

Van onderzoeksuitkomsten naar beleid



Dr. Erik Serné

De NVDO is 45 jaar geleden opgericht door klinici en basale wetenschappers om niet alleen wetenschappelijk onderzoek naar diabetes mellitus te bevorderen, maar ook de toepassing van hierbij verkregen resultaten in de klinische praktijk. Dat hebben we niet slecht gedaan, want in 2014 scoorde Nederland na Zweden als het beste land op het gebied van diabeteszorg in Europa. Aandachtspunten waren er ook: de behandelaren volgen de nationale richtlijn zo strikt op dat er weinig ruimte is voor innovatie. Dit in een tijd van snelle ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en nieuwe geavanceerde glucosemonitoring-technieken. Daarnaast ontbreekt het aan een nationale ziektespecifieke registratie over de kwaliteit van diabeteszorg. Deze twee zaken vormen een serieus obstakel voor een duurzaam goede diabeteszorg. Data verzameld in andere landen tonen aan dat de belangrijke gezondheidsuit-

komsten van mensen met diabetes type 1 en 2 nog steeds verre van optimaal zijn. Er is nog steeds een verhoogde sterfte en ernstige morbiditeit is nog steeds 'klinische realiteit'.

In Nederland is het aantal mensen met diabetes type 1 onbekend. Laat staan dat er zicht is op relevante gezondheidsuitkomsten. Het aantal overlijdensgevallen door hart- en vaatziekten is sinds 2008 niet veranderd, ondanks wetenschappelijke vooruitgang en een arsenaal aan nieuwe behandelingen. De kloof tussen de huidige beschikbare therapieën en technologische mogelijkheden enerzijds en richtlijnen en de 'klinische realiteit' anderzijds maakt actie op beleidsniveau noodzakelijk. Om de kloof te dichten is een belangrijke rol weggelegd voor de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) én de wetenschappelijke verenigingen. Om recht te doen aan de snelle wetenschappelijke ontwikkeling is tijdige richtlijnontwikkeling door de wetenschappelijke verenigingen van groot belang. Vervolgens is het zaak om de kwaliteit van de diabeteszorg en de relevante gezondheidsuitkomsten te monitoren. Een aanzet hiertoe is gegeven met de *Dutch Pediatric and Adult Registry of Diabetes* (DPARD), een ziektespecifieke registratie gericht op relevante gezondheidsuitkomsten van mensen (kinderen en volwassenen) met diabetes in de tweede en derde lijn.

Diabetespatiënten moeten nu en in de toekomst kunnen rekenen op optimale behandeling inclusief de modernste middelen. Het is aan het veld om bij te dragen aan duurzame diabeteszorg door de ontwikkeling van een ziektespecifieke registratie en door tijdige richtlijnontwikkeling.

Dr. Erik Serné, vasculair internist, Amsterdam UMC, locatie VUmc

Het bestuur van de NVDO: v.l.n.r. Rinke Stienstra, Helen Lutgers, Martijn Brouwers, Maarten Brom, Marten Engelse, Behiye Ozcan en Thomas van Bommel



BEST MEETING ABSTRACTS

Effect van lactaat op cerebrale bloeddorstrooming bij hypoglykemie



Bij ongeveer een kwart van de patiënten met diabetes type 1 is sprake van *impaired awareness of hypoglycemia* (IAH). Zowel lactaat als cerebrale perfusie spelen daarbij een rol. Eerder is gebleken dat de hersenen van deze patiënten tijdens een hypoglykemie lactaat gebruiken als alternatieve brandstof, maar ook dat de cerebrale bloeddorstrooming toeneemt. In deze studie is onderzocht wat het effect is van lactaattoediening op de cerebrale bloeddorstrooming tijdens een hypoglykemie bij patiënten met diabetes type 1 die hun hypoglykemieën wel goed voelen aankomen. In totaal hebben negen patiënten twee hypoglykemische *clamps* ondergaan waarbij *pseudo-continuous arterial spin labeling* MRI werd toegepast om de cerebrale bloeddorstrooming te meten, eenmaal met intraveneuze lactaattoediening en eenmaal met placebo. Lactaat zorgde voor een significante stijging van de globale cerebrale bloeddorstrooming tijdens zowel euglykemie als hypoglykemie. Daarnaast onderdrukte lactaat de productie van de contraregulatiehormonen ((nor)adrenaline, cortisol, groeihormoon) tijdens de hypoglykemie. Hoewel lactaatinfusie geen effect had op de symptoomscores tijdens de hypoglykemie, bevestigen deze bevindingen de grote rol van lactaat bij het ontstaan van IAH.

