

Nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlóval és/vagy dipeptidil-peptidáz-4-gátlóval kezelt 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek morbiditási és mortalitási kockázata: nemzeti vizsgálat

* Magyar nyelvű másodközlés az első, angol nyelvű publikáció nyomán: Sütő G, Molnár GA, Rokszi G, Fábián I, Kiss Z, Szekanecz Z, Poór G, Jermendy G, Kempler P, Wittmann I: Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9: e001765. doi:10.1136/bmjdr-2020-001765

A fordításért felelős személy: prof. dr. Sütő Gábor

Sütő Gábor dr.,¹ Molnár Gergő Attila dr.,¹ Rokszi Györg dr.,² Fábián Ibolya dr.,² Kiss Zoltán dr.,¹ Szekanecz Zoltán dr.,³ Poór Gyula dr.,⁴ Jermendy György dr.,⁵ Kempler Péter dr.,⁶ Wittmann István dr.¹

¹ Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

² RxTarget KFT., Szolnok

³ Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Reumatológiai Klinika

⁴ Országos Mozgásszervi Intézet, Budapest

⁵ Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest

⁶ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Diabetologia Hungarica 2023; 31(4): 237–249.

DOI:10.24121/dh.2023.14

A levelezésért felelős szerző: Prof. dr. Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK,

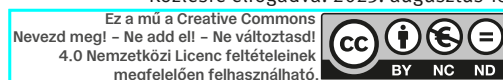
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

E-mail: wittmann.istvan@pte.hu

Közlésre érkezett: 2023. július 13.

Közlésre elfogadva: 2023. augusztus 18.



Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes mellitus
- DPP-4i
- halálozás
- kardiovaszkuláris események
- rák
- SGLT-2i

Összefoglalás

Bevezetés: A diabetes mellitus okozta mortalitást és rokkantságot leginkább a kardiovaszkuláris szövődmények és a rák határozzák meg. A dipeptidil-peptidáz-4-gátló (DPP-4i) és a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló (SGLT-2i) monoterápia vagy kombináció hatását vizsgáltuk a 2-es típusú diabetes mellitus hosszú távú szövődményeire.

A kutatás felépítése és módszerei: A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisában található, DPP-4i-vel vagy SGLT-2i-vel kezelt 2-es típusú diabéteszes betegeket azonosítottuk egy 3 éves periódusban. Felmértük a teljes halálozást, az akut szívinfarktust (AMI), a stroke-ot, a szívelégtelenség miatti kórházi kezelést (HHF), az alsó végtagi amputációt (LLA) és a rák előfordulását. Értékeljük az SGLT-2i-terápiának a DPP-4i-kezeléshez történő hozzáadásának, valamint a DPP-4i-terápia SGLT-2i-re való átállításának következményeit. „Propensity score matching” (becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás) után a Cox regressziós modellt alkalmaztuk.

Eredmények: A „propensity score matching” után mind az SGLT-2i-, mind a DPP-4i-csoportban 18583 beteg volt. A teljes halálozás (HR: 0,80; 95%-os CI: 0,68–0,94; $p=0,0057$), a HHF (HR: 0,81; 95%-os CI: 0,71–0,92; $p=0,0018$) és a rák kockázata (HR: 0,75; 95%-os CI: 0,66–0,86; $p<0,0001$) alacsonyabb volt az SGLT-2i-populációban a DPP-4i-hez képest. Az LLA kockázata magasabb volt az SGLT-2i-csoportban (HR: 1,35; 95%-os CI: 1,03–1,77; $p=0,0315$). Az SGLT-2i DPP-4i-vel kombinálva alacsonyabb teljes halálozást eredményez (HR: 0,46; 95%-os CI: 0,31–0,67; $p=0,0001$), csökkenő tendenciát a stroke, LLA, HHF és rák esetében, de statisztikai különbség nélkül. **Következtetések:** Az SGLT-2i-kezelés a DPP-4i-kezeléshez képest a teljes mortalitás, a HHF és a rák kisebb kockázatát eredményezi. Az SGLT-2i hozzáadása a DPP-4i-hez a DPP-4i-ről az SGLT-2i-re való váltás helyett tovább csökkenti a teljes halálozás kockázatát.

Mivel az akut anyagcsere-szövődmények ritkábbak és kevésbé súlyosak, a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) hosszú távú kimenetele válik egyre fontosabbá.^{1,2,3} A diabetes mellitus a mortalitás kettő-négyszeres növekedésével jár.^{4,5,6} Úgy tűnik, hogy a teljes halálozásnak a kardiovaszkuláris (CV) mortalitás a fő meghatározója.^{4,6} A legszélesebb körben vizsgált kimenetek a súlyos CV események, amelyek a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust, a nem halálos stroke-ot és a CV halálozást foglalják magukban. A közelmúltban, különösen a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló (SGLT-2i) esetében, a szívelégtelenség (hospitalization for heart failure: HHF) miatti kórházi kezelés is

az érdeklődés középpontjába került.^{7,8} A kezdeti kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok (cardiovascular outcome trials: CVOTs) nem inferioritást, vagyis a gyógyszerek biztonságosságát mutatták. Legelsőnek az empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME)⁷ szuperioritását bizonyították. A további vizsgálatok^{8,9,10} az új szerek előnyeit alátámasztották. Az SGLT-2i előnyeit nagyobb adatbázisok elemzése vagy pragmatikus, nem randomizált (CVD-REAL, CVD-REAL Nordic és EMPRISE) vizsgálatok a való világból származó adatokkal igazolták (real world evidence: RWE). Az RWE-vizsgálatok iránti igény nagy, mivel a valós adatok nem mindig esnek egybe a CVOT-k eredményeivel.¹¹

A CVOT-vizsgálatok megváltoztatták az irányelveket. Például az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) 2018-as közös álláspontja azt javasolja, hogy a kezdeti metforminkezelést követően vegyék figyelembe a CV kockázatot, illetve szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség fennállását. Az SGLT-2i HHF-ben vagy krónikus vesebetegségben szenvedő betegek számára ajánlott. A konszenzust 2019-ben röviden frissítették.¹² Habár a hemogloblin A_{1c} (HbA_{1c}) fokozatos kockázatnövekedést jelent, a legalacsonyabb mortalitással a 6–6,9%-os tartományban jár,⁴ a terápiás ajánlások a glükagonszerű peptid-1 receptoragonisták (GLP-1-RA) és a SGLT-2i adását javasolják függetlenül a kiindulási HbA_{1c}-től vagy az egyénre szabott HbA_{1c}-célértéktől.¹² A stroke és az alsó végtagi amputáció (lower limb amputation: LLA) a makro- és a mikrovaszkuláris szövödmények következménye. A stroke előfordulását csak enyhén befolyásolja a glükózsztint-csökkentő kezelés, míg az LLA-kra vonatkozó megfigyelések ellentmondásosak. Egyes források nem mutattak szignifikáns változást, de jelentős növekedés is megfigyelhető volt.^{13,14,15}

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek halálzásának másik vezető oka a rák. Maga a cukorbetegség lényegesen magasabb kockázattal jár a különböző típusú rákfélék kialakulását illetően.^{16,17} A rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé, hogy világos következtetést vonjunk le a rák és a vércukor-csökkentő gyógyszerek kapcsolatáról.

