

## Diabetes

## Variabiliteit van het glucosegehalte bij type-1-diabetes: hoe instabiliteit te meten?

**Bij type-1-diabetes is de variabiliteit van het glucosegehalte een determinant van het risico van acute complicaties en een factor die mee de levenskwaliteit van de patiënten bepaalt. Dit artikel bespreekt kort het concept van *glycemic variability* en de methoden om die variabiliteit te meten.**

R.P. Radermecker

Redactionele coördinatie:  
M. Langendries

### EXPRESINFORMATIE

Bij type-1-diabetespatiënten moet worden gestreefd naar een optimaal evenwicht in het glucosegehalte, wat betekent dat de schommelingen die het gevolg zijn van het endogene-insulinetekort, zo goed mogelijk onder controle moeten worden gehouden. Er is nog geen goede kwantitatieve definitie voorhanden voor instabiele diabetes.

### Controle van type-1-diabetes

Type-1-diabetes is een auto-immuunziekte waarbij de bètacellen in de eilandjes van Langerhans vernietigd worden. Dat leidt snel tot een totaal insulinetekort, zodat levenslange toediening van exogene insuline nodig is.<sup>1</sup>

Insulinetherapie beoogt de fysiologische insulinesecretie na te bootsen – zowel de basale als de postprandiale secretie. De uitdaging bestaat erin de hyperglykemie zo goed mogelijk onder controle te brengen en tegelijk episoden van hypoglykemie te vermijden.<sup>2</sup> Met andere woorden, het streefdoel is

een optimaal evenwicht van het glucosegehalte, met zo weinig mogelijk schommelingen. Een optimaal evenwicht vertraagt immers het optreden van micro- en macroangiopathische complicaties; de mate van variabiliteit in het glucosegehalte – de *glycemic variability* – bepaalt het risico van acute complicaties en de levenskwaliteit van de patiënten op korte termijn.

Onderzoek om deze uiteenlopende doelstellingen met elkaar te verzoenen is volop aan de gang. De technische vooruitgang heeft geleid tot de ontwikkeling van insulinepennen, en vervolgens insulinepompen die continu insuline afgeven. Op farmacologisch vlak kwamen recentelijk ultrasnel- en ultralangwerkende insulineanalogen beschikbaar. Maar de uitgesproken schommelingen in het glucosegehalte van type-1-diabetespatiënten wordt in de hand gewerkt door erg diverse factoren.

### De normale glucosecurve

Schommelingen van het glucosegehalte bij mensen zonder diabetes zijn vooral te wijten aan de postprandiale

metabole respons. De glucosespiegel stijgt typisch binnen 15 minuten na een maaltijd en bereikt een piek na ongeveer 45 minuten. De amplitude van die postprandiale ‘excursie’ van het glucosegehalte wisselt; gemiddeld bedraagt ze 40 mg/dl, maar soms loopt ze op tot 80 à 90 mg/dl. In de regel daalt het gehalte van de glucose binnen een uur na de postprandiale piek weer naar het basale niveau. De spiegel blijft dan stabiel tot een volgende maaltijd. Soms ziet men een tweede postprandiale piek, maar die is gewoonlijk minder hoog. De fysiologische schommelingen zijn reproduceerbaar van de ene dag tot de andere, tenminste voor zover de maaltijden en de activiteiten gelijk blijven.

### De variabiliteit van het glucosegehalte

Een insulinebehandeling kan geen normale glucosehomeostase verzekeren. Bij diabetespatiënten correleert de variabiliteit van het glucosegehalte met het toenemende tekort aan endogene insuline. In de praktijk manifesteert zich dat door een meestal overdreven en laattijdige postprandiale glucosepiek,

Tabel 1

## Definities van instabiele diabetes ('brittle diabetes')

**Kwalitatieve definitie**<sup>1,2</sup>

"het leven van de patiënt wordt frequent onregelgd door episoden van hypo- of hyperglykemie, ongeacht de oorzaak ervan" + veelvuldige en/of langdurige ziekenhuisopnamen

**Semi-kwantitatieve definitie**<sup>3</sup>

"het leven van de patiënt wordt meer dan 3-maal per week onregelgd door episoden van hypo- of hyperglykemie"

