

Intraperitoneale insuline toediening bij type 1 diabetes mellitus

Promotie 2015

P.R. van dijk

Samenvatting

De behandeling van type 1 diabetes mellitus (T1DM) bestaat uit het toedienen van het hormoon insuline met als doel de glucoseconcentraties in het bloed binnen acceptabele grenzen te houden. Onderhuidse toediening van insuline, zogenaamde subcutane (SC) insulinetoediening, middels multiële dagelijkse injecties (MDI) en continue subcutane insuline-infusie (CSII) met behulp van een uitwendig geplaatste pomp zijn de meest frequent gebruikte toedieningsvormen.

Er is echter een groep patiënten met T1DM waarbij met SC insulinetoediening geen acceptabele glucoseregulatie kan worden bereikt. Deze mensen hebben klachten van verhoogde of instabiele bloedglucoseconcentraties, die dermate ernstig zijn dat dit resulteert in een verhoogde kans op aan diabetes gerelateerde complicaties, het frequent optreden van (symptomatische) hypoglykemieën, langdurige ziekenhuisopnames en een sterk verminderde kwaliteit van leven. Een behandelingsoptie voor deze patiënten is toediening van insuline in de buikholte, zogenaamde intraperitoneale insulinetoediening, middels een inwendig geplaatste insuliepomp.

De inwendige insuliepomp wordt geïmplanteerd in het onderhuids vet van de buikwand, bovenop de spieren. Vanuit de insuliepomp loopt een slangetje (katheter) door de buikwand heen de buikholte in. De pomp wordt door de patiënt bediend met een afstandsbediening. Op dit moment worden er wereldwijd ruim 300 mensen behandeld met deze unieke manier van insulinetoediening, voluit; continue intraperitoneale insuline-infusie (CIPII). In Nederland is deze therapie in 1983 geïntroduceerd door dr. Evert van Ballegooie en worden er momenteel ongeveer 70 mensen met CIPII behandeld, voornamelijk in de Isala in Zwolle. Insuline die intraperitoneaal wordt afgegeven wordt direct via het poortadersysteem opgenomen en richting de lever getransporteerd waar het werkzaam is, zoals dat bij gezonde personen ook het geval is als de insuline door de alvleesklier wordt afgegeven. Bij SC toediening zal de insuline eerst in de bloedbaan worden opgenomen, zich daar verspreiden en daarna pas (voor een deel) de lever passeren.

Teneinde de bestaande kennis te vergroten omtrent CIPII middels een inwendig geplaatste pomp in de behandeling van T1DM, werden voor dit proefschrift verschillende aspecten van CIPII onderzocht. In het eerste deel van dit proefschrift zijn de complicaties van CIPII beschreven. In deel twee worden de effecten van CIPII op de glucoseregulatie in het bloed, kwaliteit van leven en behandelingstevredenheid op de langere termijn, ook in vergelijking met SC insulinetoediening, onderzocht. Insuline is een pleitroop hormoon, dat wil zeggen dat het méér dan één effect in het lichaam heeft. Daarom worden in deel drie van dit proefschrift de effecten van CIPII op de groeihormoon (GH) - insuline-achtige groeifactor-1 (Engels: Insulin-like growth factor-1, IGF1) als onderzocht, als model voor de effecten van intraperitoneale insulinetoediening in engere zin.

Deel 1. Complicaties van CIPII middels een inwendig geplaatste pomp

In hoofdstuk 2 worden de complicaties van CIPII middels een inwendige pomp gedurende de periode 2000-2012 bestudeerd. In de onderzochte groep van 56 T1DM-patiënten trad één complicatie per 4 patiëntjaren op. Blokkade van de katheter (8.1 per 100 patiëntjaren), dysfunctie van de pomp (4.2 per 100 patiëntjaren) en pijn ter plekke van de pomp (3.9 per 100 patiëntjaren) waren de meest frequent voorkomende complicaties. Eén episode van peritonitis is gerapporteerd. Er trad geen mortaliteit op. Ten gevolge van complicaties waren 50 re-operaties en 69 klinische opnames nodig. Gedurende de onderzochte periode bleef de periode tussen implantatie van de pomp en de eerste re-operatie stabiel: 4.5 jaar (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 4.1, 4.8). In totaal stakten 5 patiënten CIPII therapie. Redenen hiervoor waren infecties (n=2), pijn (n=1), het niet bereiken van acceptabele glucoseregulatie (n=1) en eigen verzoek (n=1).

