

# **De kosten en effecten van Regranex<sup>®</sup> in de behandeling van diabetische voetulcera**

drs. R.B. Jansen<sup>1</sup>

dr. B.A. van Hout<sup>1</sup>

1) Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Correspondentie:  
institute for Medical Technology Assessment  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
Postbus 1738  
3000 DR Rotterdam  
Tel: (010) 408 85 33  
Fax: (010) 408 90 94  
E-mail: [imta@bmg.eur.nl](mailto:imta@bmg.eur.nl)

institute for Medical Technology Assessment 2000  
Rapportnummer 00.51

Copyright. Niets van deze publicatie mag uitgegeven worden zonder schriftelijke toestemming van het iMTA.

<b>1. SAMENVATTING</b>	<b>2</b>
<b>2. INLEIDING</b>	<b>3</b>
<b>3 METHODE</b>	<b>5</b>
3.1 Het model	6
3.2 Model parameters	8
Overgangskansen	8
De effectiviteit van behandeling	9
De kosten van behandeling	9
Kwaliteit van leven indices	10
<b>4 RESULTATEN</b>	<b>12</b>
4.1 De centrale ramingen	12
Effectiviteit	12
Kosten	13
4.2 Gevoeligheidsanalyse	15
Kosten	15
Epidemiologie	16
Effectiviteit	18
Multivariate gevoeligheidsanalyse	19
<b>6 REFERENTIES</b>	<b>23</b>
<b>BIJLAGE1 DE KOSTEN VAN STANDAARDBEHANDELING</b>	<b>25</b>
<b>BIJLAGE 2. DE KOSTEN VAN AMPUTATIE</b>	<b>27</b>
Lijst met betrokkenen en hun rol in het onderzoek	28

## 1. Samenvatting

**Doel.** Het verkrijgen van inzicht in de balans tussen kosten en effecten van Regranex, als toevoeging aan de standaard behandeling van diabetische voetulcera van neuropatische standaardbehandeling oorsprong met adequate bloedvoorziening

**Methode.** Kosten en effecten worden berekend van met behulp van een Markov-model waarin – met een tijdshorizon van respectievelijk 1 en 2 jaar - Amerikaanse gegevens omtrent het natuurlijke beloop van de ziekte worden gecombineerd met 1) Nederlands/Zweedse kostenramingen en 2) gegevens omtrent de effectiviteit van Regranex ontleend aan gerandomiseerd klinisch onderzoek. Patiënten worden in 9 toestanden verdeeld naar gelang of het ulcus is genezen, of er sprake is van een infectie dan wel gangreen en of de patiënt een amputatie heeft ondergaan. De kostenramingen zijn beperkt tot de directe medische kosten. Effecten worden uitgedrukt in het aantal maanden zonder ulcera, het aantal amputaties en QALY's.

**Resultaten.** Er wordt verwacht dat door behandeling van Regranex het aantal ulcusvrije dagen gedurende het eerste jaar na behandeling met 33 toeneemt en dat het percentage patiënten dat een amputatie nodig heeft, afneemt van 14,4% naar 12,9%. Voorts wordt verwacht dat de additionele kosten van Regranex (NLG 2.990 per patiënt) al gedurende het eerste jaar worden gecompenseerd door de besparingen in de kosten van standaardbehandeling (NLG 3.979) en in de kosten van en na amputaties (NLG 566). Na 1 jaar worden de besparingen geraamd op NLG 1.555 per patiënt, na 2 jaar op NLG 2.880 per patiënt.

Gevoeligheidsanalyse geeft aan dat de verwachte besparingen vooral samenhangen met de geschatte effectiviteit van Regranex en de kosten van standaardbehandeling. Na 2 jaar worden er geen besparingen verwacht als het genezingspercentage na 20 weken met het gebruik van Regranex op 44,51% wordt geraamd in plaats van op 50% of als de kosten van standaardbehandeling op gemiddeld NLG 1.813 per 4weken worden geraamd in plaats van op NLG 3.425. Wanneer men de grens van wat acceptabel is, op NLG 25 per ulcus vrije dag legt, mag de effectiviteit van Regranex niet lager liggen dan op 43,59% en mogen de kosten van standaardbehandeling niet lager liggen dan op NLG 1.346 per 4weken.

**Conclusie.** Ondanks de beperking van het model, waarin gegevens per patiënt noodzakelijkerwijs worden gecombineerd met gegevens per ulcus, wijzen de beschikbare gegevens erop dat Regranex een effectieve en doelmatige aanwending is van de schaarse middelen binnen de gezondheidszorg.

## 2. Inleiding

Diabetische voetulcera vormen een veel voorkomende complicatie bij diabetes patiënten. Geraamd wordt dat 3-10% van de diabetes patiënten ooit met een voet ulcus wordt geconfronteerd (1,2).

Voetulcera zijn niet alleen hoogst onaangenaam, het lijden blijft veelal niet tot deze ulcera beperkt. Ze gaan vaak samen met superficiële infecties en met gangreen, en als zodanig zijn ze vooral een voorloper van de noodzaak tot een amputatie. In de VS is geraamd dat 50% van de non-traumatische amputaties zijn gerelateerd aan voet-ulcera (3,4).

In Nederland bestaan richtlijnen omtrent goede wondzorg (5). Echter zelfs met goede wondzorg, met name bij de diepe voetulcera geneest maar ongeveer 30-50% van de wonden binnen 20 weken en is slechts 50% van de patiënten na 1 jaar vrij van ulcera. Inmiddels heeft dan meer dan 10% van de patiënten een amputatie ondergaan en zijn patiënten veelal zwaar in hun mobiliteit beperkt geweest (4).

Goede wondzorg vraagt veel inspanningen van zowel de behandelaars als van de patiënt en met behandeling zijn hoge kosten gemoeid. Dat is met name het geval wanneer het voetulcus niet geneest. In een recente Zweedse studie werden de kosten van patiënten waarvan de ulcera primair waren genezen geraamd op ongeveer NLG 13.000; de kosten van patiënten waarbij een amputatie nodig was gebleken werden geraamd op ongeveer NLG 86.000 (6).

Recente studies hebben aangetoond dat wondgenezing en de snelheid tot wondgenezing kunnen worden bevorderd door Regranex, een nieuwe “platelet derived growth factor”, die sinds maart 1999 is geregistreerd als “add-on” bij de behandeling van diepe voetulcera van neuropatische oorsprong met adequate bloedvoorziening. Gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat het genezingspercentage bij diepe voetulcera na 20 weken toeneemt van 35% tot 50%; een spectaculaire toename zonder enige bijverschijnselen (7). Evenwel, heden ten dagen worden bij de introductie van nieuwe voorzieningen binnen de gezondheidszorg niet alleen de vragen gesteld naar veiligheid en effectiviteit maar wordt ook steeds vaker de vraag gesteld naar de balans tussen de additionele kosten en effecten. Daarbij vormen de kosten de ene kant van de medaille en de effecten de andere. Aan de zijde van de kosten dient allereerst te worden bedacht dat Regranex aan de behandeling van diabetische voetulcera wordt toegevoegd en dat de kosten in eerste instantie zullen stijgen. Daarnaast dient dan te worden bedacht dat, ten gevolge van de additionele effectiviteit, er op langere termijn bezuinigingen

kunnen worden verwacht. Immers de voetulcera genezen sneller, er is minder zorg nodig en wellicht volgen er minder amputaties.

De effecten vormen de andere kant van de medaille, de winst in het aantal dagen zonder voetulcera, de daling in infecties, de daling in het aantal amputaties en de hieraan gerelateerde winst in kwaliteit van leven. Tenslotte is er dan wellicht ook nog de potentiële levenswinst.

Onderhavig rapport tracht de vraag naar de balans tussen de kosten en effecten te beantwoorden met betrekking tot Regranex. Dit gebeurt in eerste instantie ten behoeve van het ministerie van VWS onder wiens auspiciën besluitvorming omtrent vergoeding plaatsheeft. De analyse vindt plaats vanuit maatschappelijk perspectief waarbij de berekening van de kosten is beperkt tot de directe medische kosten.

In het ideale geval zou het antwoord op de vraag naar de balans tussen de kosten en effecten worden gegeven op basis van Nederlands onderzoek, bijvoorbeeld op basis van een groot, langdurig gerandomiseerd onderzoek waarin de kosten en effecten zijn onderzocht. Een dergelijk onderzoek bestaat niet. Informatie omtrent kosten en effecten moet daarom vanuit verschillende bronnen worden gehaald, en deze situatie is niet uniek voor Nederland.

