

Läkemedel: Byetta (exenatid)
Företag: Eli Lilly
Godkänt för försäljning: 2006-11-20

Utlåtande från Läksaks expertgrupp för endokrinologiska och metabola sjukdomar

Byetta med dess måttliga effekt på HbA1c, osäkra långtidssäkerhet och helt okända effekter på diabeteskomplikationer inklusive hjärt-kärl-risk bör förskrivas med stor återhållsamhet av läkare med särskilt diabetesintresse och med stor kunskap om diabetes mellitus samt under noggrann uppföljning.

Effekterna av Byetta, som också måste ges subkutant, har inte visats vara bättre än insulinbehandling förutom en viss viktne­dgång, vars långtidseffekt på komplikationer av diabetes mellitus återstår att visa.

Basen i behandlingen av typ 2-diabetes är kost- och levnadsråd. Sjukdomen är progressiv men hos många finns komplikationer redan vid diagnos eller tidigt i sjukdomsförloppet. Att minska utvecklingen av mikro- och makrovaskulära komplikationer är därför målsättningen med behandlingen..

Byetta – injektionspreparat med effekt som måttlig insulindos

Sammanfattning

Exenatid (Byetta) är ett nytt läkemedel vid typ 2-diabetes. Preparatet är godkänt för behandling av patienter med typ 2-diabetes i kombination med metformin och/eller sulfonylurea där adekvat blodsockerkontroll ej uppnåtts med högsta tolererbara doser av dessa perorala läkemedel. Behandlingen bör därmed ses som ett alternativ till insättande av insulin. Preparatet ges subkutant i dosen 5-10 mikrogram två gånger dagligen och ingår i läkemedelsförmånen utan särskilda begränsningar. Årskostnaden för behandling av en patient med exenatid är 12 000 kronor och skall jämföras med kostnaden för insulin som vanligen är cirka 4-5 000 kronor per år.

Exenatid är en syntetisk version av en peptid som hittats i saliven hos Gila-ödlan och har egenskaper liknande det kroppsegna inkretinhormonet GLP-1. Inkretinhormonerna GLP-1 och GIP frisätts från endokrina celler i mag-tarmkanalen i samband med måltid och stimulerar insulininsöndring från β -celler i pankreas. Hos patienter med typ 2-diabetes har exenatid visat sig stimulera insulininsöndring, hämma postprandiell glukagoninsöndring, minska födo­intaget samt förlångsamma ventrikeltömningen.

Exenatid har jämförts mot placebo i tre randomiserade studier som tillägg till behandling med metformin och/eller sulfonylurea i ”fulldos”. Förändring av HbA1c var det primära effektmåttet och sänktes av exenatid med knappt en procentenhet från ett utgångsvärde kring 7,6 procent. Exenatid har även jämförts med insulin i två studier hos patienter med typ 2-diabetes som trots behandling med fulldos metformin och/eller sulfonylurea inte nådde glykemisk kontroll. Exenatid i dosen 10 mikrogram två gånger dagligen jämfördes med långverkande insulin glargin (Lantus) en gång dagligen (26 veckor) respektive mixinsulin med 30 procent snabbverkande insulin aspartat (Novomix) morgon och kväll (52 veckor). Även här sänktes HbA1c med ungefär en procentenhet från ett utgångsvärde kring 7,6 procent, med likartade effekter av insulin. Patienterna hade ett BMI på cirka 31 kg/m² och man såg en viktne­dgång på cirka 2 och 2,5 kg efter 26 respektive 52 veckor med exenatid, jämfört med en viktuppgång med insulin på 1,9 respektive 2,9 kg. Ett observandum är att insulindoseringarna i de två studierna var förhållandevis låga, vilket väcker frågan om dessa patienter var optimalt behandlade.

De vanligaste biverkningarna var illamående (33-57 procent), kräkningar (15-17 procent) och diarré (13 procent). Illamåendet avtog med tiden och långsam upptitrering till måldos föreföll minska risken för illamående. Gastrointestinala biverkningar ledde till att cirka sex procent av patienterna avbröt behandlingen med exenatid. Andelen patienter som drabbades av hypoglykemi skilde sig inte mellan patienter som behandlades med exenatid och de som behandlades med insulin.

