

# Wat zijn de voordelen van continue glucosemonitoring bij patiënten met type 2-diabetes onder basale insuline?

## Referentie

Aleppo G, Beck RW, Bailey R, et al. The effect of discontinuing continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Care* 2021;44:2729-37. DOI: 10.2337/dc21-1304

## Duiding

Mohamed Ismail Saubry, Ilias Kaoukab-Raji, assistants en médecine générale à l'UCLouvain ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain ; Louise Joly, département de médecine générale de l'ULiège  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de voordelen van continue glucosemonitoring (CGM) via een aangesloten apparaatje bij patiënten met type 2-diabetes onder basale insuline over een periode van 14 maanden?

## Achtergrond

Het doel van de behandeling van type 2-diabetes is het voorkomen van acute metabole complicaties en chronische micro- en macrovasculaire complicaties. Het verband tussen de controle van de glucoseschommelingen en het globale sterfterisico op lange termijn is niet duidelijk. Uit een in Minerva besproken studie blijkt dat een initiële intensieve glucosemonitoring gevolgd door een gewone glucosemonitoring gedurende 10 jaar kan leiden tot een vermindering van het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen zonder significante daling van de globale mortaliteit na 10 jaar (1,2). Deze resultaten liggen in lijn met de bevindingen van een prospectieve cohortstudie die werd uitgevoerd 10 jaar na het einde van de UKPDS-studie en door Minerva geanalyseerd werd (3,4). Hieruit bleek dat de daling van het cardiovasculaire risico op lange termijn aanhield, en ook het globale mortaliteitsrisico werd gereduceerd in geval van intensieve monitoring bij aanvang van de behandeling. Het nut van de glykemiezelfcontrole is daarentegen minder duidelijk. Een in 2009 door Minerva besproken studie levert geen bewijs voor de waarde van routinematige glykemiezelfcontrole om een snellere en betere glykemiecontrole te bekomen bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes zonder nood aan insuline (5,6). Een door Minerva geanalyseerde pragmatische RCT uit 2017 van goede methodologische kwaliteit onderzocht het mogelijke voordeel van de glykemiezelfcontrole bij patiënten met type 2-diabetes zonder nood aan insuline, maar vond geen verschil tussen afwezigheid van zelfcontrole, glykemiecontrole eenmaal daags en glykemiecontrole eenmaal daags in combinatie met aanbevelingen doorgegeven via het uitleesapparaat, noch op het vlak van HbA1c, noch op het vlak van kwaliteit van leven (7,8). De waarde van een aangesloten apparaatje bij patiënten met type 2-diabetes met nood aan insuline kwam in Minerva daarentegen nog niet aan bod (9).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: leeftijd  $\geq 30$  jaar; diagnose van type 1- of type 2-diabetes met dagelijkse injecties met langwerkende of intermediair werkende insuline gedurende ten minste 6 maanden; HbA1c tussen 7,8% en 11,5%; glykemiezelfcontrole ten minste 3 keer per week; in bezit van een smartphone die compatibel is met continue glucosemonitoring (CGM); wilsbekwame patiënt en vragende partij voor CGM via app; gestabiliseerde behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een ander antidiabeticum bovenop basale insuline zonder postprandiale insuline
- exclusiecriteria: gebruik van snelle insuline, patiënten in behandeling bij een endocrinoloog, chronische nierinsufficiëntie met GFR  $< 30$ , zwangerschap, aanwezigheid van pathologie die de

veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of de glykemiecontrole kan verstoren (eetstoornissen, ernstige psychiatrische aandoening, enzovoort), gelijktijdig gebruik van medicatie voor gewichtsreductie, bariatrische chirurgie, eerdere deelname aan andere studies over apparatuur voor glucosemonitoring, gebruik van corticosteroiden, bloeding die de HbA1c-meting kan beïnvloeden.

### Studieopzet

- multicenter (15 centra in de Verenigde Staten) RCT bij ambulante patiënten die door de huisarts worden opgevolgd
- interventie: continue glucosemonitoring (CGM) via een aangesloten apparaatje
- comparator: capillaire glykemiemeting met een glucometer, meestal via een vingerprik, van 1 tot 3x daags nuchter en vervolgens postprandiaal
- deelnemers werden aanvankelijk 3:1 gerandomiseerd in de interventiegroep (n=106) en de controlegroep gedurende 8 maanden (n=57)
- na deze periode van 8 maanden werden de deelnemers in de interventiegroep verder 2:1 gerandomiseerd in een groep met verder continue glucosemonitoring (n=53) en een groep die opnieuw overschakelde op capillaire zelfcontrole van de glykemie (n=53); het doel was de mogelijke effecten van het stopzetten van de CGM te beoordelen.

