

DiHAG

nieuws

www.dihag.nl

Jaargang 13 | nr 4 | december 2011 |

Inhoud

- Leeswijzer
- *In God we believe, the rest has to have data*
- *Innovatie: A long and winding road*
- Agenda

LEESWIJZER

In deze laatste DiHAG-nieuwsbrief van 2012 slechts twee onderwerpen, maar wel met belangwekkende signalen! In de bijdrage van **Jan Palmen** komen we nogmaals terug op de laatste EASD in Lissabon. Jan Palmen rapporteert een aantal opvallende bevindingen.

En **Daniel Tavenier** doet verslag van de laatste DiHAG expertmeeting. Nieuw, nieuwer, nieuwst: over innovatie in de behandeling van mensen met diabetes.

Zoals u ook al in de vorige nieuwsbrief kon lezen: huisartsen kunnen vrij gebruik maken van het potentieel van de (leden van de) expertgroep. Diabetes kaderartsen kunnen en willen zich ook inzetten voor bijvoorbeeld zorggroepen. Op de website van de DiHAG (www.dihag.nl) kunt u zien wie de kaderarts is in uw regio.

De redactie

▲ [terug naar inhoudspagina](#)

HIGHLIGHTS EASD 2011 LISSABON



“IN GOD WE BELIEVE, THE REST HAS TO HAVE DATA”

Het EASD congres begin september in Lissabon werd zoals gebruikelijk voorafgegaan door symposia georganiseerd door farmaceutische en medisch-technische industrie, diabetische non-profit organisaties en diabetesgerelateerde studiegroepen. Op maandagochtend werd door Prof. Allen Sniderman uit Montreal tijdens het symposium *New advances in cardiovascular risk reduction in patients with Type 2 Diabetes* bepleit om voortaan apo-B-lipoproteïne te gaan gebruiken als belangrijkste lipidenmarker voor het bepalen van het cardiovasculaire risico bij diabetespatiënten.



Door: Jan Palmen, kaderarts DM, Aarveld Medisch Centrum, Heerlen

Het LDL-c is voor Sniderman, zeker in vergelijking met Apo-B, een onacceptabel onnauwkeurige risicomarker

geworden. De overige voordrachten gingen over de positie van ezetimibe. Let wel: het symposium was georganiseerd door MSD. Hoewel de LDL-c-reducties met ezetimibe spectaculair zijn, wat we al wisten door de ENHANCE-studie, zijn er nog steeds geen overtuigende cardiovasculaire eindpuntdata van ezetimibe.

Trial noodgedwongen voortijdig gestopt

Tijdens het middagsymposium *Diabetes and dyslipidemia, current challenges and future opportunities* gaf Anton Stalenhoef, hoogleraar UMC St Radboud Nijmegen, een fraai overzicht van de pipeline van in ontwikkeling zijnde lipidenverlagende medicijnen. Zo is het CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*)-inhibitorconcept weer in onderzoek. Medio 2000 was het middel Torcetrapib, een CETP-inhibitor een veelbelovend geneesmiddel in ontwikkeling. Het liet destijds spectaculaire HDL-stijgingen zien in vergelijking met atorvastatine en placebo¹. Echter, de trial moest voortijdig gestopt worden in verband met cardiovasculaire oversterfte in de torcetrapib-groep (93 versus 59). *"The study was bombed"*, zoals voorzitter Betteridge het plastisch uitdrukte. De oversterfte werd veroorzaakt door stimulering van het RAAS-systeem wat uiteindelijk vaker leidde tot een cardiovasculair event. Op dit moment zijn twee CEPT-inhibitoren in ontwikkeling, dalcetrapib en anacetrapib. Beide middelen hebben in fase II onderzoek niet de gevreesde bloeddrukstijgingen laten zien. Dalcetrapib gaat nu een fase III onderzoek in. Vier studies met in het totaal 15.000 patiënten zijn opgestart te weten de *Dal-Outcomes*, *Dal-Vessel*, *Dal-Plaque* en *Dal-Acute* studie. Andere middelen die in onderzoek zijn de glitazaren (Aleglitazar, Maraglitazir, Tesaglitazar). Het is een combinatiepreparaat en eigenlijk oude wijn in nieuwe zakken. Het zijn PPAR-agonisten waarin het PPAR-alpha (=Fibraat!) gecombineerd wordt met het PPAR-gamma (=TZD!) Aleglitazar gaat nu fase III onderzoek in een tweetal studies, de SYNCHRONY en ALECARDIO studie. De zaal reageerde wat terughoudend op dit laatste middel dat gepresenteerd werd als een life-style middel dat zowel anti-diabetisch als cardioprotectief zou werken. Prof Peter Gaede, Kopenhagen verwoordde het door zich af te vragen of hij zijn moeder (en niet zijn schoonmoeder!) in een dergelijke trial zou laten insluiten.