Deel 2. Effecten van CIPII - glucoseregulatie, kwaliteit van leven en behandelingstevredenheid

In hoofdstuk 3 is de mate van glucosecontrole voorafgaande aan het starten van CIPII beschreven. Patiënten hadden een mediane HbA1c concentratie van 70 mmol/mol (8.6%), brachten tijdens geblindeerde continue glucosesensormetingen slechts 47% van de tijd door in euglykemie (bloedglucose tussen 4.0 en 10.0 mmol/l) en ervoeren 4 episodes van een graad 1 (bloedglucose <4.0 mmol/l) en 3 episodes van een graad 2 (bloedglucose <3.5 mmol/l) hypoglykemie per week. In hoofdstuk 3 is tevens de mate van glucoseregulatie 6 jaar na het starten van CIPII beschreven en uitgezet tegen de resultaten tijdens de aan de CIPII voorafgaande SC insulinetherapie. Het bleek dat patiënten meer tijd in hyperglykemie (bloedglucose >10.0 mmol/l) doorbrachten tijdens geblindeerde continue glucosesensormetingen en dat de aanvankelijke HbA1c daling, die gedurende de eerste 6 maanden na het starten van CIPII optrad, verdween. Desalniettemin zijn deze HbA1c concentraties vergelijkbaar met de concentraties die bij deze patiënten met eerdere SC insulinetherapie werden bereikt, terwijl het aantal episodes van een graad 2 hypoglykemie lager ligt met CIPII. De resultaten van hoofdstuk 4, waarin een retrospectieve case-control studie is beschreven, laten eveneens zien dat patiënten die met CIPII startten (n=21) in vergelijking met matig gereguleerde T1DM-patiënten die hun SC behandelingsmodaliteit continueerden (n=74), na een periode van 7 jaar minder hypoglykemische episodes ervoeren terwijl het HbA1c niet verschilde tussen beide groepen. Teneinde de glykemische situatie van een grotere groep T1DM-patiënten (n=39) die gedurende meerdere jaren met CIPII werd behandeld op prospectieve wijze te vergelijken met een in leeftijd en geslacht overeenkomstige populatie van met SC insuline behandelde patiënten (n=144), is een prospectieve, observationele matched-control studie uitgevoerd, beschreven in hoofdstuk 5. Alhoewel de groep CIPII-behandelde patiënten meer tijd in hyper-, en minder in euglykemie doorbracht dan de groep SC-behandelde patiënten, leidde dit tot een niet-inferieur verschil in HbA1c concentratie van 3.0 mmol/mol (95% BI -5.0, -1.0) (-0.27%, 95% BI -0.46, -0.09). Gezien de huidige plaats van CIPII in het therapeutische spectrum als laatste redmiddel, met dientengevolge selectie van een complexe en uiterst moeizaam te behandelende populatie, valt te concluderen dat de bevinding van een niet-inferieur verschil in HbA1c het gebruik van CIPII bij geselecteerde patiënten ondersteunt. In hoofdstuk 7 worden, op basis van zowel bloedglucose-zelfmetingen als geblindeerde continue glucosesensormetingen (verricht tijdens de studie beschreven in hoofdstuk 5), de effecten van CIPII en SC insulinetoediening op de variabiliteit in glucosewaarden beschreven. Met CIPII treedt er, ondanks hogere gemiddelde bloedglucosewaarden in vergelijking met SC insuline behandelde patiënten, zowel binnen als tussen verschillende dagen minder variabiliteit in glucosewaarden op.

