

Utrecht, 22 april 2010

(notitie MM Verduijn, PGH Janssen)

## NHG-Standpunt DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten

### Kernboodschappen

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers reguleren de bloedglucosewaarden minder effectief dan de gangbare middelen; glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-agonisten zijn even effectief. Er zijn van beide groepen middelen geen resultaten bekend over het effect op micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit. Ook gegevens over veiligheid op de langere termijn zijn nog niet voorhanden. DPP-4-remmers laten een gewichtsdaling ten opzichte van pioglitazon en glimepiride zien en een geringe gewichtstoename vergeleken met metformine en acarbose. GLP-1-agonisten geven een duidelijke gewichtsafname. DPP-4-remmers worden in verband gebracht met een geringe toename van het aantal bovenste luchtweginfecties. GLP-1-agonisten veroorzaken bij een groot deel van de gebruikers gastro-intestinale bijwerkingen. Op grond van deze gegevens blijft het stappenplan in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 gehandhaafd.

Recent zijn nieuwe bloedglucoseverlagende middelen in Nederland geregistreerd, de dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers sitagliptine (Januvia<sup>®</sup>), vildagliptine (Galvus<sup>®</sup>) en saxagliptine (Onglyza<sup>®</sup>) voor oraal gebruik, en de parenteraal toe te dienen glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-agonisten exenatide (Byetta<sup>®</sup>) en liraglutide (Victoza<sup>®</sup>).

De glucose verlagende werking van DPP-4-remmers komt tot stand door remming van het enzym DPP-4 waardoor de plasmaconcentraties van de actieve vorm van GLP-1 en GIP (glucose-dependent insulintropic peptide) stijgen. Het enzym DPP-4 breekt GLP-1-agonisten veel minder snel af dan endogeen GLP-1. GLP-1-agonisten stimuleren de afgifte van insuline en remmen de secretie van glucagon. Voorts wordt de maagontlediging vertraagd hetgeen effect sorteert op het verzadigingsgevoel. Vildagliptine, sitagliptine en saxagliptine zijn geregistreerd voor toepassing in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat of een glitazon (pioglitazon, Actos<sup>®</sup>, rosiglitazon, Avandia<sup>®</sup>), indien niet wordt uitgekomen met deze middelen in monotherapie. Sitagliptine is ook geregistreerd als toevoeging aan de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat.

GLP-1-agonisten zijn geregistreerd voor gebruik in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat bij onvoldoende effect van deze middelen. Liraglutide is ook geregistreerd in combinatie met metformine en een glitazon. GLP-1-agonisten worden alleen vergoed voor patiënten met een BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en het eerste recept dient door een internist te worden uitgeschreven.

Recent is in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een literatuuroverzicht gepubliceerd over de effectiviteit en veiligheid van de nieuwe middelen [Kleefstra 2010]. Hieronder worden werkzaamheid, veiligheid en toepasbaarheid van beide geneesmiddelengroepen gepresenteerd.

### **DPP-4-remmers**

#### **Werkzaamheid**

Een Cochrane review (11 onderzoeken met sitagliptine, in totaal 6743 patiënten; 14 onderzoeken met vildagliptine, 6121 patiënten; follow-up 12-52 weken) liet bij een gemiddelde uitgangswaarde van HbA<sub>1c</sub> variërend van 7 tot 11% een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-daling zien van respectievelijk 0,8% en 0,6% [Richter 2008]. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in op zichzelf staand gerandomiseerd onderzoek [Chan 2008; D'Alessio 2009; Ferrannini 2009; Goodman 2009; Kikuchi 2009; Mohan 2009; Pan 2008; Raz 2008; Schweizer 2009]. Een eerdere meta-analyse van onderzoeken waarin DPP-4-remmers (7 studies met sitagliptine, 2404 patiënten en 9 met vildagliptine, 1786 patiënten) tenminste 12 weken ten opzichte van placebo werden getest, toonde een verlaging van het HbA<sub>1c</sub>-gehalte van 0,74% (95%-BI -0,85 - -0,62%) bij een gemiddelde uitgangswaarde van HbA<sub>1c</sub> van 8% [Amori 2007]. In gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 423 type-2-diabetespatiënten bleek dat saxagliptine 2,5-10 mg per dag het HbA<sub>1c</sub>-gehalte significant verlaagde ten opzichte van placebo [Rosenstock]. Bij 743 patiënten bleek dat de toevoeging van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg saxagliptine aan

metformine het HbA<sub>1c</sub>-gehalte significant sterker liet dalen dan metformine monotherapie (verschil -0,73% [95%-BI -0,92- -0,53], -0,83% [-1,02- -0,63] en -0,72% [-0,91- -0,52]) [DeFronzo 2009].