Lian van Meijel (Radboudumc), lian.vanmeijel@radboudumc.nl

De link tussen bètacel-stress en het verlies van bètacel-identiteit



Diabetes type 2 wordt gekenmerkt door een verlies van functionele bètacel-massa. Dit komt onder andere door verschillende soorten stress die de bètacel ondervindt als gevolg van bijvoorbeeld hyperglykemie. Recentelijk is gebleken dat een deel van de bètacellen zijn identiteit verliest; specifieke bètacel-kenmerken verdwijnen en maken plaats voor kenmerken van voorlopercellen of zelfs kenmerken van andere soorten cellen in de alvelesklier. Hiermee verdwijnt ook de insulineproducerende functie. Dit onderzoek laat zien dat het verlies van bètacel-identiteit wordt veroorzaakt door bepaalde vormen van stress in de bètacel. Dit biedt de mogelijkheid om deze stressvormen gericht tegen te gaan, met als doel bètacel-identiteit te waarborgen en de functionaliteit te behouden, zodat het ontstaan van diabetes type 2 kan worden voorkomen.

Floris Leenders (LUMC), f.leenders@lumc.nl

Diazoxide verbetert bètacelfunctie in geïsoleerde humane eilandjes



Door inflammatie en ischemie overleven niet alle eilandjes na eilandjestransplantatie. In dit onderzoek is gekeken of diazoxide - dat niet alleen de insulinesecretie remt, maar ook ontstekingsremmend en anti-apoptotisch werkt - metabole stress en celdood kan verminderen. Door diazoxide-behandeling van EndoC-βh1-cellen die werden blootgesteld aan glucotoxiciteit trad verbetering op van de glucose-gestimuleerde insulinesecretie (GSIS) in vergelijking met onbehandelde cellen. Bij muizen die met eilandjes, voorbehandeld met diazoxide, werden getransplanteerd was de C-peptide hoger in vergelijking met muizen getransplanteerd met controle-eilandjes (respectievelijk $0,34 \pm 0,23$ nmol/l versus $0,056 \pm 0,10$ nmol/l bij 60 min, $p=0,03$) en de glucosespiegels waren lager (AUC glucose respectievelijk 1.273 mmol/120 min versus 2.804 mmol/120 min, $p=0,03$). Door het behoud van de bètacelfunctie kan diazoxide eraan bijdragen dat meer getransplanteerde cellen overleven.

Miriam Paz-Barba (LUMC), m.paz_barba@lumc.nl

Zhuang Li wint Terpstra Award 2019

Voor zijn onderzoek naar de toepassing van een bacterie bij de behandeling van het metabool syndroom heeft Zhuang Li (LUMC) de prof. dr. J. Terpstra Young Investigator Award ontvangen. "Deze award en het geld zijn voor mij meer dan welkom. Hiermee kan ik mijn onderzoek voortzetten en hopelijk echt iets betekenen voor patiënten met diabetes type 2 en overgewicht."

In zijn onderzoek richt Li zich voornamelijk op het identificeren van nieuwe therapeutische strategieën ter bestrijding van metabole stoornissen, waaronder obesitas en obesitas-geïnitieerde diabetes type 2. Specifiek heeft hij gekeken naar de rol van een metabool dat ontstaat bij de bacteriële vertering van voedingsvezels in de verbetering van het energiemetabolisme en het onderliggende mechanisme bij de behandeling van het metabool syndroom. Deze metabool werkt in op de darmflora en blijkt de eetlust te verminderen, bruin vetweefsel te activeren en zo gewichtstoename ten gevolge van een vetrijk dieet te voorkomen. Als vervolg hierop heeft Li onderzocht

wat het effect is van poeptransplantatie na stillegging van de darmflora. Een specifieke bacterie blijkt te worden beïnvloed door de metabool en een sterk verband te hebben met het lichaamsgewicht en insulineresistentie. Behandeling met deze specifieke bacterie kan een hoopgevende aanpak zijn in de strijd tegen metabool syndroom.