Aangaande kwaliteit van leven blijkt uit de studies zoals beschreven in de hoofdstukken 3 en 4 dat voorafgaande aan de start van CIPII moet worden geconstateerd dat de ervaren gezondheidstoestand, algemene gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven en behandelingstevredenheid laag zijn, ook in vergelijking met een referentiegroep patiënten die met SC insuline worden behandeld: de meeste scores bedragen slechts tweederde van de maximale score. Separate analyses, verricht in hoofdstuk 3, binnen een groep personen die gedurende 6 jaar met CIPII is behandeld, laten zien dat, in vergelijking met voorafgaande SC insulinetherapie, de behandelingstevredenheid is toegenomen, terwijl de gezondheidstoestand en algemene gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven persisterend laag blijven. De retrospectieve vergelijking tussen met CIPII en SC insulinetherapie behandelde T1DM-patiënten, beschreven in hoofdstuk 4, laat geen verschil zien in het beloop van de algemene gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven tussen beide groepen gedurende een periode van 7 jaar. Uit de prospectieve, observationele case-control studie beschreven in hoofdstuk 6 volgt, dat in de onderzochte T1DM-populatie de verschillen in ervaren gezondheidstoestand en algemene gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven tussen met CIPII en SC insulinetherapie behandelde patiënten blijven bestaan, terwijl er nagenoeg geen verschillen zijn in de diabetesgerelateerde kwaliteit van leven en behandelingstevredenheid.

Deel 3. Effecten van CIPII - glucoseregulatie overstijgend

In de hoofdstukken 8, 9 en 10 is het effect van CIPII op de GH-IGF1 as bij T1DM-patiënten onderzocht. In hoofdstuk 8, een post-hoc analyse van een cross-over studie waarbij CIPII en SC insulinetoediening met elkaar zijn vergeleken, bleek dat in vergelijking met SC insulinetherapie, CIPII gedurende 6 maanden bij 16 T1DM-patiënten resulteerde in lagere concentraties van het IGF bindende eiwit-1. De synthese van dit eiwit, dat de bioactiviteit van IGF1 reguleert, wordt verminderd door de aanwezigheid van insuline in de poortader. Er waren echter geen significante verschillen in IGF1 detecteerbaar.

In hoofdstuk 9 wordt het beloop van IGF1 concentraties bij met CIPII-behandelde T1DM-patiënten beschreven, ook in vergelijking met voorafgaande SC insulinetherapie. Gedurende de studieperiode van 6 jaar was er een stijging van het IGF1 en, alhoewel er verschillende analysemethodes zijn gebruikt, lagen de concentraties gemeten aan het einde van de studieperiode significant hoger dan kort na het starten van CIPII en tijdens de aan de CIPII voorafgaande SC insulinetherapie.

Teneinde een meer omvattend beeld te verkrijgen zijn in hoofdstuk 10 aanvullende indices van de GH-IGF1 as, afgenomen op twee tijdstippen (t=0 en t=26 weken), in een omvangrijke T1DM-populatie (n=183) onderzocht. Gedurende de studieperiode bleken IGF1 concentraties bij CIPII behandelde patiënten (n=39) op een stabiel en in vergelijking met SC behandelde T1DM-patiënten significant hoger niveau te liggen: 123.7 µg/l (95% BI 110.8, 138.1) versus 108.1 µg/l (95% BI 101.7, 114.9). In vergelijking met de SC insuline behandelingsgroep lagen deze waarden voor patiënten behandeld met CIPII dichterbij, in een laag-normaal gebied, bij de normaalwaarden zoals die bekend zijn bij mensen zonder diabetes mellitus. Tevens bleken concentraties van het IGF1BP1, die gedurende de studieperiode doorstegen binnen de CIPII groep, en GH lager te zijn in de CIPII behandelde groep patiënten in vergelijking met de SC groep.

Conclusies

Samenvattend beschrijft dit proefschrift belangrijke aspecten van CIPII bij patiënten met T1DM. Alhoewel beperkingen in de interne en externe validiteit van de verrichte studies nopen tot voorzichtige en weloverwogen conclusies, kan gesteld worden dat langdurige behandeling met CIPII een veilige en effectieve therapie is voor geselecteerde patiënten met T1DM. Het voornaamste effect van langdurige behandeling met CIPII is een reductie in de frequentie van hypoglykemische episoden, terwijl het HbA1c acceptabel blijft. Tevens is er sprake van een hoge behandelingstevredenheid ondanks een persisterend slecht ervaren gezondheidstoestand en algemene gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven. Ten slotte kan gesteld worden dat, door de gevonden verbetering van de GH-IGF1 as gedurende langdurige therapie met CIPII, dit proefschrift aantoont dat de positieve effecten van CIPII bij geselecteerde patiënten met T1DM verder reiken dan alleen glucoseregulatie.

[Volledig samenvatting](#)