

UTILIZZO DI DISPOSITIVI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DEL GLUCOSIO (CGM), DEI SISTEMI DI INFUSIONE CONTINUA DELL'INSULINA (CSII) E SISTEMI INTEGRATI (SAP), NELLE PERSONE CON DIABETE

Monitoraggio in continuo del glucosio - Continuous Glucose Monitoring (CGM)

La concentrazione del glucosio nel liquido interstiziale è in equilibrio dinamico con le concentrazioni del glucosio nel sangue.

Il monitoraggio in continuo del glucosio, mediante un sensore impiantato nel sottocute, valuta le concentrazioni del glucosio nel liquido interstiziale fornendo un dato puntuale e, a differenza del controllo della glicemia capillare, anche indicazioni sul suo andamento nel tempo di osservazione.

Il monitoraggio in continuo (CGM) in associazione alla terapia insulinica intensiva (MDI), in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 anni è considerato, sulla base della letteratura scientifica, uno strumento utile per ridurre l'HbA1c (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A), mentre per età inferiori lo è in quei soggetti che dimostrino una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento (Livello della prova II, Forza della raccomandazione C).

Il CGM può inoltre contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E).

Sono disponibili due modalità di CGM:

- CGM holter type con valutazione retrospettiva delle misure glicemiche. Il sistema è di esclusivo uso del medico e consente di valutare l'andamento glicemico di un paziente "in cieco". Le informazioni fornite dal monitoraggio retrospettivo possono essere utilizzate:

- a scopo didattico per il paziente

- in caso di sospetta falsificazione delle misure glicemiche

- per un aggiustamento fine della terapia insulinica

- ai fini di verifica dell'indicazione all'uso del microinfusore

- CGM real time (a supporto del paziente) grazie anche ad allarmi per valori ipo- e iper-glicemici e ad indicazioni di tendenza dell'andamento della glicemia, con e senza integrazione con microinfusore [Stand Alone o SAP (Sensor Augmented Pump) e/o con tecnologia su cloud]

Il Monitoraggio con il sistema innovativo "Flash Glucose Monitoring" (FGM) è descritto, per le sue peculiari caratteristiche tecnologiche, nell'Allegato A.

Indicazioni all'uso del CGM:

Il **monitoraggio real time** trova indicazione in pazienti in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) o in associazione al microinfusore (SAP) nelle seguenti condizioni:

- pazienti con ipoglicemie inavvertite

- pazienti con presumibile ridotta capacità di segnalare l'ipoglicemia (ad es. bambini di età inferiore a 6 anni)

- pazienti con ipoglicemie severe (definite come episodi di ipoglicemia che richiedono l'intervento di terzi e, per i pazienti di età inferiore a 18 anni, gli episodi che necessitano di glucagone o intervento del 118 o accesso al DEA)

- pazienti con non meno di 2 ipoglicemie notturne nell'arco di 6 mesi

- pazienti di età inferiore a 18 anni con diabete instabile che richiede più di 10 controlli glicemici al giorno

- in preparazione all'impianto del microinfusore

- categorie particolari di pazienti (sportivi, musicisti, lavori e professioni con esposizione a pericolo e che rendano complicato garantire la regolarità dei pasti e/o dell'attività fisica in situazioni di

rischio)

- pazienti di età inferiore a 18 anni con difficoltà all'inserimento sociale a causa del diabete
- persistente scompenso glico-metabolico continuativo (HbA1c 10 mmol/mol oltre il target, per almeno 6 mesi)
- diabete pre-gravidico e programmazione alla gravidanza
- pazienti di età inferiore a 18 anni con paura dell'ipoglicemia (documentata con questionario Fear of Hypo e PAID)
- pazienti con diabete noto con episodi di ricovero per chetoacidosi (DKA)

Il **monitoraggio real time con tecnologia cloud** può essere usato “stand alone” in corso di MDI o in associazione al microinfusore nei pazienti che oltre alle indicazioni precedentemente elencate presentano:

- età inferiore ad 8 anni
- mancanza di autosufficienza

Percorso prescrittivo del CGM

Prerequisiti del paziente/famiglia alla prescrizione :

- motivazione del paziente e della famiglia
- educazione alla terapia ed all'autocontrollo certificata da un centro specialistico diabetologico competente
- accettazione dello strumento
- adeguate capacità cognitive

Il diabetologo, identificato lo specifico bisogno del paziente e valutati i prerequisiti:

- lo inserisce nel percorso formativo strutturato al termine del quale prescrive un periodo di prova di 3 mesi con ricevitore, sensore e fornitura pari ad almeno 100 strisce al mese a carico del SSR;
- riporta nel registro regionale la motivazione alla prescrizione (oggettivando il parametro, quando possibile).

