

Insulinpumpebehandlingen i Danmark

Udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) i 2003.

Kjeld Hermansen, overlæge, dr.med., Medicinsk endokrinologisk afdeling C, Århus Sygehus THG, Århus Universitetshospital (Formand)

Knut Borch-Johnsen, professor, overlæge, dr.med., Medicinsk/endokrinologisk afdeling, Steno Diabetes Center

Jens Sandahl Christiansen, professor, overlæge, dr.med., Medicinsk endokrinologisk afdeling M, Århus Sygehus NBG, Århus Universitetshospital

Inger Bendtson, overlæge, dr.med. Børneafdeling H, Hillerød Sygehus

Jan Erik Henriksen, afdelingslæge, ph.d., Endokrinologisk afdeling M, Odense Universitetshospital

Hans-Henrik Lervang, overlæge, ph.d., Medicinsk endokrinologisk afdeling, Ålborg Sygehus Nord

Kirsten Nørgaard, overlæge, dr.med., Endokrinologisk klinik, Medicinsk center, Hvidovre Hospital

Indhold:

Resumé og anbefalinger	3
Introduktion	4
1. Insulinpumpebehandling	5
2. Vurdering af insulinpumpebeh. sm.lignet med anden intensiv insulinbeh.....	5
Ad metabolisk kontrol	5
Ad hypoglykæmi.....	6
Ad diabetisk ketoacidose	7
Ad psykosociale betragtninger	7
Ad cost-benefit betragtninger	7
3. Indikationer for insulinpumpebehandling	8
4. Iværksættelse og kontrol af behandling.....	9
5. Omkostninger ved etablering og fortsat behandling m. insulinpumpe	9
Udgifter ved pumpebehandling.....	9
Udgifter til uddannelse af personale, opretholdelse af behandlingsberedskab og patientbehandling.....	10
6. Finansiering af insulinpumpebehandling i Skandinavien.....	10
Den norske model	10
Den svenske model.....	11
Den danske model.....	11
7. Organisering af behandling og kvalitetskontrol	12
Krav til behandlingsenhed.....	12
Anbefalinger vedrørende centraliserede kurser for personale	13
Monitorering og kvalitetssikring af CSII behandling i Danmark.....	13
8. Konklusion og anbefalinger for insulinpumpebehandling af danske patienter med type 1-diabetes	15
9. Summary	16
Referenceliste.....	17

Forkortelser:

CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; Insulinpumpebehandling.

MIT eller MDI: Multiple insulininjektioner; Flergangsbehandling med insulin med hurtigtvirkende insulin til måltiderne (bolusinsulin) suppleret med intermediært-virkende insulin (NPH insulin) eller langsomtvirkende analog 1-2 gange dagligt (basalinsulin).

CI eller CIT: Conventional Insulin Therapy; Konventionel insulinbehandling; 1-2 daglige insulinbehandling

Resume

- Insulinpumpebehandling kan anvendes som et behandlingsalternativ til patienter med type 1 diabetes, der ikke kan behandles tilfredsstillende med multiple insulininjektioner, og som samtidigt har den nødvendige motivation og kompetence til at bruge behandlingen. Denne anbefaling gælder også for børn og gravide eller kvinder med graviditetsønske. Insulinpumpebehandling hos patienter med type 1 diabetes giver en bedre glykæmisk kontrol (reduktion i HbA1C med $\geq 0,5\%$) end flergangs insulinbehandling. I dag opnås den reducerede HbA1C ved en lavere forekomst af hypoglykæmi og samme hyppighed af ketoacidose
- Insulinpumpebehandling anbefales ikke til insulinbehandlede patienter med type 2 diabetes.
- Indikationen for insulinpumpebehandling kan kun endeligt stilles af endokrinologisk speciallæge eller af pædiater tilknyttet et diabetes ambulatorium.
- Start og kontrol af insulinpumpebehandling bør kun finde sted ved et begrænset antal specialiserede behandlingssteder. Behandlingsteamet skal som minimum bestå af to endokrinologer eller pædiatere og to sygeplejersker med speciel interesse for insulinpumpebehandling samt af en diætist.
- Alle diabetikere, der starter med insulinpumpebehandling, skal gennemgå en oplæring i brugen heraf. Patienterne skal acceptere at følge regelmæssig kontrol på en af de specialiserede behandlingenheder. Disse vil revidere indikationen for fortsat pumpebehandling og kan tage stilling til, at patienten forsøgsvis skal skifte til multiple insulininjektioner. Patienterne skal fra start være fuldt instrueret i overgang til multiple insulininjektioner som en midlertidig løsning. Pumpepatienterne skal have adgang til 24-timers telefonservice.
- Personalet, der varetager insulinpumpebehandling, bør have gennemgået et systematisk uddannelsesprogram.
- Der bør etableres en fortsat monitorering og kvalitetssikring af insulinpumpebehandling i Danmark.
- På det foreliggende grundlag er det usikkert, hvor mange danske type 1 diabetikere det vil være relevant at sætte i pumpebehandling. Det ligger formentligt et sted mellem 1-10%. Det er muligt at en Mini/Teknologi MTV vil kunne indkredse dette nærmere ud fra analyse af behandlingsindikation, omkostningseffektivitet og ændring i livskvalitet.
- Den nuværende danske finansieringsform fra 1983 er en hindring for, at en del danske patienter med type 1 diabetes tilbydes en velindiceret pumpebehandling. Dette kunne afhjælpes ved, at der bliver indført en ordning, hvorved udgiften løftes ud af afdelingsbudgetterne på de enkelte hospitalsafdelinger.

For insulinpumpebehandling af danske patienter med type 1 diabetes anbefales det, at:

- Finansieringsformen ændres, så den ikke udgør en hindring for etablering af behandlingen.
- Systematisk undervisning af personalet og kvalitetsmonitorering gennemføres.
- De relativt stramme behandlingsindikationer bevares.

Introduktion

Insulinpumpebehandling (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion eller CSII) startede i England i 1976 med udviklingen af insulinpumpen til forskningsbrug (1). Pumpebehandling benytter en bærbar elektromekanisk pumpe til at efterligne den normale insulinsekretion døgnet igennem. Insulin opbevares i et reservoir i den programmerbare pumpe, hvorfra hurtigtvirkende insulin via et plastikkateter og en nål infunderes i subkutis. Den hurtigtvirkende insulin gives dels som en præprogrammeret kontinuerlig infusion over døgnets 24 timer (basal rate) dels som en måltidsrelateret dosis (bolus), som patienten selv aktiverer.