A T2DM javasolt kezdeti terápiája a metformin az étrend- és életmódváltás után. Ezt követően több lehetőség is van a gyógyszeres terápia bővítésére. Az SGLT-2i és a dipeptidil-peptidáz-4-gátló (DPP-4i) különböző hatásmechanizmusok miatt kombinálható metforminnal; az SGLT-2i és a DPP-4i kombinációja metforminnal további kívánatos lehetőség a glükózcökkentő hatás fokozására. A metformin, SGLT-2i és DPP-4i hármas kombinációja potenciálisan befolyásolja a szövödményeket, beleértve a mortalitást és a CV kockázatot, de ez a hatás még megerősítésre vár.

Vizsgálatunk célja az SGLT-2i-vel vagy DPP-4i-vel önmagában vagy kombinációban kezelt T2DM-es betegek mortalitási és morbiditási kockázatának felmérése volt: a vizsgálat egyik részében az SGLT-2i- és a DPP-4i-terápiát, a másik részében pedig a DPP-4i-terápia SGLT-2i-re

váltását, illetve a DPP-4i-hez hozzáadott SGLT-2i hatását hasonlítottuk össze.

VIZSGÁLATI TERV ÉS MÓDSZEREK

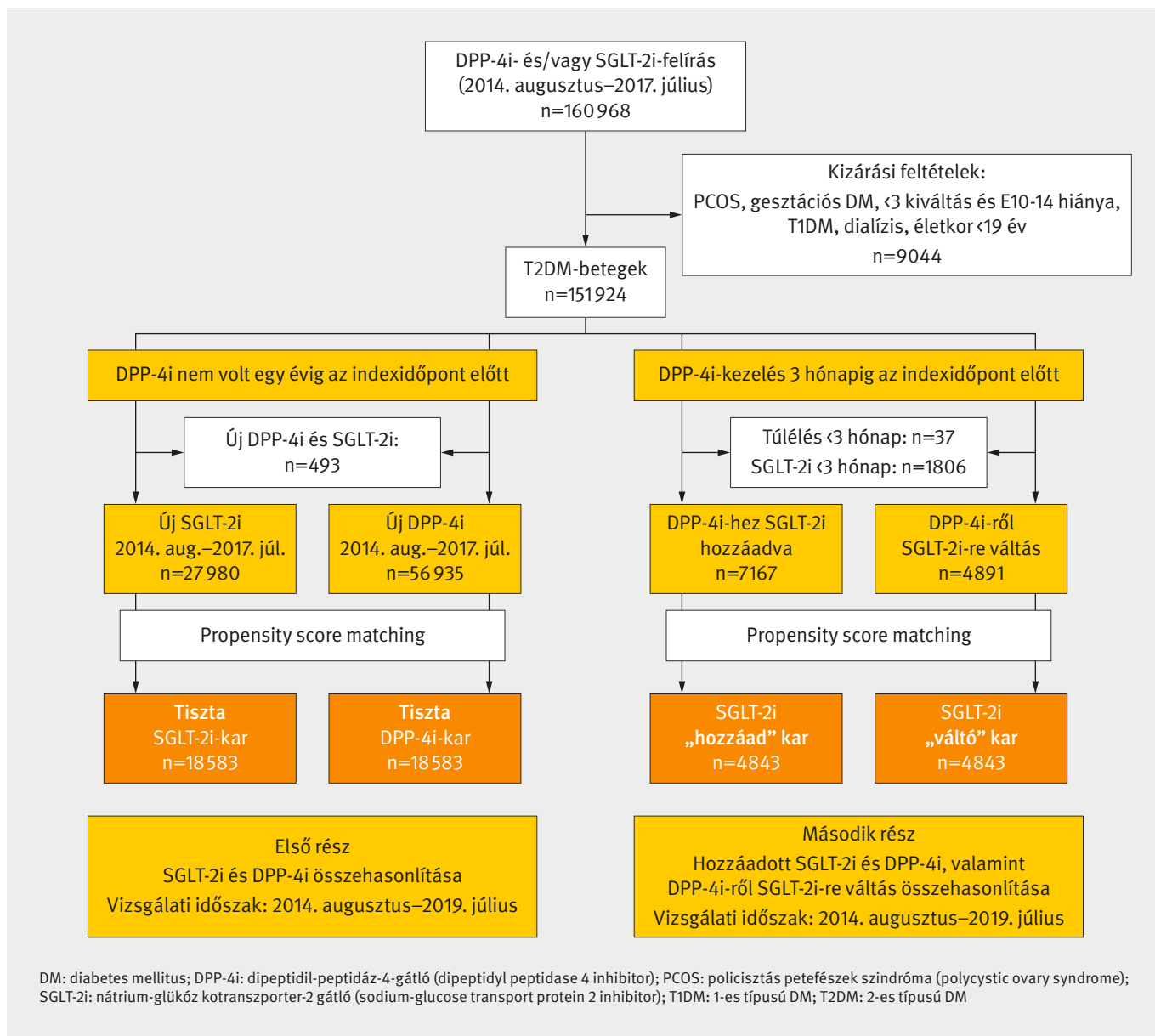
Adatforrások és vizsgálati populációk

Országos, retrospektív, longitudinális vizsgálat készült a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisának felhasználásával. Ez a magyar lakosság közel 100%-át lefedő országos biztosítási rendszer, amely betegazonosítókat és a betegségek nemzetközi osztályozása (BNO-10) kóddal leírható információkat gyűjt minden fekvő- és járóbeteg-látogatásról, valamint minden támogatott gyógyszerfelírásról beleértve a cukorbetegség elleni szereket. A halálozás dátumát a KSH által kiadott halálozási adatbázisból gyűjtöttük.