Winnaar 2018

Sandra Smink won in 2018 de Terpstra Award voor het creëren van een goede transplantatieplaats om zo veel mogelijk eilandjes te laten overleven. "De aanwezigheid van veel bloedvaten en extracellulaire matrixmoleculen is hierbij van



Zhuang Li

groot belang. Door het verwijderen van alle cellen in een donor-alvleesklier, blijven alleen de extracellulaire matrixmoleculen van de alvleesklier over. Hiervan hebben wij een gel gemaakt en deze toegevoegd aan onze artificiële transplantatieplaats. De insulineproducerende cellen lieten een verbeterde functie zien en reageerden adequater op glucoseveranderingen. Om ook de ingroei van bloedvaten te verbeteren, hebben wij

endothelcellen toegevoegd. Zo worden er, voordat we de artificiële transplantatieplaats onder de huid plaatsen, al bloedvatstructuren gevormd die connecties maken met de bloedvaten onder de huid. We staan nu op het punt om te gaan testen bij muizen of dit ook daadwerkelijk zorgt voor meer bloedvaten en verbetering van de langetermijnfunctie van de eilandjes. Dankzij de Terpstra Award was het mogelijk om de extracellulaire matrixgel uitgebreid te karakteriseren: welke moleculen zitten er precies in, zijn deze moleculen nog actief en wat voor stijfheid heeft deze gel? Zo heb ik data kunnen genereren die we weer kunnen gebruiken voor subsidieaanvragen om ons onderzoek voort te zetten."

Sandra Smink



Richtlijn diabetes en nefropathie

Op initiatief van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is de nieuwe multidisciplinaire richtlijn Chronische nierschade ontwikkeld. Dr. Jan Westerink (internist-vasculair geneeskundige, UMC Utrecht) vertelde tijdens de ADDRm onder meer over de veranderingen rond de plaats van SGLT2-remmers.

1,1 miljoen Nederlanders hebben diabetes mellitus en 22-40% van hen heeft chronische nierschade. De ziektelast voor individuele patiënten neemt toe, net als de ziekte- en zorgkosten. Met de komst van nieuwe diabetesmedicatie met cardiovasculaire en renale voordelen, was het tijd de richtlijn te

herzien. Hiervoor heeft de werkgroep veel literatuuronderzoek gedaan. Westerink: "In de CVOT's lijkt het effect van SGLT2-remmers op cardiale eindpunten onafhankelijk van de eGFR te zijn. SGLT2-remmers bij patiënten met diabetes type 2 en nefropathie beschermen tegen cardiovasculaire ziekten en hartfalen, en tegen het ontwikkelen van 'harde' renale eindpunten. Uiteindelijk heeft dit ons gebracht tot de aanbeveling het gebruik van SGLT2-remmers te overwegen bij personen met diabetes type 2 en nefropathie en een eGFR > 30 ml/min/1,73m². Kort hierna volgden publicaties van Neuen en Zelniker en werden de uitkomsten van de CREDENCE-studie bekendgemaakt, die ons steunden in onze aanbeveling. Een mooi addendum bij de richtlijn zou zijn dat het gunstige renale effect vooral wordt gezien bij mensen die al RAAS-remming gebruiken. Het schrijven van een richtlijn blijft *work in progress*."

Jan Westerink



"Ik vraag geen HbA_{1c} meer aan, want ik heb de TiR"



Sarah Siegelaar

De afgelopen 30 jaar heeft het HbA_{1c} geholpen om de bloedglucoseregulatie te optimaliseren en het risico op complicaties te verkleinen. Maar wat zegt een HbA_{1c} van 53 mmol/mol nu precies? Met veel hypo- en hyperglykemieën kan de gemiddelde waarde nog steeds goed zijn. Is de Time in Range (TiR) de nieuwe maat voor optimale diabetesregulatie?