Uit vergelijkend onderzoek van DPP-4-remmers met andere orale glucoseverlagende therapie bleek in de eerder beschreven meta-analyse (4 onderzoeken, 2899 patiënten, vergelijking met metformine, of glipizide of glitazon) dat DPP-4-remmers minder effectief zijn wat betreft verlaging van het HbA<sub>1c</sub>: 0,21% (95%-BI 0,02-0,39%) [Amori 2007].

Op basis van indirecte vergelijking is de daling van het HbA<sub>1c</sub> door DPP-4-remmers (<1%) lager dan die met metformine, sulfonylureumderivaten of glitazonen wordt bereikt (1-2%). Voor vildagliptine en sitagliptine is nog geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties, morbiditeit en mortaliteit is aangetoond. Ook is geen onderzoek naar werkzaamheid bij hoogbejaarden (vanaf 75 jaar) gevonden.

## **Veiligheid**

### *Hypoglykemieën*

In de eerder beschreven meta-analyse van DPP-4-remmers is het relatieve risico voor het optreden van hypoglykemie 0,84% (95%-BI 0,60-1,19) met vildagliptine en 0,92% (95%-BI 0,30-2,87) met sitagliptine vergeleken met andere glucoseverlagende therapie [Amori 2007]. Ernstige hypoglykemieën werden niet gemeld.

### *Infecties*

Bij gebruik van DPP-4-remmers werd een licht verhoogd risico op nasofaryngitis (6,4% bij DPP-4-remmers versus 6,1% bij de controlegroep (RR 1,2 [95%-BI 1,0-2,2])) en urineweginfecties (3,2% bij DPP-4-remmers versus 2,4% bij de controlegroep (RR 1,5 [95%-BI 1,0-2,2])) gerapporteerd [Amori 2007]. In de Cochrane review bleek vergelijking van placebobehandeling met vildagliptine niet, maar met behandeling van sitagliptine wel geassocieerd met het vaker optreden van infecties, met name bovenste luchtweginfecties (RR 1,29; 95%-BI 1,09-1,52) [Richter 2008].

### *Effect op gewicht*

Verbetering van het HbA<sub>1c</sub> gaat doorgaans gepaard met een gewichtsstijging. Ten opzichte van pioglitazon en glimepiride is er een gewichtsdaling, ten opzichte van metformine en acarbose een gewichtstoename te zien [Ferrannini 2009; Pan 2008; Schweizer 2009]. DPP-4-remmers zijn min of meer gewicht-neutraal. Vergeleken met een placebo behandeling laten de beide DPP-4-remmers een geringe gewichtstoename zien (0,7-0,8 kg) [Richter 2008].

### *Overige*

Hoofdpijn werd vaker gemeld bij gebruik van DPP-4-remmers: 5,1% bij DPP-4-remmers versus 3,9% bij de controlegroep (RR 1,4 [95%-BI 1,1-1,7]) [Amori 2007].

De **US Food and Drug Administration (FDA)** rapporteerde op basis van 88 meldingen, het risico op acute pancreatitis bij het gebruik van vildagliptine [US Food and Drug Administration 2009b].

Mogelijk is langdurig gebruik van zowel DPP-4-remmers als van GLP-1-agonisten geassocieerd met het ontstaan van asymptomatische chronische pancreatitis [Drucker 2010]. Er is onduidelijkheid over een mogelijke associatie tussen het optreden van kanker aan de schildklier en het gebruik van GLP-1-agonisten en DPP-4-remmers [Drucker 2010].

## **Toepasbaarheid**

Met vildagliptine is terughoudendheid geboden bij hartfalen NYHA klasse I-II en gebruik wordt afgeraden bij NYHA klasse III-IV. Bij sitagliptine bestaat een kans op interacties bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Dan zouden krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir en claritromycine) de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen, omdat CYP3A4 (met inbreng van CYP2C8) verantwoordelijk is voor het beperkte metabolisme van sitagliptine. Daarom wordt geadviseerd om bij een eGFR van 30-50 ml/min. maximaal 1 dd 50 mg sitagliptine en bij eGFR van 10-30 ml/min. maximaal 1 dd 25 mg sitagliptine te geven (G-Standaard verminderde

nierfunctie, geraadpleegd 24-02-2010). Daarnaast beveelt de fabrikant aan om bij patiënten met een risico op digoxinetoxiciteit de plasmaconcentraties van digoxine te controleren bij gelijktijdig gebruik met sitagliptine. Bij combinatie van DPP-4-remmers met glitazonen dient extra rekening te worden gehouden met het optreden van perifeer oedeem en gewichtstoename. Ook is er weinig ervaring met DPP-4-remmers bij patiënten ouder dan 75 jaar.

