

INAUGURAL LECTURE
30 SEPTEMBER, 2022

An abstract graphic on the left side of the page. It consists of a series of curved lines that originate from a horizontal line at the top left and fan out downwards and to the right. The lines are primarily black, with some blue lines interspersed, particularly towards the top and bottom edges of the fan. The overall effect is reminiscent of a stylized feather or a dynamic, flowing shape.

THE ROARING TWENTIES

PROF. DR. GOOS LAVERMAN

UNIVERSITY OF TWENTE.



PROF. DR. GOOS LAVERMAN

THE ROARING TWENTIES

INAUGURAL LECTURE PROF. DR. GOOS LAVERMAN

COLOPHON

Prof. dr. Goos Laverman

© Prof. dr. Goos Laverman, 2022

All rights reserved. No parts of this publication may be reproduced by print, photocopy, stored in a retrieval system or transmitted by any means without the written permission of the author.

September 2022

THE ROARING TWENTIES

Mijnheer de rector magnificus, waarde toehoorders,

Honderd jaar geleden beleefde de wereld een roerige periode. De 1^e wereldoorlog was net afgelopen en het ging slecht op financieel gebied, zeker in Europa. Amerika was in opkomst als wereldmacht en er waren volop industriële ontwikkelingen. Het optimisme was groot: "The sky was the limit" en dit ging gepaard met lef en creativiteit.

Ook op wetenschappelijk gebied was het een spannende tijd, met grote doorbraken in de exacte wetenschappen. Misschien wordt dit wel het mooist geïllustreerd door te kijken naar de deelnemers van zogenaamde Solvay conferentie in 1927. Van de 29 aanwezigen, waaronder mensen als Niels Bohr en Albert Einstein, ontvingen 17 een Nobelprijs. Een van hen was de gezaghebbende Nederlander Hendrik Lorentz (Figuur 1) die naast zijn corebusiness als natuurkundige grote andere verdiensten had, zoals de drooglegging van de Zuiderzee.



Figuur 1. De deelnemers van de Solvay conferentie van 1927. Op de voorste rij als vierde van links zit Hendrik Lorentz.

Behalve in de exacte wetenschappen waren er ook doorbraken binnen de geneeskunde: Nadat Duitse artsen aan het eind van de 19^e eeuw hadden aangetoond dat het verwijderen van een alvleesklier leidde tot diabetes mellitus, was het de Canadese arts Frederick Banting die in 1921 de eerste insuline behandeling uitvoerde. Hij deed dit met insuline, verkregen uit dierlijk alvleesklierweefsel. Dankzij deze succesvolle behandeling kon zijn patiënt, een 11-jarige jongen, ondanks de diabetes nog een aantal jaren blijven leven. Niet snel daarna lukte het om insuline in het laboratorium te produceren. In Nederland werd in april 1925 gerapporteerd door de Groningse hoogleraar Leonard Polak Daniels over "een geval van suikerziekte behandeld met insuline"¹. Hij schreef het volgende: *"Verdwijnen van de glucosurie <dat is glucose in de urine>, ..., tijdelijke, sterke verlaging van het bloedsuikergehalte, aanmerkelijke vermindering van de hoeveelheid acetonlichamen in de urine, aanzienlijke gewichtstoename. Toeneming van de tolerantie, of andere verschijnselen, wijzende op een verbetering van de aandoening zelf, konden tot nog toe niet worden vastgesteld"*. Uit de woorden van Polak Daniels is op te maken dat hij toen al inzag dat de diabetes door de insulinebehandeling niet verdwijnt en dat blijvende behandeling nodig is: iets wat later inderdaad werd bevestigd.

In de honderd jaar daarna heeft de geneeskunde een enorme ontwikkeling doorgemaakt. De oorzaken van diabetes en andere ziektebeelden werden stap voor stap ontrafeld. Ook werden er effectieve diagnostische methodes ontwikkeld, zoals bloed testen en röntgen technieken. Binnen mijn eigen aandachtsgebied van de Interne Geneeskunde, de Nefrologie, is het mogelijk geworden om niertransplantaties uit voeren. Deze behandeling is vervolgens steeds beter geworden en in ons land breed toegankelijk. En mocht een transplantatie niet mogelijk zijn, dan is er nog de uitwijkmogelijkheid van dialyse.

Ook de insuline behandeling werd steeds beter. De productie werd al snel opgepakt door farmaceutische bedrijven die zorgden dat het medicijn zuiverder werd. En later werd de productie synthetisch. Ook kwamen er insulinevarianten beschikbaar met verschillende werkingsduur. De injecties waren oorspronkelijk erg pijnlijk. Later werden deze meer patiëntvriendelijk dankzij de ontwikkeling van insuline pennen met alsmaar fijnere naaldjes. Op dit moment is er op deze universiteit zelfs een onderzoeksgroep, geleid door David Fernandez Rivas, die werkt aan een concept voor naald loze injecties.

Bij het toedienen van insuline is het belangrijk om te weten hoe groot het

effect is op de bloedglucose. Ook hier kwamen oplossingen voor. Het controleren van de glucose werd uiteindelijk mogelijk door een eenvoudige vingerprik. De patiënten kunnen dan enkele malen per dag een meting doen, zodat de insuline dosis bepaald kan worden. Belangrijke beperking is wel dat het grootste deel van de dag de glucosewaarde onbekend is. Afwijkingen in de bloedglucose die optreden tussen de metingen door blijven dan ook buiten beeld. Een recente stap vooruit is dat er voor de meeste insuline gebruikers een sensor beschikbaar is die op de arm wordt gedragen voor continue glucosemeting in het onderhuidse weefsel. Hiermee ontstaat een compleet beeld van de glucosespiegels gedurende het gehele etmaal en zijn de blinde vlekken en pijnlijke steekproeven verleden tijd. De sensor biedt een continu inzicht voor de patiënt in het dagelijkse leven. Inherent aan zo'n sensor is dat alle glucosedata digitaal wordt opgeslagen. Daarmee snijdt het mes aan twee kanten, want de behandelaren kunnen deze informatie ook zien en dientengevolge veel betere behandeladviezen geven. Voor de meeste patiënten is het streven om de bloedglucose zoveel mogelijk tussen 4,0 en 10 mmol per liter te houden. Dit noemen we het doelbereik.

Vanaf de jaren 80 is het ook mogelijk geworden om insuline continue onderhuids toe te dienen via een pompje dat op het lichaam gedragen wordt. Vooral in de laatste paar jaar gaan de ontwikkelingen op dit gebied snel. Inmiddels zijn er pompsystemen met geautomatiseerde insuline afgifte, de zogenaamde "hybride closed loop systemen". Dit zijn pompjes die een gesloten systeem vormen met een sensor en zonder tussenkomst van de gebruiker aanpassingen doen aan de insuline afgifte: Als de glucose te veel daalt stopt automatisch tijdelijk de insuline afgifte. Als de glucose daarentegen te veel stijging laat zien worden er juist extra pulsje insuline afgegeven. Hoewel de onderliggende algoritmes nog eenvoudig zijn en de gebruiker zelf nog handelingen moet uitvoeren begint dit al wat te lijken op een zogenaamde kunstmatige alvleesklier. We zien dan ook dat deze vorm van behandeling meestal leidt tot een hele goede glucoseregulatie. Een tijd binnen doelbereik van 80% is dan heel gebruikelijk, iets wat voorheen niet vaak gehaald werd.