Il diabetologo programma incontri di approfondimento e verifica (1-2 incontri in 3 mesi):

- scarico dei dati
- verifica tempo di utilizzo (almeno > 85%).

Al termine del periodo di prova il diabetologo verifica la compliance del paziente e l'impatto su:

- controllo metabolico: riduzione della HbA1c (50% della distanza dal valore target)
- qualità della vita/paura delle ipoglicemie: miglioramento dello score di almeno 1 quartile.

Raggiunti questi obiettivi il diabetologo inserisce il paziente in un percorso di follow-up trimestrale (anche per la verifica dell'uso appropriato della tecnologia) e prescrive lo strumento definitivo con sensore a carico del SSR e una fornitura di materiale a cadenza trimestrale.

Microinfusore – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)

L'interesse sull'efficacia e la sicurezza della terapia con CSII nei pazienti con diabete di tipo 1 risale alla fine degli anni '60, con un notevole impulso, soprattutto da un punto di vista tecnologico, a partire dagli anni '90 con la pubblicazione dei risultati del Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) e del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Sono disponibili due tipologie di strumenti:

- strumenti con set infusoriale con e senza telecomando
- strumenti “patch”

Il microinfusore consente un'erogazione più fisiologica dell'insulina, mimando al meglio la secrezione beta cellulare, attraverso l'infusione sottocutanea continua di insulina programmata

(infusione basale) e un'erogazione spot (bolo con diversi profili di infusione) decisa dal paziente sulla base della glicemia e del pasto al fine di:

- riprodurre il ritmo circadiano della secrezione basale insulinica (profili basali diversificati per fasce orarie),
- garantire flessibilità dei pasti sia come orario che come composizione (boli multiwave, suggeritore di boli),
- migliorare la riproducibilità dell'effetto grazie all'utilizzo di un solo tipo di insulina.

Inoltre nel caso del paziente di età inferiore a 18 anni consente:

□l'erogazione precisa di microdosi di insulina

□la riduzione del numero delle iniezioni

□una migliore partecipazione alla vita sociale attraverso l'implementazione nell'erogazione basale di piccoli boli pre-programmati (tali da coincidere con gli spuntini a scuola)

□una più efficace gestione della patologia intercorrente (frequente nei bambini)

Indicazioni all'uso dei Microinfusori

Le principali linee-guida internazionali (ad es. American Diabetes Association, ADA) non forniscono al momento una raccomandazione con livello di evidenza all'impiego della CSII, pur includendola tra gli approcci terapeutici suggeriti nel diabete tipo 1. Il National Institute of Clinical Excellence (NICE) raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in adulti e bambini di età >12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia e inadeguato compenso glicemico ($HbA_{1c} >69$ mmol/mol o 8,5%). E' comunque raccomandato che i pazienti in trattamento con CSII siano seguiti da un team esperto e che il trattamento venga mantenuto solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e la riduzione del numero di episodi ipoglicemici.

Pertanto nei pazienti con diabete tipo 1 che, per vari motivi, presentino uno scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con CSII può rappresentare una valida alternativa alla terapia MDI.

Una categoria particolare di pazienti è rappresentata dai soggetti in età pediatrica all'esordio, nei quali, in assenza di controindicazioni, CSII offre una soluzione in grado di garantire nel tempo il perseguimento di un controllo metabolico adeguato.

Indicazioni all'uso per i pazienti di età <18 anni:

- inadeguato compenso metabolico con HbA_{1c} costantemente elevata e/o instabilità glicemica
- ipoglicemie ricorrenti
- down phenomenon (fenomeno alba) e dusk phenomenon (fenomeno crepuscolo)
- ridotto fabbisogno insulinico
- agofobia
- flessibilità dello stile di vita
- difficoltà ad accettare iniezioni multiple
- età inferiore ai 3 anni

Indicazioni all'uso per l'età adulta:

- Scompenso glico-metabolico ($HbA_{1c} >10$ mmol/mol oltre il target, per almeno 6 mesi, nonostante l'ottimizzazione della terapia MDI)
- Frequenti ipoglicemie notturne (2 episodi in 6 mesi)
- Attività sportiva agonistica
- Diabete pre-gravidico e programmazione e gestione della gravidanza

Sistema integrato – Sensor Augmented Pump (SAP)

Il sistema integrato (SAP) è costituito da un microinfusore e da un sistema di monitoraggio glicemico coesistenti.

