

Insulinpumpebehandling hos barn og unge: Aktuelt alternativ til injeksjonsbehandling

Pétur B. Júlíusson^{1,2}, Ola Tallerås³, Kristin Hodnekvam⁴, Hans-Jacob Bangstad⁵

¹Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, Bergen; ³Barneavdelingen, Lillehammer fylkessykehus, Lillehammer; ⁴Barneavdelingen, Telemark sentralsykehus, Skien; og ⁵Barnemedisinsk avdeling, Kvinne-Barnklubben, Ullevål universitetssykehus, Oslo.

Innledning

Målet med behandlingen av barn med type 1 diabetes er å oppnå god livskvalitet og god metabolsk kontroll med tilfredsstillende HbA1c. Ved dagens mest anvendte insulinbehandling med tre eller flere insulininjeksjoner daglig er det dessverre kun et mindretall av barn og ungdommer som har HbA1c <8 %. Det foreligger derfor stort forbedringspotensial i dagens insulinbehandling. Insulin gitt kontinuerlig subkutant med pumpe er ingen ny ide, men behov for alternative behandlingsformer og tekniske forbedringer har ført til at behandling av barnediabetes med insulinpumpe de senere år har vært på sterk frammarsj. Vi vil med denne artikkelen gi en oversikt over denne behandlingsformen, diskutere fordeler og ulemper og vurdere indikasjoner hos barn og ungdom.

Bakgrunn

Sammenhengen mellom god metabolsk kontroll og redusert forekomst av langtidskomplikasjonene, diabetes retinopati og nefropati, har de senere årene vært godt dokumentert. DCCT studien (Diabetes Control and Complication Trial) viste at 1 % senk-

ning av HbA1c reduserer senkomplikasjoner med 30-40 % (1). Tidligere hadde en rekke mindre studier bl. a. fra Norge vist det samme (2,3). Man har konkludert med at desto lavere HbA1c, desto bedre mulighet til å forebygge utvikling av komplikasjoner. Det har likevel vist seg at forekomsten av hypoglykemier øker med lavere HbA1c (1). Det er vanlig i Norge å tilstrebe HbA1c mellom 7 og 8 % (referansområde 5,5-6,4 %). I en relativt ny undersøkelse utført av den såkalte Hvidovre-gruppen, sammenlignet man insulinbehandling i 18 forskjellige land, inkludert Norge. Her brukte man enten to-, tre- eller mangeinjeksjonsbehandling, men det var kun 30 % av barna og ungdommene som hadde HbA1c under 8%. Det forelå ingen forskjell i HbA1c om man benyttet en -, to - eller mangeinjeksjonsbehandling (4). Derfor foreligger det et klart forbedringspotensiale i insulinbehandlingen.

Dagens insulinbehandling tilstreber å etterligne naturen ved å ha basalinsulin tilstede hele tiden og gi hurtigvirkende insulin foran måltidene. Dette forutsetter at barna eller de pårørende lærer seg å "tenke" som en bukspyttkjertel. Behovet for et alternativt behandlingsopplegg hvor det er lettere å "etterligne naturen", er sammen med tekniske forbedringer av insulinpumpene, den sannsynlige hovedforklaringen på den økte oppmerksomheten og populariteten som pumpebehandlingen har fått de siste 3-4 årene. Det er antatt at 6-7 % av alle type 1 diabetikere i Norge bruker pumpe i dag, men det er store regionale forskjeller hva gjelder bruk av pumpe hos barn og ungdommer. Noen avdelinger bruker ikke pumpe i det hele tatt, mens når denne artikkelen skrives bruker 15% av barn og ungdom-

2: Korrespondanse til:
Overlege Pétur B. Júlíusson
Barneklubben
Haukeland sykehus
Helse Bergen HF
5021 Bergen
Tlf. 55975200
Fax. 55975147
E-post: pjul@helse-bergen.no

mer ved diabetespoliklinikken i Bergen pumpe (35 pasienter), 75% i Lillehammer (38 pasienter), 35% i Skien (28 pasienter) og 16% (25 pasienter) på Ullevål sykehus.



Figur 1

Insulinpumper med sprøyter, katetere og nåler. Nøkkelknippet er lagt ved for å vise størrelsen på de ulike utstyrskomponentene.