## ***GLP-1-agonisten***

### **Werkzaamheid**

In de eerder beschreven meta-analyse is een verlaging van het HbA<sub>1c</sub> gehalte van 0,97% (95%-BI -1,13 - -0,81%) te zien in vergelijking met een placebo behandeling (5 onderzoeken exenatide, 1725 patiënten, gemiddelde uitgangswaarde HbA<sub>1c</sub> varieert van 7,9% tot 8,6%; 2 onderzoeken liraglutide, 403 patiënten gemiddelde uitgangswaarde HbA<sub>1c</sub> varieert van 7,0% tot 7,4%) [Amori 2007].

In verschillende gerandomiseerde onderzoeken wordt een statistisch significante daling van ongeveer 1% van het HbA<sub>1c</sub> gevonden ten opzichte van een placebo behandeling [Barnett 2007; Bergenstal 2009; Bunck 2009; Davis 2007; Gao 2009; Kadowaki 2009; Moretto 2008]. In twee vergelijkende onderzoeken waarbij exenatide behandeling werd vergeleken met een behandeling met insuline werd geen verschil in HbA<sub>1c</sub> waargenomen (39% versus 35%, RR 1,1;95%-BI 0,8-1,5) [Amori 2007].

In een systematische review (17 placebo-gecontroleerde studies; slecht gereguleerde type 2 diabetes) werd het effect nagegaan van tweemaal daags 10 microg exenatide toevoeging aan bestaande orale glucoseverlagende medicatie. Na 30 weken verbeterde het HbA<sub>1c</sub> 1,0% [-0,97%; 95%-BI -1,16 - -0,79%,  $p < 0,0001$ ]. Vergeleken met toevoeging van diverse insulineregimes aan bestaande medicatie liet exenatide na 16 tot 52 weken vergelijkbare HbA<sub>1c</sub>-daling zien (-0,04%; 95%-BI -0,14 - 0,06%,  $p = 0,41$ ) [Norris 2009].

Toevoeging van 1,2 of 1,8 mg liraglutide aan slecht gereguleerde patiënten (HbA<sub>1c</sub> 8,4 ± 1,0%) die glimepiride gebruikten gaf een sterkere reductie in HbA<sub>1c</sub> dan toevoeging van rosiglitazon (-0,4%,  $p < 0,0001$ ) [Marre 2009]. De glykemische instelling van patiënten op metformine verbeterde na toevoeging van liraglutide of glimepiride in dezelfde mate (1% HbA<sub>1c</sub>-daling,  $p < 0,0001$ ) [Nauck 2009]. Liraglutide toegevoegd aan metformine en sulfonyleureumderivaten gaf sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling dan glargine (1,33% versus 1,09%; -0,24% verschil, 95%-BI 0,08-0,39;  $p = 0,0015$ ) [Russell-Jones 2009].

Na 1 jaar behandeling ( $n = 746$ ) daalde het HbA<sub>1c</sub> 0,51% (SD 1,20%) op glimepiride, 0,84% (SD 1,23%) op liraglutide 1,2 mg (-0,33%; 95%-BI -0,53 - -0,13) en 1,14% (SD 1,24%) op liraglutide 1,8 mg (-0,62%; 95%-BI -0,83 - -0,42) [Garber 2009].

Voor exenatide en liraglutide is nog geen onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties, morbiditeit en mortaliteit is aangetoond. Er is geen onderzoek naar werkzaamheid bij ouderen (vanaf 75 jaar) gevonden.

### **Veiligheid**

#### *Hypoglykemieën*

Exenatide leidt in vergelijking met insuline niet tot meer of minder hypoglykemieën [Amori 2007]. Ernstige hypoglykemieën werden niet gemeld.

#### *Effect op gewicht*

Exenatide leidt tot een gewichtsvermindering in vergelijking met placebo en insuline van resp. 1,4 kg en 4,8 kg [Amori 2007]. In gerandomiseerd onderzoek ( $n = 564$ ) werd bij gebruik van liraglutide (1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg en 3,0 mg) een gewichtsvermindering gevonden van resp. 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg en 7,2 kg; in de placebogroep bedroeg de gewichtsvermindering 2,8 kg ( $p = 0,003$  voor liraglutide 1,2 mg en  $p < 0,0001$  voor liraglutide 1,8-3,0 mg) [Astrup 2009].

