetes Manager)	Sensor unterstützte Insulinpumpe	Sensor unterstützte Insulinpumpe mit prädiktiver Hypoglykämie-abschaltung
HbA _{1c} ausserhalb des individuell festgelegten Zielbereichs	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Brittle Diabetes (sehr hohe glykämische Variabilität)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Nächtliche Hypoglykämien	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypoglykämie –Wahrnehmungsstörung (Clark Score)	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja (Priorität)
Schwere Hypoglykämien	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja (Priorität)
Patient misst keinen Blutzucker	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

10. Referenzen

- 1) Blevins TC, Bode BW, Garg SK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Continuous glucose monitoring task force. Endocr Pract 2010 16 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. Diabetes Care 2012 January; 35 Suppl 1:S11-S63.
- 2) Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). Diabetes Technol Ther 2008;10:232-44.
- 3) The Endocrine Society. Clinical Guidelines - Continuous Glucose Monitoring 2011. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96: 2968–2979.
- 4) Positionspapier des Insulinpumpenausschusses der OEDG zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGMS – Continuous Glucose Monitoring). Österreichische Diabetes Gesellschaft. February 2011. Available at http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html
- 5) Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2008;32 Suppl 1:S1-S201.
- 6) Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007 January;28:88-136.
- 7) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN RT. HAS 2007; Available at: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_495944/guardian-rt.
- 8) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN REAL-Time. HAS 2007; Available at: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_615839/guardian-real-time.
- 9) Haute Autorité de Santé (HAS). Système PARADIGM VEO, pompe à insuline et moniteur en continu du glucose interstitiel. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des Technologies de sante - Avis de la Commission. December 21st 2010
- 10) Haute Autorité de Santé (HAS). Holter glycémique : mesure ambulatoire de la glycémie en continu (CGMS). Haute Autorité de Santé; October 2006. Available from: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_490646/holter-glycemique-mesure-ambulatoire-de-la-glycemie-en-continu-cgms

- 11) Liebl A. et al. Evidenz und Konsens für den klinischen Einsatz von CGM. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, Band 21, 1/2012.
- 12) Böhm B. O., Dreyer M., Fritsche A., Fuchtenbusch M., Gözl S., Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Deutsche Diabetes Gesellschaft. Version 1.0 September / 2011.
- 13) Indicatiecriteria voor vergoeding van Real Time – Continue Glucose Monitoring (RT-CGM). Nederlandse Diabetes Federatie. NDF April 2010
- 14) Ruiz de Adana M, Rigla M. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Avances en Diabetologia*, 2009; 25:96-98
- 15) American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S3-S5.
- 16) J. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et. al., Sensor-augmented pump therapy lowers HbA_{1c} in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diab Med* 2011; 28:1158-67
- 17) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2010;363:311-20
- 18) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA_{1c}, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *ADA 2009 204-OR*
- 19) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA_{1c}, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-2049
- 20) Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32; 2245-50
- 21) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
- 22) Deiss D, Bolinder J, Riveline JP et al., Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2732
- 23) O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250–1257

- 24) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1378-1383
- 25) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
- 26) Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al., Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53;2487-95
- 27) Diabetolog Nytt. Riktlinjer för kontinuerlig mätning av vävnadsglukos vid diabetes mellitus. *Diabetolog Nytt* 2007; Available at: <http://diabetolognytt.se/extra/artikel4.html>.
- 28) Andersson M, Eliasson B, Gustafsson J, Hanas R. Guidelines for the clinical use of CGM in Sweden - Letter to TLV. 2009 Sep.
- 29) NICE. Clinical Guidelines 15. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004-Update June 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10944/29390/29390.pdf>
- 30) Hammon PJ, Amiel SA, Dayan CM, et al. ABCD Position Status on Continuous Glucose Monitoring: use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. *Pract. Diab Int* 2010; 27:1-3
- 31) Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490–1497
- 32) Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:666–673
- 33) Sistemes de monitoratge continu de glucosa de Medtronic - Minimed a pacients amb diabetis mellitus de tipus 1 i gestacional: eficàcia i seguretat. Agència de Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. November 2010. Available http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/medtronic_minimed_diabetis_aiaqs_2010ca.pdf
- 34) Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009;11:57-62