**Kwantitatieve definitie**<sup>4</sup>

- 3 episoden van ketoacidose in 2 jaar en/of
- 3 episoden van ernstige hypoglykemie in 1 jaar

**Referenties:**

1. Tattersall R. Brittle diabetes. Clin Endocr Metab 1977; 6, 3: 403-419.
2. Kent LA, Gill GV, William G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. Lancet 1994; 344: 778-781.
3. Schade DS, Burge MR, Hardy KJ. Brittle diabetes: an update. Clinical Diabetes 1992; 83-86.
4. Tattersall R, Gregory R, Selby C, et al. Course of brittle diabetes: a 12 year follow-up. Brit Med J 1991; 302: 1240-1243.

waarbij het glucosegehalte een tot twee uur na de piek nog niet tot het basale niveau is teruggekeerd. Een kenmerk van de variabiliteit van het glucosegehalte bij met insuline behandelde diabetespatiënten is ook dat de basale glucosespiegel tussen de maaltijden niet kan worden gehandhaafd.

**Instabiele diabetes**

Het concept van variabiliteit van het glucosegehalte brengt ons bij dat van instabiele diabetes of *brittle diabetes*. De term 'instabiele diabetes' wordt vaak ten onrechte gebruikt, maar er is dan ook nog geen precieze definitie voorhanden (zie tabel 1).

De mate waarin patiënten instabiliteit kunnen vertonen is afhankelijk van verschillende factoren. We vermelden de duur van de diabetes, de aan- of afwezigheid van residuele insulinesecretie, onvoldoende fractionering van de maaltijden en van de toegediende insulinedoses. Er zijn fouten mogelijk bij de toepassing van de behandeling en er kan sprake zijn van slechte therapietrouw. Patiënten met uitgesproken schommelingen voldoen mogelijk aan

diverse kwantitatieve definities van *brittle diabetes*. Bij die patiënten nemen de schommelingen van het glucosegehalte dan het karakter aan van echte instabiliteit.

**Uiteenlopende definities**

In 1977 definieerde Tattersall instabiele diabetes als een aandoening waarbij het leven van patiënten frequent wordt onregelgd door episoden van hypo- of hyperglykemie, ongeacht de oorzaak ervan. Kent voegt later veelvuldige langdurige ziekenhuisopnames als extra element aan de definitie toe.<sup>3,4</sup>

Schade waagt zich aan een semi-kwantitatieve definitie: volgens hem wordt bij instabiele diabetes het leven van de patiënt meer dan 3-maal per week onregelgd door episoden van hypo- of hyperglykemie.<sup>5</sup> Die definitie is evenwel erg ruim, want de meeste type-1-diabetespatiënten met een goed HbA<sub>1c</sub>-gehalte vertonen minstens 3 episoden van hypoglykemie per week (weliswaar meestal matige hypoglykemie).

De dubbele definitie die door Tattersall in 1991 werd geformuleerd, is

veel restrictiever. Tattersall maakt een onderscheid tussen patiënten met instabiele diabetes en recidiverende ketoacidose (minstens 3 episoden van ketoacidose in de laatste 2 jaar) en instabiele patiënten met ernstige recidiverende hypoglykemie (minstens 3 episoden van ernstige hypoglykemie met verlies van autonomie in het afgelopen jaar).<sup>6</sup>

Nog geen enkele kwantitatieve definitie van instabiele diabetes is algemeen aanvaard.

**EXPRESINFORMATIE** De verbeteringen in de behandeling van type-1-diabetes maken het belangrijk de instabiliteit van het glucosegehalte bij patiënten in kaart te brengen. De notie van instabiliteit omvat twee dimensies die niet noodzakelijk samenhangen. Enerzijds kunnen er schommelingen optreden tijdens een gegeven periode, bijvoorbeeld een etmaal; anderzijds kan de glucosecurve van dag tot dag een ander profiel vertonen. Er werden verscheidene methoden gedefinieerd om die twee dimensies van variabiliteit te beschrijven.

**Meting van de instabiliteit van het glucosegehalte**

Er is behoefte aan specifieke kwantitatieve methoden om de instabiliteit van het glucosegehalte te meten.<sup>7</sup> Dat is nodig om een adequaat gebruik te maken van de recente aanwinsten in de behandeling van type-1-diabetes.