Efter introduktionen har 30 fall av pankreatit inrapporterats och i vissa av dessa fall finns ett misstänkt samband med exenatidbehandling. Vid svår ihållande buksmärtor av oklar genese, med eller utan kräkningar, hos patient som behandlas med exenatid bör pankreatit uteslutas. Som alltid med nya läkemedel är säkerheten inte fullt klarlagd då relativt få patienter är studerade, studierna har en förhållandevis kort duration och långtidsuppföljning saknas. Ålder över 75 år, måttlig njurfunktionsnedsättning samt ett BMI ≤ 25 får betraktas som relativa kontraindikationer på grund av mycket begränsad erfarenhet.

Exenatid är ett alternativ till insulin när behandling med perorala diabetesmedel inte ger tillräcklig effekt. Dokumentation avseende annat än surrogatvariabeln HbA1c saknas dock, och det är svårt att identifiera den patient där valet blir exenatid. Behandling med insulin är betydligt mer beprövat och finjustering av dosen är enklare jämfört med exenatid. Det finns därmed bättre förutsättningar att med en optimerad insulindosering nå en god glykemisk kontroll. Då både insulin och exenatid måste injiceras subkutant finns inte några uppenbara fördelar med att välja exenatid. Viktskillnader som observerats mellan exenatid- och insulinbehandling är i medeltal relativt små och på gränsen till vad som brukar anses kliniskt relevant. För vissa patienter kan viktne­dgången möjligen bli betydelsefull, men detta återstår att bevisa. Hög frekvens illamående är ingen attraktiv egenskap hos exenatid och kan sannolikt medföra en sämre följsamhet till behandling i verkligheten än vad som visats inom ramen för klinisk prövning. Exenatid är ett preparat som lämpar sig för ett fåtal patienter och bör då förskrivas under noggrann uppföljning av specialister med särskilt diabetesintresse.

Bakgrund

Typ-2 diabetes är en metabol sjukdom som karakteriseras av en relativ insulinbrist, där bukspottskörtelns förmåga att insöndra insulin är nedsatt. Bukspottskörteln bibehåller vanligen en viss insulinproducerande kapacitet, men denna är otillräcklig. Patienter med typ-2 diabetes lider vanligen också av insulinresistens. Sjukdomen är långsamt progredierande och risken att utveckla sjukdomen ökar med stigande ålder, övervikt och fysisk inaktivitet. Som ett resultat ses en kronisk hyperglykemi med störningar i kolhydrat-, fett- och protein-metabolismen. Typ-2 diabetes står för mellan 85 och 95 procent av all diabetes i i-länderna och prevalensen varierar mellan tre och sex procent i västvärlden, medan den hos personer äldre än 75 år är så hög som 25 procent [1].

På lång sikt ses komplikationer i form av retinopati, nefropati, neuropati och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Även högt blodtryck, blodfettrubbningar och tandlossning är vanligt hos patienter med typ-2 diabetes. Hyperglykemi har direkt associerats med senkomplikationer till diabetes och typ-2 diabetiker som behandlas med intensiv blodsockersänkande terapi har en relativ riskreduktion på cirka 25 procent för mikrovaskulära komplikationer [2].

Livsstilsförändringar i form av förändrad diet och ökad motion är basen i behandlingen av typ-2 diabetes. Vid otillräcklig effekt av livsstilsförändringar är tillägg av perorala antidiabetika indicerat. Denna behandling kan vara i form av monoterapi eller kombinationsterapi och eventuellt tillägg av insulin. Insulin som monoterapi kan också förekomma [1].

Farmakologiska data

Exenatid är en syntetisk version av en peptid som hittats i saliven hos Gila-ödlan och har liknande egenskaper som det kroppsegna inkretinhormonet glukagon-like peptide 1 (GLP-1). Inkretinhormonerna GLP-1 och GIP frisätts från endokrina celler i mag-tarmkanalen i samband med måltid och som bl.a. stimulerar insulininsöndring från β -celler i pankreas. GLP-1 bryts ned av enzymet dipeptidyl peptidas 4 (DPP-4) och har en kort halveringstid medan exenatid har en betydligt längre halveringstid kring två timmar. Hos patienter med typ-2 diabetes förbättrar exenatid den glykemiska kontrollen genom flera akuta och kroniska effekter. Ett flertal mekanismer anses vara delaktiga i den effekt som exenatid ger på blodsockernivåerna.

Förbättrad insulininsöndring

Exenatid ger hos både friska försökspersoner och patienter med typ-2 diabetes en ökad insulinfrisättning i samband med hyperglykemi.

Minskad glukagonfrisättning i samband med måltid

Behandling med exenatid ger en minskad glukagoninsöndring i samband med måltid medan det glukagonsvar som kan ses vid hypoglykemi inte påverkas.