Azonosítottuk a NEAK adatbázisában szereplő összes beteget, aki szedett DPP-4i- vagy SGLT-2i-gyógyszert 2014. augusztus 1. és 2017. július 31. között (1. ábra, 1. kiegészítő ábra). A 18 évnél fiatalabb betegeket, a terhességi cukorbetegségben (ICD-10: O24.4) és a policisztás petefészek szindrómában (ICD-10: E28.2) szenvedőket, illetve a dialíziskezelésben részesülőket kizártuk. A jelenlegi elemzésben csak a T2DM-ben szenvedő betegeket vettük figyelembe, és kizártuk azokat, akik megfeleltek az 1-es típusú diabetes mellitus korábban közzétett kritériumainak (1. ábra).¹⁸

Vizsgálatunk célja az SGLT-2i- és a DPP-4i-terápia (SGLT-2i „tisztá” és DPP-4i „tisztá” csoportok) hatékonyságának összehasonlítása volt, valamint értékelni a kétféle terápia eredményeit, úgymint a DPP-4i-terápia SGLT-2i-kezelésre váltása és a DPP-4i-kezelés kiegészítése SGLT-2i-terápiával (SGLT-2i „váltó” és az SGLT-2i „hozzáad” csoportok).

Elsőként két csoportot hoztunk létre: egyet azokból, akik DPP-4i-terápiát és egy másikat, akik SGLT-2i-kezelést kezdtek el a 2014. augusztus 1. és 2017. július 31. közötti indexidőszakban. Feltétel volt, hogy ezeket a gyógyszereket nem szedhették a betegek 12 hónappal az indexdátum előtt (1. ábra). Az indexdátum az SGLT-2i- vagy DPP-4i-kezelés bevezetésének első napja. Kizártuk azokat a betegeket, akik az SGLT-2i-t és a DPP-4i-t



1. ábra. A betegek kiválasztásának folyamatábrája és a kizárési kritériumok az SGLT-2i „tisztá” és a DPP-4i „tisztá”, valamint az SGLT-2i „hozzáad” és az SGLT-2i „váltó” kohorszokhoz

A folyamatábra az esetek számának változását is mutatja a hajlampontszám-egyeztetés során.

egyaránt elkezdték az indexperióduson belül. Az indexperiódus azonos volt, és mindkét kar esetében 12 hónapos gyógyszermentes időtartam volt a követelmény. A korábbi DPP-4i-kezelés és a diagnózistól a kezelésig eltelt időtartam kiegyensúlyozott volt a „propensity score matching”

párosítás során (1. kiegészítő táblázat). Következésképpen a bírált CVD-REAL vizsgálat¹⁹ halhatatlansági torzításának („immortal-time bias”) hatását ki lehetett küszöbölni. A vizsgálati időszak 2014. augusztus 1-jén kezdődött és 2019. július 31-én zárult. A betegeket az indexdátumtól

a vizsgált események egyikének vagy a halál bekövetkeztéig, illetve a vizsgálati időszak végéig követtük. Cenzúrázásra kerültek azok az esetek, amikor az utolsó gyógyszerfelírást követő 90 napig nem történt gyógyszerkiváltás, vagy az ellenkező kar gyógyszerét írták fel.

A vizsgálat második részében olyan betegeket választottunk ki, akik az SGLT-2i felírásának első napja előtt 3 hónappal DPP-4i-terápiában részesültek (1. ábra). Az SGLT-2i „váltó” kart akkor úgy határoztuk meg, hogy az SGLT-2i indexdátuma után betegek nem váltottak ki DPP-4i-t, és 3 hónap múlva is életben voltak. Az ebbe a karba tartozó betegeket a vizsgált események egyikének bekövetkeztéig vagy a halál időpontjáig, illetve a vizsgálati időszak végéig követtük. A betegeket cenzúráztuk, ha nem kaptak SGLT-2i-gyógyszert az utolsó felírást követően több mint 90 napig vagy a DPP-4i-terápia ismételt felírásának időpontjáig.

Az SGLT-2i „hozzáad” esetén a DPP-4i-kar esetében a T2DM-es betegeknek az alábbi követelményeknek kellett megfelelniük:

1. bármilyen DPP-4i-kezelés 3 hónappal az SGLT-2i felírásának első napja előtt;
2. legalább 3 hónapig SGLT-2i-kezelésben részesültek, és legalább egy DPP-4i-terápiát írtak fel az indexdátumot követő 3 hónapon belül; és
3. az SGLT-2i elindítása után legalább 3 hónapig életben voltak.

A betegeket a vizsgált események egyikének bekövetkeztéig, a halál időpontjáig, illetve a vizsgálati időszak végéig vagy az utolsó receptkiváltás után 90 napig követtük.

Azokat a betegeket, akiket a vizsgálat első DPP-4i „tisztá” ágában cenzúráztak az SGLT-2i-nek a DPP-4i-hez való hozzáadása vagy az SGLT-2i-ről a DPP-4i-re való váltás miatt, a vizsgálat második részében vizsgáltuk, amennyiben megfeleltek a beválasztási kritériumoknak.

A betegek kiindulási jellemzőit, beleértve az életkort, a nemet, az indexdátumot, a T2DM diagnózisának dátumát, a korábbi társbetegségeket és a korábbi, nem antidiabetikus gyógyszereket a 2009. január 1-jétől az indexdátumig tartó szűrési időszakban gyűjtöttük össze (1., 2. kiegészítő táblázat; a definíciókat a 3. kiegészítő táblázat tartalmazza). A korábbi gyógyszeres kezelés minden olyan gyógyszert magába foglal, amelyet az indexdátumot megelőző 12 hónapban írtak fel.

A késleltetett torzítás („time lag bias”) hatásának megelőzése érdekében¹⁹ meghatároztuk a T2DM diagnózisának dátuma és az indexdátum közötti időszakot, valamint a korábbi DPP-4i-kezelés időtartamát, és e két periódus arányát a „propensity score matching” során korrigáltuk (1., 2. kiegészítő táblázat). A késleltetett torzítás kezelése érdekében a szűrési időszak első évében a különböző kezeléstípusokat, beleértve az inzulinterápiát is, meghatároztuk és „propensity score matching” során kiegyenlítettük.

Mivel a DPP-4i és az SGLT-2i indexperiódusa megegyezett (az SGLT-2i magyarországi elérhetőségének időpontjától kezdődően), és mindkét ágra 12 hónapos gyógyszermentes időszak volt a követelmény, valamint a korábbi DPP-4i-használatot, illetve a T2DM időtartamát kiegyensúlyoztuk a „propensity score matching” során, a halhatatlansági torzítás hatása kiküszöbölhető lett.

Vizsgáltuk a teljes halálozást, a perkután coronaria-intervenciót igénylő szívinfarktus (akut miokardiális infarktus: AMI+PCI) kimenetelét, az ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke előfordulását, amit a stroke rögzítési dátuma előtt vagy után 30 nappal CT-vel igazoltak, valamint a primer vagy másodlagos HHF-et. További előre meghatározott végpont volt az LLA és a kórházi kezelést igénylő elsődleges vagy másodlagos rák diagnózisa. A diagnózisok és az eredmények meghatározását a 3. kiegészítő táblázat részletezi.