Time in Range is voor de meeste diabetespatiënten de tijd dat de bloedglucosewaarden liggen tussen 3,9-10,0 mmol/l. Recentelijk is internationale con-

sensus bereikt over het percentage: 70% voor diabetes type 1 en 2. Voor zwangeren geldt hetzelfde percentage, maar zijn de waarden scherper (3,5-7,8 mmol/l). Internist-endocrinoloog Sarah Siegelaar (Amsterdam UMC, locatie AMC): "Hoe meer de waarden 'in range' zijn, hoe positiever de uitkomsten waar het gaat om complicaties en kwaliteit van leven. Een daling van 10% in TiR blijkt het risico op diabetische retinopathie met 64% te verhogen en op microalbuminurie met 40%. Zeker bij een zwangerschap is elke 5% van belang om een te hoog geboortegewicht, complicaties bij de geboorte en opname op de NICU te voorkomen."

Het is van belang ook te kijken naar de TbR (Time below Range) en de TaR (Time above Range). Deze beïnvloeden de TiR sterk. Als streefpercentages voor hypoglykemieën is vastgesteld: TbR < 3,9 mmol/l minder dan 4% en TbR < 3,0 mmol/l minder dan 1%. Siegelaar: "Continue glucosemonitoring (CGM) en (hybride) *closed loop*-systemen leveren een positieve bijdrage aan de TiR en verminderen de tijd in hypoglykemie. Helaas kunnen nog niet alle mensen met diabetes daar hun voordeel mee doen. Het is een uitdaging alle patiënten zo SMART mogelijk te behandelen en de kwaliteit van leven voor onze patiënten te verbeteren."



U-Prevent streeft naar reële risicoschatting

Veel mensen met diabetes type 2 gebruiken wereldwijd bloeddruk- en cholesterolverlagers en bloedverdunders voor preventie van hart- en vaatziekten. Onderzoek toont aan dat deze medicijnen gemiddeld genomen zeer effectief zijn. Hoe effectief? En bij wie is de meeste gezondheidswinst te behalen?

De huidige richtlijn zegt dat alle mensen met diabetes type 2 een hoog risico hebben en daarom een standaardbehandeling moeten krijgen. Er zijn al wel mogelijkheden om bij mensen met diabetes type 2 de 10-jaarsrisico's te berekenen. Deze worden maar weinig gebruikt, omdat ouderen dan intensiever worden behandeld dan jongeren. Is dit ook de be-

doeling en is dit wat de patiënt wil? Gijs Berkelmans, aio bij UMC Utrecht: "10-jaarsrisico's overschatten het risico bij ouderen. Dit komt doordat 10-jaarsrisico's geen rekening houden met de kans om te overlijden door een andere oorzaak. Daarnaast maakt het 10-jaarsrisico je niet alert op de te halen winst bij jongere patiënten. Daarom hebben

we het DIAL-model ontwikkeld om uitspraken te doen over de lange termijn (*lifetime*), waarbij rekening wordt gehouden met de competitieve mortaliteit. Goed geschatte *lifetime*-voorspellingen kun je gebruiken om de absolute winst van behandeling te schatten over de rest van het leven. Met dit model is het mogelijk de vaatziekte-vrije levensverwachting te schatten voor iedere individuele patiënt met diabetes type 2. Dit houdt in dat ouderen soms kunnen stoppen met preventieve behandeling en jongeren juist eerder moeten worden behandeld. Het model maakt *shared decision-making* mogelijk met behulp van *lifetime*-schattingen en behandel-effecten. Voor schatting van het individuele behandel-effect worden de *lifetime*-modellen gecombineerd met de gerandomiseerde behandel-effecten uit onderzoeken en meta-analyses."

Het DIAL-model is een model van U-Prevent-calculators. U-Prevent is ontwikkeld door de af-

deling Vasculaire Geneeskunde van het UMC Utrecht, in nauwe samenwerking met een groot aantal internationale onderzoeksgroepen, en is gebaseerd op data van grote cohortstudies en klinische trials. Kijk op: www.u-prevent.nl.



Gijs Berkelmans

DPARD werkt toe naar nationale registratie diabetesuitkomsten

Eind 2017 hebben zeven ziekenhuizen een start gemaakt met de Dutch Pediatric and Adult Registry of Diabetes (DPARD). Op dit moment zijn 19.771 patiënten geregistreerd en is de helft van de algemene ziekenhuizen betrokken bij DPARD. Het uiteindelijke doel is dat alle centra zich aansluiten om de kwaliteit van de diabeteszorg in de tweede en derde lijn te bevorderen.



