

# A húgyúti fertőzések relatív gyakorisága metforminnal és SGLT2-gátlóval kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben

## Hálózati metaanalízis

Merész Gergő<sup>1</sup> ■ Szabó Szilvia<sup>1</sup> ■ Dóczy Veronika<sup>1</sup>  
Hölgyesi Áron<sup>1</sup> ■ Szakács Zsolt dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Technológiaértékelő Főosztály, Budapest

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

**Bevezetés és célkitűzés:** A jelen kutatás célja, hogy szisztematikus irodalomkeresésre épülő hálózati metaanalízis segítségével összehasonlítsa a 2-es típusú cukorbetegség terápiájában alkalmazott, metforminnal kombinált nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2)-gátlókat a húgyúti fertőzések kialakulási kockázatának vizsgálatán keresztül.

**Módszer:** A MEDLINE és EMBASE adatbázisokban történt irodalomkeresés alapján beválogatott randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatok húgyúti fertőzések gyakoriságára vonatkozó eredményeit hálózati metaanalízis segítségével foglaltuk össze, melyben a közös komparátor a placebóval kombinált vagy monoterápiaként adott metformin volt.

**Eredmények:** Az irodalomkeresés során 10 165 hivatkozást azonosítottunk, s ezek közül 10 közlemény eredményeit tartalmazza a hálózati metaanalízis, amely alapján a húgyúti fertőzések kockázata a metforminnal kombinált, kis dózisu ertugliflozin mellett számszerűleg alacsonyabb volt a többi SGLT2-gátlóhoz képest (ertugliflozin, 5 mg *vs.* empagliflozin, 10 mg: RR = 0,606, 95%-os CrI: 0,264–1,415; ertugliflozin, 5 mg *vs.* dapagliflozin, 10 mg: RR = 0,853, 95%-os CrI: 0,301–2,285). Az empagliflozin 25 mg-os dózisa mellett a húgyúti fertőzés kockázata számszerűleg alacsonyabbnak adódott az ertugliflozin 15 mg-os (RR = 0,745, 95%-os CrI: 0,330–1,610), valamint a dapagliflozin 10 mg-os (RR = 0,680, 95%-os CrI: 0,337–1,289) dózisához képest. A hatóanyagok, illetve a dózisok közötti eltérés a húgyúti fertőzések tekintetében nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A metaregressziós elemzések alapján a kiindulási éhomi plazmavércukorszint statisztikailag szignifikáns, pozitív irányú összefüggést mutatott a húgyúti fertőzések relatív gyakoriságával ( $\beta = 0,785$ , 95%-os CrI: 0,062–1,587).

**Következtetések:** A húgyúti fertőzések relatív gyakoriságát vizsgálva nem igazolható statisztikailag szignifikáns különbség a vizsgált, metforminnal kombinált SGLT2-gátló kezelések között. A jelen tanulmány példaként szolgálhat arra, hogy szabadon rendelkezésre álló eszközök felhasználásával lebonyolítható egy hálózati metaanalízis, amely az egészségügyi technológiák relatív hatásosságának, biztonságosságának értékeléséhez gyakran nélkülözhetetlen. Orv Hetil. 2020; 161(13): 491–501.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú cukorbetegség, metformin, nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2)-gátlók, húgyúti fertőzés, hálózati metaanalízis, PROSPERO ID: 152895

## Relative frequency of urinary tract infections in patients affected by diabetes mellitus type 2 treated with metformin and SGLT2 inhibitor

### Network meta-analysis

**Introduction and aim:** The of this research was to conduct a network meta-analysis based on a systematic literature search to compare the relative frequency of urinary tract infections using sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors combined with metformin in the therapy of type 2 diabetes.

**Method:** MEDLINE and EMBASE databases were searched to identify publications of randomized, controlled trials investigating SGLT2 inhibitors combined with metformin in the therapy of type 2 diabetes and providing information on the frequency of urinary tract infections.

**Results:** 10 165 unique citations were screened to identify 10 publications to be included in the network meta-analysis. The network meta-analysis showed reduced risk of urinary tract infections for low-dose ertugliflozin compared to other SGLT2 inhibitors (ertugliflozin 5 mg vs. empagliflozin 10 mg: RR: 0.606, 95% CrI: 0.264–1.415; ertugliflozin 5 mg vs. dapagliflozin 10 mg: RR = 0.853, 95% CrI: 0.301–2.285). For high-dose comparisons, empagliflozin 25 mg showed reduced risk of urinary tract infections compared to both ertugliflozin 15 mg (RR = 0.745, 95% CrI 0.330–1.610) and dapagliflozin 10 mg (RR = 0.680, 95% CrI: 0.337–1.289). The difference between active substances and their doses was not statistically significant for the relative frequency of urinary tract infections. The meta-regression revealed a statistically significant association between baseline fasting plasma glucose level and relative frequency of urinary tract infections ( $\beta = 0.785$ , 95% CrI: 0.062–1.587).