In de systematische review van Norris *et al.* werd behandeling met exenatide na 16 tot 30 weken geassocieerd met 1,0-2,5 kg gewichtsverlies vergeleken met orale medicatie en 3-6 kg vergeleken met insuline therapie [Norris 2009].

#### *Effect op de nierfunctie*

Renale bijwerkingen waaronder nierinsufficiëntie zijn gemeld na gebruik van exenatide bij de Europese geneesmiddelenregistratie autoriteit (EMA) [Bijl 2009]. **De FDA registreerde in de periode tussen april 2005 and oktober 2008, 78 gevallen van verminderde nierfunctie (62 gevallen van acuut nierfalen en 16 gevallen van nierinsufficiëntie) bij diabetes patiënten die exenatide gebruikten. Sommige gevallen vonden plaats bij patiënten met een al bestaande nieraandoening of bij patiënten die één of meer risicofactoren voor het ontwikkelen van nierfunctieproblemen hadden. In die periode waren 6,6 miljoen voorschriften afgegeven [US Food and Drug Administration 2009a].**

#### *Overige*

Gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid en braken traden frequent op bij behandeling met GLP-1-agonisten. Het percentage patiënten met misselijkheid, bedroeg 41,9% (exenatide) vergeleken met 13,4% voor de controlegroep (RR 3,17; 95%-BI 2,16-4,64) [Amori 2007].

De FDA registreerde 30 gevallen van acute pancreatitis van april 2005 tot januari 2007 bij het gebruik van exenatide. Berekend zou het gaan om 0,27 gevallen per 1000 behandelde patiëntenjaren [Cure 2008]. Bij liraglutide zou er volgens de informatie van de fabrikant een verhoogd risico bestaan op schildklierbijwerkingen (althans in het diermodel; bij de mens is dat niet aangetoond).

#### **Toepasbaarheid**

Het gebruik van GLP-1-agonisten wordt bij verminderde nierfunctie afgeraden vanwege het ontbreken van gegevens. Er is weinig ervaring bij diabetespatiënten met een BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, bij een leeftijd vanaf 75 jaar, bij patiënten met hartfalen en bij patiënten met ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

## **Conclusie voor de dagelijkse praktijk**

DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten zijn nieuwe medicamenteuze behandelingsmogelijkheden van type 2 diabetes die een bescheiden verlaging van het HbA<sub>1c</sub> geven vergeleken met placebobehandeling, maar, in geval van de DPP-4-remmers, een minder sterke HbA<sub>1c</sub>-daling laten zien dan met metformine, sulfonyleureumderivaten of glitazonen kan worden bereikt. Er zijn geen resultaten van onderzoek op klinische eindpunten (micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit) bekend. Dit maakt samen met het ontbreken van gegevens over effectiviteit en veiligheid op de langere termijn dat de nieuwe middelen vooralsnog geen aanleiding geven het huidige stappenplan voor medicamenteuze behandeling in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 te herzien.

#### Literatuurlijst

Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.

Astrup A, Rossner S, Van GL, Rissanen A, Niskanen L, Al HM et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.

Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonyleurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007;29:2333-48.

Bergental R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonyleurea. *Curr Med Res Opin* 2009;25:65-75.

Bijl D. Let op! Exenatide en niersufficiëntie. *Gebu* 2009;43:103-4.

Bunck MC, Diamant M, Corner A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:762-8.

Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55.

Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and Rare Adverse Events. *NEJM* 2008;358:1969-1970.

D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:81-8.

DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.

Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care* 2007;30:2767-72.

Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergental RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010;33:428-33.

Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-66.

Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I et al.; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.

Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, Mohan V, Ning G, Shah S et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:69-76.

Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41:368-73.

Kadowaki T, Namba M, Yamamura A, Sowa H, Wolka AM, Brodows RG. Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr J* 2009;56:415-24.

Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:233-40.

Kleefstra N, van Hateren KJJ, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN et al. Nieuwe bloedglucoseverlagende middelen bij type 2 diabetes: onvoldoende reden voor algemeen gebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A886.

Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J et al.; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*

Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:106-16.

Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448-60.

Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH et al.; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.

Norris SL, Lee N, Thakurta S, Chan BK. Exenatide efficacy and safety: a systematic review. *Diabet Med*

Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008;25:435-41.

Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:537-50.

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006739.

Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:376-86.

Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*

Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:804-12.

US Food and Drug Administration. Exenatide-Renal Failure.  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm>.

US Food and Drug Administration. Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet)-acute pancreatitis.  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm>.