Jessica Bak

"Nederland is gebaat bij een nationale diabetesregistratie zoals in Zweden, want deze heeft bewezen veel meerwaarde te hebben", vertelde Jessica Bak, arts-onderzoeker bij Amsterdam UMC/DICA. "DPARD maakt het mogelijk om betrouwbare

uitspraken te doen over de medische conditie van kinderen en volwassenen met diabetes type 1 en 2 en de kwaliteit van de diabeteszorg te verbeteren. Elk ziekenhuis genereert automatisch data van diabetespatiënten uit het EPD en stuurt deze naar MRDM, de landelijke databewerker die gegevens anoniem verwerkt conform de AVG. Het gaat dus om eenmalige registratie aan de bron zonder extra registratielast voor de specialist. Zo leren ziekenhuizen alles over hun diabeteszorg: de prevalentie, patiëntkarakteristieken en het optreden van complicaties. Bovendien kunnen ziekenhuizen bijna alle indicatoren aanleveren bij het transparantieportaal via DPARD, dus de ziekenhuizen slaan daarmee twee vliegen in één klap. Alle gegevens blijven eigendom van het ziekenhuis en vallen onder *governance* van DICA. De parameters waarop wij scoren zijn vastgesteld door de beroepsvereniging en deze lijst willen wij uitbreiden conform ICHOM." Bak eindigde haar presentatie met een oproep: "Willen we samen de Nederlandse diabeteszorg verbeteren, dan hebben wij data nodig van zo veel mogelijk patiënten. Dus, sluit je aan!"

Kijk op: <https://dica.nl/dpard/home>.

Dr. F. Gerritzen-prijs 2019

Winnaar van de dr. F. Gerritzen-prijs 2019 is Hanne Rooijackers (Radboudumc) voor haar proefschrift 'Impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes - the role of lactate'.

"Ik heb altijd tegen de eerdere prijswinnaars opgekeken en vind het een enorm compliment dat ik nu deze prijs win!", reageerde Rooijackers. "Ik denk dat het deuren kan openen in de toekomst, zodat ik naast mijn werk in de kliniek verder kan in de wetenschap."

In haar proefschrift beschrijft Rooijackers dat ongeveer een derde van de patiënten met diabetes type 1 *impaired awareness of hypoglycemia* (IAH) heeft en de klachten van een hypoglykemie niet goed opmerkt. Dit geeft een verhoogd risico op ernstige hypo's. Hoe IAH precies ontstaat is onbekend. Rooijackers: "Onder normale omstandigheden is glucose de belangrijkste brandstof voor de hersenen, maar de hersenen kunnen ook gebruikmaken van andere, alter-

natieve brandstoffen, zoals lactaat. In verschillende onderzoeken hebben we de hoeveelheid lactaat in de hersenen gemeten in wisselende situaties - tijdens eu- en hypoglykemie, en met hoge of lage bloedlactaatwaarden - in verschillende patiëntengroepen. We ontdekten meerdere aanpassingen in de verwerking van lactaat in de hersenen bij patiënten met IAH. Waarschijnlijk zijn deze aanpassingen gericht op het beschermen van het hersenmetabolisme tijdens een hypoglykemie, maar belemmeren ze tegelijkertijd de detectie van de hypo door de hersenen. Hierdoor dragen deze aanpassingen bij aan het ontstaan van IAH. Dit wil ik verder onderzoeken. Ik hoop volgend jaar onderzoek te gaan doen in Schotland. De prijs is dus zeer welkom."



In het midden Hanne Rooijackers, die de Dr. F. Gerritzen-prijs in ontvangst nam van prof. dr. Eelco de Koning en Esther Phielix.