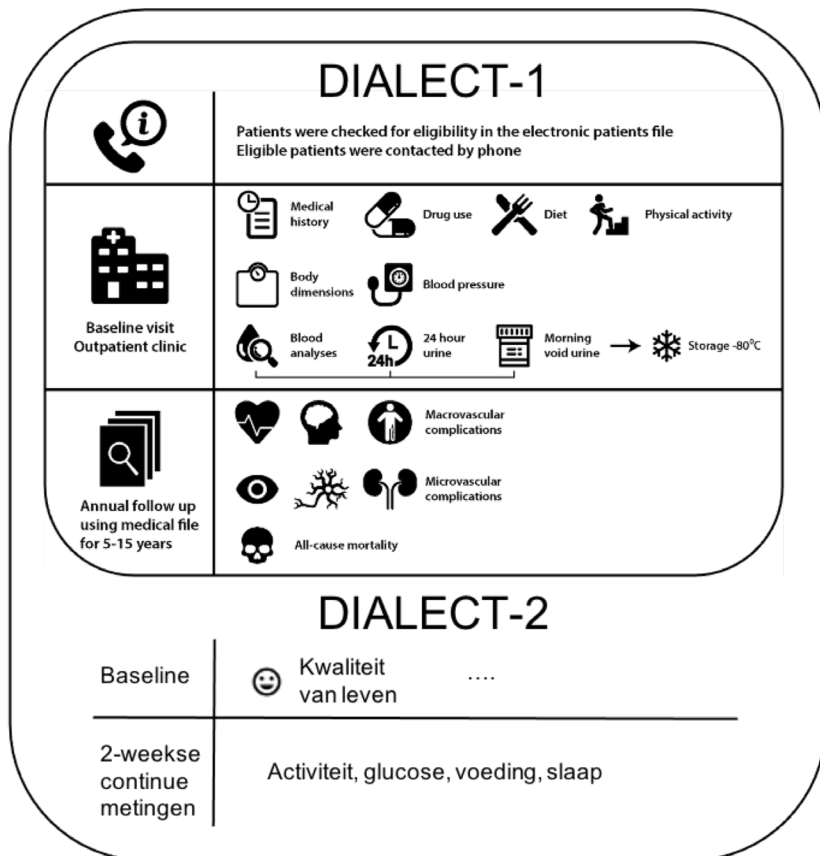
In een soort natuurlijk proces gaat het beschikbaar komen van nieuwe technologie gepaard met het verdwijnen van bestaande methodes. Voor mij zijn er enkele voorbeelden die bepaalde associaties oproepen. Bijvoorbeeld de stencil machine, later vervangen door het fotokopieerapparaat. Begin jaren 80 stond een dergelijk apparaat op onze lagere school. Ik weet nog

goed dat ik wel eens in het weekend met mijn vader meeding als hij op school zelfgemaakt lesmateriaal ging stencilen, bijvoorbeeld voor aardrijkskunde. Een ander voorbeeld is de overheadprojector, die mij terug doet denken aan de refereeravond Nefrologie bij prof. De Jong thuis in Haren. Op die avonden gebruikten we een draagbare overheadprojector om wetenschappelijke artikelen te bespreken, al wist je nooit wie de beurt kreeg.

Maar goed, deze apparaten zijn vervangen. Met de huidige stand van de wetenschap en de zojuist geschetste ontwikkelingen ziet het er ogenschijnlijk rooskleurig uit. Toch is er nog veel te verbeteren aan de behandeling van onze patiënten. Natuurlijk, voor de mensen met een nieraandoening is het gunstig dat er nierfunctie vervangende therapie bestaat, maar het is altijd nog het belangrijkste doel van een nefroloog om te voorkomen dat de patiënt afhankelijk wordt van een donornier of dialyse. In Nederland zijn meer dan anderhalf miljoen mensen met chronische nierschade en hoewel het percentueel meevalt, komt het toch nog voor dat de huidige behandelingen de nierfunctie onvoldoende beschermen. Want in Nederland leven twaalfduizend mensen met een donornier en zijn er daarnaast zesduizend mensen chronisch afhankelijk van dialyse.

Met landelijk 1,2 miljoen patiënten vormt ook Diabetes een groot maatschappelijk probleem. Het overgrote deel van deze mensen heeft type 2-diabetes, een aandoening die gepaard kan gaan met behoorlijke gezondheidsproblemen zoals hart- en vaatziekten, en chronische nierschade. Om hierover meer te leren zijn we in ZGT ruim 10 jaar geleden begonnen met het Diabetes and Lifestyle Cohort Twente, DIALECT (figuur 2)². Het onderzoek is opgezet in samenwerking met het UMCG Groningen en het Twentse klinisch chemisch laboratorium Medlon. Later zijn we o.a. vanwege de toepassing van sensoren en complexe methodes voor data-analyse gaan samenwerken met de Universiteit Twente. Heel algemeen gesteld is het doel van DIALECT om te onderzoeken wat op lange termijn de invloed is van leefstijl en medicatiegebruik op de gezondheid van mensen met diabetes mellitus type 2. Uiteraard is de achterliggende doelstelling hiervan om te komen tot betere behandelingen.

Deelnemers aan DIALECT legden eerst een ziekenhuisbezoek af voor een aantal extra metingen, en het vastleggen van informatie betreffende hun voeding en lichamelijke activiteit. Verder werd bloed en urine verzameld voor opslag in een biobank en deze monsters worden bewaard in Groningen. DIALECT is een observationele studie: De patiënten bleven regulier onder



- Inclusie middels baseline visite
- Verrijkte dataset
 - Dieet, activiteit
 - Medicatie uitgifte apotheek
 - 24u urines, Biobank
 - Glucosesensor data
- Follow-up in routinezorg

Figuur 2. Schematisch weergave van Diabetes and Lifestyle Cohort Twente (Gant et al., Nutrients 2017)

DE DIALECT-1 POPULATIE

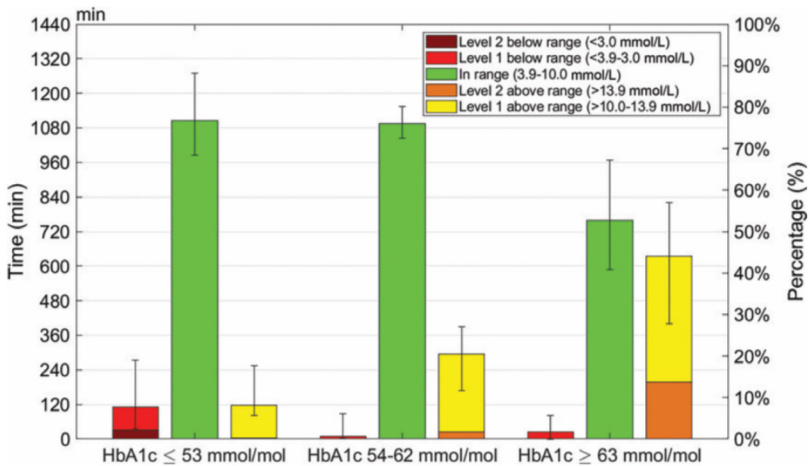
Leeftijd	63 ± 9 jaar
Body Mass index	33 [6.2] kg/m ²
Diabetes duur	11 [7-18] jaar
Insuline behandeling	63%
Nierschade	42%
Hart-/vaatlijden	35%

Figuur 3. Enkele karakteristieken van de deelnemers aan het Diabetes and Lifestyle Cohort Twente (Gant et al., Nutrients 2017)

behandeling bij hun eigen arts en diabetesverpleegkundige, en er werd niet een specifieke behandeling onderzocht.