Förlångsammad ventrikeltömning

Exenatid ger en dosberoende minskning av ventrikeltömningshastigheten hos både friska frivilliga försökspersoner och patienter med typ-2 diabetes.

Hastigheten med vilken ventrikeln töms efter en måltid är ett hastighetsreglerande steg i absorptionen av glukos och därmed en angreppspunkt för att öka den glykemiska kontrollen.

Reducerat födointag

En av förklaringarna till den viktnedgång som kan ses vid behandling med exenatid är ett reducerat födointag. Till viss del bidrar troligen de vanliga biverkningarna illamående och kräkningar till viktnedgången [3]. Viktnedgången förefaller dock inte helt förklaras av illamående då man i de studier som gjorts observerat att även patienter som inte klagat på biverkan i form av illamående gått ned i vikt [7, 8].

Användning vid nedsatt njur- och leverfunktion

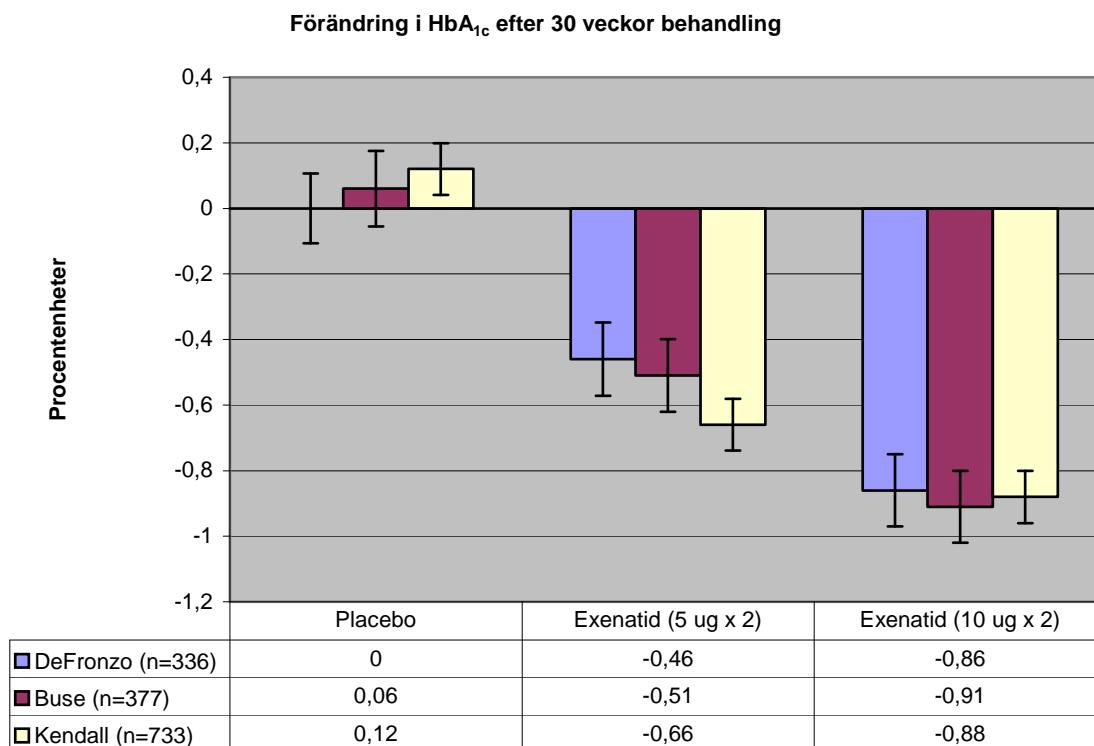
Njuren är det organ som huvudsakligen svarar för eliminationen av exenatid och troligen sker en proteolytisk nedbrytning i njurtubuli efter filtration. Patienter med lätt nedsatt njurfunktion behöver ingen dosjustering medan man hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion bör trappa upp dosen försiktigt. Exenatid bör inte användas vid grav njurfunktionsnedsättning. Hur nedsatt leverfunktion påverkar farmakokinetiken för exenatid är inte studerat på människa, men i djurstudier har man inte sett förändrad elimination vid inducerad leverskada [3].

Kliniska studier

Exenatid har jämförts mot placebo i tre större kliniska prövningar på patienter med typ-2 diabetes [4, 5, 6]. Jämförelser med två olika typer av insulinregimer har också gjorts [7, 8].