STATE-OF-THE-ART LECTURES

Overgewicht tijdens de zwangerschap



Prof. dr. Susan Ozanne (University of Cambridge) benadrukte in haar presentatie de risico's van overgewicht tijdens de zwangerschap. "Overgewicht heeft impact op de cardio-metabole gezondheid van zowel moeder als kind. Er is wel een verschil tussen 'fite' obese zwangeren en moeders die niet aan sport of beweging doen. Bij kinderen van moeders die niet voldoende bewegen tijdens de zwangerschap, is de insulineresistentie hoger. Ook heeft beweging een gunstig effect op het hart, maar heeft geen invloed op de bloeddruk. Beweging is beter, maar is niet voldoende. We hebben daarom ook het effect van metformine onderzocht. Wat blijkt? Neonaten van moeders die tijdens de

zwangerschap metformine namen, zijn kleiner bij de geboorte, maar na acht weken neemt hun gewicht meer dan gemiddeld toe (0,44 kg). In de leeftijd van 5-9 jaar is hun BMI hoger dan gemiddeld. Nieuwe inzichten bewijzen steeds weer de risico's van overgewicht tijdens de zwangerschap. Via langetermijnstudies hopen we ook tot gerichte interventies te komen."

Remissie van diabetes type 2



"Er zijn meer dan 488 middelen om diabetes type 2 te behandelen. Het punt is: ze werken, maar ze genezen niet", begon prof. dr. Michael Lean (Glasgow University) zijn presentatie. "In de DIRECT-trial hebben we bewezen dat bij patiënten met diabetes type 2 die via een strak programma minimaal 15 kilo afvallen, remissie van diabetes plaatsvindt. Voor wie de discipline heeft, is dit geweldig nieuws."

De aan DIRECT (*Diabetes Remission Clinical Trial*) deelnemende patiënten met diabetes type 2 kwamen uit 49 huisartsenpraktijken in Engeland en Schotland. Zij zijn gerandomiseerd naar een inter-

ventie- of controleprogramma. Het interventieprogramma bestond uit een streng energie- en koolhydraatbeperkt dieet van 12 weken en follow-up-begeleiding om het gewichtsverlies vast te houden. De controlegroep werd behandeld volgens de officiële richtlijnen. De resultaten na een jaar waren zeer positief. Na één jaar was 46% van de deelnemers in remissie.

"Volhouden is altijd lastig", zegt prof. dr. Michael Lean. "Toch hebben na 24 maanden nog altijd 17 (11%) mensen uit de interventiegroep en drie (2%) uit de controlegroep een gewichtsverlies van ≥ 15 kg. Van remissie van diabetes was nog steeds sprake bij 53 mensen in de interventiegroep (36%) en vijf mensen (3%) in de controlegroep. Onder remissie verstaan we een $HbA_{1c} < 48$ mmol/mol zonder gebruik van diabetesmedicatie. Het kan dus, remissie van diabetes. Het vraagt enorm veel discipline, want aankomen is geen optie. Eén keer een terugval kan worden gecorrigeerd, maar meer niet. Werden wij in het begin niet zo serieus genomen, nu wordt het beleid in het Verenigd Koninkrijk aangepast op onze bevindingen. Het is geweldig te zien hoe mensen weer positief in het leven staan nu zij fitter zijn en geen diabetesmedicatie meer nodig hebben. Bovendien scheelt het enorm veel zorgkosten."

Grote ontwikkelingen in bètaceltherapie



Prof. dr. Henrik Semb, werkzaam bij de universiteit van Copenhagen en het Helmholtz Zentrum in München, hield een boeiende presentatie over de ontwikkeling van insulineproducerende bètacellen uit menselijke stamcellen. "Maken we het juiste type cel en in welk ontwikkelingsstadium bevinden de cellen zich? Met die vraag zijn we onderzoek gaan doen en ontdekten dat de cellen die wij maakten nog niet volwassen zijn. Vervolgens hebben we de signalen geïdentificeerd die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van de onrijpe bètacellen. We zijn erin geslaagd de basissignalen uit te werken die bepalen of een progenitorcel zich ontwikkelt tot een endocriene cel. Dit zou de weg

kunnen effenen voor de modificatie van stamcellen in insulineproducerende bètacellen. Daarnaast werken we hard aan concrete routes om insulineproducerende bètacellen beschikbaar te maken voor klinische toepassing."

GLP1-receptoragonisten: niet spuiten, maar slikken?

Deze vraag stond centraal in de presentatie van dr. Richard IJzerman (Amsterdam UMC, locatie VUmc). Hij ging in op de diverse onderzoeken in het PIONEER-programma waarin is gekeken naar de HbA_{1c} - en BMI-daling met oraal semaglutide, de bijwerkingen en de adviezen voor inname.