**Conclusion:** There was no statistically significant difference between SGLT2 inhibitors investigated in this study in terms of the relative frequency of urinary tract infections. This research demonstrates the applicability of network meta-analyses when assessing the relative effectiveness and safety of interventions.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus (MeSH unique ID: D003924), metformin (MeSH unique ID: D008687), sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (MeSH unique ID: D000077203), urinary tract infections (MeSH unique ID: D014552), network meta-analysis (MeSH unique ID: D000071076), PROSPERO ID: 152895

Merész G, Szabó Sz, Dóczy V, Hölgyesi Á, Szakács Zs. [Relative frequency of urinary tract infections in patients affected by diabetes mellitus type 2 treated with metformin and SGLT2 inhibitor. Network meta-analysis]. *Orv Hetil.* 2020; 161(13): 491–501.

(Beérkezett: 2019. október 18.; elfogadva: 2019. december 24.)

#### Rövidítések

BMI = (body-mass index) testtömegindex; CrI = (credible interval) hitelességi intervallum; DIC = deviance information criterion; ESzCsM = Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium; FPG = (fasting plasma glucose) éhomi plazmavércukor; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin-A-1c; HR = (hazard ratio) relatív veszély; NMA = (network meta-analysis) hálózati metaanalízis; PICOS = (population, intervention, comparator, outcomes, study design) populáció, intervenció, komparátor, végpontok, vizsgálati elrendezés; PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses; RoB = (risk of bias) torzító hatások kockázata; RR = (risk ratio) relatív kockázat; SGLT2 = (sodium-glucose cotransporter 2) nátrium-glükóz kotranszporter-2; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú cukorbetegség

A magyarországi társadalombiztosítási rendszer támogatásbaveteli folyamataiban az Európai Unió más tagállamaihoz hasonlóan szerepet kap az egészségügyi technológia értékelésének szempontrendszere [1]. A rendszer célja a transzparens és bizonyítékokon alapuló döntéshozatal segítése. A hazai környezetben ezek a szempontok a társadalombiztosítási támogatás kérelmezője által, a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet 6/a melléklete szerint összeállított orvosszakmai és egészség-gazdaságtani bemutatásában, illetve az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet által a benyújtott dokumentációról kiadott szakvéleményben jelennek meg.

Az egyes szempontok közül kiemelendő a kérelmezett technológia relatív hatásosságának értékelése, melynek során a hazai egészségügyi rendszerben az adott indikációban rendelkezésre álló, rutinszerűen alkalmazott eljáráshoz képest szükséges megvizsgálni a kérelmezett technológia hozzáadott klinikai előnyét. Egy ideális vi-

lágban a klinikai vizsgálatban a kérelmezett technológiát vizsgáló kar és a hazai környezetben rutinszerűen alkalmazott eljárást vizsgáló kar egymással szemben áll, így a relatív hatásosság vizsgálata vagy akár a klinikai vizsgálatokban felmért kockázati mutatószámok egészség-gazdaságtani modellbe történő áttünetése nem tűnhet nehéz feladatnak. A társadalombiztosítási döntés-előkészítési napi gyakorlata azonban mást mutat, különböző okokból ritkán teljesül a fenti megfeleltethetőség. A vizsgálatok tervezésében kereshető okokon túl előfordulhat, hogy az azonos betegkör számára elérhetővé váló, egymással versengő eljárások klinikai vizsgálatai hasonló időpontban kezdődtek, eleve kizárva a közvetlen (azaz direkt) összehasonlítást.