Er werd veel vooruitgang geboekt op het gebied van self-monitoring van de glucosespiegels. De recente mogelijkheid van continue monitoring met glucosesensoren opent nog meer perspectieven.<sup>8,9</sup> Daarnaast beschikken we over nieuwe therapeutische middelen om schommelingen van het glucosegehalte te reduceren, met name de insulineanalogen en implanteerbare

## 2

Tabel 2

### Technieken om de controle van de diabetes en de variabiliteit van het glucosegehalte te evalueren

#### Controle van het glucosegehalte

- gemiddeld glucosegehalte
- HbA<sub>1c</sub>

#### Variabiliteit van de glucosespiegels

- MAGE: variatie tijdens het verloop van een dag
- MODD: variatie tussen opeenvolgende dagen
- MIME: variatie bij de maaltijd
- LBGI: het risico van ernstige hypoglykemie
- M-index: index van de frequentie en de ernst van hypoglykemie-episoden

pompen die insuline afgeven in de buikholte.

Instabiliteit van het glucosegehalte omvat eigenlijk twee dimensies, die niet noodzakelijk samenhangen. De glucosespiegels kunnen te grote schommelingen vertonen tijdens een gegeven periode, bijvoorbeeld een dag of een maand. Daarnaast kunnen de gemeten waarden van de ene dag tot de andere uiteen gaan lopen. In de praktijk is het laatste type van instabiliteit even belangrijk als het eerste. In beide gevallen moet men rekening houden met de frequentie en ernst van episoden van hypoglykemie en/of van hyperglykemische excursies tijdens het etmaal.

#### Kwantitatieve meting van de instabiliteit

Er werden verschillende indicatoren ontwikkeld om de instabiliteit van het glucosegehalte te meten (zie verder, zie tabel 2).<sup>10,11</sup>

De standaarddeviatie van de geregistreerde glucosewaarden en de frequentie van te sterk afwijkende waarden op een gegeven aantal metingen zijn indicatoren die door de huidige glucosemeters kunnen worden berekend. Voor andere indicatoren zoals de M-index, de MAGE, de LBGI, de MODD en de MIME is dat nog niet het geval.

#### EXPRESINFORMATIE

De variabiliteit van het glucosegehalte heeft geen invloed op het HbA<sub>1c</sub> of op het gemiddelde van de glucosewaarden die tijdens een dag worden gemeten. De standaarddeviatie van een sample van glucosemetingen houdt rekening met alle schommelingen, zelfs met lichte schommelingen; deze waarde weerspiegelt niet de echte excursies van het glucosegehalte maar veeleer de mate waarin de gemeten waarden gespreid zijn. De

frequentie van sterk afwijkende waarden levert geen informatie op over ernst en duur van episoden van hypoglykemie.

#### HbA<sub>1c</sub>

Het HbA<sub>1c</sub> is een eindproduct van het glycatieproces van de erythrocyten. Dankzij de standaardisering met *high performance liquid chromatography* is de bepaling van HbA<sub>1c</sub> de referentiewaarde geworden voor het beoordelen van de mate waarin de diabetes onder controle is. Deze waarde vormt een weerspiegeling van het gemiddelde glucosegehalte van de laatste twee tot drie maanden. Naast de self-monitoring door de patiënt, die dagelijks plaatsvindt, wordt om de drie maanden het HbA<sub>1c</sub> bepaald ter beoordeling van de metabole controle.

Het HbA<sub>1c</sub> weerspiegelt echter niet de mate waarin de glucosespiegels variëren. Het is duidelijk aangetoond dat de instabiliteit van de glucosewaarden geen invloed heeft op het HbA<sub>1c</sub>.<sup>12</sup>

#### De standaarddeviatie

Vertrekkende van een aantal glucosemetingen kan men de gemiddelde waarde en de standaarddeviatie bereke-

nen – tabel 3 toont de formules voor deze berekening.

Berekening van het gemiddelde van de glucosewaarden die in de loop van de dag worden opgetekend, blijkt van weinig nut voor de beoordeling van excursies. De standaarddeviatie van de gemeten glucosewaarden daarentegen is een eenvoudige manier om de variabiliteit van de metingen uit te drukken. De standaarddeviatie wordt evenwel berekend aan de hand van alle opgetekende waarden en omvat bijgevolg alle schommelingen van de glucosewaarden, naast de ernstige ook de geringe, fysiologische schommelingen. Deze indicator is daarom weinig gevoelig: de standaarddeviatie is veeleer een maat van de spreiding – de ‘dispersie’ – van de gemeten waarden dan van geregistreerde excursies.