Prinsipp

På det norske markedet finnes pumper fra to produsenter, Disetronic og MiniMed (Figur 1). Selve pumpene er små, ca. 8 x 5 x 2 cm og kan f. eks. lett bæres i lommen, i et buksebelte eller festet i et belte på magen eller leggen. Fra pumpen går et kateter

som ender i en kobling til en kanyle av teflon eller metall. Denne plasseres subkutant på abdomen. Pumpene benytter enten sprøyte som brukeren må fylle med insulin eller 3 ml insulin ampuller (Insulin Humalog). Rundt 40-50% av døgndosen av insulin gis kontinuerlig som basaldose. Den kan programmeres fra time til time, noe som er klart nyttig ettersom basalbehovet varierer i løpet av døgnet. Det vil oftest være mindre insulinbehov tidlig på natten og økt behov på sen natt eller tidlig morgen. Resten av insulinet (50-60%) gis som bolusdoser av brukeren før måltidene (Tabell 1). Ved overgang fra sprøytebehandling til pumpebehandling må en vanligvis gå ned ca. 10 – 20 % i døgndosen av insulin. Hvis HbA1c er høy i utgangspunktet, er det vanligvis behov for en mindre reduksjon av dosen. Enkelte brukere oppgir en høy ikke-reell insulinidose. Dette må avklares før start av pumpebehandling.

Hurtigvirkende insulinanalog, insulin lispro (Humalog), har vist seg å gi noe bedre metabolsk kontroll sammenliknet med vanlig, hurtigvirkende insulin (5,6). Nylig har insulin aspart (NovoRapid) også vist seg å være et trygt alternativ (7). Derfor tar etter hvert de superhurtigvirkende insulinanalogene over for de regulære hurtigvirkende insulin typene i pumpene.

For å tilstrebe jevn insulinabsorpsjon, unngå infeksjoner og lipohypertrofier er det anbefalt å bytte nål ikke sjeldnere enn hver femte dag (8). Slangen kan byttes annen hver gang nål byttes. Sprøyte evt. ampulle byttes når den er tom. Det er også grunn til å bytte nål, eventuelt også slange når blodsukkeret stiger uten klar årsak. Batteriene skal holde i ca. tre måneder.

Insulinpumpene har en rekke alarmer som varsler

Tabell 1

<p>Fordeling av insulinidose ved bruk av insulinpumpe – vanlig regime ved oppstart:</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Døgndosen før oppstart av pumpe – ca. 10 % = Ny totaldose pr. døgn - Ca. 50 % av ny totaldose benyttes til basaldose: <ul style="list-style-type: none"> - Basaldose deles på 24 (= Gjennomsnittlig timedose) - Kl. 08-24: Timedose - Kl. 00-04: Timedose - ca. 20 % - Kl. 04-08: Timedose + ca. 20 % - Resten av totaldosen fordeles på måltidsdoser. <hr/>
--

om okklusjon i nål eller slange, tom sprøyte/ampul-
le og tomt batteri.

Tabell 2

Fordeler med insulinpumpe
Fysiologisk insulinbehandling
Mulig å få ned høy morgenblodsukker
Nattlige hypoglykemier kan unngås
Store blodsukkersvingninger kan reduseres
Insulinet alltid med
Færre injeksjoner
Bedret metabolsk kontroll?
Bedre livskvalitet?
Ulemper med insulinpumpe
Lite insulindepot
Arr etter kanyler
Infeksjoner
Synlig Pumpe

Fordeler og ulemper med insulinpumpebehandling

Administrering av insulin med Pumpe er sannsynligvis den mest fysiologiske måten å gi insulin på (tabell 2)(9). Basaldosen kan programmeres time for time, og dermed kan en imøtekomme kroppens varierende basalinsulinbehov. Det økte insulinbehovet tidlig om morgenen pga. økt veksthormonutskillelse ("dawn phenomenon") fører ofte til høye morgenblodsukkerverdier som kan være vanskelig å takle med injeksjonsbehandling. Spesielt er dette merkbart i puberteten. En insulinpumpe med en relativt økt basaldose mellom kl. 03 og 07 kan løse dette problemet (Tabell 2). Studier har vist lavere variasjon i insulinabsorpsjonen ved bruk av insulinpumpe sammenliknet med injeksjonsbehandling (10). Dette kan forklare noe av den generelt reduserte tendensen til hypoglykemi en ser når en anvender Pumpe. Insulinpumpebehandling har også vist seg å være nyttig til å redusere antall nattlige hypoglykemier (11,12).