„Propensity score matching”

A hajlandóság szerinti együttható („propensity score”) alapján párosítottunk úgy, hogy az SGLT-2i-t kezdő betegeket összehasonlítsuk azokkal, akik a DPP-4i-t kezdték a „tisztá” csoportban, 1:1 arányban, 0,2-es caliperrel. Az SGLT-2i indításának valószínűségét logisztikus regressziós modell segítségével becsültük meg, és az indexidőpontban az összes rendelkezésre álló betegváltozót független változónak tekintettük. A hajlandósági együttható meghatározását az SGLT-2i „hozzáad” kart kezdő betegek és az SGLT-2i „váltó” karon lévő betegek párosítására alkalmaztuk a „hozzáad” részhez 1:1 arányban, 0,2-es caliperrel párosítva. Az SGLT-2i hozzáadása elindításának valószínűségét logisztikus regressziós modell segítségével becsültük meg, és az index időpontjában az összes rendelkezésre álló betegváltozót független változónak tekintettük.



2. ábra. A főbb szövődmények és a mortalitás Kaplan–Meier túlélési görbéi az SGLT-2-gátló „tisztá” és a DPP-4-gátló „tisztá” kohorszokban

A veszélyeztetett betegek száma az egyes kimenetekben eltérő, mivel a betegeket cenzúrázták, ha az előző egy évben bekövetkezett az adott esemény.

Összesen 54 paramétert használtunk mindkét részben a hajlandóság szerinti együttthatón alapuló párosításhoz.

Statisztikai analízis

Az egyeztetést követően a több mint 10%-os standardizált különbséget használtuk az alapváltozók közötti szignifikáns csoportos egyensúlyhiány kimutatására. A túlélési elemzést Cox regressziós modell segítségével végeztük, az index dátuma óta eltelt időt alapul véve. Az arányossági feltételezéseket teszteltük. Minden egyeztetést és elemzést R V.3.6.1 statisztikai szoftverrel végeztünk.

EREDMÉNYEK

Összesen 84 915 beteget vontunk be az elemzésbe. 27 980, illetve 56 935 olyan beteget azonosítottunk, akiknél az SGLT-2i- vagy DPP-4i-kezelés indult az indexperiódusban. A hajlandósági együtttható egyeztetése után 18 583 beteg maradt minden csoportban, és a standardizált átlagkülönbség minden paraméter esetében jelentősen csökkent (2. kiegészítő ábra, 1. kiegészítő táblázat). A követési idő 635 és 656 nap volt az SGLT-2i „tisztá” és a DPP-4i

„tisztá” kohorszokban (4. kiegészítő táblázat). Az SGLT-2i-terápiák megoszlása az indexidőpontban a hajlandósági együtttható egyeztetés előtt és után is az SGLT-2i „tisztá” vs. a DPP-4i „tisztá” kohorszokban összehasonlítható volt (5. kiegészítő táblázat).

A 2. ábra az egyes végpontok Kaplan–Meier túlélési görbéit mutatja. A teljes halálozás, a nem halálos kimenetelű akut miokardiális infarktus, a stroke és a teljes mortalitás összetett végpontja, a HHF és a rák az SGLT-2i „tisztá” kohorszban alacsonyabb HR-rel járt, mint a DPP-4i „tisztá” kohorszban. Ezzel ellentétben az LLA kockázata magasabb volt az SGLT-2i-vel kezeltéknél, mint a DPP-4i-vel kezelt betegekénél. A 3. ábra azt mutatja, hogy az AMI+PCI (HR: 1,26; 95%-os CI: 0,97–1,64; p=0,0771) és a CT-vel igazolt stroke (HR: 0,82; 95%-os CI: 0,62–1,07; p=0,1421) eltérő módon alakult. A teljes halálozás kockázata 20%-kal alacsonyabb volt (HR: 0,80; 95%-os CI: 0,68–0,94; p=0,0057) az SGLT-2i-csoportban, de az LLA kockázata 35%-kal magasabb (széles CI; HR: 1,35; 95%-os CI: 1,03–1,77; p=0,0315) az SGLT-2i-kezelésben részesülő betegekénél a DPP-4i-vel kezelt csoporthoz képest (3. ábra). A HHF kockázata 19%-kal volt alacsonyabb (HR: 0,81; 95%-os CI: 0,71–0,92; p=0,0018), és a rák kockázata is 25%-kal (HR: 0,75; 95%-os CI: 0,66–0,86, p<0,0001)

	Populáció (n)		Események száma		HR	p
	SGLT-2i	vs. DPP-4i	SGLT-2i	vs. DPP-4i		
AMI PCI-vel	18 419	vs. 18 385	135	vs. 99	1,26 (0,97–1,64)	=0,0771
Stroke	18 526	vs. 18 495	99	vs. 113	0,82 (0,62–1,07)	=0,1421
Teljes halálozás	18 583	vs. 18 583	287	vs. 333	0,80 (0,68–0,94)	=0,0057
AMI+stroke+halálozás	18 583	vs. 18 538	496	vs. 532	0,87 (0,77–0,98)	=0,0222
Amputáció	18 540	vs. 18 518	127	vs. 88	1,35 (1,03–1,77)	=0,0315
HHF	18 003	vs. 17 902	410	vs. 470	0,81 (0,66–0,86)	=0,0018
Rák	18 383	vs. 18 316	408	vs. 506	0,75 (0,66–0,86)	<0,0001

AMI: akut miokardiális infarktus; HHF: szívelégtelenség miatti kórházi kezelés (hospitalization for heart failure); HR: kockázati hányados (hazard ratio); PCI: percutan coronariaintervenció

3. ábra. A főbb szövődmények és a mortalitás a hajlampontszámmal illesztett SGLT-2-gátló „tisztá” és DPP-4-gátló „tisztá” kohorszokban

A p-értékek a Cox-regresszió modelljéből származnak.

A veszélyeztetett betegek száma az egyes kimenetekben eltérő, mivel a betegeket cenzúrázták, ha az előző egy évben bekövetkezett az adott esemény.



