

## Incretinemimetica = GLP-1 analogen = GLP 1 receptoragonisten

### PLAATSBEPALING

- ✓ Volgens de richtlijnen: **in associatie** met andere hypoglykemiërende middelen.
- ✓ **Nadelen** zijn dat de invloed op de langetermijncomplicaties van diabetes niet bekend is, dat het gebruiksgemak minder is dan bij orale antidiabetica en hun hoge kostprijs.
- ✓ **Voordelen** in vergelijking met insuline zijn dat het gebruiksgemak beter is (injectie van vaste dosering; geen zelfmeting glykemie nodig, tenzij bij optimalisatie in combinatie met SU en insuline), dat het risico op hypoglykemie laag is (bij  $\pm 10\%$  van de gebruikers) en dat het gewicht eerder zal dalen (0,7 tot 2,5 kg t.o.v. placebo) (liraglutide (Saxenda®) is ook goedgekeurd voor de indicatie 'obesitas'). In vergelijkende studies scoren ze meestal beter dan de orale antidiabetica bv. bij het streven naar een optimale HbA1c waarde. Ook hebben ze een gunstige invloed op de cholesterolspiegel en bloeddruk (systolische bloeddrukdaling van 2-3 mmHg).
- ✓ De meeste richtlijnen spreken geen voorkeur uit voor een specifiek GLP-1 analoog. Enkel de ADA 2018-richtlijn raadt liraglutide aan bij cardiovasculaire belaste patiënten.
- ✓ Voor GLP-1 analogen geldt dat de effectiviteit en veiligheid op lange termijn deels onbekend zijn. Er zijn momenteel voor vier GLP-1 analogen studies gepubliceerd naar de cardiovasculaire veiligheid op langere termijn.
  - **LEADER-studie naar liraglutide (Marso, 2016):**
    - Liraglutide blijkt superieur aan placebo wat betreft een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte. Liraglutide vermindert het risico op ontwikkeling en progressie van nierziekten.
    - Het belang van deze resultaten is voorlopig echter niet duidelijk en er is sprake van beperkingen in de studie aangezien deze studie uitgevoerd is bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.
  - **ELIXA-studie naar lixisenatide (Pfeffer, 2015):** Lixisenatide had in vergelijking met placebo noch een positief noch een negatief effect op cardiovasculaire uitkomsten.
  - **SUSTAIN-6-studie naar semaglutide (Marso, 2016):** Semaglutide blijkt superieur aan placebo wat betreft een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte.
  - **EXSCEL-studie naar exenatide (2 mg) (Holman, 2017):** Deze studie toonde aan dat exenatide niet-inferieur was op het vlak van cardiovasculaire veiligheid t.o.v. placebo maar wel veilig was op cardiovasculair vlak.
  - **REWIND-studie naar dulaglutide (Gerstein, 2019):** Deze studie bevestigt voor dulaglutide een voordeel op langere termijn (cardiovasculair voordeel, maar ook op de regeling van de glykemie, gewicht en bloeddruk) en toont ook een gunstig veiligheidsprofiel ten opzichte van placebo. Deze studie had een langere follow-up-periode en bracht een aantal interessante nieuwe

elementen m.b.t. werkzaamheid en veiligheid van dulatglutide. Het cardiovasculaire voordeel blijft evenwel bescheiden in absolute winst.