

# **SAMENVATTING, DISCUSSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEF**

# SAMENVATTING EN DISCUSSIE

De levensverwachting van patiënten met diabetes type 1 is sterk verbeterd. Korte en lange termijn complicaties zoals hart- en vaatziekten, oogschade en nierschade zijn in vóórkomen en ernst afgenomen door betere glucosecontrole, gezondere leefstijl en goede medische zorg. Maar nog altijd is de ziektelast groot en zijn behandeldoelen ondanks inspanning van de patiënt en het zorgteam vaak lastig te behalen. De kunstalveesklier dient op basis van continue glucosemeting automatisch insuline toe bij hoge bloedglucose en verlaagt de insulinedosering bij lage bloedglucosewaarden. Zonder de ziekte te genezen biedt de kunstalveesklier daarmee een mechanische oplossing met als doel om de kans op complicaties te verkleinen en de dagelijkse inspanning om de bloedglucosewaarden te reguleren te verminderen.

In dit proefschrift onderzochten we de effectiviteit van dagelijks gebruik van een kunstalveesklier. We zijn gestart met gebruik in een hotel-omgeving om uiteindelijk het nut van continue gebruik in het dagelijks leven aan te kunnen tonen. We onderzochten de meetnauwkeurigheid van continue glucosesensorysystemen voor gebruik door patiënten of als onderdeel van een kunstalveesklier. De linker flap van dit proefschrift geeft informatie over de onderdelen van een kunstalveesklier.

## DEEL 1

### METEN WAT ZIJ METEN

In **deel 1** beoordelen we de nauwkeurigheid van zowel een bestaand als een nieuw type continue glucosesensor en stellen voor hoe de beoordelingsmethode van de meetnauwkeurigheid van glucosesensoren kan worden verbeterd. Nauwkeurigheid van glucosesensoren is van groot belang omdat onjuiste glucosemetingen kunnen leiden tot fouten in de dosering van insuline door patiënten en de kunstalveesklier.

We laten in **hoofdstuk 1** zien dat de gemeten nauwkeurigheid van een glucosesensor afhangt van de gebruikte referentiemeting. Bij nauwkeurighedsbeoordeling van een glucosesensor worden de uitkomsten van de glucosesensor vergeleken met referentiemetingen. Een veel gebruikte referentie is veneuze (aderlijke) bloedglucose. Capillair bloedglucose, zoals gemeten met een vingerprik, wordt gezien als een goed alternatief voor veneuze metingen, omdat je hiermee de glucosesensor nauwkeurigheid kunt bepalen met dezelfde glucosemeting als waarmee de glucosesensor is geijkt. Helaas zijn vingerprikmetingen pijnlijk, waardoor je niet zoveel glucosemetingen achter elkaar kunt afnemen. Het verschil in glucosemeting met veneuze en capillaire metingen is met name groot bij lage bloedglucose. We adviseren daarom om bij lage bloedglucose capillaire metingen te nemen in aanvulling op veneuze metingen en om de gebruikte meetmethode expliciet te beschrijven in artikelen die de nauwkeurigheid van glucosesensoren behandelen.

In **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** laten we de resultaten van onderzoek naar de nauwkeurigheid van bestaande glucosesensorsystemen en een nieuw glucosesensorsysteem zien. De Medtronic Enlite en Dexcom G4 glucosesensor systemen verschillen duidelijk in nauwkeurigheid en het verschil is groot genoeg om van belang te zijn voor de gebruiker. Dit toont het belang van vergelijkend onderzoek aan. Recent is een nieuwe categorie glucosesensoren ontwikkeld. We demonstreren dat deze implanteerbare glucosesensoren nauwkeurig en veilig zijn om tot 180 dagen te gebruiken, terwijl huidige glucosesensoren een levensduur hebben van 7 dagen (hoofdstuk 3). Innovaties als deze bieden perspectief voor gebruik in de kunstalveesklier.