De gemiddeld leeftijd van de groep was 63 jaar (figuur 3), en wat opvalt is dat de deelnemers veel medicatie gebruiken, gemiddeld zeven middelen per dag, waaronder meestal pillen voor bloeddruk en cholesterol. Gemiddeld zijn de mensen flink te zwaar met een "body mass index" van 33 kg/m². Ook hebben veel van hen al hartproblemen of vaatproblemen doorgemaakt of kampen met chronische nierschade.

In mensen met diabetes type 2 is het gebruikelijk dat de glucoseregulatie alleen wordt beoordeeld door middel van een driemaandelijke HbA1c meting in het bloed. Dit is een waarde die een indruk geeft van de gemiddelde bloedglucose gedurende een langere periode. Door gebruik te maken van een geblindeerde glucose sensor verkregen we in het DIALECT onderzoek gedetailleerde informatie over de glucose variabiliteit en konden we de tijd binnen doelbereik berekenen³ (figuur 4). Bij de analyse van de resultaten zagen we onverwachte dingen. Zo bleek bijvoorbeeld, dat in de mensen bij wie bewust een wat hogere gemiddelde waarde wordt aangehouden er nog



Figuur 4. Relatie tussen HbA1c en de tijd binnen doelbereik in deelnemers aan het Diabetes and Lifestyle Cohort Twente. Patiënten droegen gedurende twee weken een geblindeerde sensor (Den Braber et al., Diabetes Care, 2021)

steeds vaak te lage glucosewaarden, voorkwamen, iets wat de kwaliteit van leven negatief kan beïnvloeden en ook niet zonder risico is.

In verschillende deelonderzoeken van DIALECT hebben we gekeken naar het behalen van streefwaarden. De meeste mensen met diabetes type 2 hebben een verhoogde bloeddruk en worden hiervoor behandeld met medicatie (figuur 5). De gewenste bloeddruk werd gehaald in ongeveer de helft van de patiënten, terwijl meer dan een derde van deze mensen drie of meer soorten bloeddrukmedicatie gebruikte².

Of de streefwaarden werd behaald had niet te maken met de therapietrouw. Verschillende onderzoeken hiernaar leidden tot dezelfde conclusie. Het maakte daarbij niet echt uit of we de aanwezigheid van medicatie maten in de urine, of dat we nauwkeurig nagingen hoeveel medicatie was verstrekt door de apotheek. Met beide methodes was de therapietrouw ongeveer 90%^{4,5}.

Wat vooral opviel is, hoeveel winst er potentieel te boeken is met leefstijl. Zo aten de deelnemers in het cohort gemiddeld twaalf gram zout per dag², twee keer zoveel als aanbevolen. Het ligt dan ook meer voor de hand om aan de

	Doel gehaald <i>n</i> =239	Doel niet gehaald <i>n</i> =210	P-waarde
Aantal bloeddrukverlagende middelen	2 [1-3]	2 [1-3]	0.51
0	16%	21%	0.85
1 middel	20%	20%	
2 middelen	27%	21%	
3 middelen	21%	21%	
4 middelen	12%	13%	
5+ middelen	4%	4%	
Hypertensie 4+ middelen <i>n</i> , <i>n</i> (%)	15%	38%	<0.001

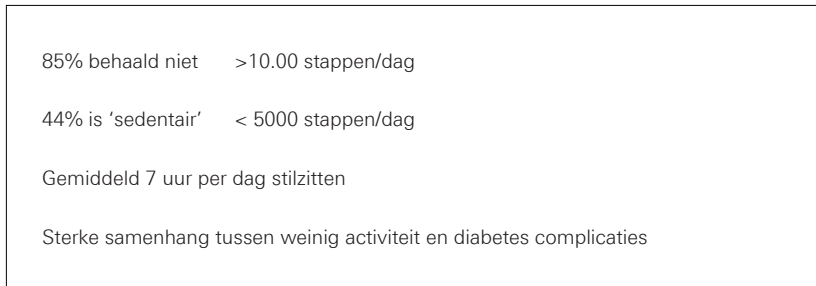
Figuur 5. Behalen van bloeddruk-doelen in de deelnemers aan het Diabetes and Lifestyle Cohort Twente (Gant et al., Nutrients 2017)

slag te gaan met dieetmaatregelen, dan alleen maar extra medicatie voor te schrijven.

Wat betreft lichamelijke activiteit zagen we dat maar weinig mensen in DIALECT de aanbevolen hoeveelheid van 10.000 stappen per dag halen^{6,7} (figuur 6). Enigszins verrast waren we aanvankelijk toen we bij de eerste analyses zagen dat er twee dagen waren waarop een aantal mensen aanzienlijk meer meters maakten dan in de rest van de tijd.

Al snel hadden we echter door dat dit de dagen waren van het ziekenhuisbezoek, waarop ze vanaf de parkeerplaats van het ziekenhuis via de hoofdingang naar de diabetespoli moesten lopen...

Een interessante bevinding was dat er een duidelijke relatie bestaat tussen de aanwezigheid van diabetescomplicaties zoals nierschade en de lichamelijke activiteit⁷. De Mensen die chronische nierschade als complicatie hebben zijn aanzienlijk minder actief. Doordat de dataverzameling in DIALECT ook een 24 uren urineverzameling bevatte waren we in staat om een schatting te doen van de spiermassa. Dit werd gedaan op basis van de vierentwintig uren uitscheiding van creatinine, een stof afkomstig uit spiercellen. De resultaten betreffende de relatie tussen voeding en spiermassa zijn beschreven in het proefschrift van Milou Oostervijk⁸⁻¹⁰. Uit de verschillende onderzoeken hebben we kunnen opmaken dat er een nauwe relatie is tussen weinig lichamelijke activiteit, het hebben van weinig spiermassa en het eten van weinig eiwit. Dat de urinemeting zeggingskracht heeft valt op te maken

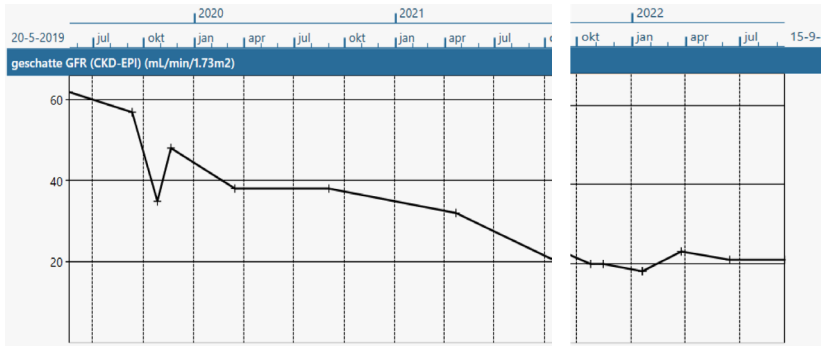


Figuur 6. Resultaten van lichamelijke activiteit in het Diabetes and Lifestyle Cohort Twente. (Oosterom et al., Diabetes Care, 2018 en Hagedoorn et al., JCM 2020)

uit het feit dat er een duidelijke relatie bleek te zijn tussen de creatinine hoeveelheid in de urine en de lichamelijke fitheid zoals de mensen die zelf ervaren⁹. Bovengenoemde resultaten wijzen erop dat we niet alleen moeten kijken naar gewicht maar ook meer moeten kijken naar spiermassa. Een reden temeer misschien om vierentwintig uren urine te laten verzamelen.