Geen consensus

Na de voordrachten bestond de mogelijkheid om met *question cards* een vraag te stellen aan dit forum van internationale lipidologen. Ik besloot het forum het standpunt van Prof. Allen Sniderman voor te leggen, nl. dat de Apo-B lipoproteïne bepaling superieur is. Opvallend genoeg kwamen de hoogleraren niet tot een consensus met betrekking tot mijn vraag. In principe had Sniderman gelijk. Echter zorgverleners waren zo gewend te werken met LDL-c en veel *evidence* was hierop gebaseerd dat de introductie van een dergelijke nieuwe marker alleen maar tot verwarring zou leiden, nog afgezien van de extra kosten.

Dinsdag 13 september was de officiële opening van het 47e EASD congres. Portugal blijkt de oudste landelijk diabetesorganisatie van de wereld te hebben. In 1926, vijf jaar na de ontdekking van insuline werd door Prof. Ernesto Roma de APDP (*Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal*) opgericht. De oprichting van een dergelijke organisatie kwam voort uit zijn behoefte de arme diabetespatiënten te helpen door aan hen de levensreddende insuline gratis te verstrekken.

Presentaties met belangwekkende conclusies

Na de officiële opening in de grote plenaire ROMA HALL had de eerste orale presentatie (*Assessing cardiovascular risk*) een duidelijk Nederlands tintje: *An examination of multiple cardiovascular endpoints in individuals with screen-detected type 2 diabetes in the ADDITION-Europe trial*, van RK Simmons, Guy Rutten ea. Deze Engels-Deens-Nederlandse studie (*Intensive Treatment In peOple with screeN detected diabetes in primary care* (ADDITION)) begon in 2002 als een screeningsstudie en ging verder als een interventiestudie (follow-up 5 jaar). Er werden bijna 57.000 patiënten (50-70 jaar) gescreend. Deze screening leverde uiteindelijk 586 (1,0%) nieuwe DM type-2 patiënten op en 1296 (2,3%) mensen met een gestoorde glucozetolerantie.

De gevleugelde uitspraak van de Hoorn-studie uit midden jaren negentig namelijk dat er voor elke bekende diabetespatiënt een onbekende diabetespatiënt rondloopt, is daarmee achterhaald!

De belangrijkste conclusies van de ADDITION studie op een rij

1. Systematische case-finding op DM type-2 heeft de voorkeur boven populatiescreening.
2. Een risicovragenlijst (leeftijd, geslacht, familie-anamnese, zwangerschapsdiabetes, BMI, hypertensie, fysieke activiteit) geeft een goede voorselectie bij de screening op DM type-2 en een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel.
3. Behandel een pas ontdekte DM type-2 patiënt intensief met medicatie en leefstijladviezen.
4. Ook mensen met een gestoorde glucozetolerantie (IFG/IGT) hebben een verhoogd cardiovasculair risico. Controleer en behandel zondig deze populatie waarvan 50% na 10 jaar diabetes mellitus type-2 ontwikkelt.

De zesde presentatie (OP 06) was een volledig Nederlands product. Calculating risk in patients with type 2 diabetes in the Netherlands: UKPDS versus ZODIAC risk engine performance (ZODIAC-26) van N.Kleefstra, HJ Bilo ea. The Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care (ZODIAC) is de naam van het diabetesonderzoeksprogramma van het diabeteskenniscentrum in Zwolle (o.l.v. prof. Dr. HJ Bilo). Dit onderzoeksprogramma is in 1998 gestart met 61 huisartsen. Inmiddels zijn meer dan 600 huisartsenpraktijken aangesloten en meer dan 55.000 diabetespatiënten ingesloten. In 2002 verscheen de eerste ZODIAC-1 publicatie. Tijdens het EASD in Lissabon werd de ZODIAC-26 en ZODIAC-27 studie gepresenteerd.

De UKPDS risicocalculator is verouderd aangezien de variabelen van deze risicometer gebaseerd zijn op data van diabetespatiënten van eind jaren zeventig tot begin jaren negentig van de vorige eeuw.