## DEEL 2

### AUTOMATISCHE INSULINE TOEDIENING

In **deel 2** onderzoeken we het nut van het gebruik van een kunstalveesklier buiten het ziekenhuis en delen de ervaringen van patiënten met deze technologie. De draagbare insulinepomp, de introductie van nauwkeurige glucosesensoren, de rekenkracht van draagbare apparaten en de ontwikkeling van glucosecontrole algoritmen maakten de ontwikkeling en klinisch testen van de huidige kunstalveeskliersystemen mogelijk. Van deze ontwikkelingen geven we een overzicht in **hoofdstuk 4**.

Zoals beschreven in **hoofdstuk 5** werd het systeem voor de eerste keer buiten het ziekenhuis getest, een belangrijke stap richting commercialisering van het product. Het gebruik van een kunstalveesklier in de avond en nacht bleek veilig en nuttig in een onderzoek met 13 patiënten. De kunstalveesklier verminderde de tijd met te lage bloedglucose en verhoogde de tijd met goede glucosewaarden in vergelijking met een insulinepomp en glucosesensor. De combinatie van insulinepomp en glucosesensor is op dit moment de meest geavanceerde behandeling die voor patiënten met diabetes type 1 beschikbaar is, dus de behandeling in de controlegroep was optimaal.

De uitkomsten van onderzoek naar langdurig gebruik van een kunstalveesklier gedurende de avond en de nacht kunt u lezen in **hoofdstuk 6**. De resultaten van twee maanden gebruik van de kunstalveesklier bij 32 patiënten toonden verbetering aan in glucosecontrole, inclusief een afname van lage bloedglucose, hoge bloedglucose en een verbetering van HbA1c in vergelijking met glucosesensor en insulinepomp. Dit was één van de eerste studies die bewees dat gebruik van een kunstalveesklier over een langere tijd veilig en nuttig is voor patiënten met diabetes type 1. Gebaseerd op de resultaten van deze studie stellen we gebruik van avondeten tot ontbijt voor als eerste modus voor marktintroductie van de kunstalveesklier.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we de resultaten van een onderzoek naar de tevredenheid met behandeling en acceptatie van de kunstalveesklier door patiënten. We maakten hiervoor gebruik van gevalideerde vragenlijsten en semigestructureerde interviews. Hoewel de acceptatie van de kunstalveesklier hoog was, waren de patiënten niet méér tevreden over de behandeling

dan over de behandeling met glucosesensor met insulinepomp. De deelnemers roemden de positieve effecten op de bloedglucosecontrole, maar technische fouten en een matige gebruiksvriendelijkheid verminderde hun waardering voor het systeem. De resultaten van dit onderzoek onderstrepen de noodzaak tot verdere ontwikkeling van de technologie, in het bijzonder op het vlak van gebruiksvriendelijkheid.

Na het aantonen van de effectiviteit van de kunstalveesklier gedurende de avond en nacht was het tijd dag en nacht gebruik te evalueren. Wij onderzochten of verdere verbetering mogelijk was in twee ongecontroleerde verlengingen van de hoofdstudie. De resultaten beschreven in **hoofdstuk 8** bevestigen de verbeterde glucosecontrole in de avond en nacht in vergelijking met glucosesensor met insulinepomp. Overdag is de glucosecontrole echter niet beter met de kunstalveesklier dan met de glucosesensor met insulinepomp. Daarmee lijkt gebruik overdag op dit moment alleen nuttig als de kunstalveesklier de patiënt ook werk uit handen kan nemen.

Een adaptief rekenalgoritme (**hoofdstuk 9**) kan de glucosecontrole verder verbeteren ten opzichte van een maand gebruik van een niet-adaptieve kunstalveesklier. De adaptieve kunstalveesklier verbeterde de glucosecontrole aanzienlijk gedurende de avond en nacht. Overdag werd geen significante verbetering gevonden in vergelijking met een niet-adaptieve kunstalveesklier. Verdere verbetering van de glucosecontrole valt bij langer gebruik te verwachten, omdat de hier geteste versie conservatief was ingesteld en daardoor verbeteringen in de behandeling zeer geleidelijk werden doorgevoerd.