Den kliniske forskningen som foreligger, har fokusert på effekt av insulinpumpebehandling på

metabolsk kontroll (HbA1c), ketoacidose, hypoglykemi og body mass index (BMI). Mange av disse studiene har inkludert svært få pasienter (13, 14), og det finnes få gode, større, kontrollerte studier. De siste par årene er det publisert to relativt store studier fra USA (11,12). I studien til Boland et al. var det 75 ungdommer som begynte med intensiv behandling (11). De fikk velge mellom insulinpumpe og mangeinjeksjonsbehandling, og 25 valgte Pumpe. I løpet av ett år falt gjennomsnittlig HbA1c fra 8,4 til 7,5 % i Pumpegruppen og i injeksjonsgruppen fra 8,8 til 8,3%. Antall hypoglykemier i Pumpegruppen gikk ned, men det ble ikke funnet noen effekt på forekomst av ketoacidose i de to gruppene. Det ble ikke påvist forskjell i livskvalitet mellom injeksjons- og Pumpebrukere (11).

Maniatis et al. fulgte 56 diabetikere med stor aldersspredning (7-23 år) i seks måneder etter oppstart av Pumpe og observerte svak, men signifikant nedgang i HbA1c hos hele gruppen (fra 8,5% til 8,3%) (12). En gruppe (n=22) falt i HbA1c >0,5 %, fra 8,6% til 7,6%. Seks pasienter fikk økning i HbA1c til over 9 %. Disse var alle gutter, og ingen av dem ville slutte med Pumpen. Det ble rapportert statistisk signifikant reduksjon i antall hypoglykemier, men ikke økning i BMI (12).

De første 15 pasientene som fikk Pumpe ved diabetespoliklinikken, Barneklubben, Bergen, hadde et gjennomsnittlig HbA1c-fall fra 10,7 til 9,4 % ($p<0,05$) i løpet av første 6 månedene. I denne gruppen var det ingen som fikk økning i HbA1c over 1 % i denne perioden (ikke publiserte resultater). Oppsummert ser det ut som at insulinpumpen kan føre til forbedring i metabolsk kontroll hos mange, men ikke alle brukerne. Reduksjon i hypoglykemi-tendens ser ut til å være godt dokumentert, men det foreligger sannsynligvis liten effekt på forekomst av ketoacidose. Her mangler flere studier. Det gjenstår å kartlegge effekten på livskvalitet nærmere.

Det at Pumpen alltid er for hånden, oppfattes av mange som fordel. Man glemmer ikke insulinet hjemme. I tillegg kan en leve mer fleksibelt med insulinpumpe. Ikke minst for ungdom er dette en klar fordel. En av de godtatte indikasjonene for Pumpe hos voksne, er skiftarbeid. Mange unge er stadig "skiftarbeidere" med seine kvelder og netter og tilsvarende søvn langt utover den påfølgende dag. Med Pumpe er det lettere å være lenge oppe om natten og sove lenger om morgenen.

Det å slippe injeksjonene er en lettelse for mange, spesielt de som fra før står på mangeinjeksjonsbehandling med 5-6 stikk daglig. Mange av diabetes-

barna har en ikke ubetydelig grad av sprøytevegring, selv om de ikke er definert å ha en absolutt sprøyteskrekk.

Den viktigste ulempen med insulinpumpen er de begrensede insulinlagrene som er i kroppen til enhver tid ettersom det kun er hurtigvirkende insulin i pumpen. Dette kan bety rask utvikling av ketoacidose hvis insulintilførselen stopper opp som f. eks. ved slangeproblem eller lekkasje ved innstikksstedet. Symptomene på ketoacidose kan også være noe atypiske med influensalignende symptomer mer enn magesmerter og brekninger. Grundig og gjentatt informasjon om dette er et absolutt krav ved insulinpumpeopplæring. Av andre ulemper kan en nevne tendens til små arrdannelse på innstikksstedene, samt fare for infeksjon i huden. Ved å bytte nål ikke sjeldnere en hver femte dag er infeksjonsfaren ikke stor. At pumpen er synlig kan oppleves som et problem for noen.

Kostnader

Utstyret til insulinpumpebehandling er dyrere enn konvensjonell insulinbehandling. Men fordi det ikke ennå foreligger cost-benefit studier, er det et ubesvart spørsmål om insulinpumpebehandling svarer seg på langsikt. I skrivende stund betaler Rikstrygdeverket pumpen på 18.000.- kr, samt 7.000.- kr årlig i forbruksmateriell. Barn og ungdom som bruker pumpe trenger forbruksmateriell for anslagsvis NOK 10-12.000 årlig. Det foreligger noe forskjellig praksis i Norge angående dekning av disse ekstrautgiftene. Det arbeides med å heve grensen for dekning av forbruksmateriell og få en annen finansieringsordning.