4. ábra. A főbb szövődmények és a mortalitás Kaplan-Meier túlélési görbéi az SGLT-2i „hozzáad” és a SGLT-2i „váltó” kohorszában

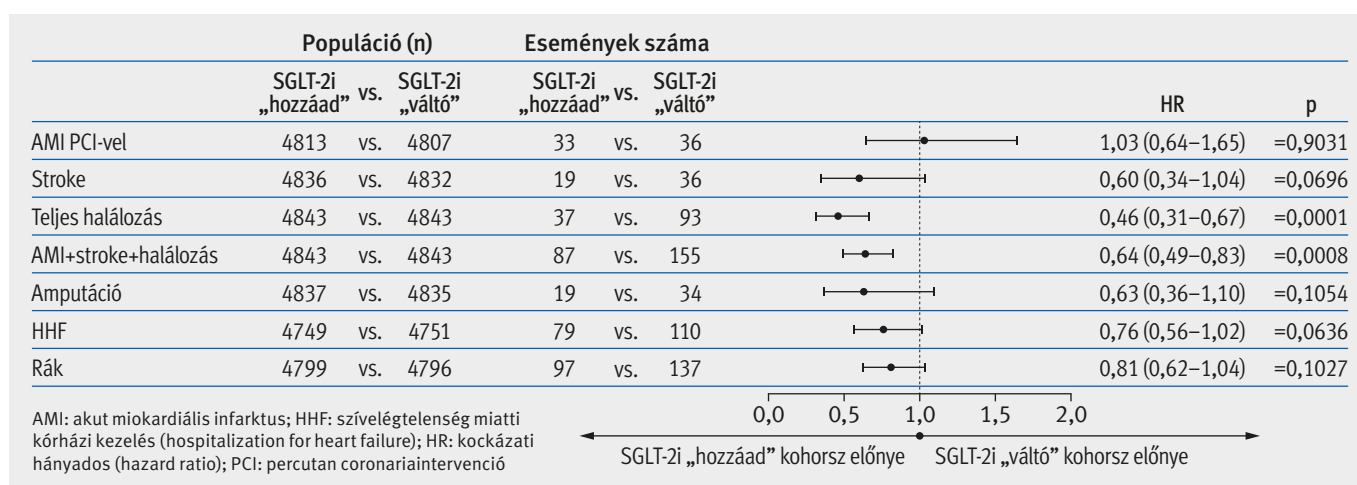
A veszélyeztetett betegek száma az egyes kimenetekben eltérő, mivel a betegeket cenzúrázták, ha az előző egy évben bekövetkezett az adott esemény.

az SGLT-2i-vel kezelt kohorszban (3. ábra). Szignifikánsan magasabb (mint az LLA esetén), illetve alacsonyabb HR esetén a károsításhoz szükséges szám („number needed to harm”: NNH), illetve a kezeléshez szükséges szám („number needed to treat”: NNT) értékét számítottuk ki (8. kiegészítő táblázat). A 36 hónapos követés után az NNT a teljes halálozás esetében 116, míg a HHF és a rák esetében 117, illetve 94 volt. Az LLA esetében az NNH értéke 313 volt (8. kiegészítő táblázat). A másodlagos prevenció aránya 14,38% volt az SGLT-2i „tisza” csoportban, szemben a 14,68%-kal a DPP-4i „tisza” csoportban, AMI+PCI, coronariabypass-graft (CABG), PCI stenttel, stroke, HHF vagy LLA szerepel a kórtörténetben (az adatok nem láthatók az ábrákon vagy a táblázatokban).

A második elemzésben 7167 olyan beteget találtunk, akiknél SGLT-2i-t adtunk a DPP-4i-hez, míg a DPP-4i-t SGLT-2i-re állítottuk át 4891 betegnél. A hajlampontszám egyeztetése 4843 beteget eredményezett mindkét vizsgálati ágban (3. kiegészítő ábra, 2. kiegészítő táblázat). Az átlagos követési idő 657 és 733 nap volt az SGLT-2i „hozzáad” és az SGLT-2i „váltó” csoportokban (6. kiegészítő táblázat). Az SGLT-2i-terápiák megoszlása az indexdátumában a hajlampontszám egyeztetése előtt és után az SGLT-2i „hozzáad” és az SGLT-2i „váltó” kohorszban

összehasonlítható volt (7. kiegészítő táblázat). A 4. ábra az egyes végpontok Kaplan–Meier túlélési görbéit mutatja. A teljes halálozás és a nem halálos AMI, a stroke és a teljes halálozás összetett végpontja alacsonyabb volt az SGLT-2i „hozzáad” csoportban, mint az SGLT-2i „váltó” csoportban, azonban az AMI, a stroke, a HHF és a rák kockázata nem különbözött a csoportok között. Ezenkívül az LLA aránya nem különbözött az SGLT-2i „kiegészítő” és az SGLT-2i „váltó” kohorsz között. Az SGLT-2i „hozzáad” és az SGLT-2i „váltó” kohorsz teljes halálozási görbéje körülbelül a nyolcadik hónaptól kezdett eltérni.

Az 5. ábrán az AMI, a stroke, az LLA, a HHF és a rák kockázata nem mutatott szignifikáns különbséget a két kohorsz között. Az AMI+PCI kivételével azonban ezek a paraméterek általában alacsonyabbak voltak az SGLT-2i „hozzáad” csoportban, mint az SGLT-2i „váltó” csoportban (5. ábra). A teljes halálozás 54%-kal alacsonyabb volt (HR: 0,46; 95%-os CI: 0,31–0,67; p=0,0001). Mivel nagyon szignifikáns különbség volt a mortalitásban az SGLT-2i „hozzáad” kezelést előnyben részesítve, az NNT-t kiszámítottuk (8. kiegészítő táblázat). A harmadik év végén ez 57-et tett ki. A másodlagos prevenció előfordulása az SGLT-2i és DPP-4i „hozzáad” csoportban 13,52% volt, szemben az SGLT-2i „váltó” csoportban mért 13,28%-kal, AMI+PCI, CABG, PCI



5. ábra. A főbb szövődmények és a mortalitás a hajlampontszámmal illesztett SGLT-2i „hozzáad” és az SGLT-2i „váltó” kohorszokban

A p-értékek a Cox-regresszió modelljéből származnak.

A veszélyeztetett betegek száma az egyes kimenetekben eltérő, mivel a betegeket cenzúrázták, ha az előző egy évben bekövetkezett az adott esemény.

stenttel, stroke, HHF vagy LLA volt a kórelőzményekben (az adatok ábrákon vagy táblázatokban nem láthatók).

MEGBESZÉLÉS

A NEAK adatbázisának felhasználásával 2014 augusztusa és 2017 júliusa között minden SGLT-2i-t és/vagy DPP-4i-t használó betegre vonatkozóan gyűjtöttünk adatokat. Értékeljük a teljes halálozást és annak főbb okait, a szív-érrendszeri szövődeményeket és a rák kockázatát. Először hajlandósági együttható segítségével egyeztetett csoportot hoztunk létre: az egyik SGLT-2i-t kapott, de DPP-4i-t nem, és egy másikat, ahol a betegek DPP-4i-t kaptak, de SGLT-2i-t nem („tisztá” kezelések). A legfontosabb eredmény, hogy a teljes halálozás, a nem halálos AMI, a HHF + stroke + halálozás összetett végpontja, valamint a rák kockázata 20%-kal, 13%-kal, 19%-kal és 25%-kal alacsonyabb volt az SGLT-2i-kezelés után, mint a DPP-4i-kezelést követően. Az AMI rizikója gyakorlatilag nem változott, de az LLA rizikója 35%-kal magasabb volt az SGLT-2i-vel kezelt kohorszban.

A második megközelítésben SGLT-2i-re a DPP-4i-ről „váltó” csoportot hasonlítottuk össze azokkal, akik SGLT-2i-t kezdtek DPP-4i folytatásával („hozzáad” csoport). Ebben a karban a teljes halálozás 54% volt, és a nem halálos AMI, a stroke és a teljes halálozás összetett végpontja 36%-kal alacsonyabb volt az SGLT-2i „hozzáad” csoportban, mint az SGLT-2i „váltó” csoportban; azonban az AMI, a stroke, a HHF és a rák kockázata nem különbözött. Az LLA aránya szintén nem különbözött az SGLT-2i „hozzáad” és az SGLT-2i „váltó” csoportok között.

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a „tisztá” csoportokban 20%-kal alacsonyabb a teljes halálozás kockázata. Az SGLT-2i 37%-ra csökkentette a mortalitást,⁷ vagy nem szignifikáns, enyhe CVOT-csökkenést¹⁰ eredményezett, ami összhangban van az eredményeinkkel. Bár az RWE-vizsgálatok a randomizáció hiánya miatt nem jobbák a randomizált, kontrollált vizsgálatoknál (RCT), erősíthetik a szélesebb populációra vonatkozó megfigyeléseket. A CVD-REAL és a CVD-REAL Nordic szignifikáns, 48%-os, illetve 49%-os javulást mutatott a teljes halálozásban.^{20,21} Az utóbbi tanulmány post-hoc elemzése kimutatta, hogy az SGLT-2i⁶ 41%-kal alacsonyabb mortalitást okoz,

mint a DPP-4i.²² Mindkét tanulmányt módszertanilag kritizálták¹⁹ az úgynevezett halhatatlansági és a késleltetett torzítás esélye miatt, amelyeket vizsgálatunkban kiküszöböltünk. Maguk a DPP-4i-k nem mutattak semmilyen hatást a mortalitásra a CVOT-kban.

Tanulmányunkban a DPP-4i megtartása az SGLT-2i indításakor („hozzáad”) 54%-kal alacsonyabb mortalitást eredményezett azokhoz képest, akik abbahagyták a DPP-4i szedését az SGLT-2i megkezdése után („váltó” csoport). Ez a megállapítás erős érv az SGLT-2i és a DPP-4i kombinációjának bevezetésére a metforminnal vagy szulfonilureával kezelt betegeknek is. Nem világos, hogy ez a két gyógyszercsoport intrinsic tulajdonságainak, vagy általában a kombinációs terápiának köszönhető, hasonlóan például a VERIFY vizsgálatban tapasztaltakhoz.²³ Bár az egyes kimenetelek, mint például a stroke, az LLA, a HHF és a rák statisztikailag nem különböztek a második kar két csoportjában, mindegyik hozzájárulhat a jobb túléléshez a „hozzáad” csoportban. Ez arra utal, hogy az alkalmazott kombinációnak additív hatása lehet.

Az SGLT-2i hatékonyságát a CV szövődemények csökkentésében számos CVOT-vizsgálat megerősítette. Az AMI+PCI-ben szenvedő betegek azonosítása az országos adatbázisból történt. Megállapítottuk, hogy az SGLT-2i „tisztá” csoport nem járt kisebb kockázattal ebben a tekintetben, mint a DPP-4i „tisztá” használata. Hasonlóképpen, nem találtunk különbséget az SGLT-2i „hozzáad” és a „váltó” kohorszok között az AMI tekintetében. Mindezek mellett a nem halálos kimenetelű AMI kockázata nem csökkent szignifikánsan más SGLT-2i-vel végzett vizsgálatokban sem.^{7,8,10} Az AMI kockázata a CVD-REAL vizsgálatban 22%-kal csökkent;²⁴ a CVD-REAL Nordic tanulmány azonban nem mutatott alacsonyabb AMI-prevalenciát.²¹ A CVOT-tanulmányokban a gyógyszereket placebóval összehasonlítva vizsgálták standard kezelés mellett. Következésképpen ezek a kísérleti eredmények közvetlenül nem hasonlíthatók össze adatainkkal; habár az AMI-re vonatkozó eredmények összhangban vannak az RCT-adatakkal és részben az SGLT-2i és DPP-4i RWE-adataival.

A stroke egy másik gyakori szövődménye a cukorbetegségnek, amely hosszú távú rokkantsághoz vezet, és lényegesen gyakrabban fordulhat elő cukorbetegknél, mint cukorbetegség nélkül. Nem volt különbség a stroke prevalenciájában sem az SGLT-2i „tisztá” és a DPP-4i „tisztá”,

sem az SGLT-2i „hozzáad” és a „váltó” kohorszok összehasonlítása során. Bár a korábbi, az SGLT-2i és a DPP-4i stroke-ra gyakorolt hatását elemző klinikai vizsgálatok tervezése nem teszi lehetővé a vizsgálati eredmények közvetlen összehasonlítását, egyik gyógyszer sem fejt ki lényeges hatást a stroke prevalenciájára cukorbetegségben.²⁴

Amint azt tanulmányunkban vártuk, a HHF 19%-kal alacsonyabb volt az SGLT-2i „tisztá” csoportban, mint a DPP-4i „tisztá” csoportban, összhangban a CVOT-vizsgálattal, ahol az SGLT-2i 27-35%-kal csökkentette a HHF-et.^{7,8,10} Az RWE CVD-REAL 20 és a CVD-REAL Nordic 21 tanulmányok szintén jelentős, 39%-os, illetve 30%-os csökkenést találtak a HHF rizikójában. Eredményeinkkel egyező legrelevánsabb adatok az EMPRISE tanulmányból származnak, ahol a HHF HR-jének 50%-os csökkenése az SGLT-2i előnyét mutatta a DPP-4i-hez képest.²⁵ Nem volt szignifikáns különbség az SGLT-2i „hozzáad” és „váltó” csoportok között a HHF tekintetében. Ez a megállapítás egyértelműen az SGLT-2i-k HHF-re gyakorolt csoportos hatását sugallja.