Fra starten af 80-erne gennemførtes en række kliniske forskningsprojekter, som skulle afklare om insulinpumpebehandling var såvel den daværende konventionelle insulinbehandling som den intensive behandling med multiple daglige insulininjektioner (MDI) overlegen hos patienter med type 1 diabetes. I Danmark dannede Steno Diabetes Center (2-10), Århus Amtssygehus (11-18) samt Århus Kommunehospital (19-27) rammen om den forskning, der fra dansk side var med til at afdække den gunstige effekt af insulinpumpebehandlingen ved type 1 diabetes. Imidlertid stødte de første behandlingsforsøg på problemer med øget forekomst af ketoacidose og hypoglykæmi (28), hvilket medførte en forholdsvis restriktiv holdning til brugen af insulinpumper også her i landet. Den øgede forekomst af komplikationer, der observeredes i starten, havde flere årsager. Pumperne var ikke tilstrækkeligt driftsikre, det var ikke muligt at variere basalraten af insulin over døgnet, alarmsystemerne var ikke-eksisterende eller mangelfulde, der var problemer med katetre, som let stoppede til eller knækkede, med nåle som generede, og med insulin, der ikke var bufret og derfor lettere stoppede nålene. En utilstrækkelig uddannelse og erfaring hos personale og patienter spillede en ikke uvæsentlig rolle for den problemfyldte start.

Påvisningen - hos patienter med både type 1 (29,30) og type 2 diabetes (31) - af den store betydning en god metabolisk kontrol har for forebyggelse af de mikrovaskulære komplikationer i øjne, nyrer og nerver, satte atter skub i interessen for insulinpumpebehandlingen. I DCCT studiet (32) var CSII forbundet med en bedre glykæmisk kontrol end anden intensiv insulinbehandling. Pumperne har de senere år gennemgået en betydelig teknisk udvikling, hvilket har gjort dem sikrere (bl.a. med udbygning af avancerede alarmsystem) og mere fleksible (basalraten kan varieres gennem døgnet). Anvendelsen af insulinpumpebehandling har i nogle lande inklusive Sverige, Norge og USA taget fart og omfatter i dag skønsmæssigt 5-10 % af landenes patienter med type 1 diabetes (33,34). I andre lande, inklusive Danmark og England har insulinpumpen kun vundet beskedent indpas og i disse lande anvender mellem ½ og 1 % med type 1 diabetes insulinpumpe (35,36). Som det er påpeget i en dansk undersøgelse (36) kan noget af forklaringen ligge i de økonomiske problemer, der optræder i forbindelse med initiering og fortsat brug af insulinpumper, nemlig at den økonomiske byrde snævert lægges på den hospitalsafdeling, der starter behandlingen. På baggrund af de økonomiske hindringer, der er forbundet med anvendelse af insulinpumper, de betydelige geografiske forskelle i pumpernes anvendelse, den fornyede internationale opmærksomhed på pumpebehandling og en stigende efterspørgsel fra patientside efter insulinpumpebehandling nedsatte Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) i 2002 en arbejdsgruppe med følgende kommissorium:

- a. At beskrive udbredelsen af insulinpumpebehandling af diabetikere i Skandinavien og belyse de økonomiske forhold, der er gældende i forhold til etablering (indkøb af pumpe og utensilier) og fortsættelse af behandlingen.
- b. På baggrund af den videnskabelige litteratur at vurdere insulinpumpebehandling af patienter med type 1 diabetes i forhold til anden intensiv insulinbehandling.

c. At udarbejde forslag til ensartede behandlingsindikationer samt organisering og kvalitetskontrol af insulinpumpebehandlingen.

1. Insulinpumpebehandlingsens udbredelse i Skandinavien

Der foreligger ikke landsdækkende, internationale publikationer, der belyser omfanget af insulinpumpebehandlingen. Hidtil har behandlingen hovedsageligt været anvendt ved type 1 diabetes. Det er anslået, at der globalt er godt 200 000 patienter, der benytter denne behandling, heraf en stor del fra USA (33,38). I Sverige, hvor man har et landsdækkende register, anslås det, at der på nuværende tidspunkt er cirka 3500-4000 patienter på insulinpumpe (34). I USA og Sverige svarer det til, at 8 - 10 % af patienter med type 1 diabetes behandles med insulinpumpe. Derimod er anvendelsen i England - landet hvor insulinpumpebehandlingen blev udviklet - ganske beskedent. Det anslås, at 800 patienter i England og Wales anvender insulinpumpe svarende til 0,5% af type 1 diabetikerne (1,35,39). I Norge skønnes antallet af pumpebehandlede med type 1 diabetes at være omkring 1000 modsvarende 5% af patientpopulationen (personlig meddelelse).

I Danmark er anvendelsen af insulinpumper opgjort i 2001 på baggrund af en spørgeskemaundersøgelse, som omfatter samtlige medicinske afdelinger og børneafdelinger i landet (36). På opgørelsetidspunktet anvendte 142 patienter insulinpumpe på de medicinske afdelinger, og ingen på børneafdelingerne. Dette tal svarer til, at ca. 0.5 % af de danske patienter med type 1 diabetes anvender insulinpumpe. Siden er der formentlig sket en vis øgning i antallet af pumper - også blandt børn og unge. Der gennemføres aktuelt et insulinpumpeprojekt på børneafdelingen i Hillerød i samarbejde med Steno Diabetes Center, så det skønnes, at der medio 2003 er ca. 200 danske patienter med type 1 diabetes i pumpebehandling. I 2001 varetog 17 afdelinger insulinpumpebehandling omfattende fra én til 67 patienter.

Det varierer således betragteligt fra land til land hvor mange, der behandles med insulinpumper. Det er ikke muligt på baggrund af den eksisterende litteratur at fastslå præcist, hvor mange patienter, der bør behandles med insulinpumper. Problemer med finansiering af insulinpumpebehandlingen er en af forklaringerne på, at man ikke i højere grad benytter den i behandlingen i Danmark (36).

2. Vurdering af insulinpumpebehandling sammenlignet med anden intensiv insulinbehandling

Den teknologiske udvikling af insulinpumpen har givet os et alternativ til intensiv flegangsbehandling med insulin (MDI eller MIT) (37). Det er naturligvis væsentligt at vurdere, om insulinpumpebehandlingen har behandlingsmæssige fordele eller ulemper.

Ad Metabolisk kontrol

Der foreligger aktuelt 2 publicerede metaanalyser, som forsøger at belyse dette spørgsmål. (38,39). Analyserne bygger delvist på de samme arbejder, men er forskellige i deres opbygning. Begge analyser er i væsentligt omfang baseret på studier, der sammenligner pumpebehandling med konventionelle regimer med insulin én eller to gange dagligt, mens der kun er få studier, der har sammenlignet insulinpumper med den behandling, der i dag rekommanderes (multiple injektioner med hurtigtvirkende insulin suppleret med én eller flere injektioner af intermedieært virkende insulin).