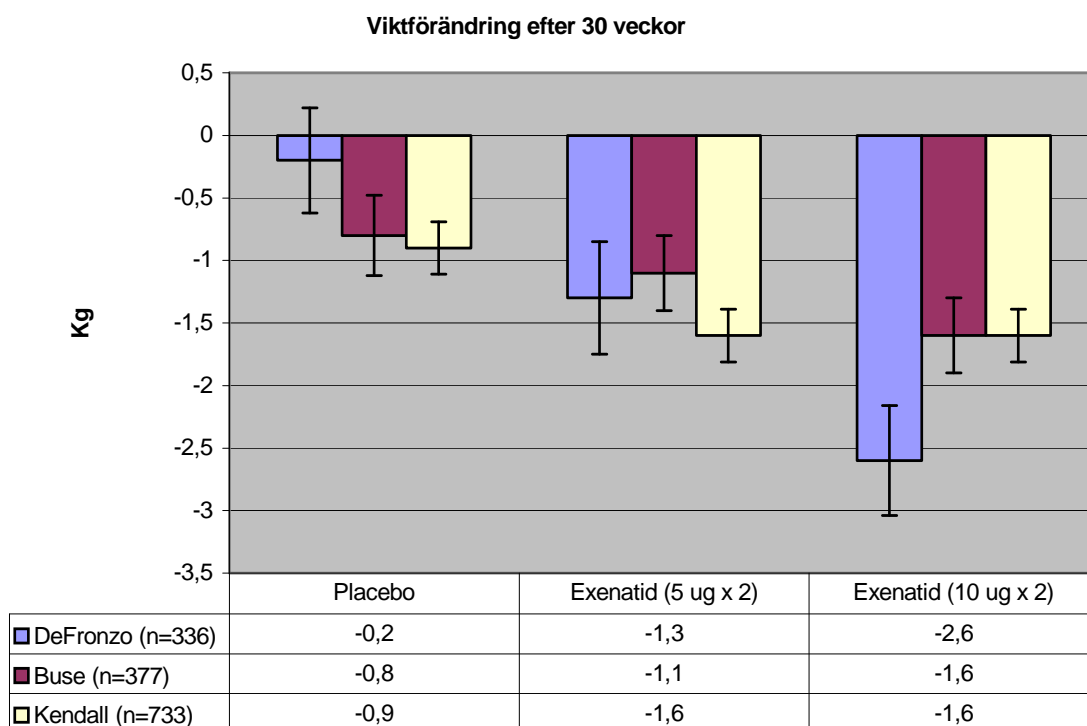
Jämförelser med placebo

Exenatid har jämförts mot placebo i tre randomiserade, trearmade, blindade multicenterstudier där effekten av exenatid studerats som tillägg till behandling med metformin och/eller sulfonylurea i ”fulldos” [4, 5, 6]. I de tre studierna jämfördes effekten av exenatid i doserna 5 µg x 2 respektive 10 µg x 2 med placebo. Det primära effektmåttet i alla tre studierna var förändring av HbA_{1c} från studiestart till studieslut, 30 veckor senare. Ett flertal sekundära effektmått studerades också bland annat viktförändring, andel patienter som nådde ett HbA_{1c} < 6,0 procent och fasteblodsockernivåer. Totalt inkluderades 1446 patienter och av dessa var 58 procent män och 42 procent kvinnor. En mindre andel av patienterna var över 65 år (18 procent), och endast 1,5 procent var över 75 år. Medelvärdet för HbA_{1c} vid studiestart varierade något mellan studierna (7,2 – 7,7 procent), och medelvärdet för BMI var 34 kg/m².



Figur 1. Förändring i HbA_{1c} när exenatid jämförts (ITT-analys) med placebo [3].

I alla tre studier sågs en förbättrad glykemisk kontroll med sänkt HbA_{1c} och sänkt fasteblodsocker. Exenatid gav en dosberoende sänkning av HbA_{1c} med i medeltal 0,5 till 0,9 procentenheter vid dosering 5 respektive 10 mikrogram två gånger dagligen. Exenatid gav också en statistiskt signifikant viktminskning som var cirka 0,7-1,3 kg (vid 5 respektive 10 mikrogram två gånger dagligen exenatid) större än den viktminskning som sågs hos patienter som fått placebo.