A direkt összehasonlítások hiányában a relatív hatásosságról csak korlátozott információ áll rendelkezésre. Ennek a nemkívánatos jelenségnek a tompítására az utóbbi időben rendkívül népszerűvé váltak a hálózati metaanalízisek (network meta-analysis, NMA). Az NMA alapja a szisztematikus irodalomkeresés, melynek feladata a technológiára vonatkozó minden tanulmány összegyűjtése. Az így létrehozott adatbázist többlépcsős, transzparens minőségi szelekciónak vetik alá, melynek segítségével azonosíthatók azok a vizsgálatok, melyek betegpopulációjukat, a vizsgált beavatkozást, a felmért végpontokat tekintve összefüggő hálózatot alkothatnak, s abban a technológiák közös komparátorokon keresztül összehasonlíthatók. Amennyiben a módszertant a nemzetközi standardoknak megfelelően alkalmazzák, elfogadható bizonytalanság mellett kvantitatív, akár egészség-gazdaságtani modellek bemeneti paramétereként is felhasználható becslés is kapható olyan eljárások relatív hatásosságára vonatkozóan, amelyeket közvetlenül (tehát egy vizsgálaton belül) soha nem hasonlítottak össze.

A transzparens és reprodukálható NMA erős evidenciaszintet szolgáltat. Ugyanakkor a hazai társadalombiztosítási támogatási kérelmek benyújtásakor – vélhetően – a kérelem összeállítására rendelkezésre álló idő és erőforrások, illetve módszertani ismeretek hiánya okán gyakran nem kerül sor ilyen elemzések elvégzésére, benyújtására. A jelenség lényeges, hiszen az adatelemzés alapanyaga, azaz a már publikált klinikai vizsgálatok eredményei, minimális ráfordítással bárki számára elérhetők.

A jelen kutatás célja, hogy reprodukálható módszerrel és nyíltan hozzáférhető eszközpark segítségével egy, a medicina területéről vett kérdés segítségével példázza az NMA elkészítéséhez szükséges lépéseket, munkafolyamatokat. A vizsgálat tárgyául egy, a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kezelésében alkalmazott gyógyszer családot választottuk, a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2)-gátlókat. Az SGLT2 a glomerularis filtrátumból a keringésbe történő glükózreabszorpció körülbelül 90%-ért felelős transzporter, melynek gátlásával a glükóz renalis ürítése fokozható. A húgyutakba kiválasztott nagy mennyiségű glükóz azonban a húgyúti fertőzés, a genitális mikotikus infekció és a gátat érintő nekrotizáló fasciitis (Fournier-gangréna) kialakulásának fokozott kockázatával járhat. Vizsgálatunkban a metforminnal kombináltan alkalmazott SGLT2-gátló kezelés relatív biztonságosságát mértük fel csak metformin adásához hasonlítva a T2DM-ben szenvedő populációban.

## Módszer

A jelen kutatás már publikált adatokon alapul, nem használ fel még nem publikált klinikai vizsgálati adatokat. A vizsgálat protokolljának elkészítése során a PRISMA-irányelv és a Cochrane Kézikönyv standardjai szerint jártunk el [2, 3].

### Szisztematikus irodalomkeresés, szelekció és adatgyűjtés

A témában fellelhető publikációk felderítéséhez a MEDLINE és az EMBASE adatbázisokat használtuk fel. A szisztematikus irodalomkeresés egyedi – gyakran komplex – keresési stratégia kidolgozását igényli, mely lefedi az elemzésünk által vizsgálni kívánt populációt, beavatkozásokat és klinikai kimenetelt (1. táblázat). A 2019. május 6-án lebonyolított irodalomkeresés célja olyan randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok azonosítása volt, melyek felnőtt T2DM-betegek körében vizsgálták a kutatás tárgyát képező hatóanyagcsoport (SGLT2-gátlók) és a metformin kombinációjának relatív biztonságosságát (PICOS-formátum, 2. táblázat). Másodlagos információforrásként a már azonosított, teljes terjedelmükben áttekintett közlemények hivatkozáslistáját, az ezen közleményeket idéző publikációkat, valamint három, már publikált NMA hivatkozáslistáját használtuk fel [4–6].

1. táblázat | A MEDLINE és az EMBASE adatbázisban történt szisztematikus irodalomkeresés során használt keresőkulcsok