Den først publicerede metaanalyse baseres på 12 randomiserede, kontrollerede undersøgelser med i alt 600 med type 1 diabetes randomiseret til henholdsvis pumpebehandling (n=301) og insulininjektioner (n=299), som blev behandlet mellem 2,5 og 24 måneder (39). Denne analyse konkluderer, at insulinpumpebehandling medfører en signifikant bedret metabolisk kontrol bedømt ved HbA1c og at forskellen er i størrelsesordenen 0,4 til 0,8 % (39). Dette anslås at medføre en reduktion i retinopati på 25%, hvilket svarer til, at 5% færre udvikler diabetisk retinopati efter 10 års insulinpumpebehandling (39). Den anden metaanalyse tager udgangspunkt i 52 studier med i alt 1547 patienter, som blev fulgt i gennemsnit i 1 år (fra 1 måned til 4 år) (38). Denne meta-analyse (38) kan dog kritiseres for at have medtaget ikke randomiserede studier, hvilket giver en selektions bias. Det samlede resultat viste en statistisk signifikant reduktion i HbA1c af størrelsesorden 0,4 %. Ser man derimod på de studier, hvor observationstiden var 1 år eller mere var bedringen i den glykæmiske kontrol markant større, idet middel HbA1c blev reduceret med 1,2 %. Ingen studier har dog undersøgt effekten ud over en periode på 4 år, og de fleste studier har en varighed af 2 år eller mindre. Det er ikke afklaret, om en behandlingseffekt af insulin- pumpebehandling kan fastholdes gennem lang tid udenfor kliniske studier.

Ved skift fra regular insulin til hurtigtvirkende analog insulin (insulin lispro eller insulin aspart) ser det ud til, at man kan opnå en yderligere bedring af den glykæmiske kontrol med en ekstra reduktion i HbA1C på 0,26 % (40)

Den udtalte stigning i blodglukose før morgenmaden, som ses hos en del med type 1 diabetes på flergangs injektioner – det såkaldte "dawn" fænomen – kan være svært at modvirke med den gængse behandling. Med de moderne insulinpumper, hvor basalraten kan programmeres til varierende dosis, er det imidlertid muligt at øge den i de tidlige morgentimer, så blodglukosestigningen før morgenmaden reduceres. Det skal bemærkes, at det tilsyneladende ikke påvirker resultaterne, om det er børn eller voksne med type 1 diabetes, der indgår i studierne.

Den vægtøgning der ses ved bedret glykæmisk kontrol ser ud til at være den samme ved insulinbehandling med pumper og multiple injektioner (32).

Ad hypoglykæmi

De tidlige studier påviste en øget frekvens af hypoglykæmi i forbindelse med intensiveret metabolisk kontrol (28). De senest publicerede pumpestudier finder sammenlignet med multiple insulin injektioner imidlertid ikke, at frekvensen af hypoglykæmi er øget - tværtimod (1,33,41). Derfor anses stærkt svingende blodglukose og recidiverende hypoglykæmi som en behandlingsindikation for pumpebehandling (1,35). Anvendelse af hurtigtvirkende insulin analoger (insulin lispro og insulin aspart) i insulinpumperne har hverken øget hyppigheden eller sværhedsgraden af hypoglykæmi (40).

Ad diabetisk ketoacidose

Patienter i pumpebehandling har et betydeligt mindre subkutant insulindepot end patienter som får flergangsinjektioner. Derfor kan ketoacidose udvikle sig hurtigere, hvis insulin infusionen afbrydes, end man ser ved multiple injektioner med insulin. Ketoacidose indtræder særligt hurtigt, når der anvendes de hurtigtvirkende insulin analoger (insulin lispro, insulin aspart).

De tidlige studier viste en klar forøget forekomst af diabetisk ketoacidose ved insulinpumpebehandling (28). Studier publiceret efter 1993 viser imidlertid, at frekvensen af diabetisk ketoacidose ikke er højere blandt insulinpumpebrugere end hos patienter i injektionsbehandling (39). Ketoacidose vil dog fortsat udvikles hurtigere grundet det meget lille subkutane depot af insulin.

Ad psykosociale betragtninger

Metaanalyse af psykosociale funktioner, depression, angst etc. viser samstemmende ingen overbevisende forskelle mellem patienter behandlet med insulinpumper og patienter i konventionel behandling (32,39). I kontrast hertil har flere retrospektive opgørelser vist, at insulinpumpebehandling af et flertal af patienterne opfattes at være associeret med forbedret livskvalitet. Studierne kan i sagens natur ikke være blindede og udsagnene skal vurderes i lyset heraf. Det er dog tankevækkende, at mere end halvdelen af såkaldte health-care professionals i USA, som selv har type 1 diabetes, har valgt insulinpumpebehandling som deres foretrukne behandlingsalternativ (42).

Patienter med ekstrem vanskelig regulerbar diabetes (såkaldt "brittle diabetes"), der har gentagne episoder med ketoacidose, har i de fleste tilfælde ikke fordel af pumpebehandling. Personer med svære psyko-sociale problemer, har tendens til at klare sig dårligt på pumpebehandling (39).

Ad cost-benefit betragtninger

Der findes kun beskedne oplysninger om cost-benefit af insulinpumpebehandling, og i NICE rapporten (35) fremlægges den opfattelse, at for mange antagelser kræves, til at man kan måle cost-effectiveness som "cost per quality-adjusted life year gained (CQG)". I juli 2003 blev der offentliggjort en cost-effectiveness analyse af pumpebehandling sammenlignet med multiple insulininjektioner baseret på udgiftsoplysninger fra Storbritanien (43). Det væsentligste effektmål for sundhed, som man vurderede, var kvalitetsjusterede leveår eller QALY. QALY vundet gennem pumpebehandling stammede primært fra forbedret livskvalitet og ikke fra et fald i dødelighed. Undersøgelsen viste, at insulinpumpebehandling er en relativ billig måde at forbedre livskvaliteten på for patienter med type 1 diabetes. Størst cost-effectiveness opnås hos patienter, der havde mere end 2 alvorlige hypoglykæmitilfælde pr år, som krævede indlæggelse. Patienterne skal helst være mellem 20 – 50 år, motiverede og risikoen for at et ophør med pumpebehandling kommer på tale, bør være beskeden (43).