- 35) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-2049.
- 36) Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring systems in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5:952–965
- 37) Klonoff DC, FDA is now preparing to establish tighter performance standards for blood glucose monitors. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:499–504
- 38) Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ, Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:257–266
- 39) Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002; 25:889–893
- 40) Pfützner J, Forst T, Butzer R, et al. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during the development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006; 23:1124–1129
- 41) Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141:625–630
- 42) Gandrud LM, Xing D, Kollman C, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:307–316
- 43) Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, et al. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* 2007; 30:1125–1130
- 44) Tansey M, Tamborlane W, Kollman C, et al. The accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:266–272
- 45) Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1929–1935

- 46) Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, Wysocki T, Weinzimer S, Kollman C, Ruedy K, Xing D, A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1101–1106
- 47) Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377–383
- 48) Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44–50
- 49) Bode B, Beck RW, Xing D, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047–2049
- 50) Wilson DM, Beck RW, Tamborlane WV, et al. The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:59–64
- 51) Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007 151:388–393
- 52) Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008 10:385–390
- 53) Bailey TS, Zisser HC, Garg SK Reduction in hemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:203–210
- 54) Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM Development of a neural network for prediction of glucose concentration in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:792–801
- 55) Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378–1383
- 56) Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;359:1464–1476
- 57) Chase HP, Beck RW, Xing D, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:507–515

- 58) DCCT Research Group, The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;25:177–188
- 59) Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947–1953
- 60) JDRF CGM Study Group Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youth with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2011; 88: 1118-22
- 61) Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J 2011 Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34:795–800
- 62) Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2881–2886
- 63) Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, et al. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes* 2008;9:142–147
- 64) Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:377-383
- 65) Ludvigsson J, Hanas R, Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003;111:933–938
- 66) Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24:2030–2034
- 67) Tanenberg R, Bode B, Lane W, et al. Use of continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1521–1526
- 68) Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C, SAFIR Study Group, Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:483–492
- 69) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337: a1680

- 70) Pickup JP, Freeman SC, Sutton AJ, Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data, *BMJ*. 2011; 343: d3805
- 71) Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn N, Matthaei, Weitgasser R. Using Novel Flash Glucose-Sensing Technology Reduces Hypoglycemia in Individuals with Type 1 Diabetes, *Lancet* 2016, online September 12
- 72) Haak T, Hanaire H, Ajjan RA, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Novel Flash Glucose-Sensing Technology to Optimise Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes on Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Feb 2016, 18(S1): A28
- 73) Haak T, Hanaire H, Ajjan RA, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. The Impact on Quality of Life, Glucose Monitoring Frequency and Safety of Novel Glucose-Sensing Technology used by Individuals with Type 2 Diabetes on Intensive-Insulin Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Feb 2016, 18(S1): A73
- 74) Edridge, C.L., et al., Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0126427.
- 75) Khunti K et al. Self-reported hypoglycaemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: the HAT study. *Diabetologia* 2014;57(Suppl.1):S201; http://www.novonordiskscientificmaterial2014.com/assets/po118_khunti.pdf
- 76) Pratik Choudhary*, Michael R. Rickels*, Peter A. Senior*, Marie-Christine Vantuyghem*, Paola Maffi, Thomas W. Kay, Bart Keymeulen, Nobuya Inagaki, Frantisek Saudek F, Roger Lehmann^{#1} (co-senior author), Bernhard J. Hering[#] (co-senior author) Evidence-based treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia: A comprehensive algorithm comprising educational, technological, and transplant interventions, *Diabetes Care* 2015;38:1016–1029