Teneinde aan de informatiebehoefte te voldoen heeft de internationale afdeling van Janssen-Cilag een model laten ontwikkelen waarin zoveel mogelijk beschikbare kennis bijeen is gebracht. Dit model is ontwikkeld door het Institute for Health Economics (IHE), in samenwerking met medewerkers van universiteit van Lund in Zweden. Hier wordt – nadat een aantal technische aanpassingen waren aangebracht - gebruik gemaakt van dit model. Ook de Nederlandse kostenramingen zijn voor een belangrijk deel gebaseerd op gegevens omtrent het gebruik van middelen uit Zweeds onderzoek. Als zodanig verenigt het model 1) Amerikaanse schattingen omtrent het natuurlijk beloop van de ziekte bij optimale zorg, 2) Nederlands/Zweedse kostenramingen en 3) schattingen omtrent de effectiviteit van Regranex ontleend aan gerandomiseerd klinische onderzoek.

### 3 Methode

De analyse zoals hier gepresenteerd valt het best te kenmerken als een kosten-effectiviteits-analyse. Hoewel ook kosten per QALY worden berekend – en de analyse dus ook een kosten-utiliteits-analyse zou kunnen worden genoemd - gaat daar niet de primaire aandacht naar uit. Vanwege de onzekerheden omtrent de ramingen van de kwaliteit-van-leven-indices concentreren de berekeningen zich met name op het aantal maanden dat patiënten zonder ulcera zijn alsmede het aantal amputaties. Dit zijn dan – in essentie – twee intermediaire eindpunten.

Wanneer gegevens over effectiviteit en kosten uit verschillende bronnen afkomstig zijn en wanneer gegevens omtrent de lange termijn ontbreken is een wiskundig model veelal het beste instrument om ramingen in kaart te brengen omtrent de balans tussen kosten en effecten. Hier is gebruik gemaakt van een Markov model dat in perioden van 4 weken rekent. Dit houdt in dat het ziekte- of behandelproces in een aantal stadia wordt onderscheiden en dat patiënten - aan het eind van elke periode van 4 weken - van het ene in het andere stadium terecht kunnen komen. De kans dat dit geschiedt wordt aangeduid als een zogenaamde “overgangskans”.

Nadat alle overgangskansen zijn geschat kan het model voor elk tijdstip berekenen hoeveel patiënten er in verschillende stadia verblijven. Door deze uitkomsten te combineren met de kosten van het verblijf in een ziektestadium kunnen ramingen worden verkregen van de totale kosten van behandeling. Door dezelfde uitkomsten nogmaals te vermenigvuldigen met een kwaliteit-van-leven-index die het nut van het verblijf in zo'n toestand weergeeft, kunnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) worden berekend. Uiteindelijk kunnen scenario's naast elkaar worden gezet en kunnen de resultaten worden vergeleken in termen van kosten en effecten.

Het model begint met een gegeven aantal patiënten met een diabetisch voetulcus – van neuropatische oorsprong en met adequate bloedvoorziening - en rekent vervolgens 26 perioden van 4 weken door wat er met deze patiënten gebeurt. Door verschillende overgangskansen te kiezen kan nu een oneindig aantal zogenaamde scenario's worden doorgerekend. Hier wordt uitgegaan van twee scenario's. Allereerst is er het standaard

scenario dat weergeeft wat er met patiënten gebeurt indien ze “standaard” optimale wondzorg krijgen. Daarnaast is er het Regranex-scenario waarin patiënten initieel met Regranex worden behandeld.

De huidige standaardbehandeling, zoals die hier ter vergelijking wordt gebruikt, bestaat uit een pakket van maatregelen gericht op het creëren van een optimale omgeving voor de wondgenezing. De belangrijkste kenmerken zijn debridement, controle van eventuele infectie, druk ontlasting en het onderhouden van een vochtig wondmilieu.

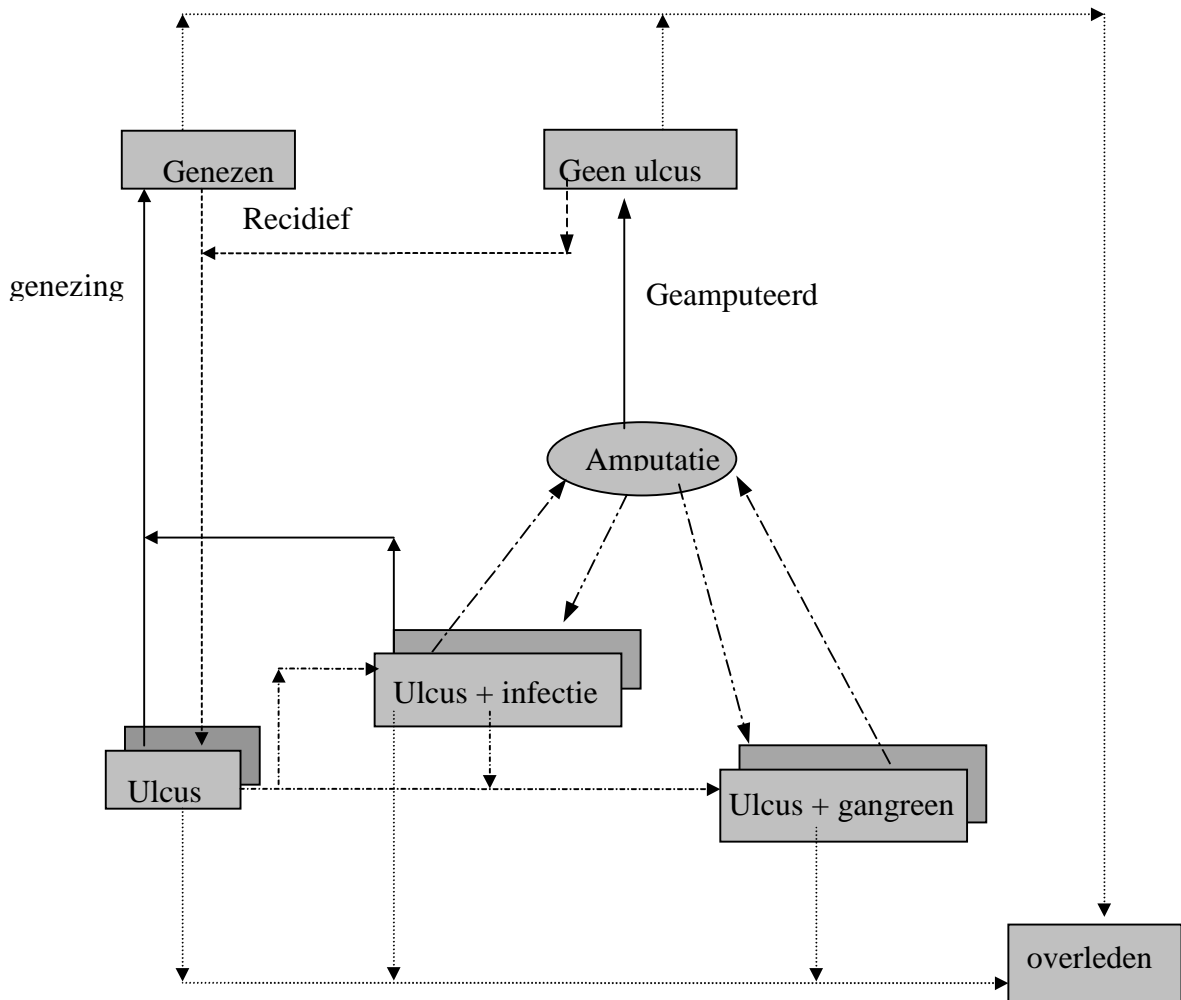
Er is gekozen voor een tijdshorizon van 2 jaar. Klinische studies zijn veelal beperkt tot 20 weken, een periode die voldoende lang is om aan te geven of een middel effectief is, maar onvoldoende is om het effect op langere termijn, voor zowel kosten als effecten, in kaart te brengen. Een veel langere termijn, b.v. 5 of 10 jaar, zou veel beter zijn. In het model zoals dat hier wordt gepresenteerd, worden extrapolaties berekend en het model zou deze extrapolaties ook tot 5 en 10 jaar kunnen berekenen. Echter, met het toenemen van de tijdshorizon, nemen ook de onzekerheden toe. De tijdshorizon van 2 jaar is aldus een compromis tussen acceptabele onzekerheidsmarges en de mogelijkheid de balans tussen kosten en effecten in kaart te brengen zonder alleen de korte termijn te beschouwen.

### **3.1 *Het model***

Het Markov model is zo opgebouwd dat iedere patiënt elke 4 weken een bepaald risico heeft om van de ene toestand in de andere te geraken. De volgende toestanden worden onderscheiden waarbij onderscheid wordt gemaakt naar gelang de patiënt al een amputatie heeft ondergaan en naar aanleiding van de ulcuskenmerken van de patiënt:

- ❑ Patiënt heeft nog geen amputatie ondergaan
  - ❑ een niet geïnfecteerde voetulcus
  - ❑ een geïnfecteerde voetulcus
  - ❑ gangreen
  - ❑ genezen voetulcus
- ❑ Patiënt heeft een amputatie ondergaan
  - ❑ een niet geïnfecteerde voetulcus
  - ❑ een geïnfecteerde voetulcus
  - ❑ gangreen
  - ❑ genezen voetulcus
- ❑ Overleden

Figuur 1 geeft het model grafisch weer waarbij wordt aangetekend dat amputatie geen toestand is, maar een overgang waar kosten mee gepaard gaan



Verschillen in effecten worden aan de orde gesteld middels de volgende uitkomstparameters: het aantal dagen zonder ulcera, het aantal amputaties, en het verwachte aantal QALY's.