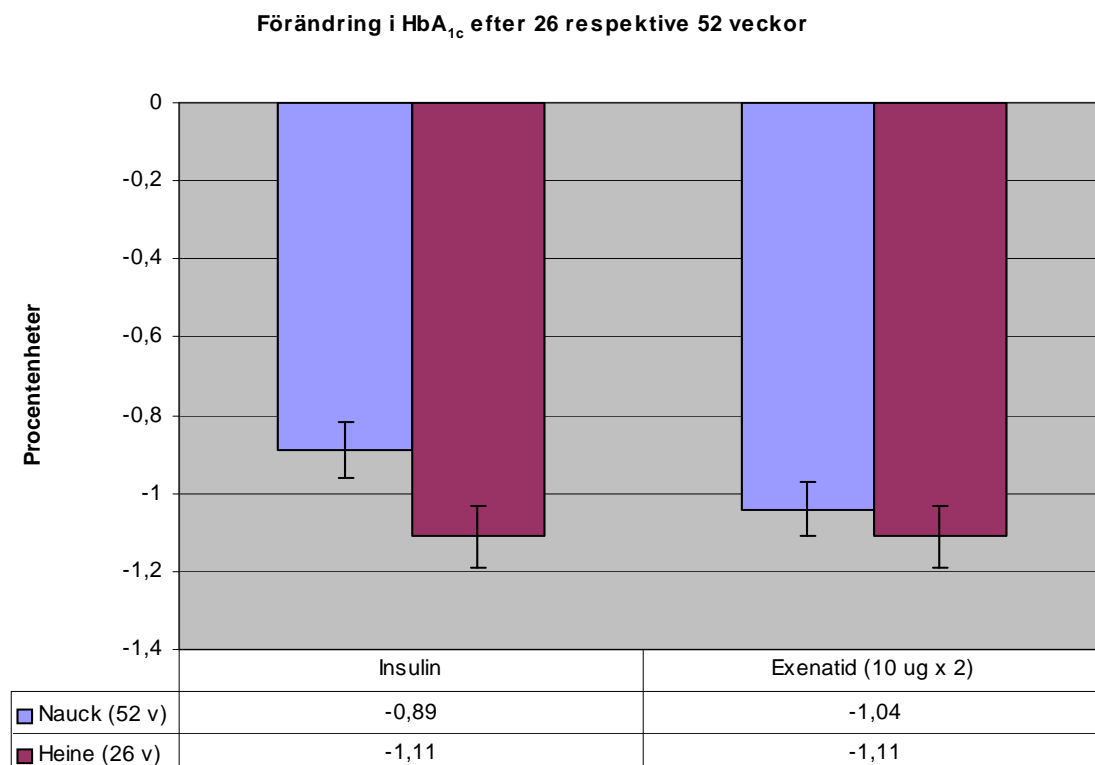


Figur 2. Viktförändring när exenatid jämförts (ITT-analys) med placebo [3].

Jämförelser med insulin

Två studier med längre duration där effekter av exenatid jämfördes med insulin har gjorts [7, 8]. Dessa båda studier var öppna, randomiserade multicenterstudier där patienter med typ-2 diabetes samt BMI mellan 25 och 45 kg/m² (Medel BMI 30,9 kg/m²) och otillräcklig glykemisk kontroll trots behandling med sulfonylurea och/eller metformin inkluderades. De fortsatte med perorala antidiabetika under studietiden, men med tillägg av exenatid eller insulin. Målet med studierna var att studera huruvida exenatid (10 µg x 2) var likvärdigt med insulin glargin (Lantus[®]) i endos, respektive insulin aspartat (30 procent mixinsulin, Novomix30[®]/Novolog30[®]) med avseende på förändring i HbA_{1c} efter 26 respektive 52 veckor. Förändring i HbA_{1c} var det primära effektmåttet, men även andel patienter som nådde HbA_{1c} < 7 procent, förändring i kroppsvikt, fasteblodsocker samt postprandiella blodsockernivåer studerades.