Laten we van alle bovengenoemde bevindingen nu eens een voorlopige balans opmaken. Onze conclusie is dat we in het ziekenhuis bij de groep van mensen met diabetes type 2 tot nu toe vooral goed zijn in het voorschrijven van medicatie en de patiënten nemen deze trouw in. En ten tweede: Door leefstijl te meten, zien we precies hoeveel er valt te winnen op gebied van voeding en lichamelijke activiteit.

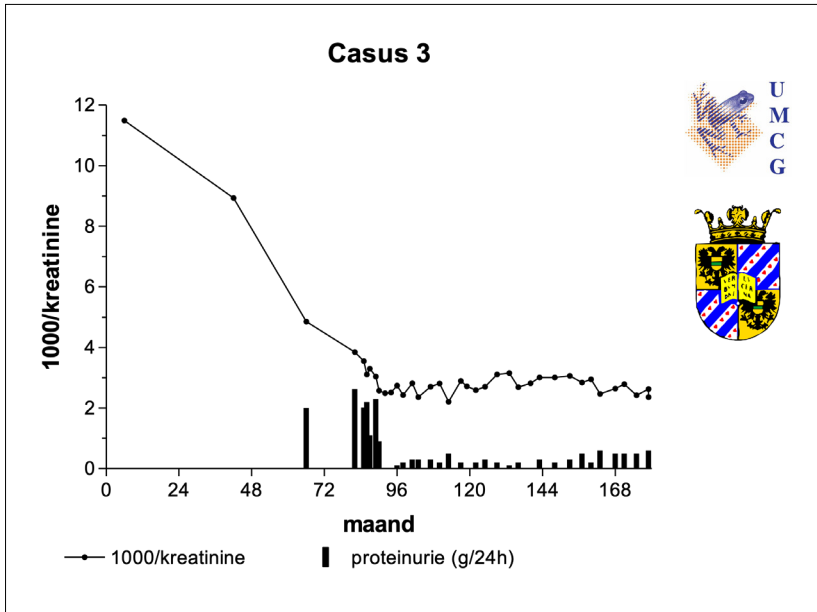
Ter illustratie wil ik het verhaal laten zien van mevrouw K, van 53 jaar. Zij was bekend met diabetes type 2 sinds 2009 en werd eind 2019 verwezen naar de poli Nefrologie omdat het niet goed ging: de bloedglucose waardes en de bloeddruk waren structureel veel te hoog. Ze was daarbij ook te zwaar met een body mass index van 31 kg/m². Bovendien ging het niet goed met haar nierfunctie (figuur 7). In het linkerdeel van de figuur is te zien dat in twee jaar tijd de eGFR (nierfunctie) gedaald was van ongeveer 60 naar 20 ml/min, een waarde waarbij eigenlijk al voorbereidingen gestart moet starten voor nierfunctie vervangende behandeling. Wat volgde was een indringend gesprek over de wenselijkheid van leefstijlaanpassing. Op haar eigen verzoek werd ze hiertoe verwezen naar een diëtiste omdat ze vooral behoefte had aan voedingsadviezen. Ze was tevens van plan om meer te gaan bewegen.



Figuur 7. Het beloop van de nierfunctie (eGFR) bij mw. K, voor (linker paneel) en nadat ze was gestart met een leefstijlinterventie gericht op zoutbeperking en gewichtsverlies (rechter paneel)

In het rechterdeel van de figuur is te zien hoe het nadien met de nierfunctie is gegaan. Het is haar gelukt om de achteruitgang van de nierfunctie af te buigen, zodanig dat in plaats van dat ze momenteel al afhankelijk zou zijn van nierfunctie vervangende behandeling, de nierfunctie is gestabiliseerd op een waarde waar ze nog een tijd goed mee kan leven. Hoe is dit gebeurd? Ze heeft een aantal blijvende veranderingen in haar leefstijl weten aan te brengen, waarbij ze haar voeding drastisch heeft aangepast. Met name is ze veel minder zout en koolhydraten gaan eten. Ze heeft als medicatie een GLP-1 analoog gekregen en een SGLT2 remmer. Ook is ze veel meer gaan bewegen waarbij ze dagelijks minimaal dertig minuten op de loopband gaat of buiten wandelt. Deze maatregelen tezamen hebben ertoe geleid dat ze 10 kg is afgevallen, en dat ze een perfecte bloeddruk heeft terwijl ze minder bloeddrukmedicatie gebruikt. Het is aannemelijk dat de twee nieuwe geneesmiddelen ook positief hebben bijgedragen. Met name het eerste middel zorgt op zichzelf al voor aanzienlijk gewichtsverlies en dat kan zeer motiverend werken om de gezonde leefstijl vol te houden. Wat we kunnen leren van deze casus, is de potentie van leefstijlverbetering, juist in combinatie met passende medicatie.

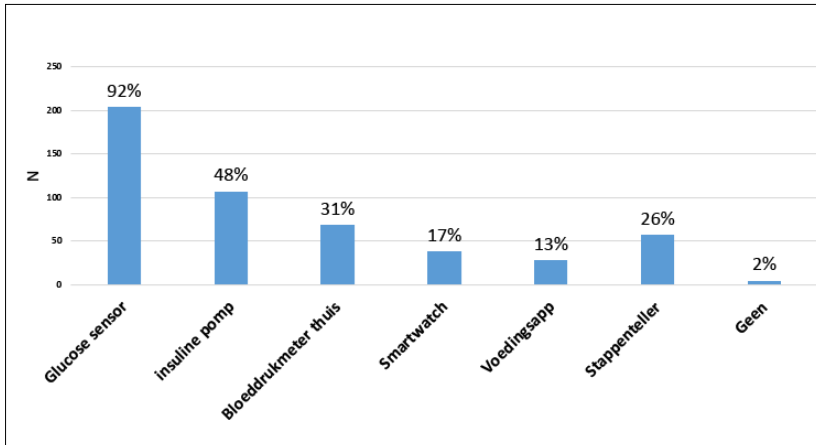
Overigens is deze boodschap helemaal niet nieuw! Reeds jaren geleden was in het Nefrologie onderwijs voor de arts-assistenten interne geneeskunde een casus opgenomen waarin een ongunstig verloop van de nierfunctie, op eenzelfde wijze tot stilstand werd gebracht na ingrijpen van een nefroloog (figuur 8). Nefrologen vertonen namelijk trekjes van een leefstijlcoach. Dit



Figuur 8. Casus 3 uit de onderwijsdag Nefrologie voor de arts-assistenten in opleiding tot internist in de opleidingsregio Noord-Oost Nederland (afkomstig van C. Stegeman, maart 2009)

doen zij door niet alleen te praten met de patiënten over de hoeveelheid zout en eiwit in de voeding, maar ook door te laten zien hoeveel zout ze eten: Dat kan namelijk aan de hand van de 24 uren urine.