De kosten beperken zich tot de directe medische kosten en worden berekend als gemiddelden per patiënt. De kosten-effectiviteit van behandeling wordt uitgedrukt in termen van de additionele kosten per additionele ulcusvrije dag; de kosten per vermeden amputatie en de kosten per QALY. Als wordt verwacht dat met Regranex de totale kosten, inclusief het gebruik van Regranex, zullen dalen worden er geen kosten-effectiviteitsratio's berekend. In



dat geval is er sprake van zowel additionele effecten als besparingen en kan behandeling met Regranex economisch dominant worden genoemd.

Zowel kosten als effecten worden gediscoteerd met een disconteringsvoet van 4%.

Nadat alle centrale berekeningen zijn gepresenteerd, worden de resultaten van een uitgebreide gevoeligheidsanalyse – univariaat en multivariaat - gerapporteerd.

### 3.2 *Model parameters*

#### *Overgangskansen*

In het basis-scenario wordt - met uitzondering van de kans op genezing - uitgegaan van overgangskansen zoals deze zijn berekend op basis van Amerikaans observationeel onderzoek (8,9). Tabel 1 geeft de diverse ramingen weer waarbij wordt aangetekend dat de hier gepresenteerde overgangskansen een periode van een maand betreffen. Deze zijn in het model omgerekend naar overgangskansen per 4 weken.

**Tabel 1** Overgangskansen per maand, standaard behandeling

Van	Naar	Overgangskans
Ulcus	Genezen	0.0971
Ulcus	Ulcus, infectie	0.0237
Ulcus	Ulcus, gangreen	0.0237
Ulcus	Overleden	0.0015
Ulcus, infectie	Ulcus	0.1397
Ulcus, infectie	Ulcus, gangreen	0.0237
Ulcus, infectie	Na amputatie, “genezen”	0.0445
Ulcus, infectie	Na amputatie, ulcus, infectie	0.0037
Ulcus, infectie	Overleden	0.0098
Ulcus, gangreen	Na amputatie, “genezen”	0.2520
Ulcus, gangreen	Na amputatie, gangreen	0.1480
Ulcus, gangreen	Overleden	0.0098
Genezen	Ulcus	0.0393
Genezen	Overleden	0.0015

In het standaard-scenario zijn de kansen op genezing, verslechtering en de noodzaak voor amputatie - gegeven dat men na amputatie weer een ulcus heeft - gelijk aan de kansen van patiënten die nog geen amputatie hebben ondergaan. Het Regranex-scenario verschilt van het standaard-scenario met betrekking tot slechts 1 parameter: de kans op genezing bij een niet-geïnfecteerd ulcus.

### ***De effectiviteit van behandeling***

In de berekeningen wordt er – conform de Nederlandse bijsluiter en in lijn met de internationale ervaring - van uitgegaan dat Regrenex op zijn hoogst voor 20 weken wordt gebruikt. De klinische gegevens van de zogenaamde K-studie, een placebo-gecontroleerde studie, geven aan dat na 20 weken bij 50% van de patiënten die met Regranex waren behandeld, de ulcus compleet was genezen versus 35% bij placebo (Wieman 1998). Wanneer wordt uitgegaan van een constante kans op genezing, betekent dit dat de maandelijkse kans op genezing bij standaard wondzorg wordt geraamd op 9,71% en bij gebruik van Regranex op 15,4% (per 4 weken: 9,0% en 14,3%). Beide percentages worden in het model gebruikt, waarbij wordt verondersteld dat het genezingspercentage bij behandeling met Regranex na 20 weken gelijk is aan dat van standaard behandeling. Alle overige overgangskansen worden gelijk verondersteld tussen beide scenario's.

### ***De kosten van behandeling***

Alle ramingen van kosten zoals die hier zijn gebruikt, komen overeen met de ramingen zoals deze zijn opgesteld ter voorbereiding van de CBO-richtlijnen ten aanzien van behandeling van de diabetische voet.

De raming van de kosten van wondbehandeling zijn berekend door volumegegevens van Apelqvist (10) te vermenigvuldigen met Nederlandse kostprijzen. Bijlage 1 presenteert een gedetailleerde berekening.

De kosten van antibiotica – voor patiënten met infecties – zijn geraamd op NLG 103 per 4 weken waarbij is uitgegaan van een gemiddelde behandeling van 10 dagen waarbij de prijzen variëren tussen de NLG 55 en NLG 720 per behandelweek.

De raming van de kosten van polikliniekbezoeken is gebaseerd op een kostprijs van NLG 65 per bezoek.

De kosten van ziekenhuisopnames zijn, vanwege veel voorkomende co-morbiditeit, moeilijk met grote nauwkeurigheid te ramen. In een studie van Apelquist en Persson (10,11) werden de kosten van verpleging bij een oppervlakte ulcus geraamd op \$ 110 per week, bij een diep ulcus op \$ 277 per week en bij gangreen op \$ 557 per week. De incrementele kosten ten

gevolge van een diep ulcus of gangreen kunnen dan worden geraamd op respectievelijk \$ 732 en \$ 1.937 per maand in prijzen van 1990. Op basis van deze ramingen wordt er hier - relatief conservatief - vanuit gegaan dat patiënten met een diep ulcus gemiddeld 2 dagen per 4 weken worden opgenomen, patiënten met een geïnfecteerd ulcus gemiddeld 3 dagen en patiënten met gangreen gemiddeld 4 dagen.

De raming van het gebruik van orthopedische middelen is eveneens gebaseerd op de gegevens van Apelqvist. De kosten van protheses zijn geraamd op NLG 690 per jaar. De kosten van thuiszorg zijn gebaseerd op een raming van 30 minuten thuiszorg per dag per patiënt (dit is exclusief de kosten die gerelateerd zijn aan de dressings). In tabel 2 worden, per fase, de ramingen weergegeven.

**Tabel 2 Kosten (NLG) per fase per 4 weken**

	Ulcus, geen infectie	Ulcus, infectie	Ulcus, Gangreen	Genezen
Wond behandeling	2.028	2.726	2.582	0
Antibiotica	0	103	0	0
Polikliniek visites	65	130	130	0
Ziekenhuis opnames	1.080	1.620	2.160	0
Orthopedische middelen	54	54	54	0
Extra na amputatie				
Protheses	58	58	58	58
Thuiszorg	425	425	425	425
Totaal	3.227	4.631	4.924	0
Totaal na amputatie	3.710	5.114	5.407	483

Tenslotte wordt nog rekening gehouden met de kosten van amputatie. In navolging van de berekeningen ten behoeve van de CBO-consensus voor de behandeling van diabetische voeten worden deze geraamd op NLG 30.845 hetgeen is opgebouwd uit de kosten van verpleegdagen in het ziekenhuis en het verpleeghuis, de operatieve ingrepen, orthopedische middelen en protheses. Bijlage 2 presenteert een gedetailleerde berekening.

Met betrekking tot de kosten van Regranex is gerekend met een prijs van NLG 806 per vier weken.

### ***Kwaliteit van leven indices***

Bij de onderzoekers zijn geen gegevens bekend omtrent de kwaliteit van het leven bij patiënten met diverse gradaties van voetulcera. Een eerste indruk kan evenwel worden

verkregen op basis van het onderzoek van v.d. Schulenburg en Langeveld (12). Op basis hiervan zijn de volgende heroïsche ramingen opgesteld zoals weergegeven in tabel 3. Vanwege de onzekerheden rondom de ramingen van kwaliteit van leven wordt hier, in het hiernavolgende geen bijzonder aandacht aan gegeven.