Indikasjoner for insulinpumpebehandling - hvem skal ha pumpe?

De godkjente indikasjonene fra Rikstrygdeverket for insulinpumpe er: Mikroalbuminuri, uttalt hypoglykemi, skiftarbeid og dårlig blodsukkerregulering. Et av disse kravene kan innfris hos de alle fleste potensielle brukere. Spørsmålet er: Hvem skal ha pumpe? Her kommer forsøk på å svare dette spørsmålet:

- **Dårlig metabolsk kontroll.** Studier viser at det er mange som har nytte av pumpen, også de med svært dårlig regulert diabetes. Etter vår oppfat-

ning er det riktig å vurdere pumpe når den metabolske kontroll er dårlig. Man må sammen med barnet og foreldrene nøye vurdere om pasienten er reelt motivert for og vil kunne mestre pumpebruk. Vår erfaring er at svært få pasienter ikke klarer dette, men det vil alltid være noen med et såpass komplisert liv at pumpebehandling blir for krevende.

- **Høyt morgenblodsukker.** Hvis dette er vedvarende problem er pumpen et effektivt redskap til å normalisere morgenblodsukker på.
- **Gjentatte alvorlige eller nattlige hypoglykemier.** Studier har vist effektiv reduksjon av hypoglykemier ved overgang til pumpe.
- **Sterkt ønske fra pasienten selv om å begynne med pumpe.** Mange pasienter gjør en betydelig innsats ved hjelp av konvensjonell behandling for å oppnå en god metabolsk kontroll. Flere av dem ønsker den muligheten bruk av insulinpumpe kan gi dem for større fleksibilitet i det daglige.

Finnes det nedre aldersgrense for oppstart av insulinpumpe? Det er begrenset erfaring av bruk av insulinpumper hos prepubertale barn. Det er først og fremst eldre barn og ungdommer som har fått insulinpumpe i Norge, i den alderen hvor de kan selv regne ut og administrere måltidsdoser. Insulinpumpe har vært brukt hos et to måneder gammelt barn ved Barneklubben i Bergen med godt resultat. Erfaring fra Ullevål sykehus med et barn på to år viste at pumpe kan være et meget godt alternativ i småbarnsalderen. I Lillehammer har man startet med pumpe ved nyoppdaget diabetes også hos yngre barn, der er yngste pumpebrukeren fem år. I Skien er seks pumpebrukere under 12 år. Det finnes på markedet insulinpumpe med fjernkontroll som gir foreldrene full kontroll og hindrer barnas mulighet for å trykke på pumpen og dermed gi insulin. Hos de yngste brukerne kan en ved behov benytte 40 E/ml insulin. Det går også an å få spesialtillaget insulin fortynt til 10 E/ml.

Tabell 3

Diabetisk ketoacidose hos et barn som bruker insulinpumpe

Magesmerter +/- oppkast = Ketoacidose inntil det motsatte er bevist!

Tiltak:

- Mål blodsukker og stix urinen
- Blodsukker >15 og ketoner i urinen: Gi Humalog eller Novorapid 0,1 IE/kg med penn eller sprøyte
- Sjekk insulinpumpen
- Mål blodsukker hver time
- Hvis brekninger og peroral væske ikke beholdes: Kontakt sykehus

Tabell 4

Insulindosering hvis pumpen har vært koplet fra:

< 1 time:	Ingen tiltak.
1-2 timer:	Gi en insulindose som tilsvarer den basaldosen som skulle gått inn når pumpen kobles på.
2-4 timer:	Gi en insulindose som tilsvarer basaldosen i den frakoblede tiden når pumpen kobles fra. Når pumpen kobles på, mål blodsukkeret og gi eventuelt ekstra insulin.
> 4 timer:	Gi en insulindose før pumpen kobles fra. Insulin gis deretter med penn (basaldose + måltidsdose) ca. hver 4. time avhengig av blodsukker og matinntak.