Richard IJzerman

gecontroleerde fase 3-studies PIONEER 1, 5 en 8 gaf oraal semaglutide significante reducties in HbA_{1c} die afhankelijk van de dosering opliepen van 0,6 tot 1,5%. In PIONEER 2, 3, 4 en 7 is oraal semaglutide vergeleken met SGLT2-remmer empagliflozine 25 mg (PIONEER 2), DPP4-remmer sitagliptine 100 mg (PIONEER 3 en 7) en de subcutane GLP1-receptoragonist liraglutide 1,8 mg (PIONEER 4). Oraal semaglutide bleek in de hogere dosering van 14 mg het HbA_{1c} iets meer te verlagen dan met empagliflozine (HbA_{1c} -verschil 0,4%) en sitagliptine (HbA_{1c} -verschil 0,5%) en gelijkwaardig te zijn aan liraglutide. In PIONEER 6 is de cardiovasculaire veiligheid onderzocht: oraal semaglutide was cardiovasculair niet inferieur aan placebo, maar wist ook geen superioriteit aan te tonen. Wel waren er meer uitvallers door bijwerkingen (11,6 versus 6,5%) en ondanks exclusie van patiënten met proliferatieve retinopathie kwam toch iets meer retinopathie voor (7,1 versus 6,3%). Ook is gekeken naar het effect op het lichaamsgewicht. In vrijwel alle onderzoeken was er een klinisch relevante reductie in BMI.

"Opname van orale eiwitten is altijd lastig", aldus IJzerman. "Oraal semaglutide wordt beter opgenomen dankzij toevoeging van het natrium-salcaprozaat (SNAC)-molecuul. Dit vetzuurderivaat verhoogt de PH-waarde en maakt het maagslijmvlies beter doorlaatbaar. Desondanks wordt slechts 1% opgenomen. Bijzonder is dat semaglutide met SNAC ook de opname van enkele andere medicamenten lijkt te verhogen."

Veiligheid en effectiviteit

In de diverse PIONEER-onderzoeken zijn de veiligheid en de effectiviteit op het HbA_{1c} en BMI onderzocht van oraal semaglutide. In de placebo-

Strenge regels

IJzerman benadrukte de vrij strenge regels rond de inname van oraal semaglutide: een half uur voor het ontbijt met een half glas water. "Te dicht op de maaltijd of te veel water heeft sterke invloed op de werking. Dit komt zeer nauw. Bovendien is er variabiliteit in opname en tussen mensen. Maatwerk is heel belangrijk. Een ander punt is dat oraal semaglutide dagelijks moet worden ingenomen, tegen een eenmaal wekelijkse injectie zoals bij enkele subcutane GLP1-receptoragonisten. Dus: spuiten of slikken? Dat is de vraag. Het antwoord zal per patiënt verschillen."

COLOFON

De Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek (NVDO), opgericht in 1974, heeft als doel wetenschappelijk onderzoek op het terrein van diabetes mellitus te bevorderen en de toepassing van de resultaten daarvan in de klinische praktijk. De belangrijkste activiteit van de NVDO is het organiseren en coördineren van de jaarlijkse vergadering voor diabetesonderzoekers.

Deze tweedaagse bijeenkomst bestaat uit wetenschappelijke symposia en presentaties van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek dat voornamelijk in Nederland is uitgevoerd.

Voorzitter NVDO

Dr. M.A. (Marten) Engelse
Hoofd laboratorium Eilandjes van Langerhans-islatie/universitair docent
Leids Universitair Medisch Centrum
Tel.: 071 526 21 48
E-mail: m.a.engelse@lumc.nl

© 2019, NVDO

Deze nieuwsbrief is een uitgave van Springer Healthcare en wordt mede mogelijk gemaakt door Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim bv, Eli Lilly and Company, en het Nederlands Tijdschrift voor Diabetologie.



Tekst: Nathalie Ekkelmans-Kriek
Fotografie: Liesbeth Dingemans
Eindredactie: Martine de Wijs, TekstFocus
Vormgeving: Artee grafische vormgeving