Toch moeten we erkennen, successen als hierboven ten spijt, dat het momenteel nog lang niet altijd lukt om leefstijlverbetering te realiseren. Bij Mevrouw K waren een confronterende grafiek en een aantal contacten met een diëtiste voldoende om haar diabetes voor een heel stuk om te keren. Maar waarom lukt het haar dan wel en anderen niet? Er bestaan intensieve leefstijl programma's waarin deelnemers worden begeleid door leefstijlcoaches maar ook deze programma's kennen hun beperkingen. Deze zijn namelijk arbeidsintensief en in de klassieke vorm moeilijk op te schalen. Ook wil lang niet iedereen hieraan meedoen. Het punt is dat we beter moeten leren wat de beste aanpak is bij iedere individuele patiënt. Hierbij moeten we gebruik maken van de kennis vanuit verschillende domeinen, zoals de psychologie, de geneeskunde en de exacte wetenschappen. Door



Figuur 9. Gebruik van technologie door diabetes patiënten in Ziekenhuisgroep Twente. Bachelor thesis L. Oomkes, Universiteit Twente 2021

het verzamelen van data en door een gestructureerde aanpak zullen de resultaten steeds beter worden. Slimme technologie kan daarbij helpen door het minder arbeidsintensief te maken.

Een belangrijke les kan worden geleerd uit het succes dat behaald wordt door het zout te meten in de 24 uren urine. Dit leert ons namelijk dat, willen we leefstijlbehandeling serieus nemen, we gebruik moeten maken van metingen. Het meten van leefstijl zou dan een logisch standaard onderdeel vormen van de reguliere zorg, net zoals we dat doen voor de bloeddruk en cholesterol. Momenteel is het meten van leefstijl in de dagelijkse praktijk echter nog verre van routine, ook al is het vrij eenvoudig uitvoerbaar.

In een groter onderzoek, uitgevoerd binnen onze patiëntenpopulatie, ging een item over het gebruik van technologie¹¹ (figuur 9). In dit onderzoek onder 222 mensen met diabetes, gebruikte meer dan 90% een glucosesensor. Wat opvalt is dat ongeveer een kwart van de mensen zelf al gebruikt maakt van een stappenteller. Met andere woorden, in veel gevallen hoeft de patiënt al niet meer overtuigd te worden. Het gaat er vooral om dat ook behandelaren zich gaan interesseren voor deze metingen.

Daarbij moeten we natuurlijk realistisch zijn: Het alleen doen van metingen

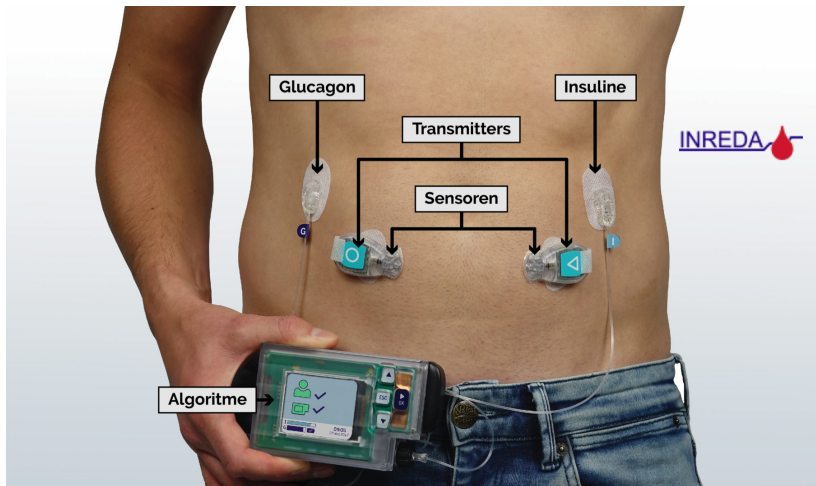
van de leefstijl zal vast niet afdoende zijn, net zoals de bloeddruk niet verlaagd wordt door deze te meten. Maar het zou wel een startpunt moeten zijn.

Door de dataverzameling in het DIALECT onderzoek hebben we geleerd hoe we leefstijl goed kunnen meten en hoe we de gegevens kunnen gebruiken ter ondersteuning van leefstijlbehandeling. Voor de gecombineerde verzameling en verwerking van data hebben we vanuit ZGT en Universiteit Twente samen met RRD namelijk een app ontwikkeld, de DIAMETER¹². Naast de glucosesensor data en de data over lichamelijke activiteit verzamelt de app ook informatie over de voeding. Dit gaat door middel van een elektronisch dagboek dat gebaseerd is op de Nederlandse Voedingsmiddelen tabel.

Door het gebruiken van de DIAMETER app voor de dataverzameling in het cohortonderzoek raakten we geïnteresseerd in hoe we metingen in het dagelijks leven toe zouden kunnen passen ter ondersteuning van een leefstijlinterventie, en zijn we gestart met het ontwikkelen van een coaching strategie. Terwijl binnen het DIALECT cohortonderzoek de dataverzameling geblindeerd was, was juist het idee om bij de leefstijlinterventie de informatie te gebruiken ter motivatie, net zoals bij het meten van zout in de urine. Bovendien verstuurt de app coachende berichten op basis van de metingen. Op die manier wordt het een hybride interventie, met zowel een rol voor de professional als voor de app. Op termijn zal de coaching steeds meer geautomatiseerd verlopen doordat de berichten interactiever en beter gepersonaliseerd worden.

De ontwikkeling is financieel ondersteund o.a. door het Diabetes Fonds en heeft plaats gevonden binnen meerdere samenwerkingsverbanden, alle met een stevige Twentse basis, zoals het e-manager project, het EDIC-project van NWO en het door het Pioneers In Healthcare fonds ondersteunde DELICATE project. Momenteel zijn er vergevorderde plannen om de app beschikbaar te maken voor de dagelijkse praktijk en wordt de interventie onderzocht in de DIAMETER-1 studie. Wij denken dat deze aanpak leefstijl behandeling schaalbaar maakt en geschikt is voor de meeste patiënten. Doorontwikkeling vindt plaats door blijvende samenwerking tussen academici, mensen van de ziekenhuiswerkvloer en het bedrijfsleven. Op basis van de real-world data zullen algoritmes op steeds slimmere wijze functioneren waarbij onze hypothese is dat dit zich vertaalt in steeds betere resultaten.

Aandacht voor leefstijl is dus belangrijk. Maar in de insulinebehandeling



Figuur 10. De kunstmatige alvleesklier van Inreda

zelf is ook nog veel te winnen. Diabetespatiënten die afhankelijk zijn van insuliner therapie geven keer op keer aan dat het regelen van de bloedglucose een grote impact heeft op hun dagelijks leven.