### Uitkomstmeting

- het primaire eindpunt was de gemiddelde tijd in het vooraf bepaalde streefbereik (time in range of TIR) gemeten via continue glucosemonitoring
- aanvullende eindpunten waren HbA1c en andere parameters bij continue glucosemonitoring voor hyperglykemie (gemiddelde glykemie, tijd >180 mg/dl, tijd >250 mg/dl, tijd >300 mg/dl, 'area under curve' 180 mg/dl), hypoglykemie (tijd <70 mg/dl, tijd <54 mg/dl, percentage hypoglykemieën) en variabiliteit (variatiecoëfficiënt)
- men beoordeelde de verandering in uitkomsten tussen maand 8 en maand 14, en men vergeleek de 3 behandelingsarmen zoals gedefinieerd in de uitbreidingsfase
- per-protocolanalyse van de resultaten (na 14 maanden).

### Resultaten

- in de groep die stopte met continue glucosemonitoring nam de gemiddelde TIR van 70 tot 180 mg/dl toe van 38% voor aanvang van de CGM naar 62% na 8 maanden, en daalde na stopzetting van continue glucosemonitoring vervolgens naar 50% na 14 maanden (gemiddelde verandering van -12% tussen maanden 8 en 14; 95% BI van -21% tot -3%; p=0,01); in de groep die onder CGM bleef, vond men weinig verandering in de TIR, van 70 naar 180 mg/dl tussen maanden 8 tot 14 (baseline 44%, op 8 maanden 56%, op 14 maanden 57%; gemiddelde verandering van 1% tussen maanden 8 tot 14 (95% BI van -11% tot 12%; p=0,89); na vergelijking tussen beide groepen op 14 maanden bedroeg het gecorrigeerde verschil voor de gemiddelde TIR -6% (95% BI van -16% tot 4%; p=0,20)
- de daling van het HbA1c was niet statistisch significant na stopzetting van de CGM versus voortzetten CGM: gemiddeld verschil van 0,23% (95% BI van -0,42% tot 0,87%; p=0,48)
- de resultaten van de CGM-groep en de groep met capillaire glykemiecontrole vertoonden geen statistisch significant verschil wat betreft de tijd doorgebracht boven de vooraf vastgestelde hyperglykemiewaarden of het geglyceerd hemoglobine; er was evenmin een significant verschil in het optreden van hypoglykemieën.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij volwassenen met type 2-diabetes onder basale insuline die gedurende 8 maanden continue glucosemonitoring (CGM) kregen via een aangesloten apparaatje, het stopzetten van CGM resulteerde in een daling met ongeveer de helft van de aanvankelijke winst in TIR die bereikt werd tijdens het toepassen van CGM.

## **Financiering van de studie**

De studie werd gefinancierd Dexcom, het bedrijf dat ook het studiemateriaal leverde.

## **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs kregen financiering van bedrijven die CGM-apparatuur op de markt brengen of van farmaceutische bedrijven, zoals Dexcom, Eli Lilly, Insulet, Astrazeneca, Beta bionics.

# **Bespreking**

## **Methodologische beschouwingen**

Het gaat hier om een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT). De auteurs verklaren dat ze de steekproefgrootte voor de eerste studiefase statistisch hebben bepaald. Meer informatie over de powerberekening hebben we niet. Dat komt waarschijnlijk omdat het gaat om de voortzetting van de eerste studie over 8 maanden waarvoor de power wel berekend werd. De randomisatie gebeurde via een door de computer gegenereerde sequentie. De auteurs melden geen significant verschil in kenmerken tussen de studiegroepen. Nochtans vinden we geen p-waarden terug voor de verschillen in demografische variabelen. Er is minstens één verschil dat mogelijk tot bias zou kunnen leiden, namelijk de groep die stopte met CGM bevatte twee keer zoveel patiënten met opleidingsniveau secundair als de groep die CGM voortzette (die vooral hoger opgeleiden omvatte (niveau hogeschool/bachelor)). De termen zijn goed omschreven: ‘ernstige hypoglykemie’ is bijvoorbeeld een gebeurtenis waarbij de tussenkomst van een derde persoon nodig was om de glykemie op peil te brengen of om te reanimeren. Ten slotte werden de resultaten per protocol geanalyseerd. Deze methode houdt een risico in van selectiebias of attrition bias. Alleen de meest therapietrouwe patiënten zijn immers vertegenwoordigd in de studieresultaten. In dit verband viel het bij het bekijken van de bijlagen op dat patiënten werden geselecteerd als ze bereid en in staat waren om een aangesloten apparaatje te gebruiken. De beschrijving van het protocol is omslachtig, onduidelijk en bevat veel verwijzingen naar supplementair materiaal, hetzij uit het oorspronkelijke artikel, hetzij uit dit artikel, maar zonder dit echt te verantwoorden. Die informatie had in het artikel zelf kunnen worden gepubliceerd en was op die manier makkelijker toegankelijk geweest.