Sinds die tijd worden door intensievere case-finding diabetespatiënten eerder gediagnosticeerd, sneller en beter behandeld. De cardiovasculaire risicoschatting van de UKPDS risicocalculator geeft daarom een overschatting van het daadwerkelijke cardiovasculaire risico. In de ZODIAC-26 studie presenteerde Nanno Kleefstra de resultaten van een vergelijkende studie tussen het geschatte risico (UKPDS) enerzijds en het feitelijk gemeten risico (ZODIAC) anderzijds. Het geschatte cardiovasculaire risico met de UKPDS risicocalculator bedroeg 29,6% terwijl het feitelijk gemeten cardiovasculaire risico na 10 jaar van de ZODIAC populatie 17,6% was. De UKPDS risk engine overschatte dus het risico. Belangrijkste beperking van de ZODIAC diabetespopulatie was het beperkte aantal (N=1352) en het feit dat atriumfibrilleren niet meegenomen werd als risicofactor in tegenstelling tot de UKPDS risicocalculator. Opvallend tijdens deze voordracht was ook de tabel waarin de HbA1c-daling van de ZODIAC diabetespopulatie in de periode 1999-2008 werd getoond. Sinds 1999 (in dat jaar werd gestart met de introductie van de praktijkondersteuner) is het gemiddeld HbA1c van deze populatie gedaald van 7,4% naar 6,6%.



Ik wil eindigen met een uitspraak van Prof.dr. Rury Holman, onderzoeksleider van de UKPDS in Oxford: **“In God we believe, the rest has to have data”**

1. ILLUMINATE-studie, Philip J Barter, N Engl J Med; 2007; 357; 2109-2122

A LONG AND WINDING ROAD



Tijdens de DiHAG-expertgroep meeting op 8 november jl. werd stil gestaan bij het thema innovatie. Belangrijkste conclusie: innovatie is geen luxe maar een noodzaak om problemen die ons te wachten staan het hoofd te bieden. Gaan over enige tijd de nieuwe klinische ontwikkelingen op diabetesgebied de geschiedenis in als een *Revolution* of een *Hello Goodbye experience*?

Door: Daniel Tavenier

Dr. Harold de Valk, internist in het UMC Utrecht, gaf inzicht in laatste ontwikkelingen, met speciale aandacht voor de GLP1-agonisten en de SGLT2-inhibitoren. Het GLP1 is al bekend sinds 1960, maar pas recent is dit deze stof beschikbaar gekomen als medicijn voor de behandeling van diabetes. Een aantal klinische studies passeerden de revue. Conclusie: de GLP1-agonisten hebben een goed effect op de glucoseregulatie, geven weinig hypoglycaemie en worden na een initiële periode van misselijkheid goed verdragen. Grote vraag blijft wat deze middelen op de lange termijn doen en hoe het zit met de veiligheid? Deze vragen zijn vooralsnog niet goed te beantwoorden. Verdere kanttekeningen bij genoemde klinische studies: ze hebben een relatief korte looptijd en zijn uitgevoerd in populaties met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 60 jaar. Kunnen de uitkomsten zomaar geëxtrapoleerd worden naar alle patiënten met diabetes?

Een andere, nog recentere geneesmiddelengroep, zijn de SGLT2-inhibitoren. De werking is dat door het SGLT2 te blokkeren wordt voorkomen dat glucose in de nieren teruggeresorbeerd wordt uit de urine. Op deze wijze wordt glucose uitgeplast. SGLT2-inhibitoren geven geen hypoglycaemie, maar er is door de glucosurie wel een grotere kans op urineweginfecties. Dit middel is op dit moment nog niet beschikbaar, maar wordt wel binnenkort verwacht.

Nieuw, nieuwer, nieuwst....

Innovatie: theorie en praktijk

Wat is de positie van Nederland als innovatieland? Prof. Daan Crommelin, hoogleraar biofarmacie en artseneerbereidkunde en directeur van het *Dutch Top Institute Pharma* gaf in een boeiend betoog zijn visie hierop. Het in het verdrag van Rio vastgelegde voorzorgprincipe legt het al bestaande en leidende principe van risicomijdend gedrag in de maatschappij vast. Nieuwe technieken mogen niet zonder voorzorgen worden toegepast, dit om bijvoorbeeld risico's voor gezondheid en milieu te voorkomen. Dit betekent een rem op innovatie. Malloney's 16% regel geeft aan dat wanneer je 16% adoptie van een innovatie hebt bereikt, je de boodschap en mediastrategie moet veranderen. Dan moet je je baseren op sociaal bewijs.

Een van de conclusies van het betoog was dat Nederland een topositie inneemt in de academische wereld, maar de vertaalslag mist naar de praktijk.

Hij gaf daarbij aan dat zijn bedrijf TI Pharma allerlei dwarsverbanden wil leggen tussen academie en bedrijfsleven en zo een aanjaagrol wil spelen in Nederland als innovatieland.

