



## November Diabetes Awareness Month

# SCREENING, PREVENTIE EN INTERVENTIE: TIJD OM TYPE 1-DIABETES SAMEN AAN TE PAKKEN

Prof. dr. Chantal Mathieu, Veerle Vanhuyse, dr. Lut Overbergh, Lisa Van Ryckeghem

Endocrinologie, KU Leuven

Wereldwijd lijden naar schatting 8,4 miljoen mensen aan type 1-diabetes, waarvan 1,2 miljoen kinderen en adolescenten. In ons land leven ongeveer 40.000 mensen met type 1-diabetes (1, 2). Dit jaar is een bijzondere verjaardag voor type 1-diabetes, gezien het net 100 jaar geleden is dat insuline voor het eerst toegediend kon worden aan een kind om zo zijn leven te redden. Amper 1 jaar later kregen Banting en Macleod hiervoor de Nobelprijs voor geneeskunde, dewelke ze deelden met hun collega's Best en Collip, die samen met hen aan de basis van deze doorbraak lagen. Deze mijlpaal werd beschouwd als 'de weg naar de genezing van diabetes' maar helaas, 100 jaar later kunnen we type 1-diabetes nog steeds niet genezen en tasten we ook nog grotendeels in het duister omtrent de etiologie en de pathogenese van de ziekte.

### Wat we weten over de pathogenese van type 1-diabetes

Type 1-diabetes is een **chronische auto-immuun-ziekte** waarbij het afweersysteem gedurende weken, maanden en vaak zelfs jarenlang de insuline-producerende bètacellen in de eilandjes van Langerhans in de pancreas aanvalt. Deze aanval gebeurt silentieus, zonder symptomen en pas wanneer de meerderheid van de

bètacellen vernietigd is, ontstaan de eerste symptomen (polyurie, polydipsie, vermagering...). De eigenlijke ziekte (auto-immune aanval) is dus al een hele tijd onzichtbaar aanwezig en opportuniteiten voor interventie om de verdere destructie van bètacellen tegen te gaan, doen zich voor alvorens de klinische tekens aanwezig zijn.

Vandaar dat wetenschappelijke verenigingen (zoals bv. de *American Diabetes Association* [ADA], de *European*