Si tratta di una tecnologia di recente introduzione per la quale non esistono al momento linee guida condivise di utilizzo.

In persone con diabete tipo 1 sia adulti che per i pazienti di età <18 anni, il SAP riduce i livelli di HbA_{1c} molto più della terapia MDI (-0,68%) e della stessa CSII (-0,26%) senza aumento del rischio di ipoglicemia.

La riduzione dell'HbA_{1c} è tanto maggiore quanto più elevati sono i valori di partenza e per quanto più tempo viene usato il SAP. Rispetto alla terapia MDI il SAP si associa anche a una riduzione del tempo trascorso in iperglicemia, e a un aumento della soddisfazione per il trattamento.

Sono disponibili tre tipologie di SAP:

- microinfusore integrato con sensore, con allarmi per soglie di ipoglicemia e iperglicemia e per velocità di incremento/decremento del glucosio
- microinfusore con sospensione temporanea automatica dell'infusione di insulina in presenza di ipoglicemia (LGS)
- microinfusore con sospensione temporanea automatica in previsione del raggiungimento della soglia di ipoglicemia (PLGS)

Indicazioni all'uso dei SAP:

Comprendono tutte le indicazioni per il microinfusore associate a quelle del CGM real time ma un utilizzo preferenziale può essere rappresentato da soggetti con storia di:

- gravi ipoglicemie ricorrenti
- perdita completa della sintomatologia ipoglicemica (hypoglycemia unawareness)
- diabete secondario a pancreasectomia totale
- episodi ripetuti di chetoacidosi diabetica (DKA)

ALTRI SISTEMI DI INIEZIONE

Un'alternativa al microinfusore per i soggetti non candidabili all'infusione continua, può essere fornita dall'impiego di **cannule impiantabili** nel sottocute che consentono somministrazione di dosi multiple di insulina evitando il ricorso all'iniezione sottocutanea ripetuta.

E' un'alternativa valida per i soggetti con agofobia o che necessitano di 6-8 somministrazioni di insulina al giorno.

Indicazioni all'utilizzo di ago cannula

- pazienti con agofobia
- genitori con agofobia
- pazienti con necessità di un numero di iniezioni >6/die
- pazienti con marcata lipodistrofia nelle sedi di iniezione

Percorso prescrittivo dei Microinfusori e dei SAP

Prerequisiti (*del paziente/famiglia*) alla prescrizione:

- Motivazione del paziente e della famiglia
- Educazione alla terapia ed all'autocontrollo certificata da centro specialistico diabetologico
- Accettazione dello strumento
- Adeguate capacità cognitive

Il diabetologo identificato lo specifico bisogno del paziente e valutati i prerequisiti:

lo inserisce nel percorso formativo strutturato

impianta holter glicemico per 15 gg

al termine del percorso avvia un periodo di prova di 6 mesi con strumento, accessori consumabili a carico del SSR (oltre a fornitura di almeno 100 strisce al mese);

riporta nel modulo la motivazione alla prescrizione (oggettivando il parametro quando possibile)

il diabetologo programma incontri di approfondimento e verifica (4-5 incontri in 6 mesi)

scarico dei dati

verifica apprendimento d'uso e l'autonomia di gestione (inclusa il ricorso al conteggio dei carboidrati)

Al termine del periodo di prova il diabetologo verifica la compliance del paziente e l'effetto su:

controllo metabolico: riduzione della HbA1c [$>50\%$ della distanza dal target]

qualità della vita/paura delle ipoglicemie: miglioramento dello score di almeno 1 quartile

assegna il paziente alla specifica classe e prescrive lo strumento definitivo.