**Tabel 3 Kwaliteit van leven indices**

Gezondheidstoestand	Kwaliteit van leven index
Gezond	0,95
Ulcus (ongeïnfecteerd)	0,9
Ulcus, met infectie	0,85
Ulcus, gangreen	0,6
Gezond, na amputatie	0,65
Ulcus, ongeïnfecteerd, na amputatie	0,6
Ulcus, met infectie, na amputatie	0,58
Ulcus, gangreen, na amputatie	0,55
Overleden	0

## 4 Resultaten

### 4.1 De centrale ramingen

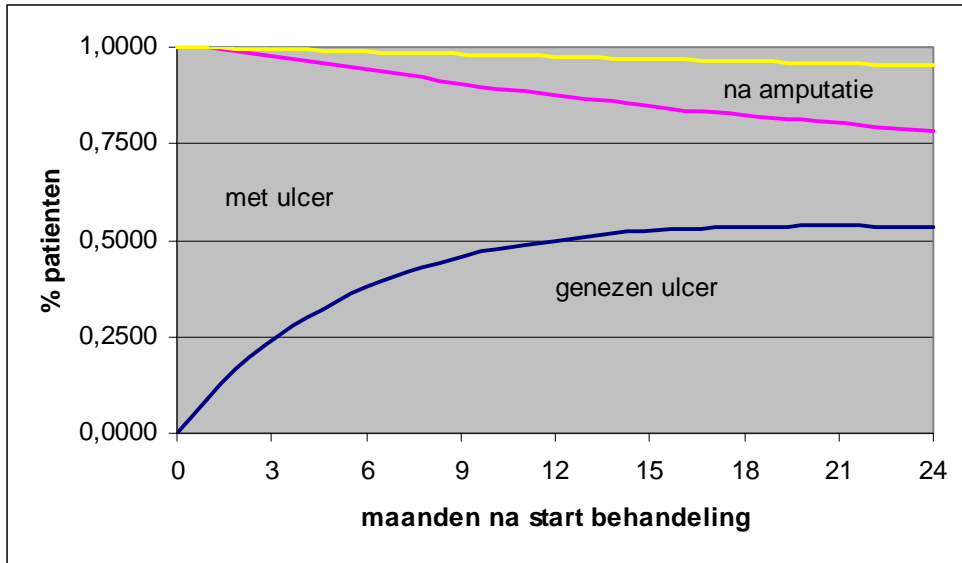
#### *Effectiviteit*

Wanneer de overgangskansen in het model zijn geïmplementeerd, kan per 4 weken worden berekend wat het verwachte aantal patiënten per fase is en hoeveel patiënten de diverse overgangen hebben gemaakt. Vervolgens kan worden berekend wat de verwachte tijdsduur is dat patiënten zonder ulcera zijn. Tabel 4 presenteert de verwachte tijd in de diverse gezondheidstoestanden, alsmede de geschatte effectiviteitsparameters. Figuur 2 geeft de verdeling van de patiënten over de loop van de tijd grafisch weer. Daarbij geeft de bovenste lijn de overleving weer.

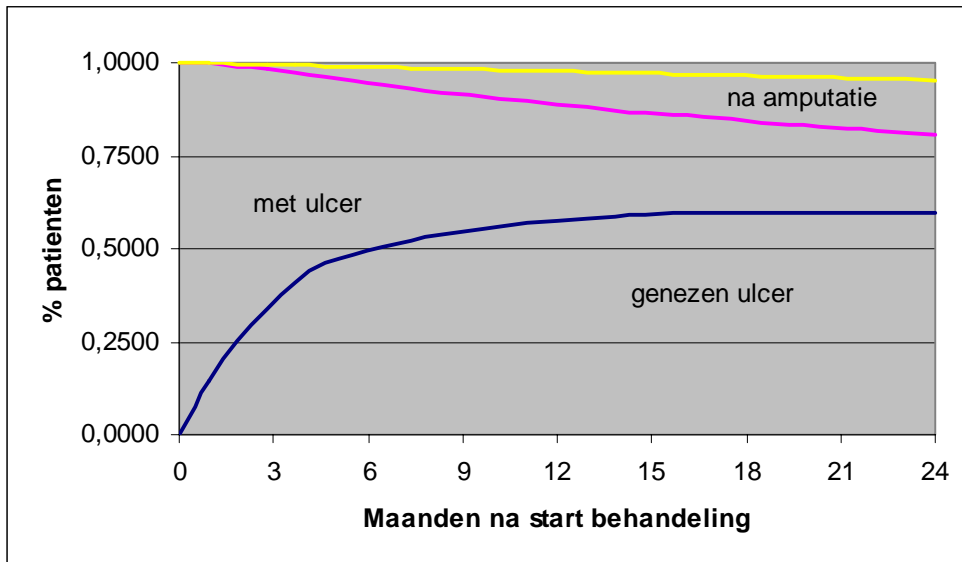
**Tabel 4. De duur in de verschillende gezondheidstoestanden (in maanden)**

	Na 1 jaar			Na 2 jaar		
	Standaard	Regranex	Vershil	Standaard	Regranex	Vershil
Ulcus	6,402	5,403	-0,999	9,369	7,912	-1,457
Ulcus, infectie	0,525	0,455	-0,069	0,925	0,788	-0,136
Ulcus, gangreen	0,315	0,278	-0,037	0,517	0,447	-0,070
Genezen ulcus	4,036	5,199	1,162	10,375	12,332	1,957
Ulcus, na amp.	0,044	0,041	-0,003	0,271	0,240	-0,031
Ulcus, infectie, na amp	0,002	0,002	0,000	0,019	0,017	-0,002
Ulcus, gangreen, na amp	0,002	0,002	0,000	0,018	0,016	-0,002
Geen ulcus, na amp	0,506	0,460	-0,046	1,901	1,666	-0,235
Totaal	11,831	11,839	0,008	23,394	23,417	0,023
<b>Gedisconteerd</b>						
Ulcus vrije maanden	4,440	5,537	1,097	11,741	13,411	1,670
Amputaties	0,144	0,129	-0,015	0,243	0,216	-0,024
QALY's (maanden)	10,420	10,507	0,087	20,069	20,273	0,204
Levensmaanden	11,644	11,648	0,003	22,566	22,585	0,018

Volgens de veronderstellingen van het model verblijft een patiënt met een voetzweer die volgens de standaard wordt verzorgd in het eerste jaar gemiddeld 7,2 maanden in een toestand waarin de voetzweer behandeling behoeft. Na 2 jaar is dit 10,8 maanden. Verwacht wordt dat met Regranex patiënten na 1 jaar gemiddeld 33 dagen winnen in termen van dagen zonder ulcera (en zonder een verleden met amputatie) en na 2 jaar 50 dagen.



Figuur 2a. Verdeling van patiënten bij standaard wondverzorging



Figuur 2b. Verdeling van patiënten bij standaard wondverzorging + Regranex

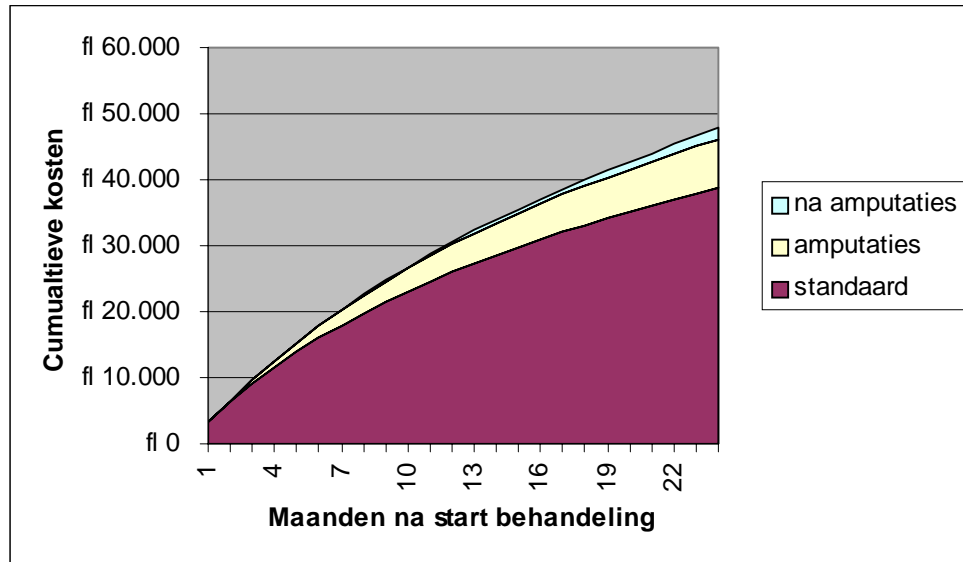
### ***Kosten***

Zoals in tabel 2 is aangegeven is standaardbehandeling niet goedkoop, de gemiddelde kosten zijn NLG 3.425 per 4 weken, en kan er een forse bezuiniging worden verwacht door het gebruik van Regranex. Tabel 5 geeft de ramingen omtrent kosten weer.