Eerder in mijn betoog noemde ik al de opkomst van conventionele insulinepompjes die communiceren met een sensor en die zelf deels al de insuline afgifte bijsturen. Een grote verdienste van dit systeem is dat de glucose gedurende de nacht perfect is geregeld. Mensen die deze pompjes gebruiken moeten overdag nog wel zorgen dat er voor de maaltijd een juiste dosis insuline wordt toegediend. Een alternatief, veelbelovend concept is de kunstmatige alvleesklier (artificiële pancreas, AP), ontwikkeld door Inreda, een Twents bedrijf (figuur 10). Dit systeem is onderscheidend doordat het gebruik maakt zowel van insuline, als van het natuurlijke tegenhanger hormoon glucagon en bootst zo de normale fysiologische situatie beter na. Het is bovendien een echt gesloten systeem, dat de glucoseregulatie geheel uit handen neemt van de patiënt. Wel is het kastje groter en zwaarder dan de conventionele pompjes. De glucoseregulatie door de AP van Inreda werkt al heel goed. Toch is momenteel de kunstmatige alvleesklier nog niet regulier beschikbaar omdat er nog wordt gewerkt aan verbeteringen. Er zijn anno 2022 enkele ziekenhuizen, waaronder de Twentse ziekenhuizen ZGT en MST die een aantal mensen met deze pomp mogen behandelen. Het

is verbazingwekkend om te zien dat mensen die voorheen een moeizame behandeling hadden nu een tijd binnen doelbereik behalen van 80-90%. Ook is het indrukwekkend om te horen dat mensen zich niet meer patiënt voelen. Je zou kunnen zeggen dat de mogelijkheid van technologische genezing van diabetes binnen handbereik komt. In de komende tijd zullen de algoritmes voor de glucoseregulatie steeds beter worden. Anderzijds zal er nog lange tijd een categorie mensen blijven die insuline toedient via pennen. Het bepalen van de insuline doseringen is voor hen nu nog mensenwerk. Het valt te verwachten dat ook voor de pengebruikers op termijn de regulatie gebeurt via automatische adviezen.

Behalve binnen het medische domein ontstaan er ook daarbuiten talloze nieuwe technologische mogelijkheden. Een lastig probleem is dat het vervangen van oude methodes door nieuwe technologie in het medische domein nogal langzaam gaat. Gemiddeld duurt zo'n traject circa tien jaar en dit is veel te lang gezien het tempo waarin de technologische ontwikkelingen ondertussen doorgaan. Hoe komt dat nu, dat er zo'n lange tijd verstrijkt tussen het beschikbaar komen van nieuwe technologie en de implementatie in het medische domein? Die vraag is niet zo eenvoudig te beantwoorden. Enkele factoren kan ik hier wel noemen. Ten eerste is het niet makkelijk om goede wetenschappelijke onderzoeken uit te voeren om de werkzaamheid van nieuwe technologie te bewijzen.

Een van de pijlers onder het succes van de moderne geneeskunde is dat nieuwe behandelingen pas toegepast worden als er solide wetenschappelijke onderbouwing is van de effectiviteit en veiligheid. Dergelijk onderzoek kost veel geld, kent een lange doorlooptijd en bij technologie ligt het aantonen van effectiviteit mede daardoor soms moeilijk. Want inherent aan technologie is dat de meerwaarde aanvankelijk nog niet ten volle tot uiting komt en na implementatie met de tijd groter wordt doordat behandelaren er beter mee leren omgaan. Bovendien heeft technologie de eigenschap om beter te worden, zeker computertechnologie. Terwijl een studie bezig is raakt de onderzochte versie alweer verouderd. De uitkomsten van het onderzoek onderschatten dan de werkelijke potentie.

Ook de financiering van onderzoek kan problematisch zijn. Het is niet altijd zo dat de producent hiertoe bereid is, bijvoorbeeld als het verdienmodel niet gebaseerd is op toepassing in het medische domein.

Binnen de interne geneeskunde kan het ook zijn dat de kansen voor toepassen van technologie over het hoofd worden zien. Bij de behandeling

ligt een algemene nadruk op medicatie, zoals we al zagen in het DIALECT onderzoek en daar speelt technologie vaak geen grote rol. Bij het stellen van de diagnose maakt een internist al sinds jaar en dag gebruik van dezelfde gereedschappen: De anamnese en het lichamelijk onderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van de eigen zintuigen aangevuld met een bloeddrukmeter en een stethoscoop. Internisten zijn bovendien van nature bedachtzaam en behoudend. Dit zijn op zichzelf waardevolle eigenschappen, maar deze kunnen wel maken dat een internist misschien niet geneigd is om innovaties snel te omarmen.

Als we binnen het medisch domein de kansen voor verbetering van technologie laten liggen, kunnen er interessante dingen gebeuren. Zo zien we in de dagelijkse praktijk dat er nu mensen met diabetes zijn die “doe-het-zelf” systemen maken. Dit doen ze door nieuwe combinaties te maken van insulinepompen en glucosesensoren. Deze koppelen ze met hun smartphone waarbij gratis te downloaden software het systeem aanstuurt. De handleidingen voor deze “doe-het-zelf” systemen zijn eenvoudig te vinden op internet. Het interessante is dat deze informatie komt vanuit de gebruikers gemeenschap: De patiënten nemen het heft in eigen hand! Overigens brengt dit wel dilemma’s met zich mee. Het officiële standpunt van behandelaren op dit moment is dat men geen verantwoordelijkheid kan nemen voor een behandeling die gebaseerd is op onbekende algoritmes en waarvan de veiligheid onbekend is.

Gelukkig komen ook hier oplossingen. Recent is gepubliceerd over het gebruik van zo’n systeem op basis van zogenoemde “open source” software. Het onderzoek is uitgevoerd in kinderen en volwassenen en het betrof een directe vergelijking met een reguliere pomp/sensor combinatie¹³. In dit onderzoek werd duidelijk dat de behandeling gebaseerd op het internet algoritme leidde tot een hogere tijd binnen doelbereik dan de reguliere behandeling. Zowel na 22 weken als na 5 maanden behandeling was de gemiddelde tijd binnen doelbereik in de open source-groep overtuigend beter dan in de controlegroep, namelijk 71% versus 54%, terwijl de behandeling niet leidde tot meer ongewenste neveneffecten.

Hoewel we patiënten initiatieven moeten waarderen ligt er duidelijk een belangrijke taak om de processen waarmee nieuwe technologie worden geïntroduceerd beter te laten verlopen. Dat wil zeggen, met voldoende tempo maar zonder concessies te doen aan de eisen van effectiviteit en veiligheid. Met dit als achterliggend idee kan de diabetesafdeling in ZGT fungeren als

een proeftuin. In zo'n "living lab" kunnen we samen met patiënten en met ondersteuning vanuit de universiteit veelbelovende technieken of methodes onderzoeken om te helpen geschikt te maken voor reguliere toepassing. Op deze manier kunnen we meehelpen de doorlooptijd van nieuwe technologie met jaren te verkorten. En hoeven we patiënten niet op eigen houtje te laten pionieren.

In ons "living lab" in ZGT richten we ons niet alleen op nieuwe technologie. Het is minstens zo belangrijk om te leren van de huidige dagelijkse praktijk. Dit is mogelijk door op een systematische manier de gegevens te verzamelen van grotere groepen patiënten en hierin patronen te herkennen en we noemen dit "real world data" verzameling.