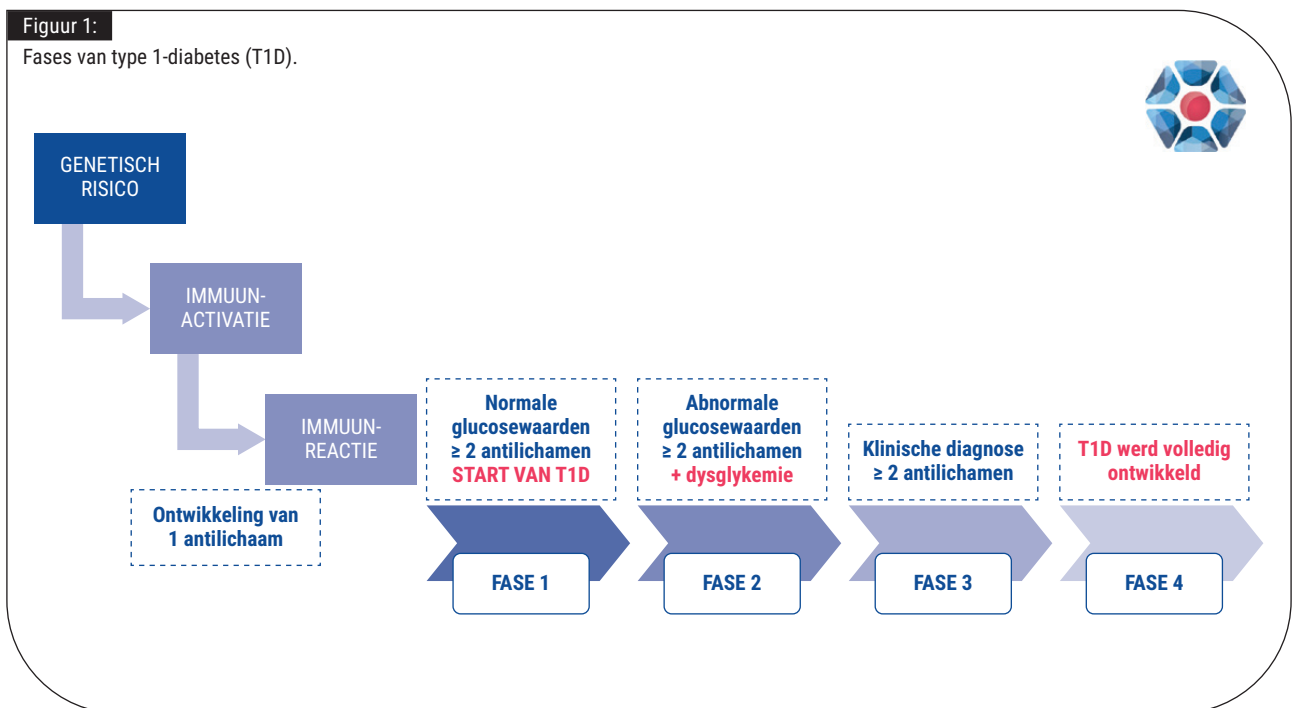
Association for the Study of Diabetes [EASD] en de Juvenile Diabetes Research Foundation [JDRF] voorstellen om te erkennen dat type 1-diabetes bestaat uit verschillende ‘stadia’, waarbij klinische diabetes stadium 3 genoemd wordt (**Figuur 1**). Alles begint echter maanden, soms jaren voordien met een verhoogd genetisch risico op een auto-immune bètacelaanval. Het betreft een polygenetisch risico, waarin vooral de humaan leukocyt-antigenen (HLA) een centrale rol spelen. Bij Kaukasiërs is vooral het hebben van HLA type DR3 en DR4 voorbeschikkend voor het ontwikkelen van type 1-diabetes, maar ook veel andere genen zijn hierbij betrokken.

Men vermoedt dat er naast deze genetische voorbeschiktheid ook externe triggers nodig zijn om de auto-immune aanval in gang te zetten, met momenteel vooral virussen, bepaalde voedingsstoffen en het microbioom die als schuldigen worden aangeduid. De aanval op de bètacellen wordt veroorzaakt door infiltratie van verschillende soorten immuuncellen in de eilandjes van Langerhans, met vooral een belangrijke rol voor CD8+ T-lymfocyten, maar ook meer en meer data wijzen naar de rol van neutrofielen en naturalkillercellen als mogelijke boosdoeners. Een weerspiegeling van de cellulaire aanval op de bètacellen vindt men in het bloed, onder de vorm van antistoffen tegen bètaceleiwitten, zoals insuline, glutaminezuurdecarboxylase (GAD), zinktransporter 8 (ZnT8) of insulinoma-antigeen-2 (IA2) (3).

### Type 1-diabetes stoppen: interventies bij nieuwe diagnose, cruciale rol voor de huisarts

Op het ogenblik dat mensen gediagnosticeerd worden met type 1-diabetes blijft ongeveer 30% van de functionele bètacelmasse over (4). Sinds een dertigtal jaar proberen onderzoekers om via allerlei interventies op het ogenblik van diagnose deze overblijvende bètacellen te redden. Algemene immuunsuppressie (met cyclosporine) kon tijdelijk de achteruitgang van de functionele bètacelmasse beperken, maar nevenwerkingen en het risico gepaard gaande met chronische immuunsuppressie maakten echter deze interventies onaanvaardbaar, vooral voor gebruik bij jonge mensen (5).