Volgens de cijfers in de literatuur bedraagt de standaarddeviatie bij patiënten die goed onder controle zijn 30 tot 50 mg/dl, en bij patiënten die moeilijk te regelen zijn 50 tot 80 mg/dl.

#### De frequentie van waarden die buiten een range vallen

Men kan ook meten hoe vaak de glucosewaarden buiten een bepaalde range vallen, bijvoorbeeld niet binnen de range van 50 tot 200 mg/dl. Sommige glucosemeters geven die

Tabel 3

3

### Formules om de gemiddelde glucosewaarde, de standaarddeviatie, de M-index en de LBGi te berekenen

Gemiddelde glucosewaarde (MG):  $\sum \text{glucosewaarden} / n$   
 n=aantal gemeten glucosewaarden

Standaarddeviatie (SD):  $\sqrt{[\sum (X_i - \text{MG})^2 / n]}$

M-index:  $\sum 10(\log \text{glykemie} / 90)^3 + W / 10$

W=verschil tussen de hoogste en de laagste gemeten glucosewaarden tijdens de onderzochte periode (doorgaans 24 uur)

LBGI:  $1,509 \times [(\log \text{glucosewaarde})^{1,084} - 5,381]$

$\sum$  =som; log=logaritme;  $\sqrt{\quad}$  =vierkantswortel

frequentie automatisch weer. In een algemene populatie van type-1-diabetespatiënten ligt – volgens de literatuur – gewoonlijk 5% van de gemeten waarden lager dan 50 mg/dl, terwijl 40% boven de 200 mg/dl ligt.

Deze indicator vertoont dezelfde beperkingen als de berekening van de standaarddeviatie. Net zo min als met het gewoon tellen van het aantal hypoglykemie-episoden geven deze frequentiecijfers een idee over de ernst of over de duur van de episoden van hypoglykemie. De verkregen cijfers bieden de patiënten wel een eenvoudige methode om na te gaan of hun glucosewaarden al dan niet binnen de streefwaarden blijven.

#### EXPRESINFORMATIE

De M-index geeft extra gewicht aan lage glucosewaarden; deze indicator houdt rekening met de frequentie en de ernst van de episoden van hypoglykemie. Bij de bepaling van de MAGE worden glucosewaarden uitgesloten die minder dan 1 standaarddeviatie afwijken; de MAGE meet zo effectief de variabiliteit en niet de dispersie van de glucosewaarden. Met de LBGi kan men het risico van het optreden van ernstige hypoglykemie bepalen.

#### De M-index

De M-index wordt berekend met een formule die, vertrekkende van een logaritmische omzetting van de glucosewaarden, de waarde vergelijkt met een ideaal glucosegehalte van 90 mg/dl (zie tabel 3). Zoals verder nog zal blijken bij de bespreking van de LBGi, krijgen de lage glucosewaarden door die logaritmische omzetting meer gewicht. De M-index integreert de frequentie en de ernst van hypoglykemie-episoden.

#### De MAGE

De *Mean Amplitude of Glycaemic Excursions* (MAGE) wordt sinds de jaren zeventig gebruikt. De MAGE berekent het rekenkundige gemiddelde van stijgingen en dalingen van de glucosewaarden, met andere woorden: van de verschillen die worden gemeten tussen twee opeenvolgende punten. Bij deze berekening worden de waarden uitgesloten die minder dan een standaarddeviatie afwijken – de redenering hierbij is dat bij niet-diabetici het glucosegehalte alleen na maaltijden schommelingen vertoont die meer dan een standaarddeviatie bedragen.

Het grote voordeel van de MAGE is dat deze indicator effectief de variabiliteit – en niet de dispersie – weergeeft.

De waarde die de MAGE aanneemt, hangt niet af van het glucosegehalte als dusdanig: er wordt alleen rekening gehouden met verschillen tussen 2 opeenvolgende gemeten waarden. Episoden van hypoglykemie krijgen dan ook geen hoger gewicht dan episoden van hyperglykemie.