Om verandering te bereiken en innovatie te bevorderen is in 2000 door de Raad van Europa in de Lissabon strategie afgesproken 3% van het BNP te bestemmen voor innovatie. In Nederland is dat op dit moment 1,78%, veel minder dan andere landen in Europa. De Nederlandse onderzoeksinspanning is hoog, maar de productie van nieuwe zaken blijft achter.

Ook stond prof Crommelin stil bij het feit de R&D budgetten in de farmaceutische industrie toenemen, maar dat

de productie van nieuwe geneesmiddelen afneemt. Dit is een bedreiging waar een nieuwe mogelijkheid tegenoverstaat, namelijk biotechnologie, de *biologicals*.

Innoveren en verifiëren

Dr. Martin de Graaf ging in zijn verhaal in op innovatieve ideeën binnen het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Allereerst liet hij zien dat niet alleen het aantal diabetespatiënten toeneemt, maar ook de kosten van diabetesmedicijnen. Bij deze middelen zijn de insulines de bepalende factor in de groei en daarbij vooral de analoge insulines. Het is de taak van CVZ om nieuwe middelen te evalueren en tot een vergoedingsadvies te komen. Niet alle middelen zijn een succes, bij andere middelen kun je je afvragen of de kosten opwegen tegen de opbrengsten.

Voor de diabeteszorg is er vanuit de behandelaren druk om nieuwe middelen sneller en breder te vergoeden. Er is ook vanuit CVZ behoefte aan een vereenvoudiging van het beoordelingsstelsel, waarbij zeker ook nieuwe vergoedingsopties mogelijk zijn, maar met steeds de vraag: Wat gaat dit de diabeteszorg helpen? Het gaat om risicogerichte beoordeling. Wat is het risico als we met de (soms beperkte) beschikbare kennis het middel voor vergoeding in aanmerking laten komen? Kun je zo'n beslissing terugdraaien? Wat zijn de consequenties als blijkt dat de beslissing fout was of heel kostbaar? En wat als er geweigerd wordt om te vergoeden, worden patiënten dan onevenredig benadeeld?

Risico's moeten dus beoordeeld worden vanuit het perspectief van patiënt, behandelaar, verzekeraar én politiek. Daarbij staat ook de houdbaarheid van het stelsel op het spel. De uitkomsten bij beoordeling kunnen zijn:

- Geen meerwaarde: aan veld overlaten (bij minderwaarde uitsluiten).
- Meerwaarde: in pakket, al dan niet met nadere voorwaarden, tenzij er andere redenen zijn voor uitsluiting.
- Indien geen uitspraak mogelijk is op grond van informatie, dan mogelijk voorwaardelijke vergoeding mits er aan bepaalde criteria wordt voldaan.

De meerwaarde van innovatie bij behandeling van diabetes

De bijeenkomst werd afgesloten met een interactief deel waarbij Inge de Weerd, directeur van de NDF, inging op de realiseerbaarheid: welke innovaties zijn haalbaar? De trends: toename van diabetespatiënten, toename levensverwachting, toename multimorbiditeit, toename van zorgvraag en afname van financiering door bezuinigingen. Dat maakt duidelijk dat veranderingen noodzakelijk zijn, de vraag is hoe we die vorm gaan geven. De NDF wil nadrukkelijk een rol spelen in dit proces van innovatie. De experts vroegen zich af of - met deze ontwikkelingen in het vooruitzicht - de energie die we nu in Nederland in de diabeteszorg steken niet wat minder kan...

[▲ terug naar inhoudspagina](#)

AGENDA

- 18 januari 2012 Symposium *Diabetes en Werk*, UniePlaza Culemborg, v.a. 14.00 uur
[Meer info en aanmelding](#)
- 8 en 9 maart 2012 Sterrencursus Diabetes, Zaltbommel. [Meer info en aanmelding](#)
- 30 maart 2012 Nationale Diabetesdag, Jaarbeurs Utrecht. [Meer info en aanmelding](#)

COLOFON

Deze nieuwsbrief is een uitgave van de Diabetes Huisartsen Advies Groep, DiHAG. De nieuwsbrief verschijnt vier maal per jaar.

Redactie

Willem van Gerwen (eindredactie), Wim de Grauw, Daniel Tavenier, Mattees van Dijk, Ymte Groeneveld

Redactie-adres

DiHAG, p/a NHG, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht

✉ DiHAG@nhg.org | ☎ 030-2823500 | Fax 030-2823501 | www.dihag.nl

Aanmelden *DiHAG* nieuwsbrief

Wilt u onze nieuwsbrief rechtstreeks elektronisch ontvangen? Meldt u dan aan op dihag@nhg.org met vermelding 'DiHAG nieuwsbrief'. De nieuwsbrief zal vier maal per jaar verschijnen.

[▲ terug naar inhoudspagina](#)