#	Keresőkulcs
1.	non insulin dependent diabetes mellitus/OR non insulin dependent diabetes.ti,ab. OR diabetes mellitus.mp. AND (type 2 or type ii or type two).ti,ab. OR insulin independent diabetes.mp. OR type ii diabetes.ti,ab. OR NIDDM.mp. OR ((adult onset or adult-onset) and diabetes).mp. OR Type 2 diabetes.ti,ab.
2.	Randomized controlled trial\$.tw. OR Rct.tw. OR Random allocation.tw. OR Randomly allocated.tw. OR Allocated randomly.tw. OR (allocated adj2 random).tw. OR Single blind\$.tw. OR Double blind\$.tw. OR ((treble or triple) adj blind\$).tw. OR Placebo\$.tw. OR clinical trial/ OR Case study/ OR Case report.tw. OR Letter/ OR (book OR book series OR editorial OR letter OR note OR trade journal).pt.
3.	1 AND 2
4.	empagliflozin plus linagliptin/ OR empagliflozin/ OR empagliflozin plus metformin/ OR empagliflozin.mp. OR canagliflozin plus metformin/ OR canagliflozin/ OR canagliflozin.mp. OR dapagliflozin plus metformin/ OR dapagliflozin/ OR dapagliflozin plus saxagliptin/ OR dapagliflozin.mp. OR ertugliflozin/ OR ertugliflozin.mp. OR glucagon like peptide 1/ OR (GLP1 or GLP-1).mp. OR liraglutide/ OR insulin degludec plus liraglutide/ OR exendin 4/ OR lixisenatide/ OR albiglutide/ OR dulaglutide/ OR semaglutide/ OR dipeptidyl peptidase IV inhibitor/ or dipeptidyl peptidase IV/ OR (DPP4 or DPP-4).mp. OR pioglitazone plus sitagliptin/ OR metformin plus sitagliptin/ or sitagliptin/ OR sitagliptin.mp. OR alogliptin plus metformin/ or alogliptin/ OR alogliptin plus pioglitazone/ OR metformin plus saxagliptin/ OR dapagliflozin plus saxagliptin/ or saxagliptin/ OR linagliptin/ OR empagliflozin plus linagliptin/ OR linagliptin plus metformin/ OR pioglitazone/ OR glimepiride plus metformin/ OR glimepiride/ OR glimepiride plus pioglitazone/ OR glipizide plus metformin/ or glipizide/ OR glibenclamide/ OR Gliquidone/ OR Gliclazide/ OR liraglutide.mp. OR exenatide.mp. OR lixisenatide.mp. OR albiglutide.mp. OR dulaglutide.mp. OR semaglutide.mp. OR pioglitazone.mp. OR alogliptin.mp. OR saxagliptin.mp. OR linagliptin.mp. OR glimepiride.mp. OR glipizide.mp. OR glibenclamide.mp. OR Gliquidone.mp. OR Gliclazide.mp. OR sulfonylurea/ OR sodium glucose cotransporter 2 inhibitor/ OR sodium glucose cotransporter 2/ OR (SGLT2 or SGLT-2).mp.
5.	2 AND 4

A keresőkulcs kialakításakor az egyes keresőszavak együttes, illetve helyettesíthető előfordulását az AND, illetve OR Boolean-operátorokkal jeleztük. Az egyes keresőszavak cím-, illetve absztraktbeli előfordulását a .ti,ab, a többcélú keresőszavakat .mp, .tw kiterjesztéssel jeleztük. A tetszőleges szóvéget \$ jelzi, a tetszőleges szóvégi karaktert / jelzi. A keresőszavak és relációjuk hierarchiáját zárójelek mutatják.