Az LLA a diabéteszes angiopathia és neuropathia egyik fő szövődménye. Vizsgálatunk kimutatta, hogy az SGLT-2i használata 35%-kal magasabb LLA-kockázattal járt a DPP-4i-hez képest. A svéd-dán országos nyilvántartásban²⁶ az LLA kockázatának 132%-os növekedését figyelték meg az SGLT-2i-csoportban a GLP-1-RA-csoporthoz képest. Az SGLT-2i-csoportban 38%-kal magasabb kockázatot észleltek a DPP-4i-t kapók populációjához képest egy nagy amerikai „propensity score matching” kohorsz-vizsgálatban.²⁷ Ebben a vizsgálatban a nem kanagliflozin SGLT-2i HR-értéke 2,25, a kanagliflozin pedig 1,15 HR-t mutatott. Az LLA esetében 97%-os növekedést találtak SGLT-2i-kezelést követően egy más alkalommal.¹⁰ Az LLA 25%-kal nőtt egy közelmúltban végzett metaanalízis szerint, azonban nagy heterogenitás mellett, és elsősorban a CANVAS vizsgálat eredményeinek köszönhetően.^{10,28} Hangsúlyozni kell, hogy a kanagliflozin Magyarországon nem került forgalomba, így a vizsgálatunkban szereplő magasabb LLA-arány nem tudható be a kanagliflozinkezelésnek. Egyrészt az LLA kockázata magasabb az SGLT-2i-kezelésben, másrészt a teljes halálozás alacsonyabb az SGLT-2i-vel kezelt betegeknél. Ez a megállapítás azt sugallhatja, hogy az alacsonyabb teljes mortalitás megmentheti a betegeket az LLA-tól az SGLT-2i-karon, mivel

a T2DM-ben szenvedő betegek halálozásának fő meghatározója a CV betegségekkel és a rákkal összefüggő halálozás. Ha a mortalitás csökken egy megfigyelési csoportban, nőhet a nem véztes események bekövetkezésének a valószínűsége. A rákkal összefüggő halálozás szintén alacsonyabb volt az SGLT-2i-vel kezelt betegeknél, mint a DPP-4i-t kapóknál. Az SGLT-2i és a DPP-4i kombinációja nem szignifikánsan, 37%-kal alacsonyabb rizikót jelent az LLA kockázatát illetően a DPP-4i-ről az SGLT-2i-re való átálláshoz képest, bár a DPP-4i és az SGLT-2i LLA-ra gyakorolt hatása jelenleg nem teljesen ismert. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a DPP-4i-vel való kombináció csökkentheti az SGLT-2i-vel kapcsolatos LLA kockázatát.

Maga a cukorbetegség lényegesen magasabb rákkockázattal jár, a relatív kockázat 1,2 és 2,5 között van a prosztata kivételével a különböző daganatlokalizációkban.¹⁶ A hasnyálmirigyrák előfordulása 7,61-szer magasabb, mint a cukorbetegségben nem szenvedő betegeknél.¹⁷ Azt találtuk, hogy 25%-kal alacsonyabb a rák kockázata az SGLT-2i „tisztá” csoportban, mint a DPP-4i „tisztá” kohorszban. Eltérő eredmények születtek a rák prevalenciájáról a glükózsztint-csökkentő gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Kezdetben mind a GLP-1-RA-ról, mind a DPP-4i-ről azt gyanították, hogy növeli a hasnyálmirigy- és pajzsmirigyrák kockázatát; azonban mára ezek az aggodalmak megoldódtak.²⁹ Egyes tanulmányok az SGLT-2i használatával a rákos megbetegedések lehetséges növekedésére utalnak, főként a hólyagrákra, míg mások protektív hatásra utalnak, például a kanagliflozin és a gyomor-bélrendszeri rák esetében.³⁰ A CVOT-kban a rák előfordulása nem különbözött sem az empagliflozin,⁷ sem a kanagliflozin¹⁰ esetében. Az általános előfordulás nem különbözött a dapagliflozinnal kezelt betegeknél sem, kivéve a hólyagrák 43%-kal alacsonyabb prevalenciáját.⁸ Vizsgálatunkban az SGLT-2i és a DPP-4i additív alkalmazása (az SGLT-2i „hozzáad” csoportban) nem járt szignifikánsan a rák alacsonyabb kockázatával, mint azoknál a betegeknél, akik az SGLT-2i-kezelés megkezdése után abbahagyták a DPP-4i szedését. A betegek követése hasonló vagy még hosszabb volt, mint a diabétesz területén végzett korábbi, mérföldkőnek számító RCT-vizsgálatokban (SAVOR-TIMI, 2,1; EXAMINE, 1,5; TECOS, 3; CARMELINA, 2,2; EMPAREG, 3,1; CANVAS, 2,4; DECLARE-TIMI, 4,2; EMPEROR-REDUCED, 1,33; DAPA-HF, 1,5; ELIXA, 2,1; LEADER, 3,8;

SUSTAIN-6, 2,1; EXCEL, 3,2; HARMONY, 1,6).³¹ Különösen az RWE-vizsgálatok esetében (CVD-REAL, körülbelül 0,9; CVD-REAL Nordic, 0,95 év)³¹ a követési idő rövid volt, általában kevesebb mint 1-1,5 év. Sok ilyen tanulmányban biztonsági paraméterként értékelték a rák kockázatát. Összességében a 3 éves megfigyelési időszakunk már olyan adatokat szolgáltatott, amelyek feltűnő különbséget mutatnak a mortalitásban a vizsgált csoportok között.

Tanulmányunk erősségei közé tartozik a nemzeti megközelítés, mivel a legtöbb állampolgár kap egészségügyi ellátást az NEAK-tól, így ezek az adatok közel teljes lefedettséget nyújtanak a magyar cukorbeteg lakosságról. Alapos „propensity score matching” is megtörtént, beleértve a jelentős CV és a nem vaszkuláris társbetegségeket és a gyógyszeres terápiát. Külön szeretnénk felhívni a figyelmet a CV gyógyszerek, valamint a szívelégtelenség elleni szerek egymáshoz illesztésére. Ezenkívül az RWE-adatokkal kapcsolatos korábbi kritikák¹⁹ miatt kiküszöböltük a halhatatlansági és a késleltett torzítás hatásait.