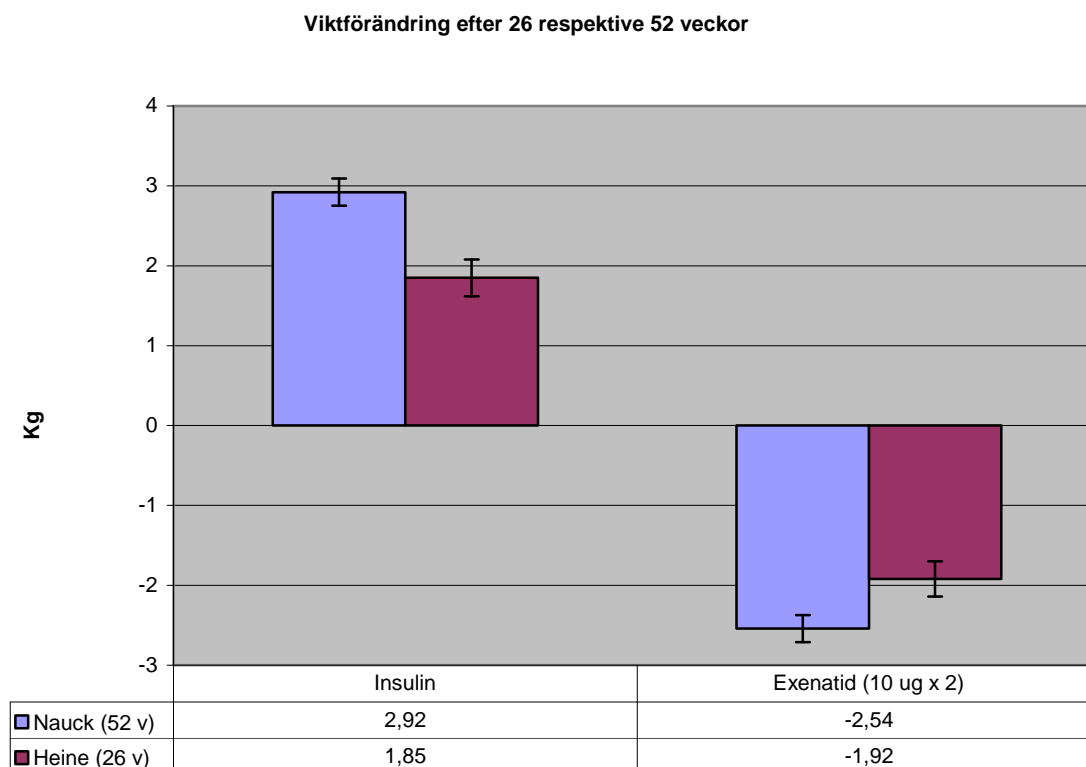
Av de patienter som behandlades med exenatid avbröt cirka tio procent på grund av biverkningar medan cirka en procent av patienterna insulingrupperna avbröt studierna på grund av biverkningar. Det var också fler studieavbrott totalt sett, i grupperna som behandlades med exenatid (cirka 20 procent) jämfört med grupperna som behandlades med insulin (cirka tio procent). I båda dessa studier var förändringen i HbA_{1c} likvärdig vid exenatid- och insulin-behandling. Studien där exenatid jämfördes med insulin glargin hade en duration av 26 veckor, 551 patienter randomiserades till behandling med exenatid eller insulin glargin, varav 282 till exenatid. Man såg här en statistiskt jämförbar förändring av HbA_{1c} mellan de båda grupperna och förändringen i exenatidgruppen var cirka 1,1 procentenheter från ett utgångsvärde på 7,6 procent. Vid en intention-to-treat analys av viktförändringar minskade kroppsvikten med cirka 1,9 kg i gruppen som behandlats med exenatid, medan de som behandlades med insulin ökade i vikt med cirka 1,9 kg [3]. Den publicerade per-protokolls analysen gav en i princip likvärdig viktökning i insulingruppen att jämföras med en 2,3 kg viktminskning i exenatidgruppen [7]. Medeldosen av insulin glargin var 24,9 IU/dag och doserna varierade mellan 4-95 IU/dag vid studiens slut.



Figur 3. Förändring i HbA_{1c} i de två studier där exenatid jämförts (ITT-analys) med insulinbehandling [7, 8].

Studien där exenatid jämfördes med insulin aspartat hade en duration av 52 veckor och 505 patienter randomiserades till behandling med exenatid eller insulin aspartat, varav 253 till exenatid. Även i denna studie sågs en statistiskt jämförbar förändring av HbA_{1c} i de båda grupperna. Förändringen i gruppen som behandlats med exenatid var cirka en procentenhet från ett utgångsvärde på 7,6 procent. Samma förhållande sågs vid både intention-to-treat och per-protokoll analys. Efter 52 veckor sågs (vid både intention-to-treat och per-protokoll analys) en minskning av kroppsvikten med cirka 2,5 kg i gruppen som behandlats med exenatid, medan man i insulingruppen ökade kroppsvikten med cirka 2,9 kg [3, 8]. Medeldosen av insulin aspartat var 24,4 IU/dag och doserna varierade mellan 3-78 IU/dag vid studiens slut.