De meest belovende interventies waren deze met een korte immuunmodulerende behandeling, door middel van antistoffen gericht tegen T-lymfocyten: antithymocytenglobuline (ATG) of anti-CD3-antistoffen. Een kortetermijntoediening van deze antistoffen onmiddellijk na de diagnose kon de vermindering van de bètacelmasse met enkele maanden vertragen (5). Nevenwerkingen zoals koorts tijdens toediening, re-activatie van het Epstein-Barrvirus, gewrichtslast etc., beperkten echter de algemene toepasbaarheid. Bovendien evolueerden de wetenschappelijke inzichten in de pathogenese van de ziekte verder gedurende de laatste jaren, waarbij het inzicht ontstond dat niet alleen het immuunsysteem, maar











ook de bètacel zelf een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van type 1-diabetes. Dit nieuw inzicht maakte dat therapieën die de bètacel sterker zouden kunnen maken, interessant werden.

Om zulke complexe nieuwe interventies te kunnen bestuderen is het zeer belangrijk om samen te werken, niet alleen binnen één land, maar in heel Europa. Dat is één van de belangrijkste redenen waarom INNODIA werd gestart in 2015 (6). INNODIA (*An Innovative Approach Towards Understanding and Arresting Type 1 Diabetes*) werd als een 'Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (IMI-JU)'-project gecreëerd, met de steun van de Europese Commissie (EC),

*Trust Foundation*). Via bijkomende IMI-JU-steun werd er in 2020 het 'zusterproject' INNODIA-HARVEST gestart, met exact dezelfde instituten, om zo de activiteiten die binnen INNODIA gestart werden, verder te kunnen uitbreiden.

Momenteel lopen er binnen INNODIA 4 grote **interventionele klinische studies** bij mensen met nieuw gediagnosticeerde type 1-diabetes, zowel in volwassenen als in adolescenten en kinderen (**Figuur 2**). In de MELD-ATG-studie wordt er getest of men met veel lagere dosissen ATG dan diegene die eerst werden getest, ook de vernietiging van de bètacellen kan tegengaan met minder nevenwerkingen (7). Deze studie includeert

**Figuur 2:**  
INNODIA-trials.

 MELD-ATG A CLINICAL TRIAL BY INNODIA	 Impact A CLINICAL TRIAL BY INNODIA	 Ver-A-TID A CLINICAL TRIAL BY INNODIA	 CFZ533 ISCALIMAB IN COLLABORATION WITH INNODIA
<b>Leeftijdscategorieën:</b>			
12-25 jaar	18-45 jaar	18-45 jaar	15-21 jaar
<b>Studiemedicatie:</b>			
Antithymocytoglobuline (of placebo, gerandomiseerd)  2 infusies (opeenvolgende dagen) 	Imotope™ IMCY-0098 (of placebo, gerandomiseerd)  6 injecties 	Verapamil (of placebo, gerandomiseerd)  1 tablet/dag (1 jaar) 	Iscalimab (of placebo, gerandomiseerd)  1 injectie/week (1 jaar) 
<b>Duur en timing visites: 12 maanden</b>			
12 maanden  Visites: week 1, 2 en 4 maand 3, 6 en 12	12 maanden  Visites: week 4, 24 en 48	12 maanden  Visites: week 4 en 6 maand 3, 6, 9 en 12	16-36 maanden  Visites: maandelijks gedurende 12 maanden

de Europese Federatie van Farmaceutische Industrieën en Verenigingen (EFPIA) en Geassocieerde Partners (AP) en is een unieke samenwerking tussen 30 klinische centra/universiteiten uit **13 Europese landen** (België, Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Denemarken, Noorwegen, Zweden, Finland, Polen, Oostenrijk, Italië, Frankrijk, Slovenië en Luxemburg), grote (Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Novartis, GSK) en kleine (het Belgische Imcyse en het Franse Univercell Biosolutions) bedrijven en 2 Amerikaanse *foundations* begaan met type 1-diabetes (JDRF, *The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable*

kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar en loopt in België in 5 universitaire ziekenhuizen (UZ Gasthuisberg, Hôpital Erasme Brussel, Hôpital Saint Luc Woluwe, AZ Jette en UZ Antwerpen). Teneinde echter in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie moeten mensen gerekruteerd kunnen worden binnen de 60 dagen na hun diagnose en behandeld binnen de 90 dagen. En hier speelt de huisarts een cruciale rol. Een nieuwe diagnose van type 1-diabetes is niet alleen een medische urgentie (diabetische ketoacidose vermijden of vroegtijdig behandelen), maar ook een urgentie om zo snel als

mogelijk tussen te komen teneinde zoveel mogelijk overblijvende bètacellen te redden!

Twee andere studies die eveneens een interventie testen die het afweersysteem beïnvloedt, zijn de IMPACT-studie (sponsor Imcyse; test het effect van onderhuids toegediende ‘immo’ eiwitten) en de Iscalimab-studie (sponsor Novartis; test het effect van anti-CD40-antistoffen intraveneus en subcutaan).

Een vierde studie test een heel andere benadering: het toedienen van een stof waarvan men weet uit in-vitrostudies dat ze de bètaceel versterkt en ook dat ze een positief effect heeft wanneer men ze toedient in vivo. Deze stof is verapamil, een product dat klinici kennen als een antiaritmicum! Echter, verapamil heeft niet alleen antiaritmische effecten op het myocard, maar werkt ook op de bètaceel (doelwit: het TXNIP-eiwit): het maakt de bètaceel weerbaarder tegen een aanval van het immuunsysteem. Deze studie, genaamd Ver-A-T1D-studie, loopt enkel bij volwassenen (18-45 jaar) en bestaat uit een dagelijkse orale inname van verapamil.

Alle studies lopen 12 maanden en zijn dubbelblind en placebo-gecontroleerd. Bij de 4 studies is het essentieel om zo snel mogelijk na diagnose (binnen de 60-100 dagen) de mensen te kunnen includeren om zo snel als mogelijk de therapie te kunnen starten. Momenteel worden reeds meer dan 200 mensen behandeld in gans Europa (waarvan meer dan 30 in België). Informatie over MELD-ATG-, de IMPACT-, de Iscalimab- en de Ver-A-T1D-studies en in welke centra in België deze studies lopen, vindt men terug op de website van INNODIA ([www.innodia.eu](http://www.innodia.eu)) of van het Belgisch Diabetes Register ([www.bdr-online.be](http://www.bdr-online.be)).

### **Type 1-diabetes voorkomen: opsporen van mensen met een verhoogd risico op type 1-diabetes, groeiende rol voor de huisarts**

De ambitie om bètaceelvernietiging tegen te houden in individuen met type 1-diabetes ligt echter hoger dan alleen maar tussen te komen wanneer meer dan 60% van de bètacellen vernietigd zijn! Het ultieme doel is om type 1-diabetes te kunnen voorkomen en dus om tussen te komen vooraleer de klinische diagnose werd gesteld! De hamvraag is echter: hoe vinden we mensen die op weg zijn naar klinische type 1-diabetes, of dus vooraleer ze stadium 3 bereikt hebben (8)?

Eerst en vooral kan men op zoek gaan naar mensen met een verhoogd genetisch risico, hetgeen in principe

bepaald kan worden vanaf de geboorte. Dit gebeurt door het bepalen van zogenaamde genetische risicoscores. Momenteel loopt er een grootschalige studie in Europa, **GPPAD (Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes)**, verspreid over 5 verschillende landen waaraan ook België deelneemt (Duitsland, België, Zweden, Verenigd Koninkrijk en Polen).