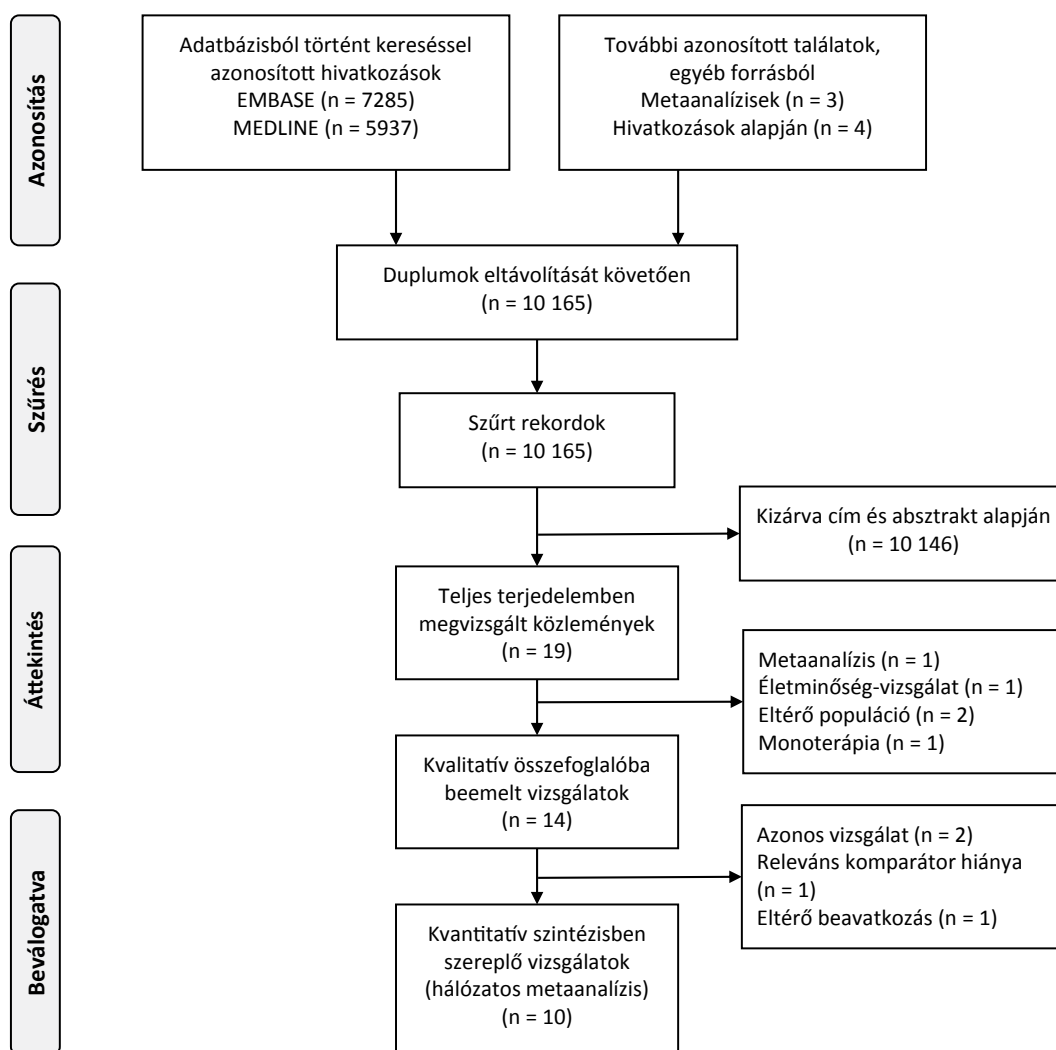
2. táblázat | A hálózati metaanalízis kérdésének komponensei PICOS-formátumba rendezve

A PICOS komponensei	Leírás
Populáció (P – population)	Előzetesen metformin-monoterápiával kezelt, 2-es típusú diabetes mellitus
Intervenció (I – intervention)	Ertugliflozin, 5 mg + metformin, ertugliflozin, 15 mg + metformin Empagliflozin, 10 mg + metformin, empagliflozin, 25 mg + metformin Dapagliflozin, 5 mg + metformin, dapagliflozin, 10 mg + metformin
Komparátor (C – comparator)	Metformin placebóval kombinálva, vagy metformin-monoterápia
Végpontok (O – outcomes)	A húgyúti fertőzések (UTI-k) gyakorisága
Vizsgálati elrendezés (S – study design)	Randomizált kontrollált vizsgálatok

A PICOS alapján releváns vizsgálatokra nézve nyelvi, illetve a publikáció évére, valamint a földrajzi területre vonatkozó szűkítést nem alkalmaztunk.

UTI = húgyúti fertőzés

A közlemények kiválasztásakor a duplumok (azaz az adatbázisban többször előforduló közlemények) eltávolítását követően először cím, majd pedig absztrakt alapján kizártuk a nem releváns publikációkat. Ezt követően kizártuk azokat a közleményeket, melyek a 2-es típusú diabetes mellitus erősen szelektált, az alapbetegséggel és szövődményeivel össze nem függő jellemzővel bíró alcsoportjairól vagy gyógyszeres kezelésben még nem részesült betegek körében alkalmazott SGLT2-gátlókról szóltak, illetve nem közöltek adatot a szerek relatív biztonságosságáról. Az irodalomkeresés segítségével előállt közlemény-adatbázisból a vizsgálatok szűrését a szerzők felosztva, párhuzamosan végezték a Mendeley Desktop alkalmazás (Mendeley, London, Egyesült Királyság) segítségével. A kvalitatív és kvantitatív összegzésbe történő beválogatás során kizárt vizsgálatok kizárásának okát egymással egyeztetették és rögzítették. Az adatextrakciós táblázat úgy került kialakításra, hogy a jelen kutatásban tárgyalt kimeneteleken túl tartalmazza a betegpopuláció releváns demográfiai és vizsgálattervezési paramétereit is (a vizsgálat hossza, a férfiak aránya, életkor, kiindulási hemoglobin-A-1c [HbA<sub>1c</sub>]-szint, kiindulási éhomi plaz-



1. ábra | A munkafázisok a PRISMA-folyamatábra szerint bemutatva

mavércukor (FPG)-szint, testtömegindex, a T2DM diagnózisától eltelt idő).