De medeldoser av insulin som nåddes får i båda studierna anses vara relativt låga och vid en jämförelse med några nyligen publicerade studier där en stor andel patienter nådde en god glykemisk kontroll (HbA_{1c} < 6,0 procent) kan man notera att medelinsulindoserna var dubbelt så höga i dessa studier [10, 11]. De låga insulindoserna förefaller inte vara ett resultat av hypoglykemier då frekvensen hypoglykemier var jämförbar i exenatid- respektive insulingrupporna. Detta väcker frågan om de insulinbehandlade patienterna var optimalt behandlade i de två aktuella studierna.



Figur 4. Viktförändring i de två studier där exenatid jämförts (ITT-analys) med insulinbehandling [3].

Biverkningar och säkerhet

Illamående (33-57 procent) och kräkningar (15-17 procent) var vanliga biverkningar vid behandling med exenatid i de kliniska studierna. Besvären var dosberoende. De flesta drabbades av lindrigt till måttligt illamående. Illamåndet kan avta med tiden hos de flesta patienterna och en långsam upptitrering av dosen förefaller kunna minska incidensen illamående. Illamåndet har bedömts som en bidragande orsak till den viktnedgång som ses, men är sannolikt inte den enda förklaringen [3].

Biverkning	Jämförelse placebo		Jämförelse insulin	
	Exenatid (n=963)	Placebo (n=483)	Exenatid (n=535)	Insulin (n=515)
Illamående	419 (44 %)	87 (18 %)	245 (46 %)	24 (5 %)
Kräkningar	123 (13 %)	18 (4 %)	87 (16 %)	18 (3 %)
Diarré	132 (14 %)	33 (7 %)	48 (9 %)	13 (3 %)
Dyspepsi	54 (6 %)	10 (2 %)	17 (3 %)	2 (< 1 %)
Hypoglykemi	189 (20%)	41 (8%)	290 (54 %)	288 (56 %)

Nio procent av patienterna som behandlades med exenatid valde att avbryta behandlingen på grund av biverkningar jämfört med en procent av de insulinbehandlade och tre procent av dem som fick placebo. Gastrointestinala biverkningar, varav illamående var vanligast, var den dominerande orsaken till att patienter avbröt sin behandling med exenatid.

Efter introduktionen har 30 fall av pankreatit inrapporterats och i vissa av dessa fall finns ett misstänkt samband med exenatidbehandling [9]. I 27 av fallen fanns minst en annan riskfaktor för pankreatit. I sex av fallen debuterade symptomen eller förvärrades efter dosökning från 5 mikrogram två gånger dagligen till 10 mikrogram två gånger dagligen och i 21 av fallen förbättrades patienten efter utsättning av exenatid. I tre av dessa fall återkom symptomen vid återinsättning. I fall med svår ihållande buksmärta av oklar genes med eller utan illamående och kräkningar bör pankreatit därför uteslutas.

Som förväntat med ett läkemedel som baseras på en syntetisk peptid kan man få en produktion av antikroppar mot exenatid. I de tre placebokontrollerade studierna sågs låga titrar av anti-exenatid antikroppar hos 38 procent av patienterna efter 30 veckor, och hos ytterligare sex procent sågs höga titrar. Det var ingen skillnad i mängden eller typen av biverkningar mellan de patienter som utvecklade antikroppar och de som inte gjorde det. Hälften av dem som utvecklade höga antikropptitrar hade ingen effekt av exenatid. Att mäta antikroppsnivåer är därmed inget diagnostiskt hjälpmedel vid utebliven effekt.

Interaktioner

Då exenatid förlångsammare ventrikeltömningen finns en risk för att biotillgängligheten för perorala läkemedel som ges samtidigt kan minska. Läkemedel med ett snävt terapeutiskt intervall eller läkemedel vars effekt är beroende av att en tröskelkoncentration nås (till exempel antibiotika) bör tas på ett standardiserat sätt i förhållande till injektion av exenatid.

Graviditet och amning

Det finns inga säkerhetsdata från gravida som behandlats med exenatid och exenatid ska därför inte användas vid graviditet eller önskan om graviditet [3]. Koncentrationer i bröstmjolk i förhållande till plasmakoncentrationer har heller inte studerats och exenatid skall därför inte användas av ammande mödrar [3].