In de Frederik-studie, die onderdeel is van GPPAD, wordt aan alle ouders van pasgeboren baby's in de algemene bevolking aangeboden om bij de klassieke hielprik een extra druppeltje bloed te nemen om het risico op type 1-diabetes te bepalen (9). Door een combinatie van verschillende genen te typeren (onder andere de HLA-DR3/DR4-genen) kan men zo kinderen identificeren die in de plaats van een risico van 4 op 1.000 (het risico in de algemene Belgische bevolking), een risico van 1 op 10 hebben op het ontwikkelen van type 1-diabetes. Aan de kinderen met verhoogd risico biedt men een interventiestudie aan, in de hoop het ontwikkelen van de ziekte tegen te houden. Gezien het hier gaat over interventies bij baby's worden hier natuurlijk enkel volstrekt veilige interventies aangeboden.

In de POInT-studie (reeds volledig gerekruteerd) diende men oraal insuline toe in poedervorm, om op die manier het afweersysteem te misleiden en tolerant te maken tegen dit bètaceleiwit. Momenteel loopt de SINT1A-studie, waar men een probioticum (*B. infantis*) – eveneens oraal – toedient in een poging om het microbioom van de kinderen gunstig te beïnvloeden en type 1-diabetes tegen te houden. Meer informatie over GPPAD en SINT1A vindt men op [www.GPPAD.org](http://www.GPPAD.org).

Een genetische screening van de ganse bevolking vergt echter een zeer grote inspanning. Momenteel werden reeds meer dan 380.000 pasgeborenen gescreend in Europa, waarvan enkele honderden geïdentificeerd werden met een verhoogd risico. Ook hier speelt de huisarts een belangrijke rol bij het motiveren van jonge ouders om aan dit soort onderzoek mee te werken.

In INNODIA, alsook via het Belgisch Diabetes Register, werd een ander pad gekozen: op zoek gaan naar mensen die reeds op weg zijn naar stadium 3, en zich dus reeds in stadium 0, 1 of 2 bevinden, namelijk mensen die reeds antistoffen tegen bètaceleiwitten in hun bloed hebben (9). Momenteel zoeken we vooral in familieleden van mensen met type 1-diabetes (die een verhoogd genetisch risico hebben en dus meer kans op antistoffen). Indien via deze initiatieven mensen gevonden worden met aanwezigheid van antistoffen, wordt hen een intensieve

opvolging aangeboden, met nauwkeurige monitoring van de bloedsuiker (via sensoren wanneer er stoornissen van de glykemie aanwezig zijn; stadium 2) (zie [www.innodia.eu](http://www.innodia.eu) of [www.bdr-online.be](http://www.bdr-online.be)). We hopen in de komende maanden bovendien binnen INNODIA de eerste interventiestudies, ook voor mensen in deze vroegtijdige stadia, te kunnen aanbieden, met als doel de verdere ontwikkeling tot klinische type 1-diabetes te voorkomen (in samenwerking met het Amerikaanse netwerk rond type 1-diabetes TrialNet). Wederom speelt de huisarts hierin een cruciale rol: daar waar de opsporing van de antistoffen bij deze familieleden momenteel gebeurt door onderzoeksteams in de ziekenhuizen (endocrinologen), is het motiveren van de families om hieraan mee te werken zeer belangrijk.