Ennek a vizsgálatnak a korlátai a laboratóriumi és az antropometriai adatok hiánya, valamint a vizsgálat retrospektív, nem randomizált jellege, amely összhangban áll más RWE-vizsgálatokkal. Nem állnak rendelkezésre HbA_{1c}-adatok, ami zavaró hatású lehet, mivel a DPP-4i-hez hozzáadott SGLT-2i-vel rendelkező betegek súlyosabb diabéteszes státuszúak lehetnek, mint a váltók. Mindazonáltal a feltételezett súlyosabb állapotú betegek a kiegészítő csoportban jobb eredményeket értek el, mint a váltó csoportban, potenciálisan enyhébb cukorbetegséggel. Ez a megállapítás valójában a tanulmány erőssége, nem pedig korlátja. Továbbá tisztában vagyunk azzal is, hogy az ADA/EASD közös nyilatkozat utolsó módosítása CV védő szereket ajánl, függetlenül az aktuális vagy kívánt HbA_{1c}-értéktől.¹² Vese-funkció, beleértve a tényleges glomeruláris filtrációs rátát (GFR), szintén nem szerepelt az elemzésben, mivel az adatbázis csak ICD-kódokból áll. Az SGLT-2i-kezelésben

részesülő betegek veseműködése jobb lehet, mint amit az alkalmazási előírat is javall, amely szerint jelenleg csak >60 ml/perc/1,73 m² GFR mellett engedélyezi az SGLT-2i-kezelését. A krónikus vesebetegség kockázati tényezői azonban jól kiegyensúlyozottak voltak a különböző kezelési csoportok között. Összesen 54 paraméter szerint történt a „propensity score matching”. Az 54 paraméter közül csak 1 mutatott enyhe egyensúlyhiányt mindkét kohorsz „propensity score matching”-je után. A standardizált átlagkülönbség (SMD) az indexévre az első kohorszban 0,153, a metformin használatánál pedig 0,113 volt. A hiányos egyezés oka az lehet, hogy e paraméterek nem egyezése magas volt a hajlandóság szerinti együttható alapján végzett párosítás előtt, 58% az indexében és 11,5% a metforminkezelésben. A többi 53 paraméter azonban minden kohorszban megfelelően kiegyensúlyozott volt, így a túlélési elemzés eredményét nem befolyásolhatta.

I KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva, eredményeink országos tapasztalatszerzést jelentenek az SGLT-2i-kezeléssel kapcsolatban, alacsonyabb a teljes halálozás és a rák kockázata, kisebb a HHF kialakulásának esélye és nagyobb az LLA esélye a DPP-4i-hez képest. Ezenkívül az SGLT-2i hozzáadása a DPP-4i-hez a DPP-4i-ről az SGLT-2i-re való váltás helyett előnyös megközelítésnek bizonyulhat a teljes halálozás további javítása és az SGLT-2i LLA kockázatára gyakorolt hatásának semlegesítése szempontjából.

I KIEGÉSZÍTŐ ADATOK

A kiegészítő adatok az első, angol nyelvű publikáció mellett érhetőek el: <https://drc.bmj.com/content/9/1/e001765>

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMI: akut miokardiális infarktus; **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **CVOT:** kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat (cardiovascular outcome trial); **DPP-4i:** dipeptidil-peptidáz-4-gátló (dipeptidyl peptidase 4 inhibitor); **HHF:** szívelégtelenség miatti kórházi kezelés (hospitalization for heart failure); **HR:** kockázati hányados (hazard ratio); **LLA:** alsó végtagi amputáció (lower limb amputation); **PCI:** perkután coronariaintervenció (percutaneous coronary intervention); **RWE:** valós környezetben keletkezett adatokból származó evidencia (real world evidence); **SGLT-2i:** nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló (sodium-glucose transport protein 2 inhibitor); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus

IRODALOMJEGYZÉK

- Kiss Z, Rokszi G, Abonyi-Tóth Z, et al.: Different changes of risks for stroke and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes in Hungary between the two periods of 2001-2004 and 2010-2013. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 1-5. doi:10.3389/fendo.2019.00170
- Kiss Z, Rokszi G, Abonyi-Tóth Z, et al.: Young adult patients with type 2 diabetes have a higher risk of mortality than those of similar age with type 2 diabetes: A nationwide analysis in Hungary. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: 1-7. doi:10.1002/dmrr.3190
- Kiss Z, Rokszi G, Abonyi-Tóth Z, et al.: Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: A nationwide population study from Hungary. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 1-8. doi:10.1186/s12933-018-0751-7
- Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al.: Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(4): e011295. doi:10.1161/JAHA.118.011295
- Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2013; 13: 192-207. doi:10.1177/1474651413495703
- Xu G, You D, Wong L, et al.: Risk of all-cause and CHD mortality in women vs. men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019; 180: 243-255. doi:10.1530/EJE-18-0792
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
- Shao SC, Lin YH, Chang KC, et al.: Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular event protections: how applicable are clinical trials and observational studies to real-world patients? *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7(1): e000742. doi:10.1136/bmjdr-2019-000742
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al.: 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221-228. doi:10.1007/s00125-019-05039-w
- Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, et al.: Peripheral artery disease and amputations with sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 153: 138-144. doi:10.1016/j.diabres.2019.05.028
- Arnott C, Li Q, Kang A, et al.: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014908. doi:10.1161/JAHA.119.014908
- Rådholm K, Zhou Z, Clemens K, et al.: Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women vs. men. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 263-6. doi:10.1111/dom.13876
- Cohen DH, LeRoith D: Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: F27-45. doi:10.1530/ERC-11-0374
- Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: F9-26. doi:10.1530/ERC-12-0105
- Jermendy G, Kempler P, Abonyi-Tóth Z, et al.: Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years 2001-2014. *Orv Hetil* 2016; 157: 1259-1265. doi:10.1556/650.2016.30519
- Suissa S: Lower risk of death with SGLT-2 inhibitors in observational studies: Real or bias? *Diabetes Care* 2018; 41: 6-10. doi:10.2337/dci17-1223
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.: Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors vs. other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation* 2017; 136: 249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190
- Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al.: Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors vs. other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 709-717. doi:10.1016/S2213-8587(17)30258-9
- Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al.: Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 344-351. doi:10.1111/dom.13077
- Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al.: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin vs. sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(19)32131-2
- Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al.: Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT-2-inhibitors vs. other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1983-1987. doi:10.1111/dom.13299
- Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al.: Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the EMPRISE study. *Circulation* 2019; 139: 2822-2830. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177
- Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al.: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4365. doi:10.1136/bmj.k4365
- Adimadhyam S, Lee TA, Calip GS, et al.: Risk of amputations associated with SGLT-2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: a propensity-matched cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2792-2799. doi:10.1111/dom.13459
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.: SGLT-2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461-2498. doi:10.1007/s00125-018-4729-5
- Abouelkheir M, Taha AE: Pharmacology & clinical research SGLT-2 inhibitors and cancer: is immunity the missing link? *J Pharmacol Clin Res* 2019; 6. doi:10.19080/JPCR.2019.06.555699
- Zou CY, Liu XK, Sang YQ, et al.: Effects of SGLT-inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e18245. doi:10.1097/MD.00000000000018245