De MAGE van patiënten met een vrij stabiele diabetes bedraagt ongeveer 75 mg/dl. Instabiele diabetes wordt gekenmerkt door een MAGE hoger dan 125 mg/dl.

#### De LBGi

De *Low Blood Glucose Index* (LBGI) is een recent ontwikkelde methode om de variabiliteit van het glucosegehalte in te schatten, en bezit een voorspellende waarde voor het risico van ernstige hypoglykemie. Bij het berekenen van de index worden de glucosewaarden logaritmisch omgezet om een Gaussiaanse expressie te verkrijgen van de distributie van statistisch bruikbare glucosewaarden. Aan elke glucosewaarde uit het capillaire bloed wordt een risiconiveau toegekend volgens een symmetrisatieformule (tabel 3). De formule is zo opgesteld dat een waarde van 20 mg/dl overeenstemt met het hoogste risiconiveau, te weten 100; de waarde van 110 mg/dl stemt overeen met het laagste risiconiveau, namelijk 0.

Om de LBGi te berekenen, moet men minstens 120 glucosemetingen verrichten gedurende 1 maand of meer. De definitieve berekening van de LBGi wordt gegeven door het gemiddelde van de glucosewaarden, omgerekend volgens de formule in tabel 3.

De LBGi-formule kan alleen worden toegepast op glucosewaarden van 20 tot 600 mg/dl. Een LBGi van minder dan 2,5 wijst op een laag risico van episoden van ernstige hypoglykemie en een LBGi van meer dan 5 wijst op een hoog risico. Een LBGi van 2,5 tot 5 wijst op een intermediair risico.

De MODD meet de variatie die tussen opeenvolgende dagen optreedt. De MIME karakteriseert de postprandiale schommelingen van het glucosegehalte.

### De MODD

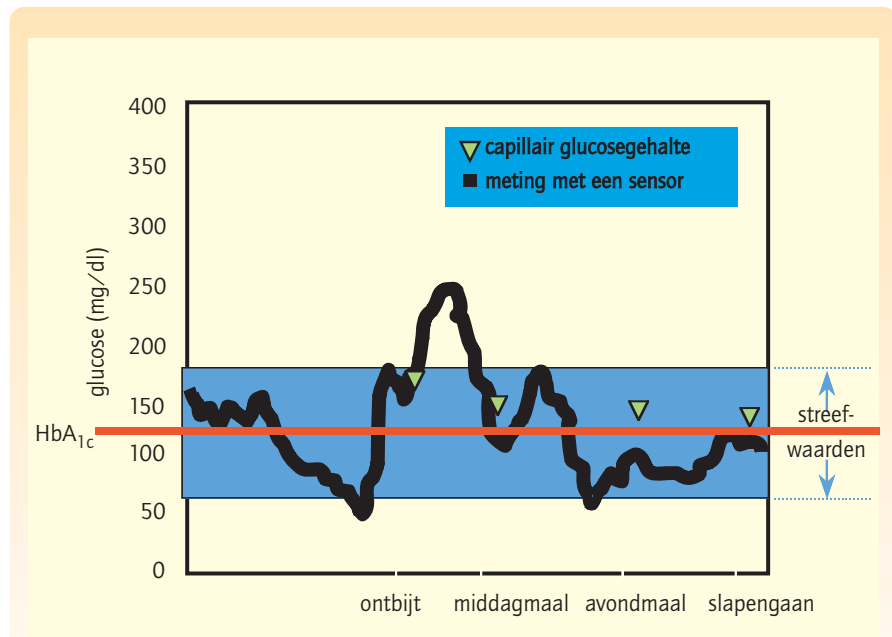
De MAGE geeft weer hoeveel het glucosegehalte schommelt in de loop van de dag. De *Mean of Daily Differences* (MODD) geeft daarentegen een beeld van de schommelingen die optreden tussen opeenvolgende dagen. Bij het berekenen van de MODD wordt uitgegaan van het absolute verschil tussen de twee glucosewaarden die steeds op hetzelfde uur gemeten worden, met een interval van 24 uur. De berekening houdt geen rekening met het teken (positief of negatief) van het verschil.

Een interessante vaststelling is dat de MAGE en MODD niet altijd in dezelfde zin evolueren. Sommige auteurs opperen dat de MAGE de endogene variabiliteit weerspiegelt die het gevolg is van het tekort aan endogene insuline. De MODD zou veeleer een exogene component van de variabiliteit weerspiegelen, die bepaald wordt door de aard van de behandeling.