## TOEKOMSTPERSPECTIEF

Onze onderzoeksresultaten tonen aan dat de kunstalveesklier de glucosecontrole van patiënten met diabetes type 1 aanzienlijk kan verbeteren, in het bijzonder tijdens de avond en nacht. Gesprekken met patiënten bevestigen deze resultaten, maar geven ook aan dat de bruikbaarheid van het huidige systeem moet worden verbeterd. Een overgang van 'proof-of-concept' en veiligheidstesten in klinische studies onder leiding van de academische wereld naar commerciële ontwikkeling door marktpartijen vindt nu plaats. Daarmee komt de marktintroductie van de kunstalveesklier dichterbij. Hierbij hebben we veel te danken aan instanties zoals de National Institute of Health (NIH, Verenigde Staten), het FP7 programma van de Europese Commissie en het JDRF-programma dat de essentiële eerste stappen in de ontwikkeling van de kunstalveesklier mogelijk maakte.

De eerste kunstalveesklier zal in 2017 commercieel beschikbaar komen. Naar verwachting zullen dit alles-in-één apparaten zijn met een hybride behandelmethodede waarbij behandelingsvoorstellen met een grote insuline dosis eerst bevestigd moeten worden voordat toediening plaats kan vinden. De kostprijs zal naar verwachting gelijk zijn aan de prijs van een insulinepomp en glucosesensor. De eerste kandidaten voor gebruik van deze apparaten zijn dus de patiënten die op dit moment voor vergoeding van een insulinepomp en glucosesensor in aanmerking komen, ongeveer 40%

van de patiënten met diabetes type 1 in Nederland. Specifieke patiëntengroepen, waaronder die met frequente lage bloedglucose of zwangerschap, zullen mogelijk volgen. Introductie voor patiënten met diabetes type 2 wordt momenteel niet onderzocht en is op korte termijn minder waarschijnlijk. Twee lopende studies met een duur van een jaar zullen naar verwachting de resultaten van eerdere studies bevestigen en hopelijk ook verbetering laten zien in de kwaliteit van het leven van de gebruikers van de kunstalveesklier. Gegevens over het voorkomen van ernstig lage en hoge bloedglucose, lange termijn complicaties en de daarmee samenhangende kosten van gezondheidszorg bij langdurig gebruik van de kunstalveesklier zullen belangrijk zijn voor de toekomstige vergoedingsstatus.

De academische gemeenschap zal naar verwachting blijven werken aan geavanceerde kunstalveeskliersystemen met adaptieve rekenalgoritmen die individualisering van de behandeling mogelijk maken. Ook systemen die de patiënt op intelligente wijze ondersteunen bij behandelingsbeslissingen zijn in ontwikkeling voor diegenen die ondersteuning wensen, maar niet bereid zijn tot of niet in aanmerking komen voor gebruik van een kunstalveesklier. Insuline die sneller werkt dan de huidige en meer nauwkeurige glucosesensoren zullen naar verwachting leiden tot een betere glucosecontrole, ook gedurende de moeilijk te reguleren periode overdag. Kunstalveeskliersystemen die naast insuline ook gebruikmaken van glucagon zijn bewezen effectief. Langetermijnresultaten ontbreken echter nog, omdat nog geen stabiele glucagon oplossing beschikbaar is voor gebruik bij mensen. Of deze glucagon-insuline systemen de systemen met alleen insuline voldoende overtreffen om de extra kosten van glucagon en de extra infusiesets te rechtvaardigen valt nog te bezien.

Kortom, de toekomst van de op technologie gebaseerde behandeling van patiënten met diabetes ziet er rooskleurig uit. Technologische innovaties zullen patiënten blijven ondersteunen bij hun streven naar goede glucosecontrole. De kunstalveesklier zal naar verwachting het leven van patiënten met diabetes aanzienlijk verbeteren. Of de laatste loodjes het zwaarst zullen wegen moet de komende jaren duidelijk worden.