Een finale doel van INNODIA is om de methodes om risicopersonen op te sporen te verfijnen en verbeteren via wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe, betere biomarkers en het verkrijgen van een beter inzicht in de oorzaken en het verloop van de ziekte (8). Hiervoor is binnen INNODIA sinds 2015 een groot pan-Europees **observatieel onderzoek** gestart, waarbij nieuw gediagnosticeerde diabetespatiënten en hun eerstegraads aanverwanten (ouders, kinderen, broers of zussen) volgens een gestandaardiseerde manier worden opgevolgd gedurende 2 tot 4 jaar. Deze opvolging bestaat uit de frequente afnames van bloed-, urine en stoelgangstalen en opvolgen van metabole parameters. Deze stalen worden gebruikt door wetenschappers uit verschillende onderzoeksdomeinen (gaande van onderzoek naar de resterende functie van de pancreas tot onderzoek naar de microbiota in de stoelgangstalen) teneinde betere inzichten in de ziekte te krijgen. Met de nieuwste multi-omicstechnieken (immunomics, lipidomics, peptidomics, proteomics, miRNA, microbioomanalyses...) worden nieuwe handtekeningen gevonden die ons toelaten om binnen de grote groep mensen met type 1-diabetes subtypes te herkennen. Dit is belangrijk, omdat de verschillende subtypes mogelijk verschillende interventies zullen nodig hebben. Ook hopen we manieren te vinden om te voorspellen wie snel en wie traag naar het klinische stadium 3 van type 1-diabetes zal evolueren om zo ook weer de interventie (hoger of lager risico) te individualiseren.

Meer dan **700** mensen met nieuwe (stadium 3) type 1-diabetes en meer dan **5.300** eerstegraadsverwanten nemen momenteel deel aan dit onderzoek. Deze groot-schalige samenwerking werpt zijn vruchten af, want sinds de start van INNODIA in 2015 zijn reeds **meer dan 190 wetenschappelijke publicaties** verschenen, met vele samenwerkingen in Europa en nieuwe inzichten in het ontstaan van type 1-diabetes.

## INNODIA: de patiënt staat centraal

Een hoofdprioriteit van INNODIA is ervoor zorgen dat de opinies, ervaringen en wensen van patiënten met diabetes type 1 en hun naaste familieleden centraal staan en gehoord worden binnen het project. Deze betrokkenheid wordt gewaarborgd door een *Patient Advisory Committee* (PAC). Dankzij een patiëntgerichte aanpak kan het project specifieke uitkomsten bieden om het leven van personen met diabetes type 1 zo optimaal mogelijk te verbeteren.

## Conclusie: rol van de huisarts

Nogmaals, huisartsen kunnen een zeer waardevolle bijdrage leveren bij het informeren van de patiënten over de lopende INNODIA-studies. Het grote publiek, zonder naaste familieleden met type 1-diabetes, die niet meteen op een diabetesafdeling van het ziekenhuis terecht komt en geen enkele reden heeft om informatie over de ziekte op te zoeken, komt vervolgens ook niet in contact met de bestaande communicatiekanalen van INNODIA. Bijgevolg is men niet op de hoogte van de mogelijkheid om bij een verhoogd risico te worden opgevolgd in INNODIA. Bij symptomen van type 1-diabetes consulteert de patiënt vaak eerst de vertrouwde huisarts en wordt men vervolgens doorverwezen naar een gespecialiseerd centrum. Bij dit bezoek aan de huisarts kan de arts reeds INNODIA en de lopende studies vermelden, of sterker nog, een folder meegeven. Mensen met een nieuwe diagnose hebben tenslotte maar een zeer korte tijdspanne om deel te nemen aan een interventiestudie, dus is het van cruciaal belang om patiënten zo snel mogelijk te informeren en door te verwijzen. INNODIA heeft een eenvoudige, informatieve poster ter beschikking, die gebruikt kan worden in de wachtzalen. Een warme oproep aan alle Belgische huisartsen om niet te aarzelen en communicatiemateriaal over INNODIA op de te vragen en te gebruiken (contact onderstaand). ■

### Media & Communicatie:

Veerle Vanhuysse  
KU Leuven / UZ Leuven  
Clinical & Experimental Endocrinology  
[veerle.vanhuyse@kuleuven.be](mailto:veerle.vanhuyse@kuleuven.be)  
+32 (0)16 19 38 49 / +32 (0)472 57 26 17  
[www.INNODIA.eu](http://www.INNODIA.eu) | [info@innodia.eu](mailto:info@innodia.eu) | [www.gppad.org](http://www.gppad.org)

Referenties op [www.medi-sfeer.be](http://www.medi-sfeer.be)