Det kan konkluderes, at der opnås en forskel i metabolisk kontrol mellem den injektionsterapi (én eller flergangsterapi) og insulinpumpebehandling på $\geq 0,5$ % til gunst for sidstnævnte. En reduktion i HbA1c af ovenfor anførte størrelsesorden medfører en reduceret forekomst af sendiabetiske komplikationer i øjne, nyrer og nerver. Insulinpumpebehandling ser med de nuværende selektionskriterier (se nedenfor) ud til at være lige så sikker, som behandling med flergangsinjektioner. Insulinpumpebehandling anses af de fleste patienter for at være forbundet med øget frihed og øget livskvalitet.

3. Indikationer for insulinpumpebehandling:

Efter gennemgang af litteraturen er arbejdsgruppen kommet frem til følgende indikationsområde for insulinpumpe ved behandling af type 1 diabetes.

Insulinpumpebehandling kan tilbydes patienter med type 1 diabetes, der ikke kan behandles tilfredsstillende med multiple insulininjektioner (typisk fire-gangs terapi),

- dvs har HbA1c > 7.5% (> 7.0% for kvinder med graviditetsønske)

under forudsætning af at dette skyldes

- at patienten trods optimeret behandling inklusive en dosisøgning af insulin oplever mange og uforudsigelige hypoglykæmitilfælde.
- at patienten har manglende erkendelse af insulinføling
- at patienten erhvervsmæssigt har en hverdag, der ikke er forenelig med en optimal blodglukose regulation på multiple insulin injektioner (f.eks. stærkt vekslende og uforudsigelige tidspunkter for måltidsindtagelse, skifteholdarbejde, eliteidrætsfolk, tilbagevendende udlandsrejser over flere tidszoner, etc).
- at patienten ikke kan kontrollere blodglukoseniveauet i løbet af natten på behandling med multiple insulininjektioner med NPH insulin taget til sengetid eventuelt efter forsøg med protraherede insulinanaloger (dvs patienter med høje morgen blodglukoseværdier, hvor dosis af NPH insulin ikke kan øges p.gr.a risiko for natlig hypoglykæmi).

og under forudsætning af, at den utilfredsstillende behandling på multiple insulin injektioner ikke skyldes

- at patienten ikke ønsker at måle hjemmeblodglukose i tilstrækkelig grad (≥ 4 gange dagligt, dvs typisk daglig blodglukosemåling før hovedmåltiderne og til sengetid),
- at patienten frembyder forhold, der umuliggør sikker brug af pumpen (f.eks. blindhed, følger efter apoplexi, alkoholmisbrug etc).
- at patienten generelt har nedsat compliance og/eller forståelsesmæssige problemer overfor samspillet mellem insulin, kost og fysisk aktivitet.

Ud over ovenstående indikationsområde kan der være særlige situationer, hvor patienter, der ellers har en tilfredsstillende regulation vurderet på HbA1c værdien, kan være kandidater til insulinpumpebehandling. Det gælder specielt patienter med særlige arbejdsforhold, og patienter, der har for mange uforudsete hypoglykæmier på flergangsterapi, men hvor HbA1c ellers er tilfredsstillende.

4. Iværksættelse og kontrol af behandling

Indikationen for insulinpumpebehandling bør stilles af endokrinologisk speciallæge eller pædiater tilknyttet et diabetes ambulatorium.

Insulinpumpebehandlingen kan kun iværksættes via et diabetes ambulatorium / diabetesafdeling med speciel ekspertise og organisation til at håndtere denne behandlingsform. Et sådant insulinpumpeteam skal som et minimum bestå af 2 endokrinologer eller pædiatere, 2 diabetessygeplejerskere og 1 diætist alle med speciel interesse og erfaring indenfor insulinpumpebehandling. Patienter med type 1 diabetes i pumpebehandling skal acceptere at blive fulgt og kontrolleret af et af disse specielle insulinpumpebehandlingsteam. Insulinpumpe behandlingen skal tages op til vurdering med ca. 2 års interval.

Hvis der er komplikationer til pumpebehandlingen, f.eks.

- tilbagevendende episoder med diabetisk ketoacidose,
- stigende HbA1c,
- recidiverende lokale reaktioner/infektioner etc,
- manglende compliance

bør pumpebehandlingen seponeres og patienten sættes tilbage på multiple insulininjektioner.

5. Omkostninger ved etablering og fortsat behandling med insulinpumpe

a. Udgifter ved pumpebehandlingen

Indkøb af pumpe

Aktuelt sælges insulinpumperne fra 2 firmaer i Danmark: Medtronic og Disetronic. Principielt er der ikke stor forskel på pumpernes funktion. Prisen (eksklusiv moms) for en insulinpumpe ligger i størrelsesordenen 9.000 -10.000 kr. for Disetronic pumperne, som har en levetid på ca. 24 måneder samt 26.400 kr. for Minimed pumpen (Medtronic) med levetid på 6-10 år. Begge firmaer tilbyder desuden leje/leasing af pumperne. Disetronic udlejer deres to pumper for en pris på henholdsvis 375 kr. og 417 kr. pr måned (eksklusiv moms). Medtronics Minimed pumper kan via firmaet Nordania Leasing (Danske Bank) leases for 1600 kr./kvartal (eksklusiv moms), når man binder sig for en 5-års periode.

Løbende driftsomkostninger

De løbende udgifter går til sprøjter (insulinreservoir) til pumpen, infusionsslanger, batterier og plaster. De beløber sig til cirka 1000 kr. per måned (afhænger af typen af infusionsslanger, som varierer mellem 800 og 1500 kr.). Herfra skal trækkes det beløb, som anvendes til injektionskanyler (koster: 237 kr/100 stk. dvs. en månedlig udgift på ca. 350 kr., der afholdes af offentlige midler). Hertil kommer de vanlige udgifter til blodglukosemåling, som det offentlige ligeledes betaler. Dette beløb vil typisk være lidt højere under insulinpumpebehandlingen, afhængig af hvor ofte patienterne tidligere har målt blodglukose. Under pumpebehandling anbefales som minimum 4 daglige målinger af blodglukose.