Subvention och kostnad

Läkemedelsförmånsnämnden beslutade 070621 att Byetta ska ingå i läkemedelsförmånen utan särskild begränsning. Enligt nämnden bör Byetta användas restriktivt och endast som ett alternativ hos patienter där insättning av insulinbehandling är aktuell. Uppföljning av LFN:s beslut ska ske 2010 och man vill då ha underlag för Byetta som belyser;

- Att patienterna får en betydande viktnedgång och långtidseffekterna av denna
- Hur behandlingen påverkar livskvaliteten i ett långtidsperspektiv
- Hur länge insättandet av insulinbehandling skjuts upp och hur blodsockerkontrollen varit under den tiden samt vilken betydelse detta har för patientens hälsa

Årskostnaden för behandling av en patient med Byetta är 12 000 kronor och skall jämföras med kostnaden för insulinbehandling som vanligen är cirka 4-5 000 kronor per år.

Diskussion

De jämförande studierna med insulin har visat en likvärdig effekt med avseende på förändring i HbA_{1c} när effekten av exenatid (10 mikrogram två gånger dagligen) jämfördes med insulin glargin respektive insulin aspartat i måttliga doser. Ett observandum är dock de förhållandevis låga doser av insulin som gavs till patienterna i insulingrouperna vilket avspeglas i de små förändringar i HbA_{1c} som sågs samt den låga andel patienter som nådde ett HbA_{1c} under sex procent. Då studierna var oblidade kan en ”bias” mot för låga insulindoser inte helt uteslutas. Dokumentation avseende annat än surrogatvariabeln HbA_{1c} saknas dock och data vad gäller effekter på lång sikt finns ännu inte.

De viktskillnader som observerats mellan exenatid- och insulinbehandling är i medeltal relativt små och på gränsen till vad som brukar anses kliniskt relevant. För vissa patienter kan viktnedgången möjligen bli betydande, men detta återstår att bevisa. Viktökningen förknippad med insulinbehandling bör hos många patienter åtminstone delvis kunna hanteras med kost- och levnadsregler. I detta sammanhang bör även nämnas att en regim med metformin på dagen och NPH-insulin på natten har visat sig gynnsamt ur viktsynpunkt och att i jämförelse med denna regim har exenatid ingen avgörande viktfördel [12]. Då i princip endast patienter med BMI över 25 kg/m² inkluderats i studierna måste erfarenheten med exenatid hos normalviktiga anses begränsad och de få normalviktiga som studerats tenderade att förlora mindre i vikt än överviktiga. Hos patienter som inte förlorade i vikt under behandling med exenatid sågs också en reduktion av HbA_{1c} men den var mindre än för de patienter som gick ned i vikt.

Med de begränsningar som nämns ovan, och då behandling med insulin är betydligt mer beprövat, är det svårt att direkt identifiera de patienter där valet skulle bli exenatid. Läkemedlet kan tänkas utgöra ett alternativ hos de patienter som utvecklar ett betydande viktproblem vid behandling med insulin och som vid behandling med exenatid svarar med en kliniskt relevant viktminskning utan att samtidigt drabbas av alltför besvärande biverkningar. Insulinbehandlingens dosering kan finjusteras utefter glukosnivåer och HbA_{1c}, medan exenatid endast finns i två doser och därmed till stor del saknar denna möjlighet. Då både insulin och exenatid måste injiceras subkutant finns här inte några uppenbara fördelar med exenatid.

Sammanfattningsvis är exenatid ett alternativ till insulin när behandling med perorala diabetesmedel inte ger tillräcklig effekt. Det är ett preparat som lämpar sig för ett fåtal patienter och bör då förskrivas under noggrann uppföljning av doktorer med särskilt diabetesintresse.

Tobias Bäckström
Specialistläkare

Rickard Malmström
Docent, specialistläkare

Klinisk farmakologi
Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Referenser

1. Richter B, Bergerhoff K, Paletta G, Bandeira-Echtler E. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. About The Cochrane Collaboration (Cochrane Review Groups (CRGs)) 2007, Issue 4. Art. No.: ENDOC.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes - UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352: 837-52.
3. European Public Assessment Report, Scientific discussion, Byetta. EMEA 2006-11-20.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta.htm>
4. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005;28:1092-1100
5. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635
6. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091
7. Heine RJ, van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.
8. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspartat in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologica* 2007;50:259-267
9. Information for health care professionals Exenatid (marketed as Byetta) [www] U.S. Food and Drug Administration, FDA. [Hämtat 080424. Uppdaterat 080214]
<http://www.fda.gov/cder/drug/infosheets/hcp/exenatidehcp.htm> 20071016

10. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:260-265
11. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T. Attainment of glycemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspartat 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:58-66
12. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.