### De MIME

De samengestelde *Mean Indices of Meal Excursions* (MIME) brengt de postprandiale excursies van de glucosewaarden in kaart, die teweeggebracht worden door voedselinname. De MIME bevat drie componenten, die alle refereren aan een waarde gemeten bij het begin van de maaltijd:

- de tijd tot het bereiken van de postprandiale glucosepiek ( $\Delta T$ );
- het verschil tussen de pre- en de postprandiale glucosewaarde ( $\Delta G$ ) – de postprandiale glucosespiegel wordt gemeten op het hoogste punt van de curve;
- de terugkeer tot het niveau van de



**Figuur 1** – Sensor die de glucosespiegel continu meet. Met een dergelijke sensor kan men ook schommelingen registreren die worden gemist bij meting van het capillaire glucosegehalte.

preprandiale glucosewaarde (RB) 1 uur na de postprandiale glucosepiek. Voor de berekening van de RB bepaalt men eerst het verschil tussen de glucosepiek en de preprandiale glucosespiegel; de RB is het percentage van dit verschil dat de dalende glucosecurve heeft afgelegd 1 uur na de glucosepiek.

Afhankelijk van de hoeveelheid calorieën die de maaltijd levert, kan men een variatie in de glucoserespons vaststellen, maar ook in de tijd die verstrijkt tot het bereiken van de glucosepiek en de terugkeer tot de basale glucosewaarde. Zowel bij diabetespatiënten als bij gezonde personen heeft het tijdstip van de inname van een maaltijd een invloed op de postprandiale respons: de glucosespiegel zal 's nachts het minst vlug tot de normale waarde terugkeren. Fysiologische waarden van de MIME zijn een  $\Delta T$  van  $45 \pm 5$  min, een  $\Delta G$  van  $39 \pm 3$  mg/dl en een RB van  $90 \pm 15\%$ . Het laatste cijfer betekent dat de curve van het postprandiale glucosege-

halte 1 uur na de postprandiale glucosepiek weer zal zijn gedaald met een waarde die 90% bedraagt van het verschil tussen de glucosepiek en de preprandiale glucosewaarde – de glucosespiegel ligt dus op dat ogenblik nog steeds 10% boven de waarde gemeten vóór de maaltijd.

De MIME is in de dagelijkse praktijk moeilijk te gebruiken.

### Conclusies

Evaluatie van de variabiliteit van het glucosegehalte is erg belangrijk in de diabetologie: men streeft naar een optimale metabole controle met minder uitgesproken schommelingen van de glucosewaarden. Er zijn verschillende indicatoren beschikbaar die complementaire informatie opleveren over de mate waarin een adequate controle bereikt wordt. De variabiliteit van het glucosegehalte bij diabetespatiënten moet daarbij aan de hand van minstens drie onafhankelijke componenten worden beschreven:

- een indicator – zoals de MAGE – die de schommelingen van het glucosegehalte weergeeft en een beeld schetst van de amplitude van de schommelingen;
- een indicator – zoals de LBGI – die de frequentie en de ernst hypoglykemie-episoden weerspiegelt;
- een indicator – zoals de MODD – die de reproduceerbaarheid van het dagprofiel weergeeft (voorlopig is het alleen de MODD die de schommelingen van glucosewaarden gemeten op vaste tijdstippen gedurende opeenvolgende dagen uitdrukt).

In iedere studie die de mate van metabole controle evalueert of de mate van metabole controle vergelijkt met andere variabelen, zouden deze indicatoren met behulp van een klassieke gegevensbank moeten worden berekend – op die manier zouden ze ook in de klinische praktijk bruikbaar worden. De indicatoren die thans het meest in analyses worden gehanteerd, zijn het

HbA<sub>1c</sub> en de frequentie van episoden van hypoglykemie.

Een tamelijk eenvoudige aanpassing van de software bij de bestaande glucometers zou volstaan om de meeste indicatoren te kunnen berekenen. Bij ieder consult zou dan de echte metabole toestand van de patiënten kunnen worden beoordeeld. Door de ontwikkeling van technieken om continu de glucosewaarden te registreren, zullen in de toekomst waarschijnlijk voldoende gegevens kunnen worden opgetekend om een veel completere berekening van de indicatoren mogelijk te maken (afbeelding 1).