Udgifterne til insulin vil - for både patient og det offentlige - reduceres, idet den nødvendig insulindosis typisk reduceres med 15-20 % (i gennemsnit 7-12 i.e. per døgn) (35,38,39). Enhedsprisen for insulin i henholdsvis hætteglas til pumpebrug og penne til injektionsbrug er næsten ens - ca.0,25 kr. per enhed. Ved 40 enheder per døgn vil reduktionen i prisen på insulin ved et reduceret forbrug på 15 % være ca. 60 kr. per måned. Overgang fra 4-5 gange insulin injektions terapi til insulinpumpebehandling vil således betyde en månedlig merudgift på godt 1000 kr, når udgiften til anskaffelse af insulinpumpen, indkøb af remedier til pumpen og let reduceret insulinforbrug tages i betragtning. Den forventede årlige merudgift i Danmark vil ved en behandlingsfrekvens med insulinpumpe på 1 % beløbe sig til 3 mill. kr., og ved 10 % blive 30 mill.kr.. Herfra skal naturligvis fratrækkes den forventede besparelse på diabetiske senkomplikationer. En cost-benefit eller cost-effectiveness analyse baseret på danske data foreligger ikke.

b. Udgifter til uddannelse af personale, opretholdelse af behandlingsberedskab og patientbehandling

Det er afgørende for insulinpumpebehandlingens succes, at det personale (læger, sygeplejersker, diætister), som starter og følger behandlingen, har såvel stor faglig, teknisk som praktisk indsigt i behandlingen. Således vil det være nødvendigt, at disse team har deltaget i et start kursus af 1-3 dages varighed og formentlig også lejlighedsvis kommer på genopfriskningskurser. Hvis 1-2 centre pr amt skal stå for behandlingen med insulinpumper, vil det være nødvendigt årligt at arrangere centrale kurser i Danmark. I den engelske NICE rapport (35) har man anslået, at træning af et helt team vil koste mellem 12.000 og 25.000 kr. i tabt arbejdsfortjeneste for teamet og udgifter til undervisere, afhængigt af længden af kurserne.

Ud over de omkostninger, der er forbundet med uddannelsen af personalet, vil der være meromkostninger forbundet med start af pumpebehandling i form af øget

undervisningsbehov, tætte konsultationer efter initiering af behandling samt gentaget undervisning. Der foreligger ikke studier, der systematisk har undersøgt undervisningsbehovet ved forskellige behandlingsregimer, hvorfor det ikke er muligt at kvantitere denne mulige meromkostning

6 Finansiering af insulinpumpebehandling i Skandinavien.

Den norske model (44)

I Norge har Rikstrygdeverket (statsinstitution) siden 1989 dækket udgiften til indkøb af insulinpumper og forbrugsmaterialer (Rikstrygdeverkets Ftrl §5-22 – Rundskriv) (43). Insulinpumpen kan ordineres af en speciallæge i pædiatri eller intern medicin. I princippet kan dette kun ske via et regionsygehus. Regionssygehuset kan dog uddelegere ansvaret til andet offentligt sygehus.

Regionssygehuset kan for folketrygdens (sygesikringen) regning rekvirere de nødvendige insulinpumper til afprøvning og varigt brug for insulinafhængige diabetikere. Folketrygden refunderer forbrugsmaterialer med indtil 9.000 N.Kr. pr. år (pr. 01.01.2003). Udgifter til batterier dækkes ikke. Ordination af insulinpumpe anmeldes til og registreres af Rikstrygdeverket. Rikstrygdeverket har en aftale med leverandørerne om betaling af 18.000 N.Kr. pr. Pumpe. Der er etableret en genbrugsordning, hvor brugte pumper renoveres for 9.000 N.Kr. pr. stk.

Genbrugsordningen er principielt regionsygehusafdelingens ansvar. I praksis administreres denne ordning af leverandørerne, som forventes at udlevere en genbrugspumpe før en ny Pumpe.

De sygehuse, der ordinerer insulinpumper har 2 gange årligt pligt til at oplyse Rikstrygdeverket om antallet af udleverede nye pumper, antal renoverede pumper, antal pumper i afprøvning, samt antal pumper på lager. Opgaverne er fra 1. januar 2004 overført fra Rikstrygdeverket til de enkelte helseregioner. Regelsættet for finansiering og udlevering af insulinpumper er endnu ikke tilpasset den ændrede opgavefordeling.

Helsesdepartementet har afvist, at henvføre ordination af insulinpumper til blå recept ordningen (I Norge er lægeordineret medicin kun tilskudsberettiget, hvis det er ordineret på såkaldt blå recept). Derimod forventes hjælpemidlerne at skulle ind under denne ordning.

Den svenske model (45-48)

På foranledning af det svenske socialdepartement blev der i 1989 udført en landsdækkende spørgeskemaundersøgelse omfattende pædiatriske og medicinske afdelinger. Undersøgelsen viste, at både insulinpumper og hjælpemidler hovedsageligt blev finansieret af de enkelte landsting/len (amter) (enten via afdelingerne eller via hjælpemiddelcentralerne) (45). Omkring 15% af pumperne blev finansieret af forskringskassen, mens 15% af pumperne var selvfinansierede.

I henhold til loven om högkostnadsskydd (SFS 1996:1150 §7) fra januar 1997 blev udgiften for både Pumpe og tilbehør flyttet fra de enkelte len til Riksforskringsverket (statsinstitution), som i dag dækker udgifterne 100 % (46-48). Det er interessant, at antallet af patienter, der blev sat i Pumpebehandling efter at staten påtog sig udgiften, viste uændret stigningstakt. Der er altså ikke sket nogen voldsom stigning i udgifterne, efter at staten påtog sig hele ansvaret.

Pumpe og tilbehør ordineres på "hjælpmedelskort". Bestilling af Pumpe og tilbehør koordineres af apotek. Fabrikanten leverer tilbehør på patientens hjemadresse, mens pumpen sendes til diabetesklinikken.

Den danske model

I Danmark er insulinpumper per tradition et hospitalsanliggende, hvor udgiften alene har været dækket af amterne uden omkostninger for patient eller kommune. I de fleste amter har man valgt at lade den behandlende afdeling bære udgiften. Det betyder for de involverede endokrinologiske specialafdelinger, at udgiften til anskaffelse af insulinpumpe og det løbende forbrug af hjælpemidler påføres den ordinerende afdelings budget. Initiating af insulinpumpebehandling kræver derfor ofte forhandling med sygehusledelsen fra sag til sag. En insulinpumpebehandling, der startes på Steno Diabetes Center, betales af det henvisende amt efter regning. "Cirkulæret om afgrænsning af behandlingsredskaber, hvortil udgiften afholdes af sygehusvæsenet" fra 1975 – før indførelsen af pumpebehandling - nævner af naturlige årsager ikke insulinpumpebehandling, ligesom hjælpemateriale til pumpebehandling (kanyler, plastre etc.) ikke nævnes eksplicit i "Bekendtgørelse om ydelse af hjælpemidler og forbrugsgoder efter servicelovens §§97 og 98 (§10 – særlige bestemmelser om støtte til visse hjælpemidler)".