## **Interpretatie van de resultaten**

In deze gerandomiseerde studie blijkt dat continue glucosemonitoring met een aangesloten apparaatje geassocieerd is met een vermindering van de tijd onder intermitterende hyperglykemie op 8 maanden, maar niet op 14 maanden (de 95% betrouwbaarheidsintervallen overlappen elkaar duidelijk), zonder dat dit gepaard gaat met een significante daling van HbA1c of een vermindering van het risico van hypoglykemie. We merken op dat andere studies daarentegen wel een vermindering van het risico van hypoglykemie hebben aangetoond (10). De keuze van een populatie van patiënten met type 2-diabetes die uitsluitend basale insuline gebruiken en het uitsluiten van snelle insuline kunnen dit resultaat verklaren. Sommige gepubliceerde studies suggereren dat acute hyperglykemieën macro- en microvasculaire complicaties in de hand kunnen werken (11). In dat verband kan een betere controle van de tijd binnen een normale glykemie (TIR) een voordeel hebben op het gebied van preventie van chronische complicaties. Deze hypothese moet echter door verdere studies worden bevestigd aangezien de hier besproken studie voor deze klinische eindpunten niet was opgezet. De keuze van de eindpunten is betwistbaar; ze zijn evenwel in overeenstemming met het doel van de studie, maar klinisch niet relevant, met uitzondering van de eindpunten voor veiligheid. Uiteraard zullen veel langetermijnstudies nodig zijn om de waarde (of de afwezigheid ervan) van het aanbieden van continue glucosemonitoring aan patiënten aan te tonen. Bovendien moet ook worden bewezen dat de aangesloten apparaatjes deze klinisch relevante eindpunten verbeteren voor alle patiënten, en dus niet alleen voor hoger opgeleiden. Het is niet verrassend dat een hoger opleidingsniveau kan worden geassocieerd met een betere diabetescontrole. Dit versterkt het feit dat het verschil in populatie een reëel effect kan hebben op de resultaten van de studie (12,13). We stellen ons ook vragen bij de uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven, angst, enzovoort. De apparaten gebruikt voor de glykemie- en HbA1c-metingen zijn erkend. Alle auteurs ontvingen

vergoedingen van bedrijven die de aangesloten apparaten op de markt brengen of van farmaceutische bedrijven. Het is helaas niet mogelijk om de invloed van deze financiering op de publicatie van de studie te beoordelen.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De richtlijn van Domus Medica beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes die met meervoudige insuline-injecties worden behandeld, te adviseren hun glykemie zelf te controleren teneinde de insulinedosis correct aan te passen (GRADE 1A) en om ook patiënten met type 2-diabetes die orale antidiabetica gebruiken, te adviseren hun glykemie onder bepaalde voorwaarden zelf te controleren (GRADE 2C) (14). In België voorziet het systeem van de diabeteszorgtrajecten en de diabetesconventie in de terugbetaling van de glykemiezelfcontrole bij patiënten met type 2-diabetes wanneer een injecteerbare behandeling wordt overwogen. De huidige wetenschappelijke literatuur beperkt de indicaties tot deze groep patiënten. Continue glucosemonitoring maakt nog geen deel uit van de aanbevelingen voor goede praktijkvoering in België (14). In het Verenigd Koninkrijk wordt CGM momenteel alleen aanbevolen voor type 1- diabetespatiënten (15).

## **Besluit van Minerva**

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenterstudie over 14 maanden, uitgevoerd in 15 centra in de Verenigde Staten, lijkt bij patiënten met type 2-diabetes met één of twee dagelijkse injecties met langwerkende of intermediair werkende insuline gedurende ten minste 6 maanden te wijzen op een positief effect van continue glucosemonitoring (CGM) op het risico van intermitterende hyperglykemieën op 8 maanden, maar niet op 14 maanden, zonder significante verlaging van het HbA1c of het risico van hypoglykemieën. Het effect op een vermindering van de macro- en microvasculaire risico's werd hier niet bestudeerd. Deze studie heeft methodologische beperkingen die te belangrijk zijn om de resultaten correct te kunnen interpreteren.

**Referenties:** zie website