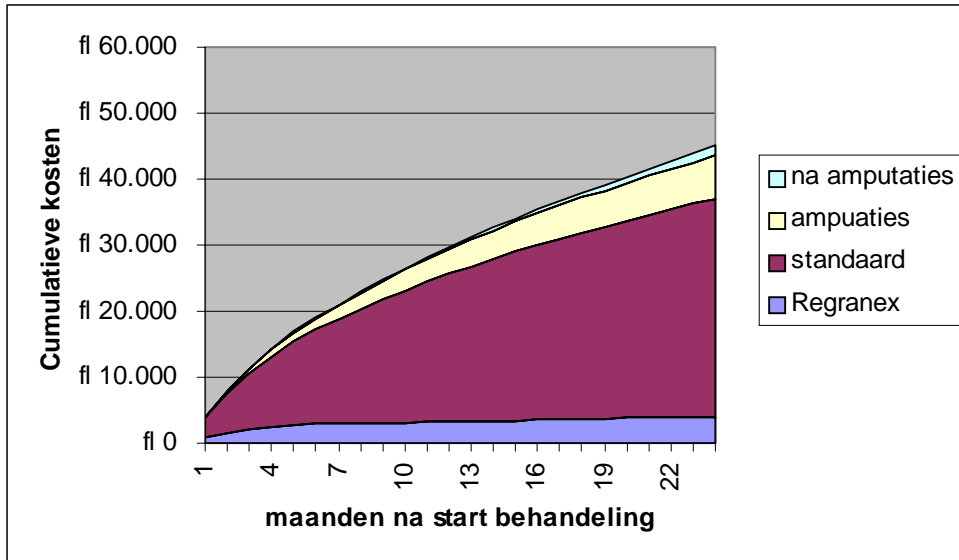
**Tabel 5. De verwachte kosten (in NLG) gerelateerd aan de diverse toestanden**

	Na 1 jaar			Na 2 jaar		
	Standaard	Regranex	Vershil	Standaard	Regranex	Vershil
<i>Kosten</i>						
Ulcus	22.034	18.606	- 3.429	31.827	26.888	- 4.940
Ulcus, infectie	2.692	2.333	- 359	4.588	3.912	- 676
Ulcus, gangreen	1.648	1.456	- 191	2.669	2.307	- 361
Genezen ulcus	0	0	0	0	0	0
Amputaties	4.536	4.007	- 529	7.461	6.825	- 636
Ulcus, na amp.	171	158	- 13	1.030	911	- 119
Ulcus, infectie, na amp	10	9	- 1	98	88	- 11
Ulcus, gangreen, na amp	10	9	- 1	98	88	- 11
Geen ulcus, na amp	258	234	- 23	945	829	- 116
<b>Sub totaal behandel kosten</b>	<b>31.358</b>	<b>26.813</b>	<b>- 4.545</b>	<b>48.717</b>	<b>41.847</b>	<b>- 6.871</b>
Regranex	0	2.990	2.990	0	3.991	3.991
<b>Totale kosten</b>	<b>31.358</b>	<b>29.803</b>	<b>- 1.555</b>	<b>48.717</b>	<b>45.837</b>	<b>- 2.880</b>

Ten gevolge van de raming dat de kans op genezing na 20 weken tot 50% wordt verhoogd, en de veronderstelling dat al het overige niet verandert, resulteert de verwachting dat na 1 jaar de additionele kosten van behandeling met Regranex, geraamd op NLG 2.990 volledig worden gecompenseerd door de bezuinigingen in overige zorg. Na 2 jaar wordt zelfs een fikse besparing verwacht van NLG 2.880 per patiënt. Figuur 3 geeft de cumulatieve kosten weer.



Figuur 3a. Verwachte cumulatieve kosten van behandeling, standaardbehandeling



Figuur 3b Verwachte cumulatieve kosten van behandeling; standaardbehandeling + Regranex

Gegeven de extra effectiviteit kan Regranex economisch dominant worden genoemd. De verwachte bezuinigingen zijn, ten gevolge van het feit dat patiënten minder lang een ulcus hebben, vrijwel geheel gelegen in de besparingen op de kosten van standaard zorg. Dit aandeel is in het eerste jaar voor 87% en na twee jaar is dit 89%.

## 4.2 Gevoeligheidsanalyse

### *Kosten*

De diverse resultaten kunnen op verschillende manieren afhangen van de diverse veronderstellingen en ramingen die aan het model ten grondslag liggen. Zo kan allereerst worden nagegaan in hoeverre de balans tussen kosten en effecten afhangt van de diverse kostenschattingen. Hier vragen met name de kosten van routinematige behandeling en de kosten van amputaties de aandacht.

De balans tussen kosten en effecten hangt in sterke mate af van de kosten van behandeling en in veel minder sterke mate van de kosten van amputatie. Wanneer alle ramingen t.a.v. de standaard zorg met 25% worden verlaagd dalen na 1 jaar de verwachte bezuinigingen van NLG 1.555 naar NLG 551 en na 2 jaar van NLG 2.880 naar NLG 1.321.

Bij de huidige overgangskansen zijn de gemiddelde kosten per 4 weken van standaardbehandeling (gemiddeld over wel/geen infecties en gangreen) gelijk aan NLG 3.425. Er worden geen bezuinigingen meer verwacht wanneer de kosten van



standaardbehandeling worden geraamd op minder dan gemiddeld NLG 1.812 per 4 weken per patiënt. Bij een gemiddelde van NLG 1.346 per 4 weken worden de kosten per additionele ulcusvrije dag geraamd op NLG 25.

Wanneer de kosten van amputatie met 25% worden verminderd, nemen de verwachte bezuinigingen na 1 jaar af van NLG 1.555 naar NLG 1.423 en na 2 jaar van NLG 2.880 naar NLG 2.721.

### ***Epidemiologie***

Tabel 6 geeft de resultaten weer van een univariate gevoeligheidsanalyse van de overgangskansen. Hierbij zijn achtereenvolgens alle overgangskansen vermenigvuldigd met + en – 25% en is berekend in hoeverre de verwachte resultaten veranderen. Zo zien we bijvoorbeeld dat als de kans op infectie respectievelijk wordt verlaagd of verhoogd met 25%, dat de verwachte bezuinigingen na 1 jaar van NLG 1.555 afnemen naar NLG 1.508 of toenemen naar NLG 1.600.

Het blijkt dat de resultaten het meest gevoelig zijn voor de schatting met betrekking tot het aantal mensen dat primair geneest. Voor wijzigingen in alle overige overgangskansen zijn de diverse ramingen relatief ongevoelig.

Hier dient te worden opgemerkt dat de gevoeligheid van de resultaten voor de raming van het aantal mensen dat met standaard behandeling primair geneest, een reflectie is van de gevoeligheid van de resultaten voor alternatieve veronderstellingen omtrent de effectiviteit van Regranex. Immers, in de centrale berekeningen is een overgangskans opgenomen van 9,71% per maand hetgeen overeenkomt met een verwacht genezingspercentage van 35% na 20 weken. Wanneer de basis overgangskans wordt vermenigvuldigd met respectievelijk – en +25% correspondeert dit met de veronderstelling dat de verwachte primaire genezingspercentages na 20 weken geen 35% is maar gelijk is aan respectievelijk 28 en 41%.

Uitgaande van constante effectiviteit na 20 weken met Regranex, verandert dan de reële winst ten gevolge van Regranex. De gevoeligheid voor veranderingen in de effectiviteit van Regranex wordt hierna aan de orde gesteld.

**Tabel 6 Resultaten univariate gevoeligheidsanalyse met betrekking tot de overgangskansen**

		Additionele kosten (NLG)				Additionele amputaties				Additionele ulcus vrije jaren			
		Na 1 jaar		na 2 jaar		na 1 jaar		Na 2 jaar		Na 1 jaar		Na 2 jaar	
Van	Naar	-25%	+25%	-25%	+25%	-25%	+25%	-25%	+25%	-25%	+25%	-25%	+25%
Basis raming		- 1.555		- 2.880		-0,015		-0,026		1,097		1,670	
Ulcus	Ulcus, infectie	- 1.508	- 1.600	- 2.777	- 2.977	-0,014	-0,015	-0,025	-0,028	1,099	1,094	1,660	1,679
Ulcus	Ulcus, gangreen	- 1.470	- 1.637	- 2.822	- 2.933	-0,012	-0,017	-0,022	-0,030	1,109	1,085	1,700	1,641
Ulcus	Genezen	- 774	- 2.126	- 1.817	- 3.597	-0,012	-0,017	-0,021	-0,030	0,951	1,192	1,488	1,775
Ulcus, infectie	Ulcus	- 1.582	- 1.533	- 2.911	- 2.854	-0,015	-0,015	-0,027	-0,026	1,092	1,101	1,658	1,679
Ulcus, infectie	Ulcus, gangreen	- 1.547	- 1.563	- 2.877	- 2.883	-0,014	-0,015	-0,026	-0,027	1,097	1,096	1,675	1,665
Ulcus, infectie	Na amputatie, geen ulcus-	- 1.545	- 1.565	- 2.900	- 2.861	-0,014	-0,015	-0,026	-0,027	1,100	1,094	1,684	1,657
Ulcus, infectie	Na amputatie, ulcus, infectie	- 1.553	- 1.557	- 2.877	- 2.882	-0,015	-0,015	-0,026	-0,027	1,097	1,097	1,670	1,670
Ulcus, gangreen	Na amputatie, geen ulcus	- 1.571	- 1.540	- 2.954	- 2.825	-0,014	-0,015	-0,027	-0,026	1,101	1,093	1,684	1,660
Ulcus, gangreen	Na amputatie, ulcus, gangreen	- 1.518	- 1.591	- 2.835	- 2.924	-0,014	-0,016	-0,025	-0,028	1,097	1,097	1,670	1,670
Genezen	Ulcus	- 1.753	- 1.366	- 3.296	- 2.483	-0,015	-0,014	-0,027	-0,026	1,120	1,074	1,684	1,653
Ulcus	Overleden	- 1.561	- 1.549	- 2.892	- 2.868	-0,015	-0,015	-0,027	-0,026	1,099	1,094	1,676	1,663
Ulcus, infectie	Overleden	- 1.562	- 1.549	- 2.899	- 2.862	-0,015	-0,015	-0,027	-0,026	1,097	1,097	1,668	1,671