De økonomiske problemer i forbindelse med initiering og fortsat brug af insulinpumper blev i en dansk undersøgelse af behandlerne bedømt til at være en væsentlig faktor for, at man ikke i større omfang tilbyder type 1 diabetikere insulinpumpebehandling (36). Den nuværende danske finansieringsform kan være en hindring for, at danskere med type 1 diabetes tilbydes en velindiceret pumpebehandling, som de behandlingsmæssigt ville kunne profitere af. Dette problem ville f.eks. kunne afhjælpes ved, at der blev indført ordning, hvorved udgiften blev løftet ud af afdelingsbudgetterne på de enkelte hospitalsafdelinger. Dette kan muligvis ske via en præcisering og tolkning af det eksisterende lovgrundlag. Det skal understreges, at det er arbejdsgruppens klare opfattelse, at det vil være nødvendigt at benytte klare behandlingsindikationer, obligatoriske pumpekontroller (inklusive revurdering af indikationen) samt kvalitetssikring (se nedenfor) for at sikre, at ressourcerne anvendes på den mest optimale måde.

7. Organisering af behandlingen og kvalitetskontrol

a. Krav til behandlingsenhed, der skal godkendes som pumpecenter.

De eksisterende retningslinier for behandling af patienter med insulinpumpe fra Sundhedsstyrelsen (49) anfører, at behandlingen kun kan finde sted ved et begrænset antal specialiserede behandlingssteder. Der anføres ingen kvalitetskrav i øvrigt til behandlingsstederne. Siden 1983 er der sket en betydelig styrkelse af den endokrinologiske og diabetologiske ekspertise generelt, og der er blevet etableret specialiserede diabetesambulatorier i alle landets amter. Dette kombineret med den øgede interesse for behandling med insulinpumper, som patienter med type 1 diabetes udviser, gør det nødvendigt, at de eksisterende retningslinier revideres. Der bør fortsat stilles særlige krav til enheder, der ønsker at varetage insulinpumpebehandling. Dette skyldes bl.a., at pumperne er relativt avancerede og kan give specielle tekniske problemer, fordi CSII behandlingen kræver en meget nøje instruktion (af såvel personale som patient) og er forbundet med øgede direkte omkostninger sammenlignet med flergangsbehandling.

De krav, der bør stilles til en diabetesenhed, for at den bør varetage behandling med CSII knytter sig til: viden, erfaring, patientantal og behandlingsorganisation.

VIDEN: Personalet, der skal behandle patienter med CSII (læger og sygeplejersker), skal have et grundigt kendskab til principperne for behandlingen og skal være i stand

til at bistå patienterne ved start af pumpebehandlingen og ved problemer under behandlingen. Det er væsentligt for behandlingens etablering, at der er én eller flere "ildsjæle", der ønsker at etablere behandlingen, men det skal samtidig understreges, at enkeltstående ildsjæle ikke er tilstrækkeligt.

ERFARING: Som al anden diabetesbehandling forudsætter sufficient instruktion af patienterne en både teoretisk viden og praktisk erfaring indenfor dette specialområde. Erfaring forudsætter et så stort patientantal, at den nødvendige erfaringsbase kan opbygges. I pædiatrisk regi bør der sikres samarbejde med endokrinologisk afdeling/center med henblik på såvel vidensopbygning, rationel drift som den fortsatte behandling af patienter efter afslutning fra den pædiatriske afdeling.

PATIENTANTAL og BEHANDLINGSORGANISATION: Patientantallet bør være tilstrækkeligt stort til, at det personale, der er ansvarligt for CSII-behandlingen opnår rutine i behandlingen. Der foreligger ikke undersøgelser, der afslører, hvad minimumsantallet af CSII-patienter i et ambulatorium bør være. En dansk undersøgelse kunne ikke påvise forskelle i HbA1c-niveauer mellem store og små diabetesenheder (36). Dette udelukker dog ikke, at ambulatoriestørrelsen påvirker behandlingskvaliteten, idet undersøgelsen kun i begrænset omfang tager hensyn til forskelle i behandlingsindikation, diabetesvarighed, komplikationer, varighed af CSII-behandling mv., ligesom patientantallet i de fleste ambulatorier var for lille til at tillade en egentlig statistisk analyse af forskelle mellem centrene. Amerikanske undersøgelser antyder, at centre med et stort volumen af CSII-behandlede har lavere komplikationsrate og opnår bedre metabolisk kontrol (lavere HbA1c-niveauer) end mindre centre.

Med henblik på den fremtidige behandling af patienter med CSII i Danmark bør der stiles efter et patientvolumen, der sikrer:

- erfaring med start af insulinpumpebehandling
- erfaring med tekniske og praktiske problemer med CSII-behandling
- uddannelse og vedligeholdelse af personalets erfaring i et omfang, der sikrer tilgængelighed af uddannet personale året rundt (inkl. ferieperioder).

Det skønnes, at dette kan etableres med 25-30 patienter i CSII-behandling som et minimumsgrundlag, men større enheder vil kunne betyde større erfaring og viden, og burde også økonomisk kunne sikre en mere rationel drift af enheden. I en etableringsfase kan det indebære, at der etableres regionalt samarbejde på tværs af amtsgrænser (evt. via universitetsafdelinger og Steno Diabetes Center). På længere sigt må det forventes, at der vil være behov for mindst ét behandlingssted pr amt. For at sikre vidensopbygningen bør behandlingen varetages af et begrænset antal behandlere (eksempelvis to speciallæger, to diabetes-sygeplejersker), der indgår i et team med de øvrige relevante behandlergrupper.

Patienter i behandling med CSII bør i lighed med øvrige, som er tilknyttet et diabetesambulatorium, have adgang til en 24-timers telefonservice. På grund af de specielle potentielle problemer med CSII behandlingen bl.a. tekniske problemer, er det væsentligt, at patienterne kan få løst problemerne hurtigt og kompetent. Patienterne skal alle være instrueret i overgang til konventionel 4x-terapi som midlertidig løsning, og regimet skal fremgå af journalen. Patienterne skal have adgang til erstatningspumpe indenfor få arbejdsdage.

b: Anbefalinger vedrørende centraliserede kurser for personale ved pumpecentre

Som led i en intensiveret indsats omkring CSII behandling i Danmark skal det sikres, at de berørte afdelinger har et ensartet uddannelsesnivea, hvor et minimumskrav bør være defineret. Der bør derfor etableres systematiske uddannelsesprogrammer (basal viden og vidensudvikling/vedligeholdelse). Indholdet af disse bør fastlægges i et samarbejde mellem Dansk Endokrinologisk Selskab og de faglige sammenslutninger under Dansk Sygeplejeråd indenfor diabetesbehandling (FS19) og pædiatri (FS7). Det bør overvejes som et minimum at gøre det indledende kursus obligatorisk/certificerende. Kursernes omfang må tidsmæssigt forventes at være i størrelsesordenen 1-2 dage. Kurser af denne art afholdes allerede i Sverige, og et eventuelt samarbejde om skandinaviske kurser er en mulighed.

c: Monitorering og kvalitetssikring af CSII behandling i Danmark

CSII behandling omfatter medio 2003 ca. 200 patienter. Disse patienter kan dog ikke identificeres gennem de rutinemæssige systemer til patientregistrering, og der findes ingen landsdækkende klinisk database, der omfatter denne patientgruppe. Hvis der fremover skal ydes en øget indsats på dette område, bør der tilvejebringes de nødvendige monitoreringsredskaber.