Oppstart av insulinpumpebehandling – praktiske momenter

De fleste velger å legge inn pasienter i forbindelse med oppstart av pumpebehandling, selv om dette også kan gjøres poliklinisk. Oppholdet innebærer praktisk opplæring angående utstyr, administrering av måltidsdoser, innstilling av basaldoser, fylling av slangesett og bytting av nål. Det er viktig med god informasjon angående håndtering av svikt i insulin-tilførsel. Insulinmangel kan pga. kort virkningstid av Humalog eller Novorapid føre til en rask utvikling av ketoacidose. Det er viktig å presisere at

magesmerter og oppkast hos den som bruker insulinpumpe betyr insulinmangel (ketoacidose) inntil det motsatte er bevist (Tabell 3). Det er videre essensielt at pasientene og de pårørende utstyres med et alternativt insulinopplegg administrert med sprøyter eller penn. Akkurat som ved mangeinjeksjonsbehandlingen må pumpebrukeren få hjelp til selvhjelp, opplæring i å variere måltidsdosene og i å vurdere endringer i basaldose.

Pumpebruker kan kople pumpen fra i 1/2 - 1 time uten spesielle tiltak, f. eks. ved bading eller kontakt-sport. Hvis pumpen er koblet fra i lengre tid må en sørge for å gi den basaldosen som mangler. Vanlige anbefalinger er gitt i tabell 4.

Det kan komme litt blod fram i slangen. Dette gir

ikke problemer hvis ikke slangen blir tett. Luft i slangen fortrenger insulin. Ca. 5-7 cm av slangen er lik 1 enhet insulin. En stor luftboble kan derfor føre til blodsukkerstigning, og det er viktig å være nøye med å få vekk luftbobler når insulin er trukket opp i sprøyten.

I Ragnar Hanaas' bok Type 1 diabetes hos barn, ungdom og unge voksne, omtales de praktiske poengene på en grundig måte (15). Denne anbefales.

Sammendrag

Bruk av insulinpumpe gir mulighet for mer fysiologisk tilførsel av insulin enn bruk av sprøyter eller penner. Selv om det ikke foreligger mange gode kontrollerte studier, har insulinpumpebehandling en klar plass i behandlingen av barnediabetes. Den kan være effektiv for å få ned høyt morgenblodsukker, redusere problematiske følinger, spesielt nattlige følinger og den kan gi bedre metabolsk kontroll. Det foreligger mest erfaring med eldre barn og ungdommer, men de stedene hvor man har benyttet insulinpumper til yngre skolebarn og førskolebarn, er erfaringene så langt lovende. I utgangspunktet ble denne behandlingen antatt å passe best for "flinke" diabetikere, men nettopp blant de mange med dårligst blodsukkerkontroll kan nytten av behandlingen også være stor. Opplæring i bruk av pumpe krever tid og tilgjengelighet på fagpersonell i innkjøringsfasen. Som ellers er det viktig å ha en god dialog med barn og foreldre for å finne fram til om dette er den beste behandlingsmetoden for akkurat denne pasienten.

Referanser

1. Diabetes control and complications trial research group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication trial. *J Pediatrics* 1994;125:177-88.
2. Hanssen KF, Bangstad H-J, Brinchmann-Hanssen O, Dahl-Jørgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications. Long term effects of near-normoglycaemia. *Diabet Med* 1992;9:697-705.

3. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenquist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
4. Mortensen HB, Hougaard P and the Hvidovre study group. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescent with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997;20:714-20.
5. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin Lispro in CSII. Results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-3.
6. Schmauss, König A, Landgraf R. Human insulin analogue (LYS(B28),PRO(B29)): the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998;15:247-9.
7. Bode B, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:69-72.
8. Olsson PO, Arnquist H, Asplund J. No pharmacokinetic effect of retaining the infusion site up to four days during continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabet Med* 1993;10:477-80.
9. Olsson PO, Arnquist HJ, Von Schenck HV. Free insulin profile during intensive treatment with biosynthetic human insulin. *Diabet Metabol* 1988;14:253-8.
10. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1983;24:326-9.
11. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779-84.
12. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous

insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001;107:351-6.

13. Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27:199-204.
14. de Beaufort CE, Houtzagers CMGJ, Bruining GJ, Aarsen RSR, den Boer NC, Grose WFA, van Strik R, de Visser JJ. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989;6:766-71.
15. Hanaas R. Type 1 diabetes hos barn, ungdom og unge voksne. 1. norske utgave, bearbejdet av H-J Bangstad. Oslo: Symphony Medical Communication, 2000.