Ad ogni rinnovo della prescrizione del materiale di consumo il diabetologo verifica:

l'effettivo utilizzo della tecnologia

il mantenimento dell'obiettivo prefissato

l'eventuale necessità di rinforzo educativo o di rivalutazione della scelta terapeutica

Requisiti del centro Prescrittore

I servizi di diabetologia deputati all'applicazione della tecnologia dovranno essere individuati sulla base del rispetto di requisiti funzionali:

- team diabetologico multidisciplinare (diabetologo, infermiere, dietista, psicologo) dedicato e specializzato nell'insegnamento e nell'uso della terapia con CGM/CSII/SAP e dei suoi correlati (ad es. conteggio dei carboidrati)

- possibilità di reperibilità telefonica 24/24 h

- disponibilità e collaborazione con le strutture che potrebbero essere coinvolte nella gestione del paziente portatore di tecnologia avanzata (DEA, reparti di degenza, medico di famiglia)

- disponibilità di cartella clinica informatizzata e di strumentazione per il download

- presenza di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dedicato

- evidenza di piano di aggiornamento per il personale (ECM)

- presenza di procedure specifiche documentate nel Manuale della Qualità/accreditamento

- presenza di percorsi educativi strutturati dedicati al diabete tipo 1 e alla gestione della tecnologia

- casistica di almeno 20 pazienti in carico con CGM, CSII e/o SAP.

Gli Indicatori

L'uso degli strumenti di monitoraggio del glucosio in continuo (CGM o FGM), dei sistemi di infusione continua di insulina (CSII) e dei sistemi integrati (SAP), necessita di una verifica costante della loro appropriatezza d'uso mediante indicatori di efficacia, efficienza, sicurezza, sostenibilità economica e qualità percepita.

Spetta quindi ai Diabetologi autorizzati alla prescrizione il monitoraggio di detti indicatori mediante gli strumenti ICT con data-base dedicati

Gli indicatori sono:

- di efficacia (obiettivi)

riduzione del valore di HbA1c ($>50\%$ della distanza del valore iniziale dal target)

numero di ipoglicemie severe (riduzione $>50\%$)

numero di ipoglicemie (riduzione $>50\%$)

numero di ospedalizzazioni per ipoglicemia (zero)

numero di chetoacidosi/anno (zero)

numero di ospedalizzazioni per chetoacidosi (zero)

- di qualità della vita (documentati con questionari validati tipo SF36, EUROQoL; PEDSQoL)

valutazione psico-sociale (depressione, autostima)

valutazione del livello di ansia nel paziente e nella famiglia

- altri indicatori

numero di drop out

□ numero di visite presso il centro prescrittore (almeno 4 visite nel periodo di prova)

□ numero di download valutati

TRACCIABILITÀ DEL PERCORSO

E' necessario l'utilizzo di una piattaforma informatizzata condivisa a livello regionale su cui sia possibile tracciare in tempo reale:

- prescrizione dello strumento
- prescrizione del consumabile
- durata del piano
- drop out
- storico delle prescrizioni e delle erogazioni (ad es. materiale non usato)

L'utilizzo dell'informatizzazione permette inoltre di:

- limitare i cambiamenti (non necessari) dello strumento (CGM/FGM/CSII/SAP)
- durata analoga al periodo di garanzia
- non riprescrivibilità di un altro strumento per il periodo di garanzia residua, in caso di drop- out
- tracciare fornitura materiale di consumo
- la cadenza trimestrale
- eventuale cambiamento della tipologia di set a partire dal trimestre successivo a quello erogato
- tetto ai quantitativi di materiale prescrivibile (cambio non inferiore ai 2 giorni)
- individuare la classe di tecnologia appropriata per il Paziente

GESTIONE DELLE INNOVAZIONI TECNOLOGICHE

I dispositivi ed i sistemi di recente introduzione nella pratica clinica ed i prodotti "innovativi" (immessi in commercio durante il periodo di vigenza del contratto di procedure di acquisizione in essere) dovranno essere gestiti all'interno di un percorso valutativo secondo gli indirizzi della Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari di cui alla DGRT n. 302/2016.

Riferimenti bibliografici principali:

1. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May28.pdf

2. Consensus Guidelines: raccomandazioni per l'automonitoraggio e l'autocontrollo glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1. Acta BioMedica 2011; vol 82- Quaderno 4
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151).
4. AACE/ACE Consensus Statement. Endocr. Pract., 2016; 22 (No. 2)

LEGENDA

FGM	Flash Glucose Monitoring
CGM	Continuous Glucose Monitoring
MDI	Terapia Insulinica Multi-iniettiva
HbA1c	Emoglobina glicata
SAP	Sensor Augmented Pump
DKA	Chetoacidosi Diabetica
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Microinfusore)
ADA	American Diabetes Association
NICE	National Institute of Clinical Excellence
LGS	Low Glucose Suspend (sospensione automatica per glicemia bassa)
PLGS	Predictive Low Glucose Suspend
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale