

RIVM rapport 605910 002

**Diabeteshulpmiddelen: historische  
ontwikkelingen en toekomstverwachtingen**

G.W.M. Peters-Volleberg, E.S.M. Hilbers-  
Modderman, A. van den Berg Jeths

april 2000

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de directie RIVM, in het kader van project 605910/AB, Brede Oriëntatie Medische Hulpmiddelen, toekomstverkenningen van Medische Hulpmiddelen en Medische technologieën.



## **Abstract**

This study describes the state of the art of and future possibilities for medical devices used by diabetes patients. The results are part of the Public Health Status and Forecast 2002 produced by the National Institute of Public Health and the Environment in the Netherlands. The number of people suffering from diabetes in the Netherlands is estimated to increase from at least 285,400 in 1999 to 389,000-430,000 in 2020. In the eighties large improvements were made in the way of insulin injection and home blood-glucose monitoring. However, in the nineties further improvements were rather disappointing. Despite considerable effort, non-invasive blood glucose monitoring systems and implantable (continuous monitoring) glucose sensors are still not ready for marketing. Pancreas transplantation is now an established therapy for a selected group of patients. "Artificial pancreas" or "closed-loop systems" are expected to make their appearance in the coming 10-20 years. Islet cell transplantation, in a way that abolishes the need to take immunosuppressive medicines, is still under development. Such new technologies could lead to a revolutionary advance in the treatment of diabetes and in the quality of life of a growing number of patients. However, substantial research efforts are needed and revolutionary developments cannot be expected in the short term. The costs of medical devices in the future depend on the number of eligible patients, the availability and use of new technologies, and the price of medical devices. This report estimates that costs on medical devices for diabetes will double in 2020. However, increased costs for devices may improve the quality of life, and may result in decreased expenditures in other parts of care by reducing the long-term complications.

## Voorwoord

Eén van de thema's van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) 2002, is "Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen" (van Oers, 1999). De VTV wil een bijdrage leveren aan de informatiebehoefte ten behoeve van de beleidsontwikkeling van het Ministerie van VWS. De algemene doelstelling is als volgt: het bijeenbrengen, analyseren en integreren van kennis en gegevens, die van belang zijn voor de beleidsvorming op het gebied van volksgezondheid en zorg. In dit kader wordt een aantal studies verricht. Dit rapport beschrijft de medisch- technologische ontwikkelingen op het gebied van de diabeteshulpmiddelen, en de effecten hiervan op de gezondheid en de gezondheidszorg.

De auteurs willen de volgende personen hartelijk danken voor hun hulp bij het tot stand komen van dit rapport:

- Dr. E. van Ballegooie, voorzitter van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), internist Isala Klinieken te Zwolle voor het interview en het reviewen van het rapport;
- Prof. Dr. D.W. Erkelens, internist, Academisch Ziekenhuis Utrecht, voor het reviewen van het rapport;
- Dr. R.J Ploeg, chirurg, Academisch Ziekenhuis Groningen, voor het reviewen van het rapport;
- Dr. G.E.M.S. Storms, internist/diabetoloog Diabetes Centrum Bilthoven voor het interview;
- Dr. W.H.J.M. Wientjens, Voorzitter van de Diabetesvereniging Nederland (DVN) , voorzitter van de werkgroep genees- en hulpmiddelen van de DVN, vice-voorzitter van de NDF, voor het interview.

# Inhoud

## Samenvatting 7

### 1. Inleiding 11

### 2. Medisch-technologische ontwikkelingen gedurende de afgelopen decennia 13

- 2.1 Glucosemeting 13
- 2.2 Insulinetoediening 15
- 2.3 Closed-loop systemen 17
- 2.4 Transplantatie 17

### 3. Toekomstverwachtingen 19

- 3.1 Glucosemeting 19
- 3.2 Insulinetoediening 25
- 3.3 Closed-loop systeem 26
- 3.4 Transplantatie 27

### 4. Gezondheid en zorg: huidige situatie 31

- 4.1 Het aantal diabetespatiënten 31
- 4.2 De gezondheidstoestand van diabetespatiënten 32
- 4.3 De zorg voor diabetespatiënten 34

### 5. Gezondheid en zorg: de toekomst 41

- 5.1 Schatting van het toekomstig aantal diabetespatiënten 41
- 5.2 Schatting van de toekomstige kosten van diabeteshulpmiddelen 43
- 5.3 Mogelijke doorbraken in preventie 46
- 5.4 Mogelijke doorbraken in de behandeling 47

### 6. Conclusie 49

## Bijlage I: Lijst van afkortingen 55

## Bijlage II: Begrippenlijst 57

## Verzendlijst 58



## Samenvatting

Dit rapport naar de stand van zaken en toekomstige medisch-technologische ontwikkelingen vormt een onderdeel van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.

Diabetes mellitus (suikerziekte) houdt in dat het lichaam niet meer in staat is met behulp van het hormoon insuline het glucosegehalte in het bloed binnen normale grenzen te houden, waarbij tevens sprake kan zijn van ongevoeligheid van de cellen voor insuline, die nog wel wordt aangemaakt. Onmisbare hulpmiddelen voor diabetespatiënten zijn hulpmiddelen voor de glucosemeting en voor de insulinetoediening.

In de jaren tachtig is er veel vooruitgang geboekt in de manier van insulinetoediening (van de plastic wegwerpspuit naar de insulinepen) en het zelf bepalen van de glucoseconcentratie in het bloed (van handmatige visuele meting naar elektronische meting). De verbeteringen in de jaren negentig zijn daarentegen relatief gering.

Reeds lange tijd wordt er veel onderzoek gedaan naar minder invasieve (zonder bloedprikken), en continue (met behulp van sensoren) manieren om glucose te bemonsteren en te meten, maar dergelijke apparatuur is nog niet op de markt verschenen. Technieken die het glucosegehalte meten zonder de huid te beschadigen (niet-invasief) zouden een grote doorbraak betekenen voor patiënten. De herhaaldelijke vingerprikken die nu nog nodig zijn om het bloedglucosegehalte gedurende de dag te meten zijn voor de meeste patiënten zeer belastend. Sommige, automatisch metende, producten zullen eerst gebruikt worden als alarm om te waarschuwen tegen een te laag bloedglucosegehalte. Bij goed functioneren zullen ze wellicht ook gebruikt worden als echte glucosemeters. Er zijn inmiddels continu metende glucosesensoren, maar niet voor langdurige toepassing. Er wordt verwacht dat er binnen vijf jaar continu (onderhuids) metende glucosesensoren beschikbaar zijn voor een beperkte doelgroep (patiënten die 6-8 keer per dag moeten meten). Ook poogt men gesloten systemen te ontwikkelen, de zogenaamde 'closed-loop systemen', die het glucosegehalte meten en op geleide hiervan automatisch de juiste hoeveelheid insuline afgeven. Er wordt al lang gezocht naar dergelijke systemen, maar de snelheid waarmee bruikbare producten worden ontwikkeld, is tegengevallen. Naar verwachting zijn dergelijke systemen over 10-20 jaar beschikbaar.

Op het gebied van de insulinetoedieningssystemen (insulinepennen, naaldloze injectoren, en insulinepompen) zullen er kleine zaken verbeteren, maar er worden geen grote veranderingen verwacht. Het zou voor patiënten grote voordelen bieden als insuline niet langer geïnjecteerd hoeft te worden, maar bijvoorbeeld toegediend kan worden via de neus of door inhalatie, dan wel door het innemen van tabletten die de werking van insuline nabootsen. Deze ontwikkelingen vallen buiten de scope van dit rapport, maar kunnen wel tot gevolg hebben dat een deel van de nu gebruikte hulpmiddelen komt te vervallen.

Door transplantatie van de alvleesklier (pancreas), het orgaan dat insuline produceert, kan diabetes genezen worden. Vanwege de noodzaak om levenslang afweerdrukkende geneesmiddelen te slikken vond een alvleeskliertransplantatie in het verleden slechts plaats als een extra ingreep bij patiënten die door hun diabetes ook nierfalen kregen en daarvoor een

niertransplantatie nodig hadden. Een aantal jaren geleden is men in de VS, en zeer recent ook in ons land, gestart met de solitaire alvleeskliertransplantatie (dus zonder niertransplantatie) bij een geselecteerde groep patiënten. Er wordt echter geen grootschalige toepassing verwacht vóór 2020.

Daarnaast wordt er ook veel onderzoek gedaan naar transplantatie van de eilandjes van Langerhans. Dit deel van de alvleesklier bevat de insulineproducerende cellen. De operatietechniek om de eilandjes in te brengen is relatief eenvoudig, maar de zuiveringsprocedure na isolatie uit de alvleesklier en de afstoting van het donormateriaal vormen nog problemen. Om de kans op afstoting te verminderen probeert men dan ook de eilandjes dusdanig te omhullen met een membraan dat voedingsstoffen en insuline wel door de poriën kunnen, maar cellen van het afweersysteem niet. Als deze ‘encapsulated cell’ technologie verbeterd wordt, zouden ook eilandjes van andere diersoorten (bijvoorbeeld varkens) in de toekomst getransplanteerd kunnen worden, misschien ooit wel zonder dat de patiënt afweeronderdrukkende medicijnen hoeft te slikken. Naar verwachting duurt het echter nog minstens 10 jaar voordat deze xenotechnologie algemeen toepasbaar is. Daarbij speelt ook nog de afwachtende houding van de maatschappij ten opzichte van de aanvaardbaarheid van deze technologie.

Het aantal patiënten met diabetes mellitus neemt toe van circa 285.400 in 1999 (bijna 2% van de bevolking) tot ruim 389.000 patiënten in 2020, rekening houdend met bevolkingsgroei en vergrijzing, en uitgaande van een gelijkblijvende prevalentie. De gegevens hiervoor zijn ontleend aan huisartsenregistraties en de CBS-bevolkingsprognose uit 1998. Behalve door groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal patiënten waarschijnlijk nog extra stijgen als gevolg van a) de toenemende incidentie van type 1 diabetes mellitus (oorzaken niet bekend), b) de toenemende incidentie van type 2 diabetes mellitus door veranderingen in leefstijl (minder bewegen, toename van overgewicht), en c) het eerder stellen van de diagnose diabetes mellitus type 2 in de eerste lijn. Rekening houdend met deze trends in de incidentie komt een voorzichtige schatting van het aantal patiënten in 2020 op 430.000. Ook zal waarschijnlijk in de toekomst een groter percentage van de patiënten afhankelijk zijn van insuline doordat een groter deel van type 2 patiënten overstapt op insuline. Deze ontwikkelingen hebben forse gevolgen voor het gebruik van hulpmiddelen voor zelfcontrole en voor insulinetoediening. In dit rapport is een schatting gemaakt van het toekomstig gebruik en de toekomstige kosten van diabeteshulpmiddelen bij een toekomstig aantal patiënten van 389.000, respectievelijk 430.000 bij een gelijkblijvend gemiddeld gebruik van de diverse hulpmiddelen en gelijkblijvende kosten per type hulpmiddel. Ten opzichte van de geschatte kosten van diabeteshulpmiddelen in 1998 van bijna 142 miljoen gulden (exclusief eigen bijdragen) nemen de kosten toe tot 438 respectievelijk 484 miljoen gulden (inclusief eigen bijdragen). Gezien de vele aannamen bij deze berekeningen als gevolg van de gebrekkige informatievoorziening over het gebruik van medische hulpmiddelen in het algemeen en dus ook voor diabeteshulpmiddelen, moeten deze schattingen met grote voorzichtigheid worden gezien. Een verbeterde registratie van het hulpmiddelengebruik op patiëntniveau is dringend gewenst.

Deze berekeningen van het toekomstig gebruik en de kosten van de ‘conventionele’ diabeteshulpmiddelen kunnen zich voorts wijzigen indien er doorbraken optreden ten aanzien



van preventie of behandeling. Indien het vóórkomen van ernstig overgewicht en lichamelijke inactiviteit zou kunnen worden teruggedrongen, leidt dat tot een daling in de incidentie van type 2 diabetes mellitus. Er worden ook grote studies uitgevoerd naar andere vormen van preventie (zoals toediening van nicotinamide en lage doses insuline), maar de resultaten hiervan zijn nog niet bekend.

De nieuwere en duurere technologieën voor glucosemeting en insulinetoediening worden thans door een zeer beperkt deel van de patiënten gebruikt en dragen niet wezenlijk bij aan de uitgaven voor diabeteshulpmiddelen. Indien deze technologieën, zoals de glucosesensor en de geïmplanteerde insulinepomp, op grote(re) schaal worden toegepast zullen de kosten van diabeteshulpmiddelen verder toenemen. Hierdoor zullen de kosten van de conventionele diabeteshulpmiddelen wel enigszins dalen.

Duidelijk is in ieder geval dat de verwachte stijging van het aantal patiënten niet alleen grote gevolgen heeft voor het (geneesmiddelen- en) hulpmiddeleengebruik, maar ook voor de medische begeleiding in de toekomst. Een toename in de directe kosten van diabeteshulpmiddelen kan echter op termijn belangrijke gezondheidswinst opleveren, waardoor een geringer beroep gedaan wordt op overige categorieën van zorg. Zo is aangetoond dat een goede zelfregulatie leidt tot een vermindering van langetermijncomplicaties, zoals nierfalen, diabetische retinopathie (blindheid), diabetische neuropathie (aantasting van de zenuwen) en vasculaire complicaties (beroerte en hartinfarct).



## 1. Inleiding

Diabetes mellitus is een chronische aandoening waarbij door afwezigheid of onvoldoende werking van insuline het glucosegehalte in het bloed boven normale waarden stijgt. Insuline wordt in het lichaam gemaakt in speciale cellen (bètacellen) die in groepjes (eilandjes van Langerhans) in de alvleesklier liggen. Er bestaan twee hoofdtypen diabetes: type 1 en type 2.

Bij type 1 diabetes maakt het lichaam helemaal geen of slechts zeer weinig insuline door uitval of beschadiging van de alvleesklier. Het is een auto-immuunziekte waarbij afweer tegen de eigen lichaamscellen een rol speelt. Type 1 diabetes moet altijd met insuline worden behandeld. Deze aandoening kan in alle leeftijdsklassen ontstaan, maar begint meestal vóór het veertigste levensjaar. De meest voorkomende vorm is type 2, die wordt veroorzaakt door een verminderde werking van insuline en onvermogen van de eilandjes van Langerhans om aan de daardoor verhoogde vraag naar insuline te voldoen. Type 2-diabetes wordt, afhankelijk van de ernst van de aandoening, behandeld met leefregels, een voedingsadvies, tabletten die het bloedglucosegehalte verlagen of met insuline. Type 2-diabetes komt meestal na het 40ste levensjaar voor en de kans op het ontstaan neemt sterk toe met de leeftijd (Stolk, 1999).

Op de langere termijn dreigt voor patiënten het optreden van complicaties aan het oog, de nieren, de voeten, het hart en de bloedvaten, en het zenuwstelsel. Een goed glucosegehalte (streefwaarde 4-10 mmol/l) bevordert de kwaliteit van leven, vermindert de kans op complicaties en vertraagt de verergering van bestaande complicaties. De effectiviteit van de ingestelde behandeling kan worden gevolgd door regelmatig het bloedglucosegehalte te meten.

Bij de behandeling van met name insuline-afhankelijke diabetespatiënten worden medische hulpmiddelen gebruikt: voor toediening van insuline, en voor het meten van de glucoseconcentraties in het lichaam. Op dit gebied hebben de afgelopen decennia diverse ontwikkelingen plaatsgevonden. Deze hadden positieve gevolgen voor zowel de kwaliteit van leven als de beheersing van de bloedglucoseconcentraties.

Na de ontdekking van de insuline in 1922 en het op de markt komen van langwerkende insulines in de jaren veertig en vijftig werden de meeste diabetespatiënten behandeld met één injectie per dag. Dit gaf echter geen optimale regulatie van de glucosespiegel. Na de introductie van de bloedglucosestrip in 1980 werd veelal overgeschakeld op meerdere insuline-injecties (kort en (middel)langwerkend) per dag en dit gaf betere bloedglucosewaarden. Deze ontwikkeling werd versterkt door de introductie van de insulinepen in 1986, waardoor het minder belastend werd meerdere malen per dag te injecteren. Sinds die tijd is de acceptatie van de intensieve insulinothérapie door de patiënten sterk verbeterd (Ufkes, 1998). Het beschikbaar komen van de bloedglucosestrip en de insulinepen leidde tot het streven naar zo normaal mogelijke bloedglucosewaarden en een zo normaal mogelijk leven.

In dit rapport wordt met name aandacht besteed aan hulpmiddelen en technologieën die gebruikt worden voor de handhaving van een goede glucoseconcentratie. Dit betreft hulpmiddelen voor het nemen van een (bloed)monster, apparatuur om het glucosegehalte te

meten en verschillende manieren om insuline toe te dienen (inclusief transplantatie). De stand van zaken in december 1999 wordt weergegeven. In hoofdstuk 2 worden de ontwikkelingen gedurende de afgelopen decennia besproken, en in hoofdstuk 3 komen de ontwikkelingen aan bod die nog in onderzoeksfase verkeren en worden de verwachtingen voor de komende 20 jaar uitgesproken. Ook de toekomstverwachtingen uit het verleden zijn geëvalueerd. In de hoofdstukken 4 en 5 komen de consequenties voor de gezondheidstoestand en voor de zorg aan bod, voor respectievelijk de huidige situatie, en voor de toekomst. In hoofdstuk 6 tenslotte staan de conclusies.

## 2. Medisch-technologische ontwikkelingen gedurende de afgelopen decennia

### 2.1 Glucosemeting

#### Bloedglucoseteststrips en meters

In de jaren zeventig kwam er apparatuur op de markt waarmee in korte tijd bloedglucoseconcentraties konden worden bepaald. Echter, de meters waren groot, zwaar en duur en werden alleen in ziekenhuizen gebruikt. In 1980 werd de direct afleesbare bloedglucose-teststrip geïntroduceerd. Dit betekende dat de patiënten zelf hun bloedglucosespiegels gingen meten. Bloedglucosemeting gebeurt door het aanbrengen van een kleine druppel bloed (verkregen door bijvoorbeeld een vingerprik) op een teststrookje. Het resultaat, een verkleuring van het testveld, werd visueel vergeleken met een kleurenkaart. Tot voor een jaar of zeven werd voornamelijk dit soort strips toegepast. Deze zijn nog steeds verkrijgbaar (Diabetesvereniging Nederland, 1999a). Tegenwoordig worden voornamelijk teststrips gebruikt die met behulp van een elektronische meter worden afgelezen. De meting is meestal gebaseerd op reflectiefotometrie of conductiviteitsmeting. In beide gevallen vindt er een enzymatische reactie plaats waarvan het resultaat in het eerste geval fotometrisch (door verkleuring) en in het tweede geval elektronisch wordt gemeten. Op de teststrip bevindt zich een kleine elektrode of sensor. Op het ene uiteinde van de teststrip wordt een bloeddruppel aangebracht, het andere uiteinde wordt in de meter gestoken. De meter leest de waarde direct af. De voordelen van deze glucosemeters zijn een grotere nauwkeurigheid en het feit dat het testvlak niet meer in de meter hoeft te worden gestoken waardoor deze niet meer bevuild raakt met bloed. Een aantal merken bloedglucosemeters biedt ook de mogelijkheid om een visuele controle van de uitslag uit te voeren (verkleuring van het teststripje controleren met een kleurenkaart). Veel meters bevatten tegenwoordig software waarmee de meetresultaten kunnen worden opgeslagen voor een latere analyse, bijvoorbeeld door de arts. Software gekoppeld aan glucosemeters, waarmee naast glucosewaarden ook gegevens over maaltijden, fysieke inspanning en insulinedosering kunnen worden opgeslagen lijkt vooral nuttig tijdens klinische studies of bij de educatie van patiënten (Jeandidier & Boivin, 1999). Met name de patiënt die op geleide van zijn bloedglucosespiegel zelf zijn insulinebehoefte vaststelt, de ‘zelfregulerende diabeet’, maakt dagelijks gebruik van testmateriaal. Hierdoor is een flexibelere leefwijze mogelijk. Niet-zelfregulerende patiënten, met een vast doseringsschema voor insuline, en diegenen die geen insuline gebruiken zullen over het algemeen minder vaak het bloedglucosegehalte meten. Mede naar aanleiding van twee grote studies (zie hoofdstuk 4) zijn echter steeds meer deskundigen van mening dat (dagelijkse) zelfcontrole ook voor deze diabeten aan te raden is. De levensduur van een glucosemeter is ongeveer 4000 bepalingen. Afhankelijk van het aantal testen per dag gaat de meter 2-5 jaar mee. De patiënt moet een meter elk jaar laten controleren en ijken. Bij elk doosje teststrips van 25-100 stuks hoort een andere kalibratiestrip; de meter moet dus steeds opnieuw gekalibreerd worden door de patiënt. Ook zijn de teststrips van een fabrikant gebonden aan een bloedglucosemeter van

dezelfde fabrikant (Baarsma & Paape, 1998). Er zijn momenteel in Nederland zo'n vijftien verschillende bloedglucosemeters (met elk hun eigen teststrips) op de markt. Tot nu toe worden nog steeds kleine verbeteringen in de meters aangebracht. De productie van generieke (merkloze) teststrips is daardoor niet goed mogelijk. Verder is er nog een hypoalarm verkrijgbaar: een sensor op de huid registreert overmatige transpiratie (een symptoom van een te lage bloedglucosewaarde) waarna de gebruiker wordt gewaarschuwd door een geluidssignaal en een rood lichtje. Het is duur, weinig specifiek en wordt nauwelijks gebruikt (Willems et al., 1997).

Nederland is het enige land in Europa waar kwaliteitsrichtlijnen voor bloedglucosemeters zijn opgesteld. Sinds 1991 worden bloedglucosemeters bij TNO in Leiden getest. Bij bloedglucosemeters is de kwaliteit van de meting niet alleen afhankelijk van de nauwkeurigheid van de meter, maar ook van de mens-machine interactie, waarbij de bediening door de gebruiker een grote rol speelt. TNO test dan ook met name de gebruiksvriendelijkheid, de robuustheid (bijvoorbeeld het temperatuurbereik waarbinnen de meter goed functioneert) en de opgegeven levensduur. Vanaf juni 2000 zullen bloedglucosemeters ook voorzien worden van een CE-markering op grond van de Europese richtlijn voor In Vitro Diagnostica. Het CE-merk is een keurmerk voor medische hulpmiddelen waarmee toegang tot de Europese markt wordt verkregen. Hierbij worden vooral de veiligheidsaspecten voor de patiënt beoordeeld. Een specifieke ISO-norm voor glucosemeters is in voorbereiding. TNO-certificering en CE-markering zullen naast elkaar blijven bestaan (EG, 1998; Baarsma & Paape, 1998; Werkgroep Genees- en Hulpmiddelen Nederlandse Diabetes Federatie, 1999).

#### *Tekstblok 2.1: Meer diversiteit in meting glucoseconcentraties*

Er ontstaat steeds meer diversiteit in de manieren waarop glucoseconcentraties worden gemeten. De meeste bloedglucosemeters voor thuisgebruik zijn geschikt voor volbloed verkregen uit een haarvaatje (vingerprik), terwijl in de meeste ziekenhuizen een bepaling wordt gedaan in plasma. Met de toekomstige mogelijkheden om ook in andere vloeistoffen/weefsels te meten wordt de situatie wellicht nog complexer. Zorgverleners moeten de meetresultaten op hun waarde kunnen beoordelen om verantwoorde therapie te kunnen instellen of adviseren. De onderlinge vergelijkbaarheid van de verkregen waarden is ook van belang als gegevens, die met verschillende technieken zijn verkregen, voor onderzoek worden gebruikt. Helaas is bij het opstellen van een internationale norm voor glucosemeters geen overeenstemming bereikt over een uniforme kalibratiemethode (pers. comm. TNO).

### **Urineteststrips**

De aanwezigheid van glucose of ketonen in de urine wijst op een ontregelde diabetes. Vanaf de jaren dertig waren urineteststrips beschikbaar en deze boden de enige mogelijkheid tot zelfcontrole voor de diabetespatiënt. De urineteststrips worden tegenwoordig nauwelijks meer gebruikt door de patiënt omdat er een beter alternatief is: bloedglucosemeting. Urineglucoseconcentraties zijn geen goede afspiegeling van bloedglucosewaarden.

Bloedglucosewaarden geven actuelere en nauwkeurigere informatie. Bovendien waarschuwen urineteststrips niet tegen een te laag bloedglucosegehalte.

### **Bloedafname-apparatuur**

Vroeger werd gebruik gemaakt van steriele lancetten. Deze zijn nog steeds beschikbaar. Tegenwoordig worden lancetpennen gebruikt. Het steriele lancet wordt in de pen geplaatst, de pen wordt op de vinger gezet en met een veermechanisme wordt de lancet in de vinger gestoken. Bij de meeste prikapparaten is de prikdiepte instelbaar. Ook is er een apparaatje in de handel, voorzien van FDA goedkeuring en een CE-markering, dat met behulp van een laserstraal een kleine hoeveelheid bloed verkrijgt. Het is niet duidelijk of het ook in Nederland verkrijgbaar is en gebruikt wordt.

## **2.2 Insulinetoediening**

### **Insulinespuiten**

Voor het injecteren van insuline werd tot de jaren zeventig gebruik gemaakt van glazen spuiten die eens per week moesten worden uitgekookt. De naalden waren dik en werden na verloop van tijd bot. In de jaren zeventig werden kunststof wegwerpinsulinespuiten ingevoerd met kortere, dünnere, wegwerpnaalden (Diabetesvereniging Nederland, 1999a). Momenteel gebruikt naar schatting nog slechts 5% van de insulinegebruikende diabetespatiënten een injectiespuit om insuline toe te dienen. Bepaalde soorten insuline (zinkinsuline) kunnen alleen met een injectiespuit worden toegediend (Hermedico, 1999; Rutten et al., 1999).

### **Insulinepennen**

In 1985/1986 werden in Nederland de eerste insulinepennen op de markt gebracht. Deze waren gebruiksklaar, gemakkelijk mee te nemen en konden snel en onopvallend toegepast worden. Zij doseerden de insuline nauwkeuriger dan de vroegere spuiten en hadden een dünnere naald waardoor de injectie minder pijnlijk was. De insulinepen werd zeer succesvol en de traditionele injectiespuit raakte op de achtergrond. In 1994 gebruikte reeds meer dan 80% van de Nederlandse insulinegebruikers een pen, en in 1999 is dit getal opgelopen tot circa 95% (Hermedico, 1999; Diabetesvereniging Nederland, 1999a). In de VS zijn insulinepennen veel minder populair dan in Europa (Bonney, 1998). Er zijn twee soorten pennen: de navulbare duurzame pen met losse voorgevulde insuline patronen en de voorgevulde wegwerppen. De wegwerppen is als geheel een geneesmiddel en valt onder het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem. De navulbare pen (exclusief de voorgevulde ampullen) is echter een hulpmiddel en valt onder de Regeling Hulpmiddelen '96 (zie hoofdstuk 5). Over het algemeen zijn kinderen vanaf de leeftijd van acht jaar in staat onder begeleiding met de pen te spuiten. Voor kinderen zijn kleinere en dünnere naalden ontwikkeld, die nu ook door volwassenen worden gebruikt (Anoniem, 1999b). Omdat het met de pen minder belastend is om meerdere malen per dag insuline toe te dienen, kan een gelijkmatiger glucosespiegel worden bereikt. Bovendien kan men in geval van een extra maaltijd of een grote inspanning zelf de insulinedosering aanpassen. Hiervoor is een goede

educatie van de patiënt echter wel een voorwaarde. Voor sommige insulinepennen zijn speciale opzetstukjes verkrijgbaar waardoor de naald niet te zien is. Dit is van belang voor kinderen met naaldangst. Ook mensen die last hebben van reuma of trillende handen gebruiken zo'n opzetstukje wel omdat de pen hierdoor dikker wordt en de grip beter wordt. Ook zijn er 'auto-injectoren' waardoor de prikbeweging niet door de patiënt zelf gemaakt hoeft te worden, maar waarbij door een druk op een knop de naald in de huid gelanceerd wordt. Sommige patiënten ervaren dit als prettiger dan zelf spuiten. De nieuwere soorten insulines zijn bestemd voor gebruik in een bepaald merk insulinepen (Baarsma & Paape, 1998). Ook de insulinepennen worden steeds geavanceerder. Inmiddels zijn pennen op de markt die voorzien zijn van software, die bijvoorbeeld de laatst toegediende dosis en het toedieningstijdstip aangeeft. Vanaf 1994 wordt de kwaliteit van insulinepennen getoetst aan kwaliteitsrichtlijnen van TNO. Op basis van de Europese richtlijn Medische Hulpmiddelen zijn de insulinepennen voorzien van een CE-markering (EG, 1993). Een internationale norm voor insulinepennen, patronen en naalden is bijna gereed.

### **Naaldloze injectiesystemen**

In 1947 werden al de eerste artikelen rondom naaldloze toedieningssystemen gepubliceerd, en vanaf die tijd worden ze ook in zeer beperkte mate gebruikt (Houtzagers et al., 1988). Deze systemen worden ook wel jet-injectoren genoemd, en spuiten onder hoge druk een fijne straal insuline door de huid heen. Er zijn momenteel verschillende systemen op de markt: hetzij werkend op veerkracht en geschikt voor hergebruik, of met gaspatronen en bestemd voor éénmalig gebruik (Bonney, 1998).

### **Insulinepomp**

Er bestaan *uitwendige* en *implanteerbare* pompen voor Continue Subcutane Insuline Infusie (CSII). CSII is in 1979 in Nederland geïntroduceerd, maar het gebruik kwam pas op gang na de introductie van de bloedglucosestrip in 1980. Na de introductie van de eerste snel- en kortwerkende insuline, die bij uitstek geschikt bleek te zijn voor gebruik in een insulinepomp, raakte CSII in een stroomversnelling. Pompjes voor CSII zijn de afgelopen jaren verkleind en technisch vervolmaakt. De huidige pompen hebben de afmeting van een dikke creditcard en worden op het lichaam gedragen (bijvoorbeeld in een broekzak, b.h. of aan de ceintuur). Er wordt normaal gesproken een vastgestelde hoeveelheid insuline per uur afgegeven aan het lichaam; de basale dosis. Daarbij wordt er voor iedere maaltijd een extra dosis afgegeven. Het is echter mogelijk om de dosering aan te passen aan de omstandigheden zoals een uitgestelde maaltijd, lange diners, lichamelijke activiteit, periodes van de menstruatiecyclus, ziekte, gebruik van geneesmiddelen of alcohol, en stressperiodes. De insuline wordt toegediend via een infuusset: een slangetje met aan de ene kant een aansluiting voor de pomp en aan de andere kant een naald of een teflon katheter die door de huid heen in de buik wordt ingebracht en 2-3 dagen kan blijven zitten. De naald moet dus telkens opnieuw door de patiënt ingebracht worden (Bonney, 1998; Hoogma et al., 1999; Diabetesvereniging Nederland, 1999a). Pompen werken tot nu toe in een 'open-loop' systeem. Dit betekent dat de insuline afgifte door de patiënt wordt bepaald aan de hand van regelmatige bloedglucosemetingen. De insulinepomp wordt voornamelijk toegepast bij patiënten waarbij het niet



lukt met behulp van intensieve insulinetherapie en zelfcontrole de bloedglucosewaarden tussen 4 en 10 mmol/l te houden en zwangere diabetespatiënten. Het implanteren van pompen in de buikwand is een relatief nieuwe ontwikkeling en wordt in Nederland sinds 1984 toegepast. Er is één merk waarvan gerandomiseerde klinische studies zijn afgerond en waaraan een CE-merk is verleend. De betreffende implanteerbare pomp heeft een diameter van 8,1 cm. De toediening van insuline gebeurt intraperitoneaal (binnen het buikvlies). De pomp bevat voor maximaal drie maanden insuline en wordt gevuld door een naald, door de huid, in de vulpoort te steken. Het vullen gebeurt poliklinisch, onder aseptische omstandigheden. De pomp wordt bediend met behulp van een draadloze afstandsbediening.

### **2.3 Closed-loop systemen**

Reeds vanaf het begin van de jaren zestig wordt onderzoek gedaan naar mogelijkheden om een gesloten systeem, een zogenaamd ‘closed-loop systeem’ te ontwikkelen. Bij het ‘closed-loop systeem’ wordt de afgifte van insuline door de pomp bepaald aan de hand van de meetresultaten van een permanent aanwezige bloedglucosesensor. Er is dus sprake van automatische terugkoppeling en tussenkomst van de patiënt is niet meer nodig. Dit is een stap verder dan de ‘open-loop systemen’ die we nu kennen. Zo werd begin jaren zeventig de Biostator ontwikkeld. Het continu aftappen van intraveneus bloed, het grote formaat en de instabiliteit van de sensor beperkte de levensduur en de toepassing buiten het ziekenhuis (Schoonen, 1995; Jeandidier & Boivin, 1999). In 1990 stelde de STG dat er vóór 2000 met de eerste ‘nieuwe generatie’ closed-loop implantaties begonnen kon worden (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg, 1990). Een kleine, betrouwbare glucosesensor voor langdurig gebruik maakt een noodzakelijk onderdeel uit van een dergelijk systeem. Verder moet er een controlesysteem zijn dat zeer snel de toedieningssnelheid van insuline kan aanpassen aan de actuele glucoseconcentratie. Een dergelijke computer zal gevoed moeten zijn met vele duizenden gegevens over bloedglucosegehalten bereikt met bepaalde insulinedoseringen, en met gegevens van de betreffende patiënt, en zal in complexe situaties de juiste beslissingen moeten kunnen nemen. Dit is lastig daar zelfs artsen in een bepaalde situatie soms tot een verschillend oordeel komen. (Jeandidier & Boivin, 1999).

### **2.4 Transplantatie**

Bij type 1 diabetes kunnen de eilandjes van Langerhans van de alvleesklier geen insuline meer maken, dus is het logisch om na te gaan of met een transplantatie van de alvleesklier diabetes te genezen is. In 1966 is in de VS de eerste transplantatie van de alvleesklier verricht. In Nederland is de ervaring met alvleeskliertransplantaties van recentere datum: in 1984 werd de eerste in Leiden uitgevoerd (Schilfgaarde et al., 1999). Na een aanvankelijke moeilijke periode met veel complicaties door technische problemen en een grote kans op afstoting en infectie in de jaren tachtig, werden vervolgens zeer goede resultaten behaald waardoor in de jaren negentig alvleeskliertransplantatie een geaccepteerde klinische vorm

van behandeling is geworden voor sommige patiënten met diabetes mellitus. Vergeleken met de transplantatie van andere organen zoals nier, hart en lever, worden er minder transplantaties van de alvleesklier verricht. Een transplantatie is immers voor de meeste diabeten ‘niet de enige oplossing voor een levensbedreigende ziekte’. Tot voor kort gebeurde de transplantatie alleen bij patiënten met diabetes die wegens een terminale nierinsufficiëntie een niertransplantatie ondergingen. Dit werd gedaan omdat voor een transplantatie levenslang afweeronderdrukkende geneesmiddelen geslikt moeten worden die belangrijke bijwerkingen hebben. De voordelen van een solitaire alvleeskliertransplantatie waren immers nog niet aangetoond en konden dus niet tegen genoemde bijwerkingen worden afgewogen. Inmiddels is bewezen dat zelfs de patiënten die in een zeer laat stadium (na 35 jaar diabetes) naast hun niertransplantatie een alvleesklier krijgen, niet alleen onafhankelijk van insuline worden, maar dat ook sommige chronische complicaties verbetering vertonen. Het technische risico van een alvleeskliertransplantatie is nu vergelijkbaar met dat van een niertransplantatie. Door gerichte en betere afweeronderdrukkende geneesmiddelen is de kans op afstoting aanzienlijk kleiner geworden (Federlin & Pozza, 1999).

De Gezondheidsraad adviseerde in 1985 alleen diabetespatiënten met terminale nierinsufficiëntie voor transplantatie in aanmerking te laten komen; dit waren ongeveer 100 patiënten in 1985 (Gezondheidsraad, 1985; Gezondheidsraad, 1986; Steering Committee on Future Health Scenarios, 1987). In praktijk worden er in Nederland de laatste jaren ongeveer 20 per jaar uitgevoerd (Schilfgaarde et al., 1999; SIG Zorginformatie, 1999). Door de toename van kennis en ervaring op dit gebied en de goede resultaten is internationaal het aantal alvleeskliertransplantaties enorm toegenomen.

## 3. Toekomstverwachtingen

### 3.1 Glucosemeting

Veel diabetici ervaren het als belastend dagelijks herhaaldelijk in hun vingertoppen te moeten prikken om het glucosegehalte in hun bloed te bepalen. Er zijn weinig mogelijkheden om te variëren in prikplaatsen, maar de oorlel is ook geschikt. Een Amerikaanse firma heeft een bloedglucosemeter ontwikkeld die slechts een minimale hoeveelheid bloed nodig heeft, zodat er ook elders in het lichaam (bijvoorbeeld de arm) geprikt kan worden en voldoende bloed opgezogen kan worden aan de teststrip. De firma verwacht het product in 2000 op de Amerikaanse markt te kunnen brengen. Het is nog niet bekend of het ook in Europa verhandeld gaat worden. Recent is een proefschrift verschenen waarin geconcludeerd wordt dat de huidige teststrookjes niet alleen glucose meten, maar ook andere suikers in het bloed (Anoniem, 1999f). Hierdoor zou er een te hoog bloedglucosegehalte worden gemeten, en zouden diabetici zich dus te veel insuline toedienen. Wellicht dat er in de toekomst nog specifiekere teststrookjes worden ontwikkeld. Er wordt ook naarstig getracht instrumenten te ontwikkelen die het bloedglucosegehalte niet-invasief (zonder prikken) of minimaal invasief meten, of in andere lichaamsvloeistoffen dan bloed. Daarbij moet opgemerkt worden dat ook de commerciële belangen groot zijn. Hieronder worden enkele methoden beschreven die in ontwikkeling zijn. Deze methoden meten in het intacte weefsel, onttrekken lichaamsvloeistof via de intacte huid, meten in slechts enkele microliters interstitiële vloeistof (vloeistof tussen de cellen), of meten in overige, vrij toegankelijke lichaamsvloeistoffen.

#### **Meting in het intacte weefsel**

Hierbij wordt gebruik gemaakt van technieken als de terugkaatsing van (nabij-) infraroodstraling, van de optische rotatie van gepolariseerd licht of van de impedantie van radiogolven. Het voordeel is dat de belasting voor de patiënt minimaal is. Het nadeel is dat de technieken weinig specifiek zijn. Bij elk van de genoemde methoden treden een aantal van de volgende problemen op: het signaal is relatief zwak en staat onder invloed van temperatuur, pH (zuurgraad), eiwitten, elektrolyten, geneesmiddelen en/of andere stoffen. Vaak is sprake van meting in een mengsel van interstitiële vloeistof, intracellulaire vloeistof en bloed. De onderlinge verhouding hiervan hangt af van de plaats waar gemeten wordt en kan onder andere veranderen onder invloed van ziekteprocessen en veroudering. Metingen in overige lichaamsvloeistoffen lopen achter op de heersende waarden in het bloed en de correlatie met bloedglucosewaarden is niet eenduidig vastgesteld. Studies in vivo naar de juistheid en nauwkeurigheid van de glucosemetingen met deze technieken zijn veelal niet gepubliceerd of gaven teleurstellende resultaten (Wilkins & Atanasov, 1996; Klonoff, 1997; Gough et al., 1997; Nelson, 1998; Roe et al., 1998; Jeandidier & Boivin, 1999). In 1998 is voor het eerst meetapparatuur op de markt verschenen op basis van (nabij) infraroodstraling, voorzien van een CE-merk maar nog niet goedgekeurd door de FDA. Er zijn in Europa slechts enkele exemplaren verkocht. De prijs bedraagt ongeveer US\$ 9000,-. Het is een groot, niet

draagbaar apparaat, waarin de onderarm moet worden gelegd. Het is momenteel nog niet duidelijk in hoeverre de resultaten van dit apparaat vergelijkbaar zijn met die van bestaande glucosemeters (Nelson, 1998). Een betrouwbaar breed toepasbaar optisch systeem om bloedglucose te meten lijkt nog niet op korte termijn beschikbaar (Pickup, 1993; Jaremko & Rorstad, 1998).

### **Het verkrijgen van lichaamsvloeistoffen via de intacte huid**

Hiertoe maakt men gebruik van technieken als iontoforese, ultrasone trillingen, osmotische druk of vacuüm. De toepassing van ‘reversed’ iontoforese heeft zich tot nu toe het verst ontwikkeld. Met behulp van een zwakke stroom wordt zout, daarmee water, en daarmee glucose aan de huid onttrokken. De meting verloopt enzymatisch op basis van glucose-oxidase (zie tekstblok 3.1) en wordt steeds herhaald zonder dat de patiënt daartoe handelingen hoeft te verrichten. De nadelen van deze methode zijn:

- het zwakke signaal;
- de omrekening van het gehalte in de onderzochte vloeistof naar de bijbehorende bloedglucoseconcentratie;
- de tijd die verloopt tussen het bereiken van een bepaald glucosegehalte in het bloed en het meten van de hiermee gecorreleerde waarde in de te onderzoeken vloeistof;
- de tijd (20 minuten) die verloopt tussen het aanzuigen van de vloeistof en het zichtbaar worden van het meetresultaat.

Er is niet bekend wat bijvoorbeeld de invloed is van transpiratie en huiddikte. Bovendien zijn ook de effecten van het langdurig toepassen van deze procedure op de huid nog niet bekend (Klonoff, 1997; Roe & Smoller, 1998). Een toepassing van deze techniek staat in tekstblok 3.2.

#### *Tekstblok 3.1: Biosensoren en de glucose-oxidase reactie*

Biosensoren, ook wel enzymatische sensoren genoemd, maken gebruik van biologische stoffen (zoals enzymen). Er is vooral vooruitgang geboekt met elektrochemische systemen gebaseerd op het enzym glucose-oxidase. In een chemische reactie worden glucose en zuurstof door glucose-oxidase omgezet en er ontstaat onder andere waterstofperoxyde. In de regel wordt de afname van zuurstof, of de toename van waterstofperoxyde gemeten, en omgezet in een elektrisch signaal. Een chip gebruikt een kalibratiewaarde (verkregen door glucose te meten uit bijvoorbeeld een vingerprik) en zet het elektrische signaal om in een glucoseconcentratie. Het voordeel van een systeem met glucose-oxidase is zijn hoge specificiteit. Nadeel van deze enzymatische sensoren is dat de gevoeligheid voor glucose na implantatie gestadig afneemt en in een aantal uren tot dagen aanzienlijk is verminderd. Dit maakt frequente herkalibratie nodig. Het probleem van de afname van de enzymactiviteit kan wellicht worden opgelost door het enzym regelmatig van buitenaf te vervangen, een methode die ook wordt toegepast bij de genoemde ‘horloges’ (Pickup, 1993; Wilkins & Atanasov, 1996; Gerritsen et al., 1998; Jaremko & Rorstad, 1998). Een ander nadeel is dat glucose-oxidase een eiwit is zodat er kans bestaat op immunologische reacties.

De toepassing van ultrasone trillingen, osmotische druk of vacuüm heeft nog niet tot bruikbare producten geleid. Door ultrasone trillingen vermindert de permeabiliteit van de huid en kan vloeistof uit de huid worden gepompt. Dit heet 'sonoforese'. Deze vloeistof kan vervolgens geanalyseerd worden. Andere factoren die de doorlaatbaarheid van de huid beïnvloeden zijn stress, inspanning, ziekte, veroudering en vochthuishouding. De technieken die gebruik maken van osmotische druk gaan uit van het feit dat de osmotische druk in het interstitiële vocht grotendeels door de glucoseconcentratie wordt bepaald. Met behulp van vacuüm kunnen blaren op de huid worden getrokken. In de vloeistof waarmee de blaas is gevuld kan het glucosegehalte worden gemeten. Deze procedure neemt een zekere tijd in beslag, beschadigt de huid en de correlatie met bloedglucosewaarden moet eenduidig worden vastgesteld. Bij huidaanandoeningen en eczeem kunnen vaak geen geschikte blaren worden getrokken (Roe & Smoller, 1998).

### *Tekstblok 3.2: Het "horloge"*

Op basis van de glucose-oxidatie reactie, de biosensor, is een apparaatje ontwikkeld met het uiterlijk en de functies van een horloge, en dat om de pols wordt gedragen (Nelson, 1998). Aan de onderkant zit een enzymhoudende sensor die de verbinding vormt tussen huid en horloge. De verkregen glucosemoleculen worden hierin verzameld, omgezet tot waterstofperoxide en er verschijnt een glucosewaarde op het display (zie tekstblok 3.1). Oorspronkelijk was de bedoeling dat dit systeem continu het glucosegehalte zou kunnen meten (Klonoff, 1997). Dit is tot nu toe (nog) niet gelukt omdat de sensor niet geschikt is voor langdurig gebruik, en vanwege huidproblemen. Op dit moment moet het apparaatje 3 uur opwarmen, en kan het 12 uur lang meten (3 metingen per uur). Indien men toch continu wil meten moet er dus gedurende drie uur een tweede horloge worden gedragen om de andere pols. Dit lijkt praktisch niet haalbaar voor toepassing op grote schaal. Een toepassing als nachtelijk hypoalarm is echter goed denkbaar. Studies in gecontroleerde klinische setting en in de thuissituatie zijn inmiddels afgerond. De correlatie met bloedglucosewaarden verkregen uit een vingerprik was beter in de klinische setting dan in de thuissituatie, maar werd in beide gevallen goed bevonden. Gedurende de eerste 3 uur hadden alle patiënten last van plaatselijke irritatie, jeuk en prikkelingen. Een lichte zwelling en roodheid werd gezien bij alle deelnemers na verwijdering van het apparaatje. Na 3-7 dagen waren alle huidreacties verdwenen en er werden geen infecties waargenomen (Garg et al., 1999) (Tamada et al., 1999). Een voorbereidende commissie heeft aanbevolen om goedkeuring te verlenen voor gebruik door volwassenen in de VS. De FDA zal in de eerste helft van 2000 haar definitieve oordeel uitspreken. Er is een CE-markering verleend (Anoniem, 2000). Voorlopige prijzen voor de Amerikaanse markt: ongeveer \$225-300 voor de Watch (levensduur 2-5 jaar), en \$ 4-8 voor de sensor, die elke 12 uur vervangen moet worden (Bonney, 1998).

### **Het verkrijgen van een kleine hoeveelheid interstitiële vloeistof**

Het is mogelijk om een uiterst klein monster (0,5 µl) interstitiële vloeistof af te nemen door met een zeer dunne naald of laserstraal een minuscule holte te maken in de bovenste huidlaag (stratum corneum). De glucoseconcentratie zou gelijk zijn aan die in bloed, maar loopt wel 5-15 minuten achter. Problemen die kunnen optreden zijn verdamping van het monster, vermenging met intracellulaire vloeistof of met transpiratievocht, infectie en weefselreactie (Roe et al., 1998; Jeandidier & Boivin, 1999). Van draagbare prototypes wordt vermeld dat

zij goede resultaten geven, terwijl pijn, huidbeschadiging en het infectierisico minimaal zijn. Nadelen zijn de kosten van de enzymmetrische testen, die slechts voor éénmalig gebruik zijn en de tijd die verloopt tussen het verkrijgen van de vloeistof en het zichtbaar worden van het meetresultaat (Klonoff, 1997).

### **Glucosemeting in overige, vrij toegankelijke lichaamsvloeistoffen**

Nagegaan wordt of glucosegehalten kunnen worden gemeten in speeksel (na ultrafiltratie). Metingen in speeksel kunnen onder andere beïnvloed worden door voedsel en de wisselende speekselproductie (Nelson, 1998). Ook de glucoseconcentratie in urine, transpiratievocht of traanvocht is afhankelijk van tal van factoren die niet met de insulineregulatie te maken hebben. Bovendien zal ook hier een zekere tijd verlopen tussen het bereiken van een bepaalde glucosespiegel in bloed en het bereiken van de afgeleide spiegel in een andere lichaamsvloeistof (Wilkins & Atanasov, 1996).

Er is een product in ontwikkeling dat lijkt op een verrekijker, en het bloedglucosegehalte meet in het oog. Het maakt gebruik van veranderingen in de kleine haarvaatjes van het netvlies, nadat de meter op een bepaald persoon gekalibreerd is. De firma zegt binnen vijf jaar een product op de markt te kunnen zetten. Er is echter (nog) geen wetenschappelijke literatuur gevonden over dit onderwerp. Een ander firma is bezig met een screening test in het oog die gebruik maakt van de mate van fluorescentie in de ooglens. Het resultaat van de meting zou snel, pijnloos en precies zijn, maar ook voor deze techniek geldt de afwezigheid van gepubliceerde klinische studies (Bonney, 1998).

### **Mogelijkheden voor continumeting van glucose**

Er wordt door een groot aantal onderzoeksgroepen gewerkt aan continu werkende glucosesensoren, vaak bedoeld voor onderhuidse implantatie (Gerritsen et al., 1998). Continue glucosemeting zou een verbetering betekenen aangezien de glucoseconcentraties in bloed zo sterk schommelen dat dit met 4 of 6 metingen per dag niet adequaat gevolgd kan worden (Bolinder et al., 1997; Gough et al., 1997). Een hypoglycemie kan met enkele metingen ook niet tijdig worden opgespoord. Bij implanteerbare sensoren moeten eisen gesteld worden aan biocompatibiliteit (verdraagzaamheid van het materiaal door het lichaam), infectiegevoeligheid en betrouwbaarheid (snelheid en juistheid van de meting) zonder de noodzaak van regelmatige herkalibratie. Verder moet de invloed van wondhelings- en inkapselingsprocessen en van veranderingen in de doorbloeding van het weefsel dat het implantaat omringt, worden onderzocht. De meetresultaten worden vaak draadloos op een ontvanger overgedragen. Meestal worden biosensoren gebruikt (zie tekstblok 3.1). Enkele van deze systemen zijn gedurende enige dagen onderhuids bij mensen ingebracht waarbij de gegevens werden opgeslagen in een apparaatje op een polsband of een ceintuur. De tijd die verloopt tussen een verandering in bloedglucose en in het bijbehorende meetsignaal bedraagt in de regel 5 tot 20 minuten. Sterilisatie van te implanteren sensoren kan de enzymactiviteit verminderen (Roe et al., 1998). Ondanks de grote inspanningen is geen van deze systemen tot nu toe op de markt verschenen. Hiervoor lijkt nog een aantal jaren van fundamenteel en multidisciplinair onderzoek noodzakelijk (Gerritsen et al., 1998; Jaremko & Rorstad, 1998; Jeandidier & Boivin, 1999). Een toepassing van continumeting staat in tekstblok 3.3.

### *Tekstblok 3.3 De naaldvormige glucosesensor*

De meest concrete ontwikkeling tot nu toe is een uitwendige, naaldvormige, glucosesensor voor continue onderhuidse meting. De sensor heeft een levensduur van maximaal drie dagen. De FDA heeft medio 1999 toestemming gegeven voor verder onderzoek. In klinisch onderzoek in de Verenigde Staten werd aangetoond dat er een goede correlatie bestaat tussen de metingen van de sensor, en bloedglucosewaarden verkregen met een vingerprik (Mastrototaro et al., 1999). In Europa is het klinisch onderzoek gestart in oktober 1999, in Zwolle. De naaldvormige sensor wordt onderhuids ingebracht en meet elke 10 seconde het glucosegehalte in de interstitiële vloeistof, waarna een gemiddelde waarde over 5 minuten wordt berekend en opgeslagen. In de huidige versie is de meetwaarde niet zichtbaar voor de patiënt. De sensor kan aangesloten worden op een monitor, waarna de resultaten door de arts afgelezen kunnen worden. Het voordeel van deze continu meting is dat er een dagcurve gemaakt kan worden, en dat fluctuaties in het glucosegehalte zichtbaar worden. Vooral bij moeilijk instelbare patiënten kan dit veel informatie opleveren. Deze versie is voor kortdurend klinisch of poliklinisch gebruik, en wordt toegepast om bijvoorbeeld een doseringsschema voor insuline op te stellen of een pomp in te stellen. Een volgende stap in de ontwikkeling is naar verwachting het inbouwen van een hypoalarm. Ook zal ernaar gestreefd worden om de sensor draadloos te maken. Een andere firma, zegt een dergelijk product te hebben ontwikkeld, draadloos en voorzien van een hypoalarm. De firma verwacht het product in 2001 op de Amerikaanse markt te kunnen zetten.

Intraveneuze sensoren (in een ader) voor langdurig gebruik zijn in dierproeven getest. Deze systemen waren stabiel en de subcutane systemen en herkalibratie was niet nodig. De vorming van stolsels, infecties en vaatwandbeschadiging kunnen bij mensen echter nog problemen opleveren (Pickup, 1993; Jaremko & Rorstad, 1998; Jeandidier & Boivin, 1999). Hoewel deze aanpak over het geheel genomen minder problematisch lijkt, legt het bedrijfsleven tot nu toe vooral het accent op onderzoek naar subcutane sensoren (Gough et al., 1997).

### **Evaluatie van de meettechnieken**

Van veel niet-invasieve technieken is de fysisch-chemische basis goed beschreven, en sommige methoden worden in andere takken van wetenschap al toegepast. Toepassing in het menselijk lichaam brengt echter tal van problemen met zich mee en vele fysiologische factoren hebben invloed op het meetresultaat. De ontwikkeling van in de praktijk goed bruikbare glucosemeetapparatuur verloopt dan ook moeizaam. Het onderzoek naar de biosensoren met behulp van glucose-oxidase is vergevorderd en lijkt weinig verbetering meer op te kunnen leveren. Er wordt dan ook gezocht naar andere principes (bijvoorbeeld osmotische druk). Publicaties in wetenschappelijke tijdschriften van de resultaten van glucosemeting in vivo en van klinische studies zijn nauwelijks beschikbaar (Klonoff, 1997). Voor al deze methoden geldt dat de correlatie tussen het glucosegehalte in de gemeten vloeistof en het glucosegehalte in het bloed ondubbelzinnig vast moet staan en in het verloop van de tijd gehandhaafd moet kunnen worden. In 1999 had de FDA nog geen enkel product toegelaten tot de markt (wel goedgekeurd om verder onderzoek te verrichten). De zoektocht naar een snelle, betrouwbare, patiëntvriendelijke, langdurig werkende en betaalbare niet

invasieve glucosemeter heeft nog niet het gewenste resultaat opgeleverd (Gough et al., 1997; Jaremko & Rorstad, 1998; Roe & Smoller, 1998). De optimistische verwachtingen die vaak in publicaties en in tijdschriften voor diabetespatiënten werden uitgesproken, zijn nog niet uitgekomen (Roberts, 1995; Arnold, 1996; Walker, 1998).

In 1990 stelde de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg dat er voor 2000 een goede sensor gevonden zou maar dat een "kunstmatige alvleesklier" (of closed-loop systeem; zie 3.3) niet zo snel algemene ingang zou vinden (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg, 1990). Anderen achtten eind jaren tachtig, gezien de beperkte vorderingen in het onderzoek, een snel beschikbaar komen van een glucosesensor niet waarschijnlijk (Selam, 1988). De glucosesensors zijn zoals beschreven, op dit moment nog steeds in ontwikkeling.

#### **Verwachtingen voor de korte termijn (2000-2005):**

- De huidige generatie bloedglucosemeters is 'uitontwikkeld': er valt niet veel meer aan het huidige soort meters te verbeteren qua gebruiksgemak en technologische principes. Toch zullen fabrikanten proberen steeds nieuwe producten op de markt te brengen met kleine verbeteringen, zodat zij de markt in handen houden en de productie van generieke (algemeen toepasbare, vaak goedkopere) alternatieven voorblijven.
- Niet-invasieve glucosemeters zullen op de markt verschijnen. De mate waarin deze apparatuur toegepast gaat worden zal afhangen van de resultaten van vergelijkend onderzoek met bestaande meters en van de eisen die aan de niet-invasieve meters gesteld gaan worden. Daarnaast spelen kosten, onderhoud, storingsgevoeligheid en de ervaringen van de patiënten een belangrijke rol. Aangezien de klinische studies naar de prestaties van niet-invasieve bloedglucosemeters op dit moment nog schaars zijn, wordt niet verwacht dat dit binnen vijf jaar een bruikbaar alternatief voor de bestaande glucosemeters zal worden voor een brede doelgroep. Een toepassing als (nachtelijk) hypoalarm is wel goed denkbaar omdat dit nuttig is en betrekkelijk risicoloos voor de patiënt. Bovendien bestaat er op dit moment geen goed functionerend hypoalarm.
- Er zal meer ervaring worden opgedaan met continu metende, onderhuidse, naaldvormige glucosesensoren (gebaseerd op het enzym glucose-oxidase), die langdurig in staat zijn te functioneren. Een dergelijke sensor die drie dagen functioneert is eind 1999 in Nederland beschikbaar gekomen voor klinisch onderzoek. Hiermee zal ervaring worden opgedaan, en het streven van de firma is in 2000 het product op de markt te zetten. Ook zal naar verwachting een alarm zijn ingebouwd dat waarschuwt voor hypoglycemieën, en zal de sensor draadloos zijn. De verwachting is dat dit type sensoren in 2005 gebruikt wordt door grootverbruikers van teststrips, zoals zwangere diabetespatiënten. Ook deze techniek zal nog niet uitontwikkeld zijn over vijf jaar.

#### **Verwachtingen voor de middellange termijn (2005-2010):**

- De methoden voor niet-invasieve glucosemetingen zullen sterk verbeterd zijn.
- Er zullen betrouwbare sensoren voor invasieve continumetingen van glucose worden ontwikkeld, niet alleen onderhuids, maar ook intraveneus. Naar verwachting zal een onderhuidse sensor beschikbaar zijn die draadloos een insulinepomp kan aansturen; een closed-loop systeem.



**Verwachtingen voor de lange termijn (2010-2020):**

- De continu metende glucosesensoren (onderhuids en intraveneus) zijn uitontwikkeld en vervangen op grote schaal de vingerprik en de bloedglucose meters voor patiënten die vaak moeten prikken (zoals zwangere diabetespatiënten en patiënten die lastig instelbaar zijn).

## 3.2 Insulinetoediening

### Insulinepompen

Met de ontwikkeling van de eerste implanteerbare insulinepomp in 1970, de eerste prototypen van een closed-loop systeem in 1974, en de eerste daadwerkelijke implantaties van insulinepompen in 1979 waren de verwachtingen dat er spoedig een implanteerbaar closed-loop systeem beschikbaar zou zijn (Selam, 1999). In 1987 en 1988 scheef de STG dat glucosesensoren en een closed-loop systeem binnen 5 jaar mogelijk konden zijn, maar men gaf ook aan dat sommige sceptici beweerden dat het nooit operationeel zou worden (Steering Committee on Future Health Scenarios, 1987; Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg, 1988).

### Overige toedieningsvormen van insuline

Diverse bedrijven werken aan formuleringen van insuline die geïnhaleerd kunnen worden (Anoniem, 1999c; Anoniem, 1999d). Nadeel is dat nauwkeurig doseren van insuline bij deze toedieningswijzen moeilijk is. De invloed van astma, COPD, roken of een longontsteking zijn nog niet bekend. Ook wordt al sinds 1935 getracht formuleringen voor intranasale toediening te ontwikkelen. Het absorberend oppervlak is dan echter kleiner dan in de longen, de resorptie op zich verloopt moeilijker en het precies doseren wordt beïnvloed door o.a. verkoudheden, allergieën, temperatuur en vochtigheid (Saudek, 1993). Een aantal bedrijven heeft oraal toepasbare stoffen in ontwikkeling die de werking van insuline nabootsen. Minstens één van deze stoffen zou ook geschikt zijn voor de behandeling van type 1 patiënten (Zhang et al., 1999; Anoniem, 1999c; Anoniem, 1999d). Tenslotte werken Japanse onderzoekers aan een hydrogel met insuline die reageert op de aanwezigheid van glucose. Middels een in de gel ingebouwd eiwit dat in staat is glucose te binden, zet de gel uit indien de glucosespiegel hoog is, waardoor de afgifte van insuline toeneemt. Bij lagere glucose-spiegels krimpt de gel en wordt verdere insuline afgifte verhinderd (Anoniem, 1999a).

Als in de toekomst andere vormen van insulinetoediening breed toepasbaar zouden blijken te zijn, zal dit het gebruik van insulinepennen en pompen doen dalen. De meningen over de haalbaarheid van de verschillende producten zijn verdeeld.

Bij het RIVM wordt, in het kader van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002, een project uitgevoerd naar de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod waarbij ook diabetes mellitus aan de orde komt (rapportage in het najaar 2000).

**Verwachtingen voor de korte termijn (2000-2005):**

- Hoewel de pennen voor insulinetoediening vrijwel uitontwikkeld zijn worden er nog altijd nieuwe typen op de markt gebracht voorzien van bepaalde software met betrekking tot de insulinedosering.
- Kleine verbeteringen aan uitwendige insulinepompen mogen worden verwacht. Zij kunnen nog kleiner worden, beter programmeerbaar, voorzien van een betrouwbaar en gespecificeerd alarm, en met een langere levensduur.

**Verwachtingen op de middellange termijn en lange termijn (2005-2020):**

- De hierboven geschetste verwachtingen zullen voortzetten.
- Insulinetoedieningssystemen zullen deel uitmaken van closed-loop systemen (zie hieronder).

### 3.3 Closed-loop systeem

Closed-loop systemen worden nu op kleine schaal toegepast in klinisch-experimentele situaties. Echter, de glucosesensor is extern (en dus niet geïmplant), meet in het interstitiële vocht of in het onderhuidse vetweefsel, er is nog geen systeem dat langdurig in staat is te functioneren (Pfeiffer et al., 1985; Ufkes, 1998). Insulinetoediening via het buikvlies (intraperitoneaal) lijkt het meest gunstig omdat de insuline dan snel in de bloedcirculatie wordt opgenomen en naar de lever wordt gevoerd (net als bij gezonde mensen). De katheters gaan tegenwoordig lang mee en veroorzaken relatief weinig problemen meer (Jaremko & Rorstad, 1998).

De optimistische verwachtingen over een closed-loop systeem zijn niet uitgekomen. Het ontwikkelen van een betrouwbare implanteerbare glucosesensor lijkt op dit moment het grootste struikelblok te zijn. Glucosegestuurde insulinetoediening kan nu nog slechts langs fysiologische weg bereikt worden: met transplantatie van de alvleesklier of eilandjes van Langerhans.

**Verwachtingen voor de korte termijn (2000-2005):**

- Binnen vijf jaar worden nog geen closed-loop systemen verwacht.

**Verwachtingen voor de middellange termijn (2005-2010):**

- Closed-loop systemen op basis van niet-geïmplanteerde glucose sensoren zullen beschikbaar komen.

**Verwachtingen voor de lange termijn (2010-2020):**

- Closed-loop systemen (continue werkende systemen in combinatie met een insulinepomp) zijn gereed voor algemeen gebruik.

### 3.4 Transplantatie

De solitaire transplantatie van de alvleesklier (dus zonder een niertransplantatie) levert steeds betere resultaten op, en wordt inmiddels vaker uitgevoerd. In de VS worden geselecteerde patiënten met diabetes type 2 en ook patiënten met een zeer moeilijk instelbare diabetes met wegrakingen ('hypoglycemic unawareness') met goed gevolg op deze manier behandeld. Naar aanleiding van de goede resultaten van het gecombineerde alvleesklier- en niertransplantatie programma is in Groningen ook gestart met solitaire alvleesklier-transplantatie. Dit gebeurt voornamelijk bij patiënten met zeer moeilijk instelbare diabetes met wegrakingen (pers. comm. Ploeg). Transplantatie van de alvleesklier als geheel is op dit moment de enige manier om onafhankelijk te worden van insuline en diabetes te genezen.

Omdat slechts een paar procent van de alvleesklier bestaat uit insulineproducerende cellen (de eilandjes van Langerhans), heeft men afgelopen periode druk gewerkt aan de mogelijkheid alleen deze eilandjes te transplanteren. Hoewel er al veel vooruitgang is geboekt, blijft het zuiveren van de alvleesklier een moeilijke en langdurige procedure (Vliet et al., 1989; Calafiore, 1997). Om voldoende humane eilandjes te verkrijgen zijn meerdere donoren nodig. Dit is geen wenselijke situatie vanwege een grotere kans op afstoting. De ervaring met eilandjestransplantatie is dan ook nog steeds beperkt. Op zich is de transplantatieprocedure niet ingewikkeld: onder plaatselijke verdoving worden de eilandjes van Langerhans geïnjecteerd in de leverpoortader, waarna zij in de kleinere bloedvaten van de lever vastlopen en van daaruit gaan functioneren (Federlin & Pozza, 1999). Het Leids Universitair Medisch Centrum kondigde aan dat men verwachtte om in de loop van 1999 de eerste eilandjestransplantatie uit te voeren. Voor zover bekend is dit echter nog niet gebeurd. Deze ingreep zal vooralsnog alleen worden uitgevoerd bij patiënten waarbij na een gecombineerde nier- en alvleeskliertransplantatie de alvleesklier is afgestoten (20%). In dit centrum wordt ook onderzoek gedaan naar de toepassing van ATG (anti-thymocyten globuline) en daarvan afgeleide stoffen. Deze blijken de kans op afstoting, met name door auto-immuunreacties, van getransplanteerde eilandjes van Langerhans verder te verkleinen en daarmee het succes van de ingreep te vergroten (Meghelen, 1999). Ook wordt door onder andere de Groningse onderzoeksgroep geprobeerd om de te transplanteren eilandjes zo te verpakken dat weinig of geen afweeronderdrukkende middelen nodig zijn. Deze zogenaamde 'encapsulated cell' technieken wordt elders meer uitgebreid beschreven (Wassenaar et al., 2000). Transplantatie van omkapselde eilandjes moet herhaaldelijk gebeuren omdat zij op den duur toch worden afgestoten. Het alternatief is het slikken van afweeronderdrukkende geneesmiddelen. Toepassing op grote schaal wordt beperkt door tegenvallende slagingspercentages na 1 jaar: 96% overleving van patiënten, 35% overleving van het eilandjestransplantaat, en 8% van de patiënten was insuline onafhankelijk (IPITA, 1999); (Soon-Shiong et al., 1994; Lanza et al., 1996; Rosenberg, 1998; Keynon et al., 1998). Als bovengenoemde methoden slagen is er te weinig donormateriaal beschikbaar om alle type 1 patiënten te behandelen. Indien het mogelijk wordt eilandcellen in grote getale te kweken zou er een 'eilandjesbank', een orgaanbank opgezet kunnen worden (Schilfgaarde, 1989).

Een andere optie is *xenotransplantatie*. Varkens zouden dan een geschikte leverancier zijn, geschikter dan apen vanwege een vergelijkbare fysiologie met de mens (alleseter), de

geringere kosten voor het fokken en huisvesten, de vergelijkbare insuline (slechts één aminozuur verschilt van de mens) en minder ethische bezwaren. Er zijn begin jaren negentig klinische studies uitgevoerd met clusters van foetale varkens eilandjes in kleine aantallen patiënten die ook een allogene niertransplantatie ondergingen. Deze patiënten slikten afweeronderdrukkende geneesmiddelen, en toch werden alle getransplanteerde eilandjes afgestoten. De STG schreef in 1990 dat het mogelijk was dat vóór 2000 transplantatie kon plaatsvinden van gezuiverde bètacellen, afkomstig van dierenembryo's (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg, 1990). De ingekapselde varkens-eilandjes lijken een reële kans op klinisch succes te bieden, maar een brede toepassing is nog ver weg (Pronk, 1999; Ulrichs et al., 1999). Zo moeten de volgende zaken nog geoptimaliseerd worden: de dosering, het opkweken, het materiaal van het omhulsel (goede verdraagbaarheid, biologisch afbreekbaar) implantatietechnieken, de levensduur in de mens (afstoting en de levensduur van de cellen) en methoden om afstoting vroegtijdig te herkennen (Keynon et al., 1998). Dit laatste onderwerp heeft relatief weinig aandacht gekregen afgelopen decennium (Lanza et al., 1996; Lanza & Chick, 1997; Ufkes, 1998; Rosenberg, 1998; Ulrichs et al., 1999). Ransom xenotransplantatie wordt veel gediscussieerd. Naast de onbekendheid en onzekerheid over de technische mogelijkheden gaat een belangrijk deel van de discussie over de vraag of we deze ontwikkelingen wel willen. Zo blijft afstoting van het vreemde orgaan of weefsel veelal nog een probleem, en schuilt er gevaar in de overdracht van ziekteverwekkers (virussen, bacteriën en schimmels). De Tweede Kamer heeft recent besloten tot een moratorium op klinisch onderzoek en klinische toepassing van xenotransplantatie. Alle onderzoek op het gebied van xenotransplantatie waarbij levend dierlijk materiaal (organen, weefsels of cellen) in of aan de mens wordt gebracht is verboden. In het kader van de Wet op bijzondere Medische Verrichtingen (art 3, eerste lid) moet het Kabinet binnen twee jaar een wetsvoorstel ter zake indienen (VWS, 2000). Geconcludeerd moet worden dat nog veel onderzoek moet plaatsvinden voordat eilandjestransplantatie tot het gangbare therapie-aanbod kan gaan behoren. Vanwege de noodzaak om levenslang afweeronderdrukkende geneesmiddelen te slikken zal transplantatie voorlopig geen standaard therapie worden voor alle diabetespatiënten. Wel zal een groter aantal geselecteerde diabeten in aanmerking komen voor alveeskliertransplantatie. Een alternatief kan eilandjestransplantatie worden: er is immers slechts een geringe chirurgische ingreep met een verwaarloosbaar risico nodig, en de methode kan ook toegepast worden vóórdat de late complicaties zijn opgetreden, zodat er sprake is van preventie.

**Verwachtingen voor de korte termijn (2000-2005):**

- Bij patiënten met zeer moeilijk instelbare diabetes met wegrakingen en bij sommige type 2 patiënten zal in geselecteerde gevallen een solitaire pancreastransplantatie worden verricht.
- De methoden voor transplantaties van de eilandjes van Langerhans, al dan niet omhuld door een membraan, zullen verder ontwikkeld worden. Wellicht volgt er ook een toepassing bij diabetische kinderen (Ufkes, 1998).

**Verwachtingen voor de middellange termijn (2005-2010):**

- Als men er in slaagt de eilandjes van Langerhans dusdanig te verpakken dat er geen afweeronderdrukkende geneesmiddelen meer nodig zijn, of indien men er in slaagt om eilandjes te kweken zodat er een orgaanbank opgezet kan worden, zal de eilandjestransplantatie een grote vlucht nemen. De operatie is namelijk eenvoudig, en de transplantatie kan ook uitgevoerd worden vóórdat de late complicaties zijn opgetreden zodat er sprake is van preventie.

**Verwachtingen voor de lange termijn (2010-2020):**

- Eilandjestransplantatie met behulp van encapsulated cell technologie wordt op grotere schaal toegepast.



## 4. Gezondheid en zorg: huidige situatie

In dit hoofdstuk komen achtereenvolgens aan de orde: de schatting van het huidige aantal diabetespatiënten, de gezondheidstoestand van diabetespatiënten, en de zorg voor deze patiënten.

### 4.1 Het aantal diabetespatiënten

Het huidige aantal patiënten met diabetes mellitus in Nederland kan worden geschat aan de hand van twee typen bronnen: zorgregistraties en epidemiologische bevolkingsonderzoeken. Bevolkingsonderzoeken leveren hogere aantallen patiënten op omdat via dergelijke onderzoeken ook personen worden opgespoord die (nog) geen klachten hebben of slechts milde klachten, waarvoor in het algemeen nauwelijks of geen professionele zorg nodig is. Bij diabetes is het opsporen van personen met een gestoorde glucosetolerantie wel degelijk van belang met het oog op een zo vroeg mogelijke goede instelling van de glucosespiegel. Omdat het bestaande zorggebruik centraal staat in dit hoofdstuk zijn gegevens uit zorgregistraties als uitgangspunt genomen. In tabel 4.1 is het aantal bestaande gevallen (prevalentie) van diabetes mellitus per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht weergegeven op basis van het gemiddelde van vier huisartsenregistraties.

Tabel 4.1: Puntprevalentie (per 1.000 personen) van diabetes mellitus naar leeftijd en geslacht<sup>a</sup> (Bron: Ruwaard & Feskens, 1997)

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	totaal
Mannen	0,54	2,18	3,90	22,68	60,01	77,62	13,97
Vrouwen	0,57	2,11	4,95	25,52	73,98	98,17	20,85

a) gebaseerd op gemiddelde puntprevalenties van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, het Transitie project, het Registratienet huisartsen en de NIVEL-Peilstations.

Toegepast op de bevolking per 1-1-1999 komen deze prevalenties overeen met een aantal patiënten van 114.600 mannen en 170.800 vrouwen, in totaal 285.400 patiënten. Hiervan heeft 10-20% type 1. Dat komt neer op zo'n 28.000-57.000 type 1 patiënten. De overige 80-90% heeft type 2 diabetes (Ruwaard et al., 1997). Zoals gesteld gebruikt een deel van de type 2 diabetespatiënten eveneens insuline. Geschat wordt dat in totaal 50% van de diabetespatiënten afhankelijk is van insuline, ofwel zo'n 125.000-150.000 patiënten (Baarsma & Paape, 1998). Dit komt overeen met de bevindingen van Herings et al. (2000). Schattingen van de industrie komen eveneens op een huidig aantal insulinegebruikers in Nederland van circa 150.000. Het insulineverbruik neemt jaarlijks met 6 à 7% toe (pers.comm. Van Ballegooie).

Tabel 4.2 bevat gegevens over het jaarlijkse aantal nieuwe patiënten met diabetes (incidentie).

Tabel 4.2: Incidentie (per 1.000 personen per jaar) van diabetes mellitus naar leeftijd en geslacht<sup>a</sup> (Bron: Ruwaard & Feskens, 1997)

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	totaal
Mannen	0,11	0,44	0,90	3,73	8,58	10,66	2,23
Vrouwen	0,16	0,47	0,86	4,09	8,62	9,22	2,65

a) gebaseerd op gemiddelde incidenties van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, het Transitie project, het Registratienet huisartsen en de NIVEL-Peilstations.

Uitgaande van de gegevens in tabel 4.2 bedroeg het aantal nieuwe patiënten in 1999 in totaal 40.000 (18.200 mannen en 21.800 vrouwen).

## 4.2 De gezondheidstoestand van diabetespatiënten

Vooralsinds de resultaten van de “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) in 1993 en de UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) in 1998 bekend zijn gemaakt, is er veel aandacht voor een goede bloedglucosecontrole. De DCCT is de grootste lange-termijnstudie ooit uitgevoerd in type 1 patiënten naar de effecten van bloedglucosecontrole, en gaf duidelijk aan dat het strikt handhaven van de juiste bloedglucosewaarden een belangrijke vermindering van langetermijncomplicaties van het oog, de nieren en het zenuwstelsel tot gevolg heeft. De UKPDS bestudeerde type 2 patiënten en toonde ook een gunstig effect van strikte glucoseregulatie op de 10-jaars (microvasculaire) complicaties van het oog en het hart (The Diabetes Control and Complication Trial Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998).

Uit een recent Nederlands onderzoek bleek dat de lichamelijke gesteldheid van type 2 patiënten beduidend slechter was in verhouding met leeftijdsgenoten zonder diabetes, maar dat de psychosociale gesteldheid vergelijkbaar was met de controlegroep (Grauw et al., 1999).

Veel diabetespatiënten zijn onzeker en angstig over de staat van hun bloedglucosegehalte. Zelfcontrole vermindert deze angst en onzekerheid, vergroot de zelfredzaamheid, en verbetert de deelname aan het maatschappelijk leven. De patiënt krijgt meer begrip van en verantwoordelijkheid voor de eigen ziekte, en wordt minder afhankelijk van de arts. Bij een goede zelfregulatie loopt een diabeet bovendien minder kans op het krijgen van complicaties en handicaps, en neemt de levensverwachting waarschijnlijk toe (Werkgroep Genees- en Hulpmiddelen Nederlandse Diabetes Federatie, 1997; Diabetesvereniging Nederland, 1999b). Toch brengt zelfregulatie ook een zekere belasting voor de patiënt met zich mee: a) men wordt frequent geconfronteerd met de ziekte, b) de uitslag van de bloedglucose meting is zelden ideaal, en c) het herhaaldelijk vingerprikken wordt als belastend ervaren, vooral tijdens de zwangerschap, als zeer frequent gecontroleerd moet worden (7-8 keer per dag). De beschikbaarheid van een continu werkende sensor zou een grote verlichting van de (met



name de laatst genoemde) lasten betekenen. Met de huidige toegepaste technieken kan een volledige handhaving van de glucosespiegels binnen de normale grenzen bij de meeste mensen niet bereikt worden. Door een intensieve insulinetherapie loopt een patiënt meer kans op het krijgen van een hypoglycemie.

Er moet een balans worden gevonden tussen de ziektelast en de sociale en psychische eisen die strikte regulatie aan de gebruiker stelt. Er is ook een groep mensen - zoals (visueel) gehandicapten en ouderen - voor wie de theorie en de handelingen (van het zelf injecteren en zelf controleren) te complex en te moeilijk zijn (Willems et al., 1997).

Door de beschikbaarheid van insulinepenen stapt men tegenwoordig ook bij type 2 patiënten gemakkelijker over van orale therapie op insulinetherapie, indien dit voor het handhaven van normale glucosewaarden beter is. Ongeveer 5-10% van de type 2 patiënten stapt jaarlijks over op insulinetherapie. Dit blijkt nauwelijks negatieve gevolgen te hebben voor het geestelijke en lichamelijke welbevinden (De Sonnaville et al., 1999). Over het algemeen is de insulinetoediening niet het meest belastende voor de patiënt, maar de vingerprik.

Vooraf bij kinderen brengt naaldangst in enkele gevallen ernstige medische en psychische problemen met zich mee (Diabetesvereniging Nederland, 1999b). Voor het kleine aantal patiënten met naaldangst kunnen naaldloze injectoren in bepaalde gevallen uitkomst bieden. De fabrikanten en leveranciers claimen een geringere pijnlijkheid van, en minder huidafwijkingen door de injectie, maar hierover zijn de meningen verdeeld. Gebruikers klagen onder andere over pijn, insuline lekkage, bloeditstoringen en bloedingen. Een nadeel is dat de prikdiepte niet of nauwelijks instelbaar is, en dat de opname door de bloedbaan (en dus de dosering) persoons afhankelijk, en veelal niet bekend is. Er zijn aanwijzingen dat de beschikbaarheid van op deze wijze toegediende insuline groter is en de dosering zou kunnen worden verlaagd. De naaldloze injectiesystemen werden ook aanbevolen voor mensen met huidproblemen (lipoatrofie en lipohypertrofie), maar de meningen over de geschiktheid voor deze doelgroep lopen eveneens ver uiteen. Het aantal mensen met naaldangst en huidproblemen is overigens sterk verminderd door de introductie van de insulinepenen en de bijbehorende dunne naaldjes. Naaldloze injectoren zijn niet geschikt voor mensen met een verhoogd bloedingsrisico omdat een onderhuidse bloeding of blauwe plek kan ontstaan, en mensen met een visuele handicap kunnen moeite hebben met het gebruik. Door de kleine doelgroep, het beperkte enthousiasme van de patiënten, de hoge aanschafprijs, en het feit dat het niet vergoed wordt, is het marktaandeel in Nederland (enkele tientallen patiënten), maar ook in de V.S. zeer beperkt en stagnerend (Houtzagers et al., 1988; Saudek, 1993; Jeandidier & Boivin, 1999). Sommige patiënten kunnen baat hebben bij de eerder genoemde opzetstukjes voor de insulinepen (grip is steviger, en de naald wordt onzichtbaar), en de auto-injectoren (waarbij de naald door een druk op de knop in de huid prikt).

Er worden de laatste jaren meer draagbare pompen voor CSII gebruikt. Het voordeel is een betere regulatie van de bloedglucoseconcentraties, bijvoorbeeld bij patiënten met hoge nuchtere bloedglucosewaarden, nachtelijke hypoglycemieën, onregelmatige werktijden, zwangerschap en frequente intercontinentale reizen. Als nadelen worden genoemd: het voortdurend verbonden zijn met een apparaat en daardoor een zekere beperking van de fysieke activiteit, het voortdurend herinnerd worden aan de ziekte, de hoeveelheid

(reserve)spullen die je bij je moet hebben als je (langere tijd) van huis gaat, huidproblemen bij de insteekopening van de infuusset, de noodzaak van zelfcontrole, minder vrijheid bij het vrijen, lastig bij het zwemmen, douchen en dragen van een zwembroek/badpak. Een goede educatie, én motivatie van de patiënt zijn noodzakelijk voor een succesvol gebruik van de insulinepomp (Hoogma et al., 1999).

Over het geheel genomen is de kwaliteit van leven van diabetespatiënten door de medisch-technische ontwikkelingen, samen met een goede diabeteseducatie, sterk toegenomen (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg, 1990; Diabetesvereniging Nederland, 1999a).

### **4.3 De zorg voor diabetespatiënten**

Omdat diabeteshulpmiddelen in dit rapport centraal staan wordt eerst een overzicht gegeven van de kosten van dit type zorg. Daarna wordt kort ingegaan op transplantatie en de overige zorg voor diabetespatiënten. Dit hoofdstuk besluit met de onderwerpen educatie en begeleiding.

#### **De kosten van diabeteshulpmiddelen in de periode 1990-1998**

Van 1989-1996 vielen de hulpmiddelen onder het eerste compartiment: de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ, een volksverzekering), en werd er geen onderscheid gemaakt tussen ziekenfondsverzekerden en particulier verzekerden. In 1996 werden de hulpmiddelen weer overgeheveld naar het tweede compartiment: ziekenfondsen en particuliere ziektekostenverzekeringen (VWS, 1998). Sedertdien zijn er alleen redelijk betrouwbare gegevens beschikbaar over de kosten van diabeteshulpmiddelen van ziekenfondspatiënten. Tabel 4.3 geeft een overzicht van de kostenontwikkeling van diabeteshulpmiddelen in de periode 1990-1998. De uitgaven betreffen de totale kosten voor ziekenfonds- en particulierverzekerden (de uitgaven voor particulier verzekerden zijn bijgeschat).

Tabel 4.3: Uitgaven voor diabeteshulpmiddelen en injectiespuiten in de periode 1990-1998 in miljoenen gulden

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Hulpmiddelen	20,9 <sup>a</sup>	25,2 <sup>a</sup>	36,3 <sup>a</sup>	48,5 <sup>a</sup>	54,5 <sup>a</sup>	77,0 <sup>a</sup>	76,4 <sup>b</sup>	89,3 <sup>b</sup>	110,3 <sup>b</sup>
Injectiespuiten <sup>c</sup>	22,3 <sup>a</sup>	20,8 <sup>a</sup>	22,7 <sup>a</sup>	24,2 <sup>a</sup>	21,5 <sup>a</sup>	25,2 <sup>a</sup>	24,5 <sup>d</sup>	23,9 <sup>d</sup>	31,4 <sup>d</sup>
Totaal	43,2	46,0	59,0	72,7	76,0	102,2	100,9	113,2	141,7
% stijging t.o.v. voorgaande jaar	-	6,5	28,3	23,2	4,5	35,5	-1,3	12,2	25,2

a) Bron: VWS, 1998.

b) Bron: VWS, 1999b.

c) Deze categorie bevat een onbekend deel injectiemateriaal dat niet door diabetespatiënten is gebruikt, waardoor de uitgaven aan diabeteshulpmiddelen zijn overschat.

d) Bron CVZ (pers.comm.) De gegevens van CVZ hebben betrekking op ziekenfondspatiënten; de gegevens zijn door ons gecorrigeerd op basis van de verhouding ziekenfonds: particulier = 73:27 (VWS, 1998). Deze verhouding weerspiegelt niet de werkelijke verhouding tussen ziekenfonds- en particulierverzekerden, maar er is rekening gehouden met een oververtegenwoordiging van ziekenfondsverzekerden onder diabetespatiënten.

De gemiddelde jaarlijkse kostenstijging bedroeg 16,6% in de periode 1990-1998. De jaarlijkse kostenstijging laat een zeer wisselend beeld zien. Vanaf 1999 verzamelt het CVZ separaat de kosten van bloedglucosemeters, teststrips en overige hulpmiddelen, en volumecijfers van bloedglucosemeters, maar deze (voorlopige) gegevens zijn nog niet beschikbaar (pers. comm. CVZ).

Gesteld kan worden dat de kostenstijging van diabeteshulpmiddelen in de afgelopen tien jaar hoger is geweest dan de toename van het aantal patiënten. Dit duidt op een intensivering van de behandeling per patiënt.

Diabeteshulpmiddelen die voor vergoeding in aanmerking komen, zijn opgenomen in de Regeling Hulpmiddelen. De bloedglucosemeter kwam tot 1 april 1999 niet voor vergoeding in aanmerking. Patiënten kregen de meter min of meer 'gratis' (de kosten werden verrekend in de prijs van de teststrips). Vanaf die datum is de bloedglucosemeter opgenomen in het vergoedingenpakket. Tabel 4.4 geeft een overzicht van de prijzen en vergoedingen voor de belangrijkste typen hulpmiddelen. Voor niet-insulinegebruikende diabetespatiënten komen de kosten van glucosemeting geheel voor eigen rekening (zowel de glucosemeter als de teststrips). Gezien de resultaten van het UKPDS-onderzoek is er een neiging tot een groeiend gebruik van zelftestmiddelen onder type 2 patiënten. Vanuit de patiëntenvereniging is de oproep gedaan aan fabrikanten van de teststrips om de prijs te halveren. De overheid zou, ter compensatie van de inkomsten van de fabrikanten, de teststrips dan ook kunnen vergoeden voor type 2 patiënten, zonder dat het een stijging van de kosten met zich mee brengt (Diabetesvereniging Nederland, 1999a).

Tabel 4.4: Overzicht van de belangrijkste diabeteshulpmiddelen, prijsindicatie en vergoedingenregime per 1-1-2000 (Baarsma & Paape, 1998; VWS, 1999a; VWS, 1999c).

Hulpmiddelen	Prijsindicatie	Vergoedingenregime
<i>Voor glucosemeting</i>		
Bloedprikapparaat	f 35,= tot f 65,=	Volledige vergoeding <sup>c</sup>
Bloedprik lancetten	f 0,15-f 0,40 per stuk	Vergoeding als bij teststrips
Glucosemeters	f 100,= tot f 300,=	Eigen bijdrage voor het meerdere boven f 112,= <sup>a</sup>
Teststrips voor glucosemeters	f 1,75 tot f 2,= per stuk	Vergoeding tot een maximum <sup>b</sup>
Hypoalarm	f 455,=	Voor eigen rekening
<i>Voor insulinetoediening</i>		
Insulinepennen	f200,=	Volledige vergoeding <sup>d</sup>
Insulinepennaalden	f 0,30 tot f 0,50	Volledige vergoeding <sup>d</sup>
Insulinepompsystemen – uitwendig	f 6.000,=	Volledige vergoeding
Insulinepompsystemen – inwendig	f 30.000,=	Voor eigen rekening <sup>c</sup>
Infuussets (insulinepomp toebehoren)	f 6,50 tot f 18,= per dag	Volledige vergoeding
Naaldloze injectiesystemen (veerkracht)	f500,= tot f2.400,=	Voor eigen rekening
Koppen voor naaldloze injectie (veerkracht)	f1,= tot f10,=	Voor eigen rekening
Naaldloze injectiesystemen (gas; eenmalig gebruik)	f7,=	Voor eigen rekening

a) minimale gebruikstermijn 3 jaar; in de praktijk vaak gratis verstrekt door de fabrikant.

b) maximale gebruiksnormen: 50-100 per kwartaal bij overgang van tabletten naar insulinetherapie, 100 per kwartaal bij 1-2 insuline-injecties per dag, 400 per kwartaal bij  $\geq 3$  insuline-injecties per dag; per 1-1-2000 geldt er geen gebruiksnorm voor patiënten tot 18 jaar.

c) minimale gebruikstermijn 2 jaar.

d) in de praktijk vaak gratis verstrekt door de fabrikant.

e) in praktijk vergoeden sommige verzekeraars een deel. Patiënt en ziekenhuis samen dragen zorg voor de (overige) kosten (pers. comm. Van Ballegoie).

### *Uitwendige insulinepomp*

Sinds 1987 wordt de uitwendige insulinepomp (CSII) vergoed door de ziektekostenverzekeraar, maar de toepassing is beperkt. Als redenen hiervoor kunnen worden aangevoerd: gecompliceerdere technologie, een vereiste 24-uurs zorg, en het feit dat door de introductie van de insulinepen in 1986 voor veel mensen een eenvoudiger alternatief voorhanden kwam (Baarsma & Paape, 1998). Nadat de aanloopproblemen waren opgelost steeg de populariteit van de pomp enigszins. Anno 1999 waren er ongeveer 3.000 pompgebruikers (dit is ongeveer 1% van het aantal diabetespatiënten). Een goede voorlichting en intensieve begeleiding zijn noodzakelijk, met name tijdens de periode die nodig is om de pomp in te stellen (ongeveer 1-3 maanden). Hierbij speelt vooral de diabetesverpleegkundige een rol. Een 24-uurs bereikbaarheid van het ziekenhuis en de leveranciers is noodzakelijk. De beschikbaarheid van financiering en paramedisch personeel is een remmende factor voor het aantal pomp-

gebruikers (pers. comm. Van Ballegooie). Een uitwendige insulinepomp kost ongeveer f6.000,= en gaat 4 tot 8 jaar mee (gemiddelde kosten ongeveer f1.000,= per jaar).

De jaarlijkse kosten van de insulinepompen bedragen bij 3.000 gebruikers 3 miljoen (3.000 x f1.000,=). Er wordt van uit gegaan dat de batterijen gratis worden verstrekt. Een infuusset kost gemiddeld f12,25 per dag, dus f4.470,= per patiënt per jaar. Voor de huidige 3.000 patiënten komt dat neer op 13,4 miljoen. De huidige uitgaven aan uitwendige insulinepompen van in totaal 16,4 miljoen per jaar vormen een relatief klein deel (ruim 8%) van de totale uitgaven aan diabeteshulpmiddelen.

### *Implanteerbare insulinepomp*

Bij de implanteerbare pompen zorgden stabiliteitsproblemen met insuline, verstopping van leidingen, uitstulping van de buik door het implantaat, slechte lokale tolerantie, de noodzaak om elke 2-3 maanden terug te keren naar het ziekenhuis voor het bijvullen van de pomp, en de kosten in verhouding tot de levensduur van 2-4 jaar, voor een beperkte toepassing in het verleden (Selam, 1999). De technische problemen zijn nu voorbij (pers. comm. Van Ballegooie). Patiënten die voor een implanteerbare pomp in aanmerking komen zijn moeilijk instelbaar en veelal resistent voor onderhuidse insuline-toediening (Lassmann-Vague et al., 1997; Jaremko & Rorstad, 1998; Bonney, 1998; Hermedico, 1999; Selam, 1999; Diabetesvereniging Nederland, 1999a). In Nederland zijn er anno 1999 ongeveer 35-40 pompen geïmplanteerd. Drie ziekenhuizen (in Zwolle, Roermond en Amsterdam) hebben veel ervaring. Volgens de International Study Group on Innovative Insulin Delivery Registry zijn er 1.065 pompen geïmplanteerd in 689 patiënten in enkele Europese landen, en in de Verenigde Staten (Selam, 1999). Er is meer behoefte aan implantatie, maar het aantal patiënten dat hiervoor in aanmerking komt zal zeer beperkt blijven. Een beperkt budget (van de ziektekostenverzekeraars en het ziekenhuis) en gebrek aan menskracht zorgen voor een wachtlijst. Een operatie om een pomp te implanteren kost f30.000-35.000,= (Baarsma & Paape, 1998). Bij het implanteren van de pomp is specialistisch zorg vereist, evenals bij het driemaandelijks bijvullen van het reservoir. Het implanteren gebeurt bij voorkeur door een chirurg die ervaring heeft met biomedische implantaten, en het bijvullen gebeurt onder aseptische omstandigheden in het ziekenhuis (Lassmann-Vague et al., 1997).

De implanteerbare insulinepomp valt niet onder de Regeling Hulpmiddelen en komt formeel niet voor vergoeding in aanmerking. In de praktijk vergoeden sommige verzekeraars een deel van de kosten (pers. comm. Van Ballegooie).

### **Transplantatie**

Met transplantatie van de alvleesklier of de eilandjes van Langerhans is diabetes mellitus te genezen. Behalve het stoppen van insulinetoediening en het weer normaal kunnen eten, blijkt dat na een geslaagde alvleeskliertransplantatie sommige complicaties zelfs na 25 tot 35 jaar diabetes verbeteren of niet verder voortschrijden (pers. comm. Ploeg). Tot en met 1997 waren er wereldwijd ruim 10.000 alvleeskliertransplantaties geregistreerd. In de periode 1996-1998 vonden er in Nederland tussen de 10 en 20 gecombineerde nier- en alvleeskliertransplantaties per jaar plaats in Leiden, Groningen en Maastricht (Schilfgaarde et al., 1999; SIG Zorginformatie, 1999). De kosten per gecombineerde nier- en alvleeskliertransplantatie waren in 1997 ongeveer f 106.000,=, en in dat jaar werd er 1,6 miljoen uitgegeven aan

alvleeskliertransplantaties, en 2,2 miljoen aan nazorg (VWS, 1999b). De ervaring met eilandjestransplantatie is nog steeds beperkt. In december 1998 waren er wereldwijd 405 allotransplantaties (transplantatie van mens naar mens) geregistreerd (Rosenberg, 1998; IPITA, 1999). De ervaring is ongeveer gelijk verdeeld over de Verenigde Staten en Europa. In Europa is in het ziekenhuis van Giessen in Duitsland het meeste onderzoek gedaan.

De kosten van transplantatieprocedures zijn hoog en moeten tegenover de te besparen kosten op hulpmiddelen en zorg worden gezet. Daar staat tegenover dat voor de patiënt genezing van diabetes mellitus en het daarmee gepaard gaande ongemak van buitengewoon grote waarde is. In afwachting van de ontwikkeling van de eilandjestransplantatie zullen in toenemende mate geselecteerde patiënten een gecombineerde alvleesklier- en niertransplantatie of een solitaire alvleeskliertransplantatie krijgen, waardoor hun onafhankelijkheid van insuline en verbetering of stabilisatie van chronische complicaties gewaarborgd is. Dit vereist eveneens specialistische zorg, zowel vóór, tijdens als na de operatie. In het algemeen is een probleem bij orgaantransplantatie het gebrek aan donororganen, maar tot op heden is er nog geen tekort aan alvleesklieren (pers. comm. Ploeg).

### Overige kosten van zorg voor diabetespatiënten

De kosten van diabeteshulpmiddelen vormen slechts een klein deel van de totale kosten van zorg voor diabetespatiënten, en hebben een relatie met andere vormen zorg (zoals ziekenhuiszorg en farmaceutische hulp). De totale kosten van zorg voor diabetespatiënten zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten-studie' (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 728,5 miljoen gulden. Dit komt overeen met 1,2% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in tabel 4.5.

Tabel 4.5: Kosten van gezondheidszorg voor diabetespatiënten in 1994 voor mannen en vrouwen naar zorgsector, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Alg. En acad. Ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	2,2	2,6	4,8
- verpleegdagen	58,5	87,9	146,4
- dagbehandeling	0,1	0,2	0,4
- polikliniek	20,3	62,0	82,3
Categoriale ziekenhuizen	4,1	3,9	8,0
Huisartsenzorg	12,2	23,5	35,7
Paramedische zorg	0,1	0,6	0,7
Kruiswerk <sup>a</sup>	23,9	84,0	107,8
Farmaceutische hulp	94,2	125,7	219,9
Medische hulpmiddelen <sup>b</sup>	31,7	56,2	88,0
Gehandicaptenzorg	0,2	0,0	0,2
Verzorgingshuizen <sup>c</sup>	1,5	8,7	10,2
Verpleeghuizen	4,8	19,4	24,2
Totaal	253,8	474,7	728,5

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.

b) in het bedrag van 88 miljoen gulden is ook een bedrag opgenomen voor prothesen en is daardoor hoger dan het bedrag dat in tabel 4.3 is genoemd voor 1994 (76 miljoen gulden).

c) exclusief woonkosten.

Uit tabel 4.5 blijkt dat medische hulpmiddelen 12% van de kosten van zorg voor diabetespatiënten omvat. De gegevens uit tabel 4.5 zijn inmiddels behoorlijk verouderd (1994). Een up-date van de kosten van ziekten-studie (een samenwerkingsproject van de Erasmus Universiteit en het RIVM) is gepland in 2001 met als 'basisjaar' 1999.

### **Educatie en begeleiding**

Met de verschuiving naar de zelfzorg is er enorm veel bereikt op het gebied van diabeteseducatie (Werkgroep Genees- en Hulpmiddelen Nederlandse Diabetes Federatie, 1997). Educatie van zelfzorg is vooral gericht op de attitude van de patiënt. De arts-patiënt relatie is sterk veranderd door de inburgering van de zelfcontrole; patiënten zijn bewuster, beter geïnformeerd en mondiger (Diabetesvereniging Nederland, 1999a). Zo is ook te verwachten dat de grotere zorgcapaciteit die nodig is om patiënten bij de zelfregulatie te begeleiden, uiteindelijk leidt tot een geringer beroep op zorg wegens verminderde invaliditeit op hogere leeftijd. De educatie van zelfcontrole is een van de kerntaken van de diabetes-verpleegkundige die werkzaam is in een team (arts, diabetesverpleegkundige, diëtist, podotherapeut), dat de mensen met diabetes mellitus begeleidt. Het beroep van de diabetes-verpleegkundige heeft met name inhoud gekregen door de introductie van zelfcontrole. De financiering van diabetesverpleegkundigen is echter vaak (nog) een probleem (Herbschleb, 1999).

Er zullen hogere eisen gesteld worden aan het gebruiksgemak van hulpmiddelen en aan de duidelijkheid van gebruiksaanwijzingen (Willems et al., 1997). Het is de vraag of ouderen (met gebreken, invaliditeit, slecht gezichtsvermogen, dementie) om kunnen gaan met de moderne technologie voor diabetes mellitus. Een goede, op maat ontwikkelde educatie is onontbeerlijk. Wanneer deze groep patiënten niet in staat blijkt om met de apparatuur om te gaan wordt er in de toekomst wellicht een groter beroep gedaan op de mantelzorg en thuiszorg. Gelet op de stijging van type 1 onder jonge kinderen zal de zorg ook aandacht moeten besteden aan deze patiëntengroep.

In de nieuwe NHG-standaard wordt de nadruk gelegd op de noodzaak tot structurering van de diabeteszorg. De huisarts speelt hierin een belangrijke rol. Ook apotheken gaan meer aandacht aan de zorg voor type 2 patiënten besteden. Zo is er een implementatieplan "Diabetes Check" in voorbereiding. Door begeleiding bij de medicatie en bij de zelfcontrole wil men late complicaties helpen voorkomen. Daarnaast is de bevordering van de samenwerking tussen zorgverleners rond de diabetespatiënt ook een onderdeel van de activiteiten (Ochten et al., 1999).

Er wordt gezocht naar nieuwe manieren van voorlichten en distribueren; zo is er bijvoorbeeld een "Diabetheek": een speciaalzaak voor diabeten in Gouda (Diabetesvereniging Nederland, 1999a). Als bestelkanaal is het Internet sterk in opkomst, en dit heeft mogelijk consequenties voor de huidige distributiekanaalen: apotheekhoudenden, postorderbedrijven/Internet, thuiszorgwinkels en medische speciaalzaken, of rechtstreeks door producent/importeur.





## 5. Gezondheid en zorg: de toekomst

De toekomstige gezondheidstoestand, het aantal patiënten en de zorg voor patiënten met diabetes mellitus staan onder invloed van tal van factoren. Sommige factoren zijn met meer onzekerheden omgeven dan andere, terwijl bepaalde ontwikkelingen al op korte termijn worden voorzien en andere pas op lange termijn.

Allereerst wordt een raming opgesteld van het toekomstig aantal type 1 en type 2 diabetespatiënten, alsmede van het aantal insulinegebruikende diabetespatiënten bij voortzetting van de huidige trends. Vervolgens wordt een schatting gemaakt van de toekomstige kosten (tijdshorizon tot 2020) van de huidige diabeteshulpmiddelen bij gelijkblijvend gemiddeld gebruik per patiënt. Deze raming wordt vervolgens gerelateerd aan toekomstige mogelijkheden tot preventie, curatie en nieuwe medisch-technologische mogelijkheden voor de behandeling van diabetespatiënten.

### 5.1 Schatting van het toekomstig aantal diabetespatiënten

De basisraming van het toekomstig aantal (insulinegebruikende) diabetespatiënten is gebaseerd op de volgende factoren:

- demografische veranderingen;
- trends in de incidentie van type 1 en type 2 diabetes;
- trends in de overlevingsduur van diabetespatiënten;
- voor het aantal insulinegebruikers bovendien: het aandeel type 2 patiënten dat insuline gebruikt.

Achtereenvolgens zal op elk van deze factoren kort worden ingegaan.

#### *Demografische veranderingen*

Voor het toenemend aantal ouderen in de bevolking is van invloed op het toekomstig aantal patiënten. Een demografische projectie met behulp van de CBS-bevolkingsprognose 1998 (CBS, 1998) en de prevalentiegegevens uit tabel 4.1 resulteert in een totaal aantal patiënten met diabetes van 165.800 mannen en 223.300 vrouwen in het jaar 2020, in totaal ruim 389.000 patiënten. Dat betekent in de periode 1999-2020 een gemiddelde jaarlijkse toename van het aantal diabetespatiënten met 1,8% bij de mannen en 1,3% bij de vrouwen. Door groei en vergrijzing van de bevolking neemt in de hele periode 1999-2020 het totaal aantal diabetespatiënten toe met ruim 36%.

Een toename van het aantal patiënten zou bovendien kunnen optreden onder invloed van een veranderende etnische samenstelling van de bevolking. Onder Hindoestaanse Surinamers komt diabetes mellitus aanzienlijk vaker voor dan onder autochtonen (Middelkoop et al., 1996). Gezien de huidige en verwachte toekomstige omvang van deze bevolkingsgroep zal dit op het totaal aantal patiënten in Nederland overigens niet veel invloed hebben. Op wijk- of stadsniveau kan dit wel het geval zijn, indien daar grotere concentraties Hindoestanen wonen.

*Trends in de incidentie van type 1 en type 2 diabetes*

Er heeft in de afgelopen jaren een stijging in de incidentie van type 1 diabetes plaats gevonden, met name bij jonge kinderen. De incidentie bij kinderen van 0-5 jaar is de laatste vijf jaar verdubbeld (Reeser, 1998). De oorzaken hiervan zijn niet bekend. Het is onwaarschijnlijk dat het toegeschreven kan worden aan uitsluitend genetische factoren (Reeser, 1998; Ruwaard et al., 1994). Wel zijn er aanwijzingen dat tijdelijke pieken in de incidentie samenhangen met het optreden van bepaalde virusinfecties (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg, 1990).

Indien er in de toekomst sprake zal zijn van een blijvende toename in de incidentie van type 1 diabetes zal dit leiden tot een extra toename van de prevalentie van type 1 diabetes ten opzichte van de demografische projectie. De incidentie van diabetes bij 0-4 jarigen was in 1990 0,06 per 1.000 per jaar (Ruwaard & Feskens, 1997). Dat komt overeen met ongeveer 60 nieuwe gevallen in dat jaar. Indien de incidentiestijging zich in hetzelfde tempo voortzet als de afgelopen vijf jaar, zal het aantal nieuwe gevallen in deze leeftijdsklasse jaarlijks met 20% toenemen (verdubbeling in 5 jaar). In 2020 zou het aantal nieuwe patiënten in deze leeftijdsklasse dan bijna 4.000 bedragen. Een dergelijke sterke incidentiestijging lijkt niet waarschijnlijk, maar van enige verdere stijging zal naar verwachting wel sprake zijn.

Er is eveneens sprake van een toenemende incidentie van type 2 diabetes. Eén van de oorzaken hiervan is de toegenomen prevalentie van overgewicht en lichamelijke inactiviteit. Dit zijn belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van type 2 diabetes (Baan, 1999). In de periode 1987-1995 is de prevalentie van obesitas ( $QI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) in de bevolking van 20 jaar en ouder gestegen met 4,6 procentpunten bij mannen en met 3,6 procentpunten bij vrouwen (gestandaardiseerd voor leeftijd en opleiding; Seidell, 1997). Bij kinderen van 4-13 jaar is de prevalentie van overgewicht toegenomen met 2 procentpunten tussen 1991 en 1994 (Seidell, 1997). Cijfers uit het buitenland geven aan dat 80% van de patiënten met type 2 overgewicht heeft (Bonney, 1998). De prevalentie van lichamelijk inactiviteit (gedefinieerd als weinig lichaamsbeweging in de vrije tijd) is in de periode 1987-1992 voor sommige leeftijdsklassen significant toegenomen (Bijnen et al., 1997). Indien de trend in de prevalentie van overgewicht en lichamelijke inactiviteit blijvend is, zal ook in de toekomst de incidentie van type 2 diabetes toenemen. Er zal in de toekomst dan ook meer aandacht moeten zijn voor het opsporen en vermijden van risicofactoren, zowel bij bestaande type 2 patiënten, als ter preventie van type 2 diabetes.

Zoals eerder gesteld is er sprake van een fors percentage onderdiagnostiek. Nu het duidelijk is dat strikte bloedglucoseregulatie late complicaties kan voorkomen, is er meer aandacht voor het actief opsporen van risicopatiënten. De huisarts kan hierin een belangrijke rol spelen en in de onlangs herziene NHG-standaard (Nederlands Huisartsen Genootschap) voor type 2 patiënten is dit dan ook één van de belangrijke aandachtspunten (Herbschleb, 1999; Rutten et al., 1999). Met de huidige methoden voor screening kunnen maximaal 25% van de nieuwe gevallen van diabetes worden opgespoord (Ufkes, 1998; Batstra, 1999). Een gerichtere opsporing heeft (tenminste tijdelijk) een toename van de incidentie tot gevolg.

### *Trends in de overlevingsduur van diabetespatiënten*

Type 2 diabetes reduceert de levensverwachting met 5-10 jaar bij personen van middelbare leeftijd. De verschillen in levensverwachting tussen diabetespatiënten en niet-diabetespatiënten nemen voor zowel mannen als vrouwen af met de leeftijd (Baan, 1999). Verwacht wordt dat er de komende jaren een betere regulering van zowel type 1 als type 2 diabetespatiënten zal plaatsvinden. De reden daarvan is dat - naast betere educatie - ook het aanbod van snel geabsorbeerde, kortwerkende en van langwerkende insuline-analogen en het aantal snelwerkende orale antidiabetica toeneemt, waardoor een betere regeling van de glucosespiegel mogelijk wordt. Hierdoor zullen de langetermijncomplicaties afnemen, waardoor ook de overlevingsduur enigszins zou kunnen toenemen. Dit effect is echter pas zichtbaar over enige decennia en speelt derhalve geen rol in deze studie.

### *Het toekomstig aantal insulinegebruikers*

Jaarlijkse gaat 5-10% van de type 2 diabetespatiënten over naar gebruik van insuline. Dit zal tot een extra toename van insulinegebruikende patiënten leiden. Dit zal naar verwachting ook in de toekomst het geval zijn. Bij gelijkblijvende trend zal maximaal 60% van de patiënten (type 1 en type 2) insuline gebruiken in het jaar 2020.

Samengevat is de verwachting omtrent het toekomstig aantal diabetespatiënten tot 2020:

- een stijging van 36% van het aantal patiënten ten opzichte van 1999 door groei en vergrijzing van de bevolking;
- een grotere instroom in de patiëntenpopulatie door een stijging van de incidentie van zowel type 1 als type 2 diabetes en gerichtere opsporing van type 2 diabetes;
- een totale toename van het aantal patiënten in 2020 van 36-50% ten opzichte van 1999; dit betekent een totaal aantal patiënten van circa 389.000-430.000. Indien in 2020 het aandeel insulinegebruikende patiënten circa 60% is, zullen circa 232.000-258.000 patiënten afhankelijk zijn van insuline.

## **5.2 Schatting van de toekomstige kosten van diabetes-hulpmiddelen**

Het toekomstig gebruik van diabeteshulpmiddelen zal afhankelijk zijn van het toekomstig aantal niet-insuline gebruikende diabetespatiënten (voor de glucosemeting) en van het aantal insulinegebruikende patiënten (voor de glucosemeting en de insulinetoediening). Vervolgens is van belang welke hulpmiddelen in welke hoeveelheden per diabetespatiënt worden gebruikt. Hierna wordt uiteengezet op welke aannamen een schatting van de toekomstige kosten van glucosemeting en insulinetoediening is gebaseerd.

### **Schatting van de toekomstige kosten van glucosemeting**

In tabel 5.1 zijn de gemiddelde kosten geschat van bloedprikclancetten, glucosemeters en teststrips bij gelijkblijvend gebruik en gelijkblijvende kosten in twee varianten: een patiëntenaantal van 389.000 (puur demografisch) en een aantal van 430.000 (rekening houdend met een stijgende incidentie). Bij de glucosemeters is uitgegaan van een gemiddelde

prijs en een gemiddelde levensduur. De glucosemeters worden in praktijk (nog steeds) vaak gratis verstrekt door de fabrikant. Niet duidelijk is of dit in de toekomst zo blijft.

Tabel 5.1: Geschatte kosten voor glucosemeting in het jaar 2020 (in miljoenen guldens) bij gelijkblijvend gebruik per patiënt en gelijkblijvende gemiddelde prijzen.

	Gem. Dagelijks gebruik (stuk) <sup>a</sup>	Prijs per stuk (f) <sup>b</sup>	Prijs per patiënt per jaar (f)	Kosten bij 389.000 patiënten (afgerond in miljoenen guldens)	Kosten bij 430.000 patiënten (afgerond in miljoenen guldens)
Lancetten	1,1	0,28	112,=	44	48
Glucosemeters	n.v.t.	n.v.t.	100,=	39	43
Teststrips	1,1	1,88	755,=	294	326
<i>Totaal</i>		<i>2,15</i>	<i>967,=</i>	<i>377</i>	<i>417</i>

a) Bron: VWS, 1998.

b) gemiddelde kosten uit tabel 4.4.

### *Glucosensor*

De prijs van de continue, naaldvormige onderhuids metende sensor bedraagt naar verwachting ongeveer f 60,= (per 3 dagen) en de monitor kost ongeveer f 3000,=. Voor deze sensor wordt een toepassing verwacht in patiënten die vaak hun bloedglucosewaarde meten, bijvoorbeeld moeilijk instelbare patiënten of zwangeren. In deze periode is het gebruikelijk om zeven tot acht keer per dag de bloedglucosewaarde te controleren, dus zo'n 2.000 x tijdens de zwangerschap. Bij een prijs van f2,= per teststrip, kost dit f40,= tot f50,= per 3 dagen. Deze kosten zijn in dezelfde orde van grootte als die van de sensor. Het aantal patiënten met zwangerschapsdiabetes is ongeveer 1-3% van alle zwangerschappen (Zweers et al., 1991). In Nederland is dit 1-3% x 180.000-200.000= 1.800-6.000 patiënten. Daarnaast bestaat nog een categorie diabetespatiënten die zwanger worden. Waarschijnlijk zal slechts een deel van deze patiënten in de toekomst gedurende een deel van de zwangerschap de sensor gaan gebruiken. Vervanging van de 'traditionele' glucosemeting door de glucosensor zal wel invloed hebben op de totale kosten van de glucosemeting indien de doelgroep wordt uitgebreid tot patiënten die minder vaak de glucosewaarde meten.

### *"Horloge"*

De prijs van het "horloge" dat 12 uur lang het glucosegehalte kan meten (zie 3.1) bedraagt naar schatting ongeveer f500,= tot f600,= (met een levensduur van 2-5 jaar) en de sensor ongeveer f 8,= tot f 16,=. Uitgaande van een gemiddelde levensduur van 2,5 jaar en een dagelijks gebruik gedurende 12 uur (als nachtelijk hypoalarm) kost dit ongeveer f 4600,= per patiënt per jaar (f220,= voor het horloge en 365 x f12,= voor de sensors). Er is geen goede schatting te maken van het aantal patiënten dat hiervan gebruik zal gaan maken. Eveneens zijn de prijzen nog onzeker. Daarom worden deze uitgaven niet geëxtrapoleerd naar de toekomst. De kosten die dit hulpmiddel bij gebruik als nachtelijk hypoalarm met zich mee brengt zijn additioneel, en vervangen niet een deel van de huidige kosten.

## Schatting van de toekomstige kosten van hulpmiddelen voor insulinetoediening

### *Insulinepennen en -naalden*

Op dit moment worden in praktijk, ondanks het vergoedingensysteem, de insulinepennen vaak gratis door de fabrikant verstrekt. De pennen zijn daarom in de berekeningen voor toekomstige uitgaven buiten beschouwing gelaten.

Het is gebruikelijk om 2 à 4 maal daags insuline toe te dienen. Bij de berekeningen wordt uitgegaan van éénmalig gebruik van pennaalden, en een gemiddeld gebruik van 3 pennaalden per dag. Bij een gemiddelde prijs van f0,40 (tabel 4.4) kost dit f432,= per patiënt per jaar. Bij een percentage insulinegebruikende patiënten van 60% in 2020 (zie 5.1) en een toekomstig patiëntenaantal van 389.000 in 2020 zijn de kosten: 102 miljoen, en bij een patiëntenaantal van 430.000 is dit 113 miljoen. Hierbij is geen rekening gehouden met patiënten die op een andere manier (bijvoorbeeld via een pomp, of via toekomstige niet-injecteerbare routes) hun insuline toedienen. Deze kosten zijn waarschijnlijk dus overschat. In praktijk worden overigens op dit moment de pennaalden ook vaak gratis door de fabrikant verstrekt en in de prijs van de insuline verdisconteerd.

### *Insulinespuiten*

Het percentage patiënten dat gebruik maakt van insulinespuiten zal binnen 10 jaar gereduceerd zijn tot bijna 0%. Omdat ook het huidige gebruik al zeer beperkt is, zal van deze ontwikkeling nauwelijks invloed uitgaan op de toekomstige kosten van diabetes-hulpmiddelen.

### *Naaldloze injectiesystemen*

Het huidige gebruik van naaldloze injectiesystemen is minimaal en er wordt ook niet verwacht dat het gebruik een grote vlucht zal nemen omdat het huidige injecteren met de insulinepen over het algemeen als minimaal belastend wordt ervaren. Bij de verdere berekeningen worden om deze redenen de naaldloze injectiesystemen buiten beschouwing gelaten.

### *Uitwendige insulinepomp*

Wanneer de stijging van 15% per jaar door zou zetten, zou het aantal pompgebruikers in 2020 ruim 50.000 bedragen (zo'n 8% van het aantal diabetespatiënten). Dit is niet waarschijnlijk. Schattingen komen uit op 10.000-12.000 patiënten in 2010 (pers. comm. Van Ballegooie). Bij een aanname van 20.000 patiënten in 2020 zijn de kosten per jaar:  $20.000 \times f5500,=$  (zie 4.3) = 110 miljoen gulden. Hiertegenover staat een besparing op insulinepennaalden van  $20.000 \text{ patiënten} \times f432,=$  (zie hierboven) = 8,6 miljoen.

## 5.3 Mogelijke doorbraken in preventie

### Ernstig overgewicht en lichamelijke inactiviteit

Ernstig overgewicht (obesitas) en lichamelijke inactiviteit zijn twee bekende risicofactoren voor het ontstaan van diabetes mellitus type 2. Uit epidemiologisch onderzoek is bekend welke percentage van het jaarlijkse aantal nieuwe gevallen van diabetes type 2 voorkómen kan worden indien deze risicofactoren zouden kunnen worden uitgeschakeld in de bevolking (Populatie Attributief Risico-PAR). Omdat beide risicofactoren niet onafhankelijk zijn van elkaar mogen de te behalen effecten van preventie van beide risicofactoren niet bij elkaar worden opgeteld. Hierna zal worden aangegeven hoeveel nieuwe gevallen van type 2 jaarlijks maximaal zijn te voorkómen indien de risicofactor ernstig overgewicht in de bevolking zou kunnen worden uitgeschakeld (zie tabel 5.2).

Tabel 5.2: Reductie van het aantal nieuwe gevallen van diabetes type 2 bij uitschakeling van de risicofactor ernstig overgewicht, afgerond op 100-tallen (Bron: incidentie uit tabel 4.2 en PAR uit Ruwaard & Kramers, 1997).

Leeftijd	Mannen		Vrouwen	
	Aantal nieuwe gevallen in 1999	Reductie aantal nieuwe gevallen	Aantal nieuwe gevallen in 1999	Reductie aantal nieuwe gevallen
20-59 jaar	8.200	5.000 (PAR: 60%)	7.600	4.700 (PAR: 62%)
60 jaar en ouder	9.800	5.300 (PAR: 54%)	13.800	10.400 (PAR: 75%)

a) De leeftijdsgrens van 20 jaar is gekozen op basis van de incidentiegegevens uit de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen (beneden 20 jaar bestaat de incidentie vrijwel uitsluitend uit insuline-afhankelijke diabetes en boven de 20 jaar uit niet-insuline-afhankelijke diabetes).

Indien de instroom van het aantal patiënten jaarlijks met de genoemde percentages kan verminderen, zal dat na verloop van tijd een belangrijke invloed hebben op het totaal aantal bestaande patiënten (prevalentie). Daardoor dalen navenant de kosten van diabetes-hulpmiddelen en de overige kosten van zorg. Er wordt gewerkt aan een computermodel voor diabetes bij het RIVM, waarmee de relatie tussen de blootstelling aan risicofactoren, incidentie, prevalentie en sterfte kan worden gemodelleerd.

Alhoewel het in principe om een voor preventie toegankelijke risicofactor gaat, zou een eventuele afname in het vóórkomen van ernstig overgewicht in de bevolking een trendbreuk betekenen met de in het verleden geconstateerde toename. Preventie zal derhalve veel inspanning vergen.

### Medicatie, screening en genterapie

Diabetes type 1 is een auto-immuunziekte. Er wordt onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om de ontwikkeling van type 1 diabetes te voorkomen. Een grootschalig Europees onderzoek moet uitwijzen of nicotinamide (vitamine B3) de insulineproducerende bètacellen van de alveesklier beschermt tegen afbraak door het eigen immuunsysteem. Daarnaast wordt onderzocht of het zinvol is om jongeren met een verhoogd risico preventief lage doses

insuline toe te dienen. De resultaten van deze studies worden verwacht in respectievelijk 2003 en 2005 (Batstra, 1999). Zolang de precieze oorzaak van de vernietiging van de insulineproducerende bètacellen niet volkomen duidelijk is, kan geen primaire preventie plaats vinden.

Er is in Rotterdam een bloedtest ontwikkeld om vroegtijdig type 1 bij kinderen op te sporen (Anoniem, 1999e). Omdat er nog steeds geen methoden zijn voor preventie van diabetes type 1 is routinematige screening op dit moment niet zinvol en niet wenselijk (De Sonnaville et al., 1999). Dit zou in de toekomst kunnen veranderen indien genterapie tot de mogelijkheden gaat behoren.

De oorzaken van de insulineresistentie bij type 2 zijn (nog) niet geheel bekend. Wel is bekend dat deze vorm van diabetes sterk genetisch bepaald is. Mogelijk worden in de toekomst de genafwijkingen voor beide aandoeningen gevonden en bepaalde vormen van genterapie ontwikkeld (Levine & Leibowitz, 1999). Dit is thans nog erg onzeker.

## **5.4 Mogelijke doorbraken in de behandeling**

### **Glucosemeting en insulinetoediening**

Continu metende bloedglucosemeters die het nemen van een bloedmonster overbodig maken (niet-invasief) zouden voor alle patiënten een enorme verdere vooruitgang betekenen. Als deze doorbraak er komt zou een grote groep gebruikers hiervoor belangstelling hebben. Het gebruik van de insulinepomp zou in de toekomst verder kunnen stijgen indien de glucose-sensor een succes wordt. Voor een grote groep insulinegebruikende patiënten zou een betrouwbare automatische terugkoppeling tussen glucosemeting en insulinetoediening (closed-loop) zeer welkom zijn. Een deel van de potentiële gebruikers van uitwendige insulinepompen en van de insulinepennen zal in de toekomst mogelijk op een andere wijze insuline toedienen. Eén en ander is sterk afhankelijk van het beschikbaar komen van niet-injecteerbare toedieningsvormen van insuline. De situatie omtrent deze ontwikkelingen is echter nog zo onzeker dat er geen verantwoorde schattingen te maken zijn ten aanzien van patiëntenaantallen.

### **Transplantatie**

Indien het probleem van de afweerreacties kan worden opgelost zouden transplantatie van de pancreas, de eilandjes van Langerhans of de bètacellen op grotere schaal kunnen worden toegepast (eventueel in de vorm van xenotransplantatie met toepassing van 'encapsulated cell' technologie). Daarbij zouden niet alleen type 1 patiënten zijn gebaat, maar ook type 2 patiënten (pers.comm. Ploeg). Ook hier gaat het nog om zeer onzekere ontwikkelingen, waarmee bij de schattingen van het toekomstig aantal diabetespatiënten geen rekening wordt gehouden.





## 6. Conclusie

De medisch-technologische ontwikkelingen van de afgelopen decennia hebben grote positieve gevolgen gehad voor de kwaliteit van leven van de patiënt. De thans beschikbare hulpmiddelen zijn gebruiksvriendelijk, zorgen dat de patiënt meer vrijheid heeft in leefstijl, en dragen bij aan het voorkómen van langetermijncomplicaties. Met name de introductie van de insulinepen en de zelfcontrole waren belangrijk.

Er wordt veel onderzoek verricht naar betrouwbare manieren om niet-invasief en continu het bloedglucosegehalte te kunnen meten, maar dit heeft nog niet het gewenste resultaat opgeleverd. Vanaf de jaren zestig wordt ook gepoogd om een closed-loop systeem te ontwikkelen, maar naar verwachting duurt het nog wel 10-20 jaar eer dergelijke systemen gereed zijn voor praktische toepassing. Transplantatie van de alvleesklier is inmiddels een gevestigde therapie geworden voor een selecte groep patiënten, en dit gebeurt nu ook zonder de combinatie met een niertransplantatie. Transplantatie van de eilandjes van Langerhans, al dan niet omhuld door een membraan, is nog volop in ontwikkeling. Geconcludeerd kan worden dat de snelheid waarmee deze technologische producten worden ontwikkeld teleurstellend is, gezien de vaak optimistische verwachtingen die in het verleden zijn uitgesproken.

De huidige macrokosten van diabeteshulpmiddelen worden voor een groot deel bepaald door de zelfcontrole en insulinetoediening. Met name de teststrips nemen een groot deel van de kosten voor hun rekening. De raming van de toekomstige uitgaven in 2020 volgens een ‘verrassingsvrij scenario’ zijn samengevat in tabel 6.1.

*Tabel 6.1: Geschatte kosten van diabeteshulpmiddelen in 2020 (in miljoen gulden) bij gelijkblijvend gebruik per patiënt en gelijkblijvende gemiddelde prijzen.*

	Kosten bij 389.000 patiënten (afgerond in miljoenen gulden)	Kosten bij 430.000 patiënten (afgerond in miljoenen gulden)
Teststrips	293	324
Bloedprik lancetten	43	48
Pennaalden	102	113

De schatting is dat bij gelijkblijvende prijzen en gelijkblijvend gebruik per patiënt de kosten voor diabeteshulpmiddelen in 2020 tussen de 440 en 480 miljoen gulden zullen bedragen, voor het vergoede en niet-vergoede deel tezamen. Als er een verschuiving zou plaatsvinden van de insulinepen naar de uitwendige insulinepomp zou dit een besparing van pennaalden opleveren van 9 miljoen, maar extra uitgaven betekenen aan insulinepompen (inclusief infuussets) van 110 miljoen. Dit alles bij gelijkblijvende prijzen (die relatief hoog zijn voor infuussets). Indien het vergoedingenregime gelijk blijft, kan 40% van de bovenstaande kosten voor glucosemeting (teststrips en bloedprik lancetten) in mindering worden gebracht (135-150 miljoen gulden). De kosten van diabeteshulpmiddelen die vergoed worden, zullen in 2020 dan ongeveer twee keer zo hoog zijn als in 1998. Deze schatting is gebaseerd op vele aannames en moet met de nodige voorzichtigheid worden betracht. Een nauwkeurige berekening is niet mogelijk omdat zowel financiële- als gebruiksgegevens per

type hulpmiddel (bloedglucosemeter, teststrips) op patiëntniveau niet aanwezig zijn. Om in de toekomst beter onderbouwde uitspraken te doen over de kostenontwikkeling is een verbeterde gegevensregistratie noodzakelijk.