Een dergelijke werkwijze kan leiden tot nieuwe inzichten over hoe verschillende factoren een rol spelen in het ziektebeloop en hoe deze factoren interacteren. Het eerdergenoemde DIALECT onderzoek is een voorbeeld van real world data verzameling maar dit was opgezet ruim 10 jaar geleden en de methodes voor dataverzameling waren nog traditioneel en bewerkelijk. Zo werd veel informatie nog handmatig door studenten ingevoerd. Inmiddels zijn er technieken beschikbaar die het mogelijk maken om digitale informatie op een automatische manier uit de elektronische patiëntendossiers te sluisen, bijvoorbeeld door algoritmes die specifieke stukjes tekst herkennen. Voor het verzamelen van follow-up gegevens in het DIALECT onderzoek maken we hier ook al een tijd gebruik van.

In samenwerking met de universiteit en het health data managementteam van ZGT zijn we afgelopen jaar bezig geweest met het opzetten van een nieuw onderzoek, het DIABASE-onderzoek. In dit project verzamelen we over een jarenlange periode de klinische gegevens en de gegevens van de insulinepompen en sensoren, om deze vervolgens met elkaar te combineren in een database. Er zullen ongeveer 1500 mensen meedoen aan het onderzoek en de data verkregen van de glucosesensoren betreft een verzameling gedurende vele jaren.

De dataverzameling uit het elektronisch patiëntendossier en uit de sensoren vindt geautomatiseerd en periodiek plaats (figuur 11). De doelstelling van de dataverzameling is meervoudig. Uiteindelijk verschaffen deze data de basis om een uniek inzicht verkrijgen in de relatie tussen de dagelijkse glucoseveranderingen en de gezondheid van de patiënt op lange termijn. We kunnen de analyses benaderen vanuit het geneeskundig perspectief, waarbij we bepaalde fenotypes van glucosevariabiliteit proberen te onderscheiden en

- Geautomatiseerde Data acquisitie uit EPD
- SQL Server Integration Services
- Wekelijkse updates
- Glucose sensordata prospectief / routinezorg
- Complementair aan landelijke registry

Figuur 11. het DIABASE diabetes cohort in ZGT.

begrijpen. Hiermee wordt bedoeld dat er misschien verschillende patronen zijn die iets zeggen over de diabetes zelf en die gevolgen kunnen hebben voor het ontstaan van diabetescomplicaties. Anderzijds kunnen er ook signaalanalyses worden gedaan puur vanuit een wiskundige benadering.

Ook zullen we kritisch kijken naar de waarde en eventuele tekortkomingen van de momenteel gedefinieerde glucose parameters en deze zo nodig helpen verbeteren. Dit geldt bijvoorbeeld voor het eerder gememoreerde "Tijd Binnen Doelbereik". Ook is het belangrijk om te onderzoeken wat de consequenties zijn als de sensor een poosje niet gedragen wordt, en er dus sprake is van ontbrekende data. Tenslotte biedt DIABASE de mogelijkheid om modellen te ontwikkelen voor automatische interpretatie van glucosecurves en modellen die glucoseveranderingen kunnen voorspellen. Voor de analyse hiervan zijn complexe methodes nodig en veel rekenkracht: Alleen al voor glucose is het aantal meetpunten per jaar wel 30.000 per patiënt.

Mede dankzij dit type onderzoek zal de kwaliteit van de diabeteszorg steeds beter worden en zal het werk van de diabetesverpleegkundigen en artsen veranderen.

Bovengenoemde technologische ontwikkelingen stellen ook in toenemende mate eisen aan de behandelteams in ziekenhuizen. Er mag verwacht worden dat binnen het team de expertise aanwezig is om de werking van de gebruikte technologie te doorgronden inclusief een basale kennis van de achterliggende algoritmes. Dit is ook nodig om een goede rolverdeling en afbakening van taken te hebben met andere belanghebbenden zoals de producenten van de apparatuur.

Het aanbieden van kostbare behandelingen brengt met zich mee de verplichting om een optimaal rendement te halen. Hier ligt dus een inspanningsverplichting zowel voor de patiënt als voor het behandelteam.

Voor de kunstmatige alvleesklier speelt dit ook, want de patiënten die op dit moment hiermee worden behandeld worden nu nog begeleid vanuit het bedrijf.

In de huidige situatie bestaan de behandelteams in de ziekenhuizen uit internisten en diabetesverpleegkundigen, en is daarnaast een beperkte hoeveelheid Fte beschikbaar voor begeleiding door diëtetiek en medische psychologie. Het is sterk wenselijk dat iedere patiënt een internist heeft met diabetes als interessegebied. Toch is het zelfs voor diabetes internisten heel moeilijk om gelijke tred te houden met de technologische ontwikkelingen. Dit heeft er mee te maken dat ze niet in praktische zin de pompbehandeling uitvoeren.

Om optimaal om te gaan met de technologische mogelijkheden hebben we in ZGT daarom enkele jaren geleden al een belangrijke plaats ingeruimd voor de functie technisch geneeskundige, ook wel klinisch technoloog genoemd. Wat is een Technisch geneeskundige? TG'ers zijn professionals die een registratie hebben binnen de wet "Beroepen in de Gezondheidszorg" en zijn dus opgeleid om in de patiëntenzorg te werken. Het is een opleiding aan de Universiteit Twente en het curriculum bestaat voor de helft uit medische vakken, zoals bij de studie geneeskunde, en voor de andere helft uit technologische vakken. Technisch geneeskundigen zijn dan ook bij uitstek geschikt om een rol te vervullen in het medische domein daar waar technologie een grote rol speelt. De studie kent globaal twee stromingen, waarvan de ene zich toelegt op de analyse van beeldvormende technieken, en de andere zich meer toelegt op de signaalanalyse en data-analyse. Hoewel het profiel van de technisch geneeskundige potentieel zeer interessant is voor functies op verschillende plekken in het ziekenhuis, is het beroep binnen het medische domein nog relatief onbekend. Verder is het lastige dat de ziekenhuisorganisatie al "staat". Dus, om een TG'er aan te stellen vergt een taakherschikking binnen de organisatie. Er is ook het risico dat de gevestigde orde in het medisch domein de technisch geneeskundigen als een bedreiging zien, bijvoorbeeld als het gaat om de verdeling van schaarse stageplekken. TG studenten kunnen dan worden gezien als concurrenten van de coassistenten. Hier gaat het Latijnse spreekwoord op "quod pisii ignotum, non est edendum", wat betekent "wat de affiliatie coördinator niet kent, pruimt hij niet".

Eenmaal afgestudeerd belanden TG'ers vaak op promotie plekken in

universitaire ziekenhuizen, maar deze plekken zijn per definitie tijdelijk. Mijn zorg is dan ook of er voor hen wel vaste aanstellingen worden ingericht. Gebeurt dit niet, dan zullen velen van hen uiteindelijk terecht komen in het bedrijfsleven en dat is een gemiste kans voor de patiëntenzorg. We moeten binnen de ziekenhuiswereld daarom goed bedenken op welke plekken binnen de organisatie TG'ers van toegevoegde waarde kunnen zijn. Binnen de betreffende vakgebieden moet de TG'er dan kunnen doorgroeien, bijvoorbeeld middels een vervolgopleiding of specialisatie net als dat ook geldt voor basisartsen.

De diabetes zou hierbij als voorbeeld kunnen fungeren. Wat mij betreft zou het perspectief zijn dat over tien jaar in ieder Nederlands ziekenhuis een technisch geneeskundige werkt op de diabetesafdeling.