**Dr. Régis P. Radermecker** is resident-specialist in de dienst diabetologie, voeding en metabole ziekten van het CHU van Sart Tilman (Ulg), geleid door prof. A.J. Scheen; zijn bijzondere aandachtsgebieden zijn type-1-diabetes en de technische aanwinsten voor de verbetering van de glucosecontrole, zoals pompen en sensoren.

#### Referenties:

1. Geenen V. Le diabète insulino-dépendant. Rev Med Liege 1996; 51: 684-694.
2. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. Diabetologia 2002; 45: 937-948.
3. Tattersall R. Brittle diabetes. Clin Endocr Metab 1977; 6, 3: 403-419.
4. Kent LA, Gill GV, William G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. Lancet 1994; 344: 778-781.
5. Schade DS, Burge MR, Hardy KJ. Brittle diabetes: an update. Clinical Diabetes 1992; 83-86.
6. Tattersall R, Gregory R, Selby C, et al. Course of brittle diabetes: a 12 year follow-up. Brit Med J 1991; 302: 1240-1243.
7. Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N, et al. Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. Rev Med Liege 2003; 58: 361-368.
8. Radermecker RP. Méthodes non invasives de monitoring continu du glucose. Infu-Systemes 2004; 21: 6-7.
9. Radermecker RP, Sélam JL, Scheen AJ. Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1. Méd Hyg 2003; 61: 1540-1545.
10. Sélam JL. Comment quantifier l'instabilité glycémique? Diab Metab 2000; 26: 148-151.
11. Guerci B. Asymptomatic glycemic instability: how to measure it and which clinical applications? Diab Metab 2003; 29: 179-188.
12. Derr R, Garrett E, Stacy GA, et al. Is HbA<sub>1c</sub> affected by glycemic instability? Diabetes Care 2003; 26: 2728-33.



## Bevacizumab niet terugbetaald bij colorectaal carcinoom

Ondanks de gunstige prijszetting zal bevacizumab niet door de overheid worden terugbetaald voor de behandeling van colorectaal carcinoom.

Bevacizumab is een antistof die het effect van *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) remt. Daardoor wordt de neovascularisatie van colorectale carcinomen tegengegaan en de groei van de tumor vertraagd.

Gedurende meer dan dertig jaar is 5-fluorouracil de standaardbehandeling geweest bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom; het middel gaat gepaard met een overlevingsduur van 12 à 14 maanden.<sup>1</sup> In het afgelopen decennium is die periode door de toevoeging van twee nieuwe middelen, irinotecan en oxaliplatine, met twee tot drie maanden toegenomen.<sup>2-4</sup>

In 1993 is aangetoond dat VEGF een duidelijke invloed heeft op de tumorgroei. Deze vaststelling heeft geleid tot de ontwikkeling van bevacizumab, een antistof tegen VEGF die ook een antitumoraal effect heeft.<sup>5</sup>

In 2004 is het nut van bevacizumab in de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom aangetoond. In combinatie met 5-fluorouracil, leukovorine en irinotecan verhoogde bevacizumab de overlevingsduur met bijna vijf maanden of 30%.<sup>6</sup> Dat is de meest spectaculaire verhoging van de levensduur die ooit is vastgesteld bij toevoeging van één enkel *targeted drug* aan de conventionele chemotherapie.

In de loop van het afgelopen jaar is bij de Belgische overheid een verzoek tot terugbetaling van bevacizumab ingediend. Die aanvraag is geweigerd, hoewel de prijs van het middel in België duidelijk lager is dan in andere Europese landen. Patiënten met colorectaal carcinoom wordt daarmee een behandeling ontzegd

die hun levensduur gevoelig zou kunnen verbeteren.

#### Referenties:

1. Kohne CH, Folprecht G. Current perspectives in the treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004; 15 Suppl 4:iv43-53.
2. Goetz MP, Grothey A. Developments in combination chemotherapy for colorectal cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2004; 4(4):627-37.
3. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005; 352(5):476-87.
4. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmol HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol. 2004; 22(7):1209-14.
5. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004; 3(5):391-400.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350(23):2335-42.