Wanneer de verwachte stijging van het aantal patiënten in ogenschouw wordt genomen, heeft dit niet alleen grote gevolgen voor het (geneesmiddelen- en) hulpmiddelengebruik, maar ook voor de medische begeleiding in de toekomst. De kosten van diabetes-hulpmiddelen zoals opgenomen in de Zorgnota vormen slechts een deel van de kosten van diabeteszorg. Een beschouwing van alle kosten voor diabetespatiënten (in- en extramuraal) geven een veel beter beeld van de samenhang die er is tussen de diverse vormen van zorg voor diabetespatiënten. Een toename in de directe kosten van hulpmiddeleengebruik kan gezondheidswinst opleveren (bijvoorbeeld minder complicaties) waardoor een geringer beroep gedaan wordt op overige categorieën van zorg, maar kan ook leiden tot een verhoogd beroep op bepaalde aspecten van zorg (zoals bij de insulinepomp). Het karakter van de samenhang tussen intramurale en extramurale kosten zal in de toekomst door diverse ontwikkelingen (implanteerbare pomp, closed-loop systeem, transplantatie) verschuiven en waarschijnlijk sterker worden dan thans het geval is.

De duurdere technologieën (insulinepompen, closed-loop systemen en transplantatie) betreffen thans een relatief klein deel van het aantal patiënten. Op lange termijn zal dat mogelijk voor grote(re) groepen patiënten van toepassing zijn. Voor het toekomstige gebruik van hulpmiddelen is het al dan niet beschikbaar komen, en het al dan niet vergoeden, van niet-injecteerbare vormen van insuline een belangrijke factor.

Indien het aantal mensen met ernstig overgewicht zou afnemen, zou dit een aanzienlijke vermindering van het aantal nieuwe gevallen van diabetes type 2 betekenen. Ook het verminderen van lichamelijke inactiviteit kan hieraan een bijdrage leveren. Mogelijk zullen de komende tijd ook andere succesvolle manieren van primaire preventie van type 1 en type 2 gevonden worden.

## Literatuur

- Anoniem. Intelligente gels. Pharmaceutisch Weekblad 1999a;134:686-686.
- Anoniem. Type 1 diabetes mellitus bij kinderen. Geneesmiddelenbulletin 1999b;33:83-88.
- Anoniem. Oraal. Pharmaceutisch Weekblad 1999c;134:968-968.
- Anoniem. Oral treatment for diabetes possible? Scrip 1999d;2437:24-24.
- Anoniem. Vroege diagnostiek. Pharmaceutisch Weekblad 1999e;134:1326-1326.
- Anoniem. Bloedglucose. Pharmaceutisch Weekblad 1999f;134:1504-1504.
- Anoniem. Polshorloge vervangt priktest diabetici. Medisch Nieuws 2000a2:4-4.
- Anoniem. Paardenmiddel zet ontspoord afweersysteem weer recht. Diabc, 2000b; maart: 6-8.
- Arnold MA. Non-invasive glucose monitoring. Current Opinion in Biotechnology 1996;7:46-49.
- Baan, CA. Cardiovascular consequences of diabetes mellitus. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1999.
- Baarsma BE, Paape AH. Het blijft behelpen 4. De markt van diabeteshulpmiddelen. Amsterdam, SEO, 1998.
- Batstra MR. Prediction of Type-1 Diabetes. Evaluation of assays for beta-cell antibodies. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1999.
- Bijnen F, Peeters P, Pols M, et al. Lichamelijke (in)activiteit. In: Maas, IA M et al. (eindred). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 707-714.
- Bolinder J, Hagstrom-Toft E, Ungerstedt U, Arner, P. Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions. Diabetes Care 1997;20:64-70.
- Bonney RC. Diabetes Monitoring and Devices. Richmond, PJB Publications 1998.
- Calafiore R. Perspectives in pancreatic and islet cell transplantation for the therapy of IDDM. Diabetes Care 1997;20:889-896.
- CBS. Bevolkingsprognose 1998-2050. Mndstat bevolking 1999; 47(1): 66-75.
- Diabetesvereniging Nederland. Rapportage ten behoeve van evaluatie wijziging Regeling hulpmiddelen 1996. 1999a.
- Diabetesvereniging Nederland. Van Zorg naar Zelfzorg. 50 jaar Diabetesvereniging Nederland. Baarn, Bosch & Keuning 1999b.
- EG. Richtlijn 93/42/EEG van de raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1993;L169:1-43.
- EG. Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 Oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1998;L331:1-37.
- Federlin, K, Pozza, G. Indications for clinical islet transplantation today and in the foreseeable future- the diabetologist's point of view. J Mol Med 1999; 77: 148-152.
- Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi SJ, Tamada JA, Chase HP. Correlation at fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1708-1714.
- Gerritsen M, Jansen JA, Kros A, Nolte RJ, Lutterman, JA. Performance of subcutaneously implanted glucose sensors: a review. Journal of Investigative Surgery 1998;11:163-174.
- Gezondheidsraad. Advies inzake pancreastransplantatie. Den Haag: Gezondheidsraad 1985.
- Gezondheidsraad. Jaarboek 1986. Toekomstverkenningen. Den Haag: Gezondheidsraad 1986.
- Gough DA, Armour JC, Baker DA. Advances and prospects in glucose assay technology. Diabetologia 1997;40:S102-S107.
- Grauw WJC de, Lisdonk EH van de, Behr RPA, Gerwen WHEM van, Hoogen, HJM van den, Weel, C van. The impact of type 2 diabetes mellitus on daily functioning. Family Practice 1999;16:133-139.
- Herbschleb G. Voorzitter Diabetes Federatie maakt balans op: De mens staat centraal, dat vindt iedereen nu vanzelfsprekend. Diabc 1999;53:28-29.
- Herings RMC, Panneman MJM, Lodder AC, Graag EJ de. Farmacotherapie in beweging. PHARMO Report 2000-01. Utrecht: PHARMO Instituut, 2000.
- Hermedico. Productpocket 1999. Doesburg: Hermedico 1999.
- Hoogma RPLM, Dijkhuizen A, Stevenans P. De meest gestelde vragen over insulinepomp therapie. Vianen: Disetronic Medical Systems, 1999.
- Houtzagers CMGJ, Visser APh, Berntzen PA, Veen, EA van der. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. Diabetic Medicine 1988;5:135-138.

- IPITA. On the occasion of the 7th world congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA), Sydney, August 22-25, 1999. International Islet Transplant Registry Newsletter 1999;no. 8 (draft).
- Jaremko J, Rorstad O. Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:444-450.
- Jeandidier N, Boivin S. Current status and future prospects of parenteral insulin regimens, strategies and delivery systems for diabetes treatment. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999;35:179-198.
- Keynon NS, Ranunoli A, Masetti M, Chatzipetrou M, Ricordi, C. Islet transplantation; present and future perspectives. *Diabetes Metabolism Reviews* 1998;14:303-313.
- Klonoff DC. Noninvasive blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1997;20:433-437.
- Lanza RP, Chick WL. Transplantation of encapsulated cells and tissues. *Surgery* 1997;121:1-9.
- Lanza RP, Hayes JL, Chick WL. Encapsulated cell technology. *Nature Biotechnology* 1996;14:1107-1111.
- Lassmann-Vague V, Guerci B, Hanaire-Broutin H, et al. Use of implantable insulin pumps: the EVADIAC position. *Diabetes & Metabolism* 1997;23:234-250.
- Levine, F, Leibowitz, G. Towards gene therapy of diabetes mellitus. *Molecular Medicine Today* 1996; 5: 165-171.
- Mastrototaro J, Levy R, Georges L-P, et al. Clinical results from a continuous glucose sensor multi-center study. *Diabetes* 1999;47:238.
- Middelkoop BJC, Ramsaransing GN, Sadhoeram SM, Burger I, Struben HWA. Suikerziekte onder Hindoestaanse Surinamers. Verontrustende ziekte- en sterftcijfers. *Epidemiologisch Bulletin* 1996; 31: 5-11.
- Nelson R. Bloodless testing. Noninvasive glucose monitors for diabetics are on the way, but cost could be a problem. *Scientific American* 1998;38-39.
- Oers JAM van. Definitie voor de opzet van de studie Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. Bilthoven: RIVM rapport 431501 029, 1999.
- Pfeiffer EF, Kerner W. Use of artificial pancreas and portable insulin infusion pumps in diabetes therapy: past, present, and future. *Artificial Organs* 1985;9:129-137.
- Pickup JC. In vivo glucose monitoring: sense and sensorbility. *Diabetes Care* 1993;16:535-539.
- Polder, JJ, Meerding WJ, Koopmanschap, MA, Bonneux, L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.
- Reeser HM. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in the Netherlands. Proefschrift, Rijksuniversiteit Leiden, 1998.
- Roberts SL. The Evasive Noninvasive Meter. *Diabetes Forecast* 1995;November:31-34.
- Roe JN, Smoller BR. Bloodless glucose measurements. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 1998;15:199-241.
- Rosenberg L. Clinical islet cell transplantation. Are we there yet? *International Journal of Pancreatology* 1998;24:145-168.
- Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-standaard Diabetes Mellitus Type 2 (eerste herziening). *Huisarts en Wetenschap* 1999;42:68-85.
- Ruwaard D, Feskens EJM. Suikerziekte. In: Maas IAM et al. (eindred.). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering*. Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 269-280.
- Ruwaard D, Hirasig RA, Reeser HM, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in the Netherlands. *Diabetes Care* 1999;17:599-601.
- Ruwaard, D, Kramers PGN (eindred). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen*. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.
- Saudek CD. Future developments in insulin delivery systems. *Diabetes Care* 1993;16:122-133.
- Seidell JC. Lichaamsgewicht. In: Maas IAM et al. (eindred.). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering*. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 654-662.
- Schilfgaarde R van. Transplantatie van eilandjes van Langerhans bij diabetes mellitus: perspectief en problemen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:103-105.
- Schilfgaarde R van, Kootstra G, Pijl JW van de. Gastro-intestinale chirurgie en gastro-enterologie. II. Pancreastransplantatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1941-1946.
- Schoonen AJM. De artificiele betacel. In: *Diabetes Mellitus*. Ballegooye, E van, Heine, RJ (ed). Bunge: Elsevier, 1995;124-128.
- Selam JL. Development of implantable insulin pumps: long is the road. *Diabet Med* 1988;5:724-733.
- Selam JL. Implantable insulin pumps. *The Lancet* 1999;354:178-179.
- SIG Zorginformatie. Aantal pancreastransplantaties 1996-1998. Utrecht, 1999.
- Sonnville JJJ de, Snoek FJ, Colly LP, Deville, W, Wijkel, D, Heine RJ. Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;21:919-924.
- Soon-Shiong P, Heintz RE, Meredith N, et al. Insulin independence in a type-1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *The Lancet* 1994;343:950-951.

- Steering Committee on Future Health Scenarios. Anticipating and assessing health care technology. Volume II: future technological changes. Den Haag: The Health Council 1987.
- Stolk RP. Helpt diabetespatienten loopt onbehandeld rond. Pharmaceutisch Weekblad 1999;133:32-35.
- Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. Toekomstverkenning en Beoordeling van Medische Technologie. Deel 8. Mogelijkheden voor thuiszorgtechnologie. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema 1988.
- Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. Chronische ziekten in het jaar 2005. deel 1: scenario's over Diabetes Mellitus 1990-2005. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema 1990.
- Tamada JA, Garg S, Jovanovic L, et al. Noninvasive glucose monitoring, comprehensive clinical results. JAMA 1999;282:1839-1844.
- The Diabetes Control and Complication Trial 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;29:977-986.
- Ufkes JGR. Diabetes mellitus: een overzicht. Pharmaceutisch Weekblad 1998;133:16-31.
- 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 (UKPDS 33). The Lancet 1998;352:837-853.
- Ulrichs K, Hamelmann W, Buhler C, et al. Transplantation of porcine pancreatic islets for therapy of diabetes type 1; the way to clinical application. Zentralblatt Fur Chirurgie 1999;124:628-635.
- Vliet JA van de, Kootstra G. Transplantatie van eilandjes van Langerhans. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:105-110.
- VWS. Rapport Kostenbeheersing Medische Hulpmiddelen. Deel I. Den Haag 1998.
- VWS. Regeling hulpmiddelen 1996. Staatscourant 1999a;67:10.
- VWS. Zorgnota 2000. Den Haag Sdu uitgevers 1999b;26801 nr 1
- VWS. Wijziging Regeling Hulpmiddelen 1996. Staatscourant 1999c;242:9.
- VWS. Xenotransplantatie; Motie van de leden Terpstra en Swildens-Rozendaal. Den Haag, Sdu uitgevers 2000; 26335 nr 5.
- Walker JF. The Waiting Game. The day yet to dawn on pain-free blood glucose tests. But it's coming. Diabetes Forecast 1998;51:52-57.
- Wassenaar, C, Geertsma, RE. Tissue Engineered Medical Products: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. Bilthoven, RIVM rapport 605910 004 (in concept).
- Werkgroep Genees- en Hulpmiddelen Nederlandse Diabetes Federatie. Vergoeding zelfcontrole bij niet-insuline gebruikende type II diabeten. Leusden, 1997.
- Werkgroep Genees- en Hulpmiddelen Nederlandse Diabetes Federatie. Advies zelfcontrole van het bloedglucosegehalte bij diabetes mellitus. Leusden, 1999.
- Wilkins E, Atanasov P. Glucose monitoring: state of the art and future possibilities. Med Eng Phys 1996;18:273-288.
- Willems ChG, Boxsel JAM van. Extramuraal technologie voor chronisch zieken; een gebruikersevaluatie. Den Haag Rathenau Instituut 1997.
- Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, Li Z, Zhang, Y, Royo I. Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice. Science 1999;284:974-977.
- Zweers, ELJ, Bravenboer, B, Christiaens, GCML, Erkelens, DW. Zwangerschapsdiabetes. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135, nr 22: 975-979.



## **Bijlage I: Lijst van afkortingen**

CE	Conformité Européenne
CCMO	centrale commissie mensgebonden onderzoek
CSII	continue subcutane insuline infusie
CVZ	College voor zorgverzekeringen
EG	Europese Gemeenschap
FDA	Food and Drug Administration
IPITA	International Pancreas and Islet Transplant Association
ISO	International Organization for Standardization
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
STG	Stichting Toekomstscenario's Gezondheidszorg
TNO	(Organisatie voor) Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek





## **Bijlage II: Begrippenlijst**

### **allograft**

transplantatie van organen, weefsels of cellen tussen twee dezelfde diersoorten of tussen twee mensen

### **biocompatibiliteit**

de eigenschap van een materiaal dat het in het lichaam goed verdragen wordt

### **CE merk**

een keurmerk voor medische hulpmiddelen waarmee toegang tot de Europese markt wordt verkregen

### **diabetes (mellitus)**

suikerziekte

### **glucose**

suiker

### **hyperglycemie**

een te hoog bloedglucosegehalte

### **hypoglycemie**

een te laag bloedglucosegehalte

### **interstitieel**

tussen de weefsels/cellen

### **oraal**

inname via de mond

### **subcutaan**

onderhuids

### **xenograft**

transplantatie van organen, weefsels of cellen tussen twee verschillende diersoorten zoals van een varken in de mens

## Verzendlijst

- 1 Directeur-Generaal RIVM
- 2 Directeur Volksgezondheid RIVM
- 3 Voorzitter van de Gezondheidsraad
- 4 Directeur-Generaal Volksgezondheid VWS
- 5 Directeur-Generaal Zorg VWS
- 6 De Directeur Genees- en Hulpmiddelenvoorziening VWS
- 7-11 Drs. J.S.F. Bierhoff, Genees- en Hulpmiddelenvoorziening VWS, Den Haag
- 12 Drs. J.J.M. van Dijk, Gezondheidsbeleid, VWS, Den Haag
- 13 Hoofdinspecteur Farmacie en Medische Technologie, IGZ, Den Haag
- 14 Dr. A. van Sliedregt, IGZ, Den Haag
- 15 Dhr. J. Kraus, IGZ, Den Haag
- 16 Prof. Dr. A.W. Broekmans, CBG, Den Haag
- 17 Dr. E. van Ballegooie, Nederlandse Diabetes Federatie en Isala Klinieken, Zwolle
- 18 Prof. Dr. D.W. Erkelens, Academisch Ziekenhuis Utrecht
- 19 Dr. R.J. Ploeg, Academisch Ziekenhuis Groningen
- 20 Dr. G.E.M.S. Storms, Diabetes Centrum Bilthoven
- 21 Dr. W.H.J.M. Wientjens, Diabetesvereniging Nederland, Leusden
- 22 Dr. J.A.M. van Boxsel, TNO-PG, Leiden
- 23 Dr. A. Boer, College voor zorgverzekeringen, Amstelveen
- 24 Dr. R.M.C. Herings, PHARMO Instituut, Utrecht
- 25-724 Zwolse Internisten Federatie
- 725 Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie, Den Haag
- 726 Prof. Dr. Ir. D. Kromhout, directeur sector Volksgezondheidsonderzoek, RIVM
- 727 Dr. Ir. G. de Mik, directeur sector Risico's, Milieu en Gezondheid, RIVM
- 728 Dr. Ir. J.F. van Sonderen, hLGM, RIVM
- 729 Dr. C. Wassenaar, LGM, RIVM
- 730 Dr. D. Ruwaard, hVTV, RIVM
- 731 Dr. J.A.M. van Oers, VTV, RIVM
- 732 L.J. Stokx, arts, MDA, VTV/DIA, RIVM
- 733 Dr. H. Verkleij, VTV/DIA, RIVM
- 734 Drs. A. van der Veen, VTV, RIVM
- 735 Dr. H.F. Treurniet, VTV, RIVM
- 736 Dr. Ir. H.J.G.M. Derks, hLGO/clustercoördinator, RIVM
- 737 Prof. Dr. G. van den Bos, hCZO RIVM
- 738-740 Auteurs
- 741-745 SBD/Voorlichting & Public Relations
- 746 Bureau Rapportenregistratie
- 747 Bibliotheek RIVM
- 748-762 Bureau Rapportenbeheer
- 763-800 Reserve exemplaren