I monitoreringen bør indgå:

- Udvikling i patientantal
- HbA_{1c}-niveau
- Hypoglykæmi (svære tilfælde)
- Ketoacidose tilfælde
- Økonomi
 - Utensilieforbrug
 - Ressourceforbrug i diabetambulatoriet

Monitoreringen bør varetages centralt, enten lokaliseret i ét af de nationale kompetencecentre for landsdækkende kliniske databaser eller i Sundhedsstyrelsen.

Konklusion:

- Insulinpumpebehandling hos type 1 diabetikere giver en bedre glykæmisk kontrol (reduktion i HbA1C med $\geq 0,5\%$) end flergangsbehandling. I dag opnås den reducerede HbA1C ved en lavere forekomst af hypoglykæmi og samme hyppighed af ketoacidose.
- Insulinpumpebehandling kan anvendes som et behandlingsalternativ til type 1 diabetikere, der ikke kan behandles tilfredsstillende med multiple insulininjektioner, og som samtidigt har den nødvendige motivation og kompetence til at bruge behandlingen. Denne anbefaling gælder også for børn og gravide eller kvinder med graviditetsønske.
- Insulinpumpebehandling anbefales ikke til type 2 diabetikere, som kræver insulinbehandling.
- Indikationen for insulinpumpebehandling bør kun stilles af endokrinologisk speciallæge eller af pædiater tilknyttet et diabetesambulatorium.
- Start og kontrol af insulinpumpebehandling bør kun finde sted ved et begrænset antal specialiserede behandlingssteder. Behandlingsteamet skal som minimum bestå af to endokrinologer eller pædiatere og to sygeplejersker med speciel interesse for insulinpumpebehandling samt af en diætist.
- Alle diabetikere, der starter med insulinpumpebehandling, skal gennemgå en oplæring i brugen heraf. Patienterne skal acceptere at følge regelmæssig kontrol på en af de specialiserede behandlingsenheder. Disse vil revidere indikationen for fortsat pumpebehandling og tage stilling til om patienten forsøgsvis skal skifte til multiple insulininjektioner. Patienterne skal fra start være fuldt instrueret i overgang til multiple insulininjektioner som en midlertidig løsning. Pumpepatienterne skal have adgang til 24-timers telefonservice.
- Personalet, der varetager insulinpumpebehandling, bør have gennemgået et systematisk uddannelsesprogram.
- Der bør etableres en fortsat monitorering og kvalitetssikring af insulinpumpebehandling i Danmark.
- På det foreliggende grundlag er det usikkert, hvor mange danske type 1 diabetikere det vil være relevant at sætte i pumpebehandling. Det ligger formentligt et sted mellem 1-10%. Det må antages, at en Mini/Teknologi MTV vil kunne indkredse dette nærmere ud fra analyse af behandlingsindikation, omkostningseffektivitet og ændring i livskvalitet.
- Den nuværende danske finansieringsform er en hindring for, at danske type 1 diabetikere tilbydes en velindiceret pumpebehandling. Dette kunne afhjælpes ved, at der bliver indført en ordning, hvorved udgiften løftes ud af afdelingsbudgetterne på de enkelte hospitalsafdelinger.

Det anbefales for insulinpumpebehandling af danske type 1 diabetikere, at:

- Finansieringsformen ændres, så den ikke udgør en hindring for etablering af behandlingen.
- Systematisk undervisning af personalet gennemføres.
- De relativt stramme behandlingsindikationer bevares.

Summary:

- Treatment of type 1 diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) can improve the glycaemic control by a further reduction in HbA1C of about $\geq 0,5\%$ compared to multiple-dose insulin therapy (MDI). This improvement can be obtained even with a lower occurrence of hypoglycaemia and the same frequency of ketoacidosis.
- CSII can be applied as a treatment alternative in patients with type 1 diabetes provided that they cannot be satisfactorily treated with MDI after having carefully tried the latter treatment and that they have the necessary motivation and competence to use CSII effectively. This recommendation for type 1 diabetic subjects does also include children, pregnant women and women who are intending to become pregnant who are or want to be pregnant.
- CSII is not recommended as a treatment modality for insulin treated subjects with type 2 diabetes.
- The treatment indication for CSII should be decided upon by a specialist in endocrinology or a pediatrician affiliated to a diabetes outpatient clinic.
- Initiation and control of CSII therapy should take place at a limited numbers of places with trained specialist teams. The teams taking care of the CSII treatment should as a minimum consist of two endocrinologists or pediatricians, two nurses with special interest in CSII and a dietician.
- All type 1 diabetic subjects beginning CSII treatment shall be provided with specific training in its use. They shall accept to be regularly controlled by one of the trained specialist teams who will also review their insulin management and decide whether a trial of a switch to MDI should be carried out. From the initiation of the CSII therapy all subjects shall know how to switch to MDI as a temporary therapy solution. A 24 hours telephone service should be available for individuals on CSII therapy.
- The specialist team taking care of the CSII therapy should have taken a systematic CSII training course.
- An ongoing quality control of the CSII treatment in Denmark should be established.
- To determine exactly how many Danish type 1 diabetic subjects that will benefit from CSII treatment is not presently possible. Presumably it is between 1-10%. Probably a Health Technology Assessment can provide a more precise estimate based on an analysis of treatment indications, cost-effectiveness and the change in QOL.
- The actual way of financing the CSII therapy in Denmark constitutes an obstacle for some Danish type 1 diabetic subjects to be offered a relevant insulin pump treatment. This unsuitable condition could be remedied by changing the form of financing.

Regarding insulin pump therapy of Danish type 1 diabetic individuals it is recommended that:

- The way of financing should be changed, so that it is no longer be a hindrance for the initiation of this therapy.
- Systematic training courses for the specialist teams should be established.
- The relatively tight treatment indications should be preserved.