## *Effectiviteit*

In het basisscenario is geraamd dat het primaire genezingspercentage na 20 weken ten gevolge van het gebruik van Regranex toeneemt van 35% tot 50%. Tabel 7 geeft de verwachte veranderingen weer wanneer wordt uitgegaan van genezingspercentages na 20 weken van respectievelijk 45% en 55% (hetgeen overeenkomt met een 33% af- en toename in de reële effectiviteit).

**Tabel 7 Univariate gevoeligheidsanalyse, de effectiviteit van Regranex**

Effectiviteit van Regranex na 20 weken	45%		50%		55%	
	1 year	2 year	1 year	2 year	1 year	2 year
<b>Vershil in kosten (NLG)</b>						
Ulcus	- 2.259	- 3.243	- 3.429	- 4.940	- 4.629	- 6.693
Ulcus, infectie	- 237	- 445	- 359	- 676	- 485	- 916
Ulcus, gangreen	- 126	- 237	- 191	- 361	- 259	- 489
Genezen ulcus	0	0	0	0	0	0
Amputaties	- 349	- 265	- 529	- 636	- 715	- 1.017
Ulcus, na amp.	- 8	- 82	- 13	- 119	- 17	- 153
Ulcus, infectie, na amp	0	- 7	- 1	- 11	- 1	- 14
Ulcus, gangreen, na amp	0	- 7	- 1	- 11	- 1	- 14
Geen ulcus, na amp	- 15	- 76	- 23	- 116	- 32	- 159
Sub totaal behandel kosten	- 2.995	- 4.363	- 4.545	- 6.871	- 6.137	- 9.454
Regranex	3.087	4.109	2.990	3.991	2.886	3.862
Totale kosten	92	- 254	- 1.555	- 2.880	- 3.251	- 5.592
<b>Vershil in effecten (maanden)</b>						
Ulcus	-0,659	-0,956	-0,999	-1,457	-1,349	-1,974
Ulcus, infectie	-0,046	-0,089	-0,069	-0,136	-0,093	-0,184
Ulcus, gangreen	-0,024	-0,046	-0,037	-0,070	-0,050	-0,095
Genezen ulcus	0,766	1,286	1,162	1,957	1,570	2,651
Ulcus, na amp.	-0,002	-0,022	-0,003	-0,031	-0,004	-0,040
Ulcus, infectie, na amp	0,000	-0,001	0,000	-0,002	0,000	-0,003
Ulcus, gangreen, na amp	0,000	-0,001	0,000	-0,002	0,000	-0,003
Geen ulcus, na ampl	-0,030	-0,154	-0,046	-0,235	-0,062	-0,320
Totaal	0,005	0,015	0,008	0,023	0,010	0,032
<b>Gedisconteerd</b>						
Ulcus vrije maanden	0,723	1,098	1,097	1,670	1,481	2,260
Amputaties	-0,009	-0,014	-0,015	-0,024	-0,021	-0,036
QALY's (in maanden)	0,057	0,134	0,087	0,204	0,117	0,276

Het blijkt dat de resultaten bijzonder gevoelig zijn voor de geschatte effectiviteit van Regranex. Als in plaats van een 50% genezingspercentage na 20 weken wordt uitgegaan van een percentage van 45%, worden na 1 jaar geen bezuinigingen meer verwacht, en zijn de verwachte bezuinigingen na 2 jaar afgenomen van NLG 2.880 naar NLG 254. In dat geval worden de kosten per extra ulcus vrije dag geraamd op NLG 4, de kosten per vermeden amputatie op NLG 13.366 en de kosten per QALY op NLG 19.334. Wordt daarentegen de

effectiviteit groter geschat en gaat men uit van een effectiviteit van 55% na 20 weken, dan nemen de verwachte besparingen toe van NLG 2.880 naar NLG 5.592.

Nadere analyse geeft aan dat de grens waarbij na 2 jaar geen bezuinigingen meer worden verwacht ligt bij een verwachte genezingspercentage na 20 weken van 44,51%, hetgeen overeenkomt met een relatieve daling in het reële effectiviteitsverschil van 37%. Als men de grens voor wat acceptabel is, legt op NLG 25 per additionele ulcusvrije dag, ligt deze waarde op 43,59%, een relatieve daling in het reële effectiviteitsverschil van 43%.

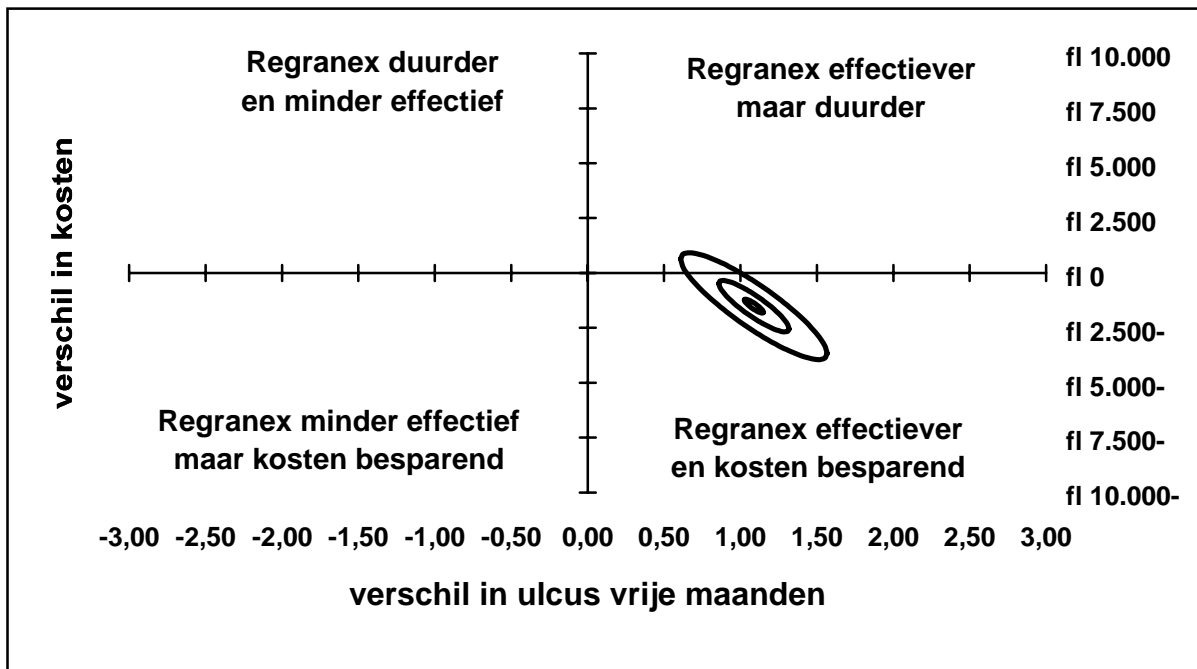
### ***Multivariate gevoeligheidsanalyse***

Figuur 4 geeft de resultaten weer, na 1 en na 2 jaar, van de multivariate gevoeligheidsanalyse waarbij de aandacht uitgaat naar de kosten en het aantal ulcusvrije maanden. De resultaten geven de onzekerheden weer wanneer simultaan wordt getrokken uit:

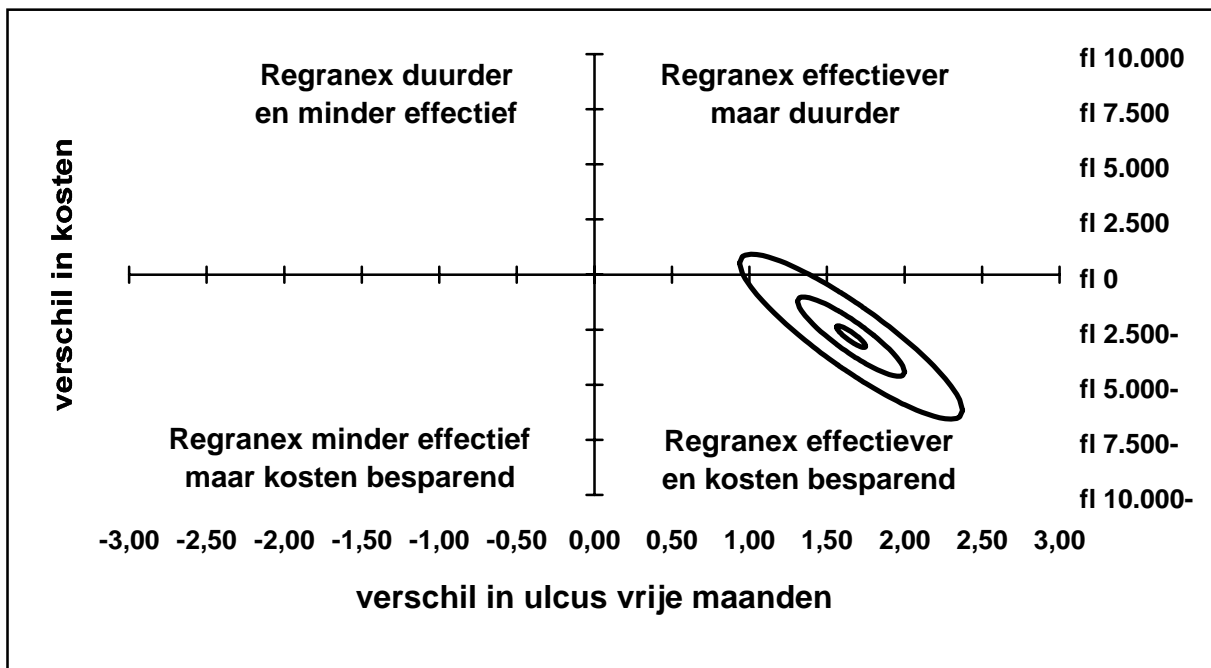
- normale verdelingen rondom alle hazard-rates (behalve die betrekking heeft op de primaire kans op genezing) waarbij de grenzen van de 95% betrouwbaarheidsintervallen gelijk zijn aan + en -25% de centrale raming
- normale verdelingen rondom alle kostenramingen (behalve die van de kosten van Regranex) waarbij de grenzen van de 95% betrouwbaarheidsintervallen gelijk zijn aan + en -25% de centrale raming
- een normale verdeling rondom het % genezen patiënten na 20 weken waarbij de grenzen van het 95% betrouwbaarheids-interval gelijk zijn aan 45 en 54%.

In de figuren geeft de buitenste ellips telkens de kleinst mogelijke oppervlakte weer waar 95% van de resultaten van de multivariate gevoeligheids-analyse zich bevinden. De binnenste ellips doet dit voor 50% en de middelste ellips met 5%.

Bij de 1-jaars resultaten ligt de hoogste kosten-effectiviteits-ratio binnen de 95% ellips (waar 2,5% boven en 2,5% onder ligt) op NLG 1.043 per gewonnen ulcer vrije maand. Voorts kan worden berekend dat de 95% bovengrens voor de kosten effectiviteit, binnen de voorgestelde onzekerheden (corresponderend met een 90% betrouwbaarheids-interval waar 5% boven en 5% onder ligt) gelijk is aan NLG 150 per gewonnen ulcusvrije maand en kan ulcusvrije berekend dat 93% van de gesimuleerde uitkomsten een combinatie geeft van additionele effecten en besparingen.



Figuur 4a. Resultaten multivariate gevoeligheidsanalyse na 1 jaar



Figuur 4b. Resultaten multivariate gevoeligheidsanalyse na 2 jaar

Na 2-jaar ligt de top van de 95% ellips op NLG 556 en ligt 97% van de resultaten in het kwadrant met extra effectiviteit en minder kosten.

## 5 Discussie en conclusies

In het onderhavige rapport is de vraag aan de orde gesteld naar de balans tussen de kosten en effecten van Regranex als “add-on” bij de standaard voetzorg van diabetische voetulcera van neuropatische oorsprong en met adequate bloedvoorziening.

Teneinde de hierboven gestelde vraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van een mathematisch model waarin zoveel mogelijk beschikbare kennis bijeen is gebracht. Het model is ontwikkeld door het IHE in Zweden waarin – na enkele kleine technische aanpassingen – Amerikaanse schattingen omtrent het natuurlijk beloop bij optimale zorg zijn gecombineerd met 1) Nederlands/Zweedse kostenramingen en 2) effectiviteitsgegevens uit gerandomiseerde klinisch onderzoek.

Volgens de berekeningen van het model wordt verwacht dat door behandeling van Regranex het aantal ulcusvrije dagen gedurende het eerste jaar na behandeling met 33 toeneemt en dat het percentage patiënten dat een amputatie nodig heeft, afneemt van 14,4% naar 12,9%. De kosten van standaard behandeling worden geraamd op gemiddeld NLG 3.425 per 4 weken en de kosten van amputatie op NLG 30.845. Gegeven de geraamde effectiviteit van Regranex kan dan worden verwacht dat met het gebruik van Regranex de kosten van standaard behandeling met NLG 3.979 afnemen en de kosten na amputatie met NLG 566. Daarmee worden de additionele kosten van Regranex, geraamd op NLG 2.990 per patiënt, al na 1 jaar, ruim gecompenseerd. Na 2 jaar worden de besparingen geraamd op NLG 2.880 per patiënt.

Gevoeligheidsanalyse geeft aan dat de verwachte besparingen met name samenhangen met de geschatte additionele effectiviteit van Regranex en de kosten van standaardbehandeling.

Wanneer een 2-jaars tijdshorizon in acht wordt genomen, worden er geen besparingen verwacht als het genezingspercentage na 20 weken op 44,51% wordt geraamd in plaats van op 50%. Hetzelfde geldt als de kosten van standaardbehandeling gemiddeld NLG 1.813 per 4 weken zijn in plaats van NLG 3.425. Wanneer men de grens van wat acceptabel is op NLG 25 per ulcusvrije dag legt, liggen deze waarden op 43,59% voor wat betreft het genezingspercentage na 20 weken en op NLG 1.346 voor de kosten per 4 weken van standaard behandeling.

Er zijn een aantal beperkingen aan te wijzen naar aanleiding van de analyse zoals hier gepresenteerd. Allereerst zijn dat overigens beperkingen die voor al dit type analyses gelden. Zo wordt gebruik gemaakt van buitenlandse gegevens waarvan men zich af kan vragen in

hoeverre deze de Nederlandse situatie representeren. Hier betreft dat Amerikaanse epidemiologische gegevens en wordt bij de kostenramingen relatief zwaar geleund op Zweedse schattingen van het gebruik van middelen. Voorts wordt de effectiviteit geraamd op basis van gegevens uit gerandomiseerd onderzoek.

Een andere belangrijke beperking van het model – waarvan de effecten relatief lastig te overzien zijn - is gelegen in het feit dat het model in patiënten rekent, dat de kosten per patiënt zijn berekend maar dat de effectiviteit ulcera betreft. Idealiter zouden de effecten per patiënt bekend moeten zijn, of zou het model in ulcera moeten rekenen en zouden de kosten per ulcus moeten worden berekend. De vraag kan worden gesteld of de geschatte effectiviteit - in de praktijk – ook op “patiëntniveau”- wordt gerealiseerd. Op dit moment wijzen de ‘patiëntniveau’ beschikbare gegevens in de richting van een gunstig kosten-effectiviteits profiel van Regranex en lijkt behandeling een efficiënte aanwending van schaarse middelen.

## 6 Referenties

- 1 Rosenqvist U. An epidemiological survey of diabetic foot problems in Stockholm County 1982. *Acta Med Scand* 1984; 687 (suppl): 55-60
- 2 Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med.* 1996;13:S6-S11.
- 3 Reiber, G., E.J. Boyko, and D.G. Smith, "Lower Extremity Ulcers and Amputations in Diabetes", *Diabetes in America*, 2<sup>nd</sup> ed. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995.
- 4 Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Reiber G, Boyko E, Stern M, Bennett P, eds. *Diabetes in America*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1995:409-428.
- 5 *Diabetische Voet*. CBO, Utrecht 1998
- 6 Apelqvist, J., G. Ragnarson-Tennvall, U. Persson, and J. Larsson (1994), "Diabetic Foot Ulcers in a Multidisciplinary Setting: An Economic Analysis of Primary Healing and Healing with Amputation", *Journal of Internal Medicine* 235: 463-471.
- 7 Wieman, JM Smiell, Y Su, 1998, Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers; a phase III randomized placebo-controlled study, *Diabetes Care*, 21, 822-827
- 8 Abt Associates Inc. (1998), Final Report for Cost of Illness of Patients with Diabetic Foot Ulcers, Manuscript prepared for R.W. Johnson Pharmaceutical, July 27, 1998.
- 9 Amato DA, U Persson, Ph.D., MLK Basso, L Martens, The Cost of Illness of Patients with Diabetic Foot Ulcers, Abstract presented at the June 1999 Conference of the American Diabetes Association
- 10 Apelqvist, J., G. Ragnarson-Tennvall, J. Larsson, and U. Persson (1995a), "Long-Term Costs for Foot Ulcers in Diabetic Patients in a Multidisciplinary Setting", *Foot & Ankle International* 16: 388-394.
- 11 Apelqvist, J., G. Ragnarson-Tennvall, and J. Larsson (1995b), "Topical Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Economic Analysis of Treatment Alternatives and Strategies, *Diabetic Medicine* 12: 123-128.