Ik vat hier nog de belangrijkste punten samen. De komende jaren gaan we proberen technologie sneller beschikbaar te maken in ons domein van de geneeskunde en hierop richten we onze organisatie in. Het oprichten van een vervolgopleiding voor technisch geneeskundigen kan meehelpen aan de aanwezigheid van een TG'er binnen diabetes teams in alle ziekenhuizen op termijn.

Om van leefstijlbehandeling een onderdeel te maken van de reguliere zorg moeten we de leefstijl standaard meten. Leefstijlbehandeling en medicatie gebruik moeten niet worden neergezet als tegenpolen maar kunnen hand in hand gaan.

Met de huidige ontwikkelingen komt technologische genezing van insulineafhankelijke diabetes in het verschiet. De inhoud van het werk zal daarbij veranderen voor verschillende professionals en dat is iets om vast over na te denken.

U heeft zojuist een verhaal gehoord met een sterk perspectief vanuit het ziekenhuis. Misschien doet dit onvoldoende recht aan het geheel aan activiteiten wat er in Twente gaande is om mensen met diabetes een beter leven te geven. Maar het mooie is, dat ideeën en concepten zoals hier beschreven ook prima elders toegepast kunnen worden. En net zo goed kunnen deze ook bij andere ziektebeelden gebruikt worden.

Mijn verhaal begon 100 jaar geleden. Momenteel bevinden we ons in de Roaring Twenties van de 21^e eeuw en ook nu staan we voor enorme

uitdagingen. In tegenstelling tot 100 jaar geleden is er in de samenleving momenteel geen groot optimisme. Terwijl er een oorlog gaande is, zullen komend jaar de kosten van de zorg boven honderd miljard euro stijgen. We hebben te maken met vergrijzing en een toename van het aantal mensen met chronische aandoeningen, terwijl tekorten aan personeel al tastbaar worden. Zal technologie alle problemen oplossen? Zo eenvoudig zal het niet zijn. Mits er een goede visie aan ten grondslag ligt is er met slimme technologie veel mogelijk. Dan is "sky the limit" en ben ik vol vertrouwen dat de wetenschap met antwoorden komt, zo is het namelijk altijd gegaan. Laten we hopen dat opnieuw lef en creativiteit de doorslag geven, zoals bij Frederick Banting met zijn insulinetherapie. Wie weet komen de nieuwe helden uit Twente. Als ik om mij heen kijk zie ik talent genoeg. Het zou een voorrecht zijn om hiervan getuige te zijn. Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. de Knecht-van Eekelen A. *Geschiedenis van het genezen; de introductie van insuline en de behandeling van diabetes mellitus in Nederland (1923-1940)*. Ned Tijdschr Geneeskd. 1996; 140:939-44
2. Gant CM, Binnenmars SH, Berg EVD, Bakker SJL, Navis G, Laverman GD: *Integrated Assessment of Pharmacological and Nutritional Cardiovascular Risk Management: Blood Pressure Control in the DIAbetes and LifEstyle Cohort Twente (DIALECT)*. Nutrients. 2017 Jul 6;9(7). pii: E709. doi: 10.3390/nu9070709.
3. den Braber N, Vollenbroek-Hutten MMR, Westerik KM, Bakker SJL, Navis G, van Beijnum BF, Laverman GD. *Glucose Regulation Beyond HbA1c in Type 2 Diabetes Treated With Insulin: Real-World Evidence From the DIALECT-2 Cohort*. Diabetes Care. 2021 Jul 22;44(10):2238-44. doi: 10.2337/dc20-2241.
4. Beernink JM, Oosterwijk MM, Khunti K, Gupta P, Patel P, van Boven JFM, Lambers Heerspink HJ, Bakker SJL, Navis G, Nijboer RM, Laverman GD. *Biochemical Urine Testing of Medication Adherence and Its Association With Clinical Markers in an Outpatient Population of Type 2 Diabetes Patients: Analysis in the DIAbetes and LifEstyle Cohort Twente (DIALECT)*. Diabetes Care. 2021 Jun;44(6):1419-1425. doi: 10.2337/dc20-2533. Epub 2021 Apr 23.
5. Beernink JM, Oosterwijk MM, van Boven JFM, Heerspink HJL, Bakker SJL, Navis G, Nijboer RM, Gant CM, Haverkate H, Kruik-Kollöffel WJ, Laverman GD. *Adherence to Statin Therapy and Attainment of LDL Cholesterol Targets in an Outpatient Population of Type 2 Diabetes Patients: Analysis in the DIAbetes and LifEstyle Cohort Twente (DIALECT)*. Front Pharmacol. 2022 Jul 12; 13:888110. doi:10.3389/fphar.2022.888110
6. Oosterom N, Gant CM, Ruiterkamp N, van Beijnum BF, Hermens H, Bakker SJL, Navis G, Vollenbroek-Hutten MMR, Laverman GD. *Physical Activity in Patients with Type 2 Diabetes: The Case for Objective Measurement in Routine Clinical Care*. Diabetes Care. 2018 Apr;41(4): e50-e51. doi: 10.2337/dc17-2041.
7. Hagedoorn IJM, den Braber N, Oosterwijk MM, Gant CM, Navis G, Vollenbroek-Hutten MMR, van Beijnum BF, Bakker SJL, Laverman GD. *Low Physical Activity in Patients with Complicated Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with Low Muscle Mass and Low Protein Intake*.

- J Clin Med. 2020 Sep 25;9(10):3104. doi: 10.3390/jcm9103104
8. Jalving AC, Oosterwijk MM, Hagedoorn IJM, Navis G, Bakker SJL, Laverman GD. Clinical and Dietary Determinants of Muscle Mass in Patients with Type 2 Diabetes: Data from the Diabetes and Lifestyle Cohort Twente. J Clin Med. 2021 Nov 10;10(22):5227. doi: 10.3390/jcm10225227.
 9. Oosterwijk MM, den Braber N, Bakker SJL, Laverman GD. *Urinary creatinine excretion is an indicator of physical performance and function.* J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022 Apr;13(2):1431-1433. doi: 10.1002/jcsm.12965. Epub 2022 Feb 27.
 10. Oosterwijk MM, Navis G, Bakker SJL, Laverman GD. *Personalized Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: The Two-Edged Sword of Dietary Protein Intake.* J Pers Med. 2022 Feb 17;12(2):300. doi: 10.3390/jpm12020300.
 11. Oomkes, L. *Percepties van diabetespatiënten van Ziekenhuisgroep Twente ten aanzien van de toekomstige diabeteszorg.* http://essay.utwente.nl/87576/1/Oomkes_BA_Technische%20Natuurwetenschappen.pdf
 12. den Braber N, Vollenbroek-Hutten MMR, Oosterwijk MM, Gant CM, Hagedoorn IJM, van Beijnum BF, Hermens HJ, Laverman GD. *Requirements of an Application to Monitor Diet, Physical Activity and Glucose Values in Patients with Type 2 Diabetes: The Diameter.* Nutrients. 2019 Feb 15;11(2). pii: E409. doi: 10.3390/nu11020409.
 13. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. *Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes.* N Engl J Med. 2022 Sep 8;387(10):869-881. doi: 10.1056/NEJMoa2203913.