Referenceliste

1. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2002;25:593-598.
2. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hegedus L, Deckert T. Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *N Engl J Med.* 1986;314:665-670.
3. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986;2:1300-4.
4. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients:an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991;34:164-70.
5. Frost-Larsen K, Christiansen JS, Lauritzen T, Parving HH. The effect of short-term near-normal blood glucose control on oscillatory potential and macular recovery time in insulin-dependent diabetic patients with long-standing metabolic dysregulation. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1989;67:405-8.
6. Krogsaa B, Lund-Andersen H, Lauritzen T, Parving HH, Christiansen JS. The blood-retinal barrier permeability to fluorescein in juvenile diabetics treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1985;173:104-6.
7. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet.* 1983;1:200-4.
8. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes.* 1985;34 Suppl 3:74-9.
9. Mathiesen ER, Hilsted J, Feldt-Rasmussen B, Bonde-Petersen F, Christensen NJ, Parving HH. The effect of metabolic control on hemodynamics in short-term insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes.* 1985;34:1301-5.
10. Steno Study Group. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Lancet* 1982;1:121-4.
11. Bak JF, Nielsen OH, Pedersen O, Beck-Nielsen H. Multiple insulin injections using a pen injector versus insulin pump treatment in young diabetic patients. *Diabetes Res.* 1987;6:155-8.
12. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Hasling C, Nielsen OH, Heding L, Sorensen NS. Improved in vivo insulin effect during continuous subcutaneous insulin infusion in patients with IDDM. *Diabetes.* 1984;33:832-7.

13. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Schwartz Sorensen N, Hother Nielsen O. Insulin pump treatment: effect on glucose homeostasis, metabolites, hormones, insulin antibodies and quality of life. *Diabetes Res.* 1985;2:37-43.
14. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Mogensen CE, Olsen T, Ehlers N, Nielsen CB, Charles P. Effect of insulin pump treatment for one year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care.* 1985;8:585-9.
15. Beck-Nielsen H, Olesen T, Mogensen CE, Richelsen B, Olsen HW, Ehlers N, Charles P, Sorensen NS. Effect of near normoglycemia for 5 years on progression of early diabetic retinopathy and renal involvement. *Diabetes Res.* 1990;15:185-90
16. Husted SE, Nielsen HK, Bak JF, Beck-Nielsen H. Antithrombin III activity, von Willebrand factor antigen and platelet function in young diabetic patients treated with multiple insulin injections versus insulin pump treatment. *Eur J Clin Invest.* 1989;19:90-4.
17. Olsen T, Ehlers N, Nielsen CB, Beck-Nielsen H. Diabetic retinopathy after one year of improved metabolic control obtained by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1985;63:315-9.
18. Olsen T, Richelsen B, Ehlers N, Beck-Nielsen H. Diabetic retinopathy after 3 years treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1987;65:185-9.
19. Christensen CK, Christiansen JS, Christensen T, Hermansen K, Mogensen CE. The effect of six months continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in insulin-dependent diabetics. *Diabet Med.* 1986;3:29-32.
20. Christensen CK, Christiansen JS, Schmitz A, Christensen T, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in IDDM patients: a 2 year controlled study. *J Diabet Complications.* 1987;1:91-5.
21. Christiansen JS, Ingerslev J, Bernvil SS, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A. Near normoglycemia for 1 year has no effect on platelet reactivity, factor VIII, and von Willebrand factor in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled trial. *J Diabet Complications.* 1987;1:100-6.
22. Christiansen JS, Sonnenberg GE, Kverneland A, Schmitz A, Christensen CK, Hermansen K, Ritzenhoff A, Spraul M, Loerup B, Mogensen CE, et al. Clinical outcome of using insulin at 40 IU/ml and 100 IU/ml in pump treatment. Results of a controlled multi-center trial. *Acta Med Scand.* 1987;222:65-70.
23. Hermansen K, Schmitz O, Boye N, Christensen CK, Christiansen JS, Alberti KG, Orskov H, Mogensen CE. Glucagon responses to intravenous arginine and oral glucose in insulin-dependent diabetic patients during six months conventional or continuous subcutaneous insulin infusion. *Metabolism.* 1988;37:640-4.
24. Jakobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen I, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A, Mogensen CE. Autonomic and somatosensory nerve function after 2

years of continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes*. 1988;37:452-5.

25. Møller A, Rasmussen L, Ledet T, Christiansen JS, Christensen CK, Mogensen CE, Hermansen K. Lipoprotein changes during continuous subcutaneous insulin infusion in insulin-dependent diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 1986;46:471-5.

26. Schmitz A, Christiansen JS, Christensen CK, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of pump versus pen treatment on glycaemic control and kidney function in long-term uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Dan Med Bull*. 1989;36:176-8.

27. Thuesen L, Christiansen JS, Sorensen KE, Falstie-Jensen N, Christensen CK, Hermansen K, Mogensen CE, Henningsen P. Exercise capacity and cardiac function in type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. A controlled study. *Scand J Clin Lab Invest*. 1986;46:779-84.

28. Egger M, Smith GD, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997;14:919-928.

29. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986

30. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-09.

31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:737-853.

32. The DCCT Research Group. Implementation of treatment protocols in the DCCT. *Diabetes Care* 1995;18:361-376.

33. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-327.

34. Adamson U, Lins PE. Insulinpump-behandling 25 år 2003. *Läkartidningen* 2002;99:5268-5271

35. National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance No 57. Guidance on the use of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. February 2003 (www.NICE.org.UK)

36. Nørgaard K. A nationwide study of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Denmark. *Diabetic Med*. 2003;20:307-11.

37. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. (Editorial). *BMJ* 2001;322:1262-1263.

38. Benchell-Weissberg J, Antisdel-Lomaglio J, Sehadri R. Insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-1087.
39. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705-8.
40. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2003; 20:863-866.
41. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycaemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779-1784.
42. Graff MR, Rubin RR, Walker EA. How diabetes specialists treat their own diabetes: findings from a study of AADE and ADA memberships. *Diabetes Educ* 2000;26:460-467.
43. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabetic Medicine* 2003; 20:586-593.
44. www.trygdeetaten.no/generelt/Pub/hjelpemiddel_diabetes.pdf/juli 2004.
45. Agardh CD og Norlund A. Enkätundersökning. Förslag om kostnadsfria insulinpumper. *Läkartidningen* 1991;88: 951-953.
46. http://www.diabetologytt.nu/update/gamla_artiklar/20.html/juli 2004.
47. http://www.diabetologytt.nu/update/gamla_artiklar/14.html/juli 2004.
48. http://www.diabetologytt.nu/update/gamla_artiklar/15.html/juli 2004.
49. Sundhedsstyrelsen. Anvendelse af insulinpumper. *Ugeskr f Læg* 1983; 145: 2264.