- 12 v.d. Schulenburg, J.-Mattias Graf, and Wiebke Langefeld, "Cost Effectiveness Study on the Costs and the Improvement of Quality of Life of Diabetics with Tolrestat Therapy in Germany", University of Hannover Discussion Paper Nr. 12, June 1992.
- 13 Van Houtum, W., L. Lavery, et al. (1996). "The impact of diabetes related lower extremity amputations in the Netherlands." *J Diab Comp* 10: 325-330.
- 14 Apelqvist, J., G. Ragnarson-Tennvall, et al. (1994). "Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting: an economic analysis of primary healing and healing with amputation." *J Intern Med* 235: 463-471.
- 15 Van Houtum, W., L. Lavery, et al. (1995). "The costs of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands." *Diab Med* 12: 777-781.

## Bijlage 1 De Kosten van standaard behandeling

De kosten van standaard behandeling zijn overgenomen van de berekeningen die zijn gemaakt voor de recente CBO-richtlijnen. De kosten zijn geraamd door allereerst uit te gaan van het middelengebruik zoals waargenomen door Apelqvist en zoals samengevat in tabel 1.1.

Tabel 1.1 Volumes van middelen gebruik volgens Apelqvist

	Diepe Ulcera; N=40		Geïnficeerde ulcera; N=41		Gangreen; N=64	
	% patiënten	# weken	% patiënten	# weken	% patiënten	# weken
Hydrocolloid dressing	14,63%	15,4	0,00%	0	7,81%	20,9
Occlusive zinc oxide	7,32%	3,3	7,50%	4	12,50%	6,7
Dry gauze	31,71%	5,8	37,50%	6,6	54,69%	9,6
Vaseline gauze	43,90%	2,2	42,50%	0,7	48,44%	0,8
Dry saline gauze	70,73%	13,3	77,50%	13,3	51,56%	10,1
Gentamycin (Flammazine)	14,63%	13,7	35,00%	6,2	31,25%	6,2
Streptodornase/streptokinase	48,78%	10,8	62,50%	8,2	60,94%	8
Wet saline gauze	7,32%	4,1	37,50%	2,6	35,94%	4

Vervolgens zijn de kosten per week van behandeling berekend door de kosten van materialen te combineren met een raming van de kosten van verpleging. Tabel 1.2 geeft de achtergrond bij de berekeningen van de materiaal kosten. De kosten van verpleging zijn geraamd op NLG 15 per dressing. Tabel 1.3 presenteert de kosten per eenheid per week behandeling

Tabel 1.2 Raming materiaal kosten

Material	Achtergrond
Hydrocolloid dressing	Duoderm 10x10, 5 pieces cost 68.28 (Taxe 1996), 2.3 dressings per week: cost per week NLG 31.4
Occlusive zinc oxide	Mezine 5x7, 5 pieces cost 45.70 (Taxe 1996), 6.1 dressings per week: cost per week: 55.8
Dry gauze	Medipress hydrofiel gaaskompres 10x10, 100 pieces cost 59.80 (Taxe 1996), 7.0 dressings per week, cost per week: 4.20
Vaseline gauze	Jelonet 10x10, 100 pieces cost 85.35 (Taxe 1996), 7.1 dressings per week, cost per week: 6.1
Dry saline gauze	Mesalt 10x10, 25 pieces cost 63.30 (Taxe 1996), 9.0 dressings per week, cost per week: 22.8
Gentamycin (Flammazine)	Flammazine (no gentamycin gel in NL), per application 4.31 (Kompas 1994) + 1 dry gauze, 13.7 applications per week, cost per week 67.2
Streptodornase/streptokinase	Varidase poeder, per day (assumed 2 applications) 26.95 (Kompas 1994) + wet NaCl gauze, 14 application per week, cost per week 190
Wet saline gauze	Dry gauze + saline solution (assumed 0.10 per application), 9.0 dressings per week, cost per week 6.2

Tabel 1.3 Kosten per eenheid per behandel week

	Materiaal	Dressings	Verpleging	Totaal
Hydrocolloid dressing	Fl 31,40	2,3	fl 34,50	Fl 65,90
Occlusive zinc oxide	Fl 55,80	6,1	fl 91,50	fl 147,30
Dry gauze	Fl 4,20	7	fl 105,00	fl 109,20
Vaseline gauze	Fl 6,10	7,1	fl 106,50	fl 112,60
Dry saline gauze	Fl 22,80	9	fl 135,00	fl 157,80
Gentamycin (Flammazine)	Fl 67,20	13,7	fl 205,50	fl 272,70
Streptodornase/streptokinase	fl 190,00	14	fl 210,00	fl 400,00
Wet saline gauze	fl 6,20	20,2	fl 303,00	fl 309,20

Tabel 1.4 presenteert vervolgens de kosten per patiënt, het gemiddeld aantal weken van behandeling en de ramingen van de gemiddelde kosten per week en per 4weken.

Tabel 1.4 Kosten per patiënt/per week/per 4weken

	Deep ulcer	Infected Ulcer	Gangrene
Hydrocolloid dressing	fl 149	Fl 0	fl 108
Occlusive zinc oxide	fl 36	Fl 44	fl 123
Dry gauze	fl 201	fl 270	fl 573
Vaseline gauze	fl 109	Fl 33	fl 44
Dry saline gauze	Fl 1.484	fl 1.627	fl 822
Gentamycin (Flammazine)	fl 547	fl 592	fl 528
Streptodornase/streptokinase	Fl 2.107	fl 2.050	fl 1.950
Wet saline gauze	fl 93	fl 301	fl 444
Totaal	Fl 4.725	fl 4.918	fl 4.593
Gemiddeld aantal weken	9,32	7,22	7,11
Kosten per patiënt per week	fl 507	fl 681	fl 646
Kosten per patiënt per 4 weken	Fl 2.028	fl 2.726	fl 2.582

## Bijlage 2. De kosten van amputatie

Subject	Cost estimate	Remarks	References
Inpatient days	23611	100% admitted, toe ampu: 29.4 d, foot ampu 44.1 d, lower leg ampu 53.4 d, upper leg ampu 49.6 d	Ref 13 voor onderverdeling amputatietypen; Ref 15 voor hospitalisatieduur per type
Amputation procedure	1454	100% operated: toe NLG 358, foot 818, lower leg 1537, upper leg 1197	COTG '98 38791, 38793, 38690, 38590 DFU Ref 13 voor onderverdeling amputatietypen
Orthopedic applications	1088	See: kost orth appl.doc	Ref 14, ref 13, empirical research
Prosthesis	1922	See: kost orth appl.doc	Ref 15, ref 13, empirical research
Nursing home	2970	On average 11 days per patient, NLG 270 per day	Ref 15, tabel 1 , JOZ 1997
<b>Total</b>	<b>30845</b>		

### ***Lijst met betrokkenen en hun rol in het onderzoek***

Het onderzoek is gestart in februari 1999, nadat een contract was gesloten tussen het iMTA en Janssen-Cilag Nederland. Contact persoon bij het iMTA waren Drs. R. Jansen en Drs. L. Niessen, beide betrokken bij de richtlijn diabetische voet. Contact persoon bij Janssen Cilag was Drs. I. van den Arend, manager Pharmaco-economics.

Het onderzoek is in eerste instantie uitgevoerd door Drs. R. Jansen, onderzoeker bij het iMTA. Drs. Jansen is met name verantwoordelijk geweest voor de kosten-ramingen en voor de eerste model-berekeningen. Nadat Drs. R Jansen per 14 juni 1999 van baan was veranderd, is het onderzoek vervolgens afgerond door Dr. B.A. van Hout. Alle uiteindelijke model-berekeningen zijn door hem verricht en de tekst is van zijn hand.

Het model werd ontwikkeld door Dr. U. Persson, senior medewerker van het IHE en verbonden aan de universiteit van Lund. Kleine wijzigingen werden aangebracht door Dr. B.A. van Hout

Janssen-Cilag heeft eerdere versies van de tekst, vlak voor afronding kunnen inzien. Zij hebben zich niet actief bemoeid met het uiteindelijke resultaat.