A jelen elemzés keretében az Európai Unióban, így hazánkban is érvényes forgalombahozatali engedéllyel rendelkező ertugliflozin (5 mg vagy 15 mg *per os*, naponta egyszer) hatóanyag biztonságosságát hasonlítottuk össze az empagliflozin (10 mg vagy 25 mg *per os*, naponta egyszer) és a dapagliflozin (5 mg vagy 10 mg *per os*, naponta egyszer) hatóanyagokkal, a klinikai vizsgálatok placebo-karjait közös komparátorként használva, metforminnal kombinációban vagy monoterápiaként. A biztonságosság vizsgálatához a húgyúti fertőzések relatív gyakoriságát elemeztük.

A torzító hatások kockázatának (risk of bias, RoB) értékelésekor az NMA-ba bevont közelményeket, valamint a ClinicalTrials.gov klinikai vizsgálati regiszterben fellelhető adatokat két szerző egymástól függetlenül vizsgálta meg egy publikált RoB 2 eszköz és segédletei felhasználásával [7].

### Statisztikai analízis

Az adatgyűjtés során létrehozott adattáblát az ingyenesen hozzáférhető és nyílt forráskódú R statisztikai környezetben [8] és a bayes-i NMA módszertanát implementáló online szolgáltatás segítségével értékeltük ki [9]. Az elemzés részeként a vizsgálatokat az alkalmazott kezelésnek megfelelően hálózatba rendeztük, megadtuk a relatív biztonságosságot és az adatok heterogenitását leíró becsléseket. Az egyes vizsgált eljárások biztonságosságára vonatkozóan megadtuk az ilyenkor szokásos

rangsorolási valószínűségeket is. A statisztikai elemzések során az elsőfajú hiba arányát 5%-nak tekintettük, a statisztikai szignifikancia vizsgálatához pedig a 95%-os „hitelességi” intervallumot (CrI: 95%) vizsgáltuk meg. Az elemzések lebonyolítása során noninformatív prior (logit link, binomiális) eloszlásokat használtunk; fix- és randomhatás-modelleket is illesztettünk, jelentősnek tekintve a különbséget a két modell között, ha a különbség a modellek illeszkedését leíró DIC-mutatók (deviance information criterion, DIC) értéke  $\geq 3$  [10].

Az egyes eljárások relatív biztonságosságát a húgyúti fertőzések becsült relatív kockázatával (risk ratio, RR) jellemeztük. A mutató választását a beválogatási kritériumok között is szereplő vizsgálati elrendezés indokolta, hiszen a randomizált kontrollált vizsgálatok prospektív kohorsz elrendezésűnek tekinthetők. Vizsgálati karonként ugyanakkor nem állt rendelkezésre információ a tényleges követési időre vonatkozóan, amelynek segítségével becsülhető lett volna a relatív veszély (hazard ratio, HR).

A vizsgálatok alacsony számára való tekintettel, kísérleti jelleggel hálózati metaregressziós elemzéseket is végeztünk annak vizsgálatára, hogy az adatextrakciós táblázatban gyűjtött háttérváltozók (biológiai nem, a vizsgálat kezdetekor mért életkor, HbA<sub>1c</sub>, FPG- és testtömegindex-értékek) hatása statisztikailag szignifikánsnak tekinthető-e a húgyúti fertőzések relatív kockázatára nézve. Kiegészítő elemzésként kizártuk a  $\leq 1$  év követési idejű vizsgálatokat, majd újraalkottuk a hálózatot, így tesztelve a rövid követési idejű közlemények hatását az eredményekre.

3. táblázat | A hálózati metaanalízisben szereplő randomizált klinikai vizsgálatok jellemzőinek összefoglalása

Közlemény és azonosító	Követési idő (hét)	A vizsgálati centrumok száma	Beválogatási időszak	Országok
NCT01059825 [11]	12	42	2010-03-02 2011-01-20	CAN, IND, KOR, MEX, USA
NCT00528879 [12]	102	80	2007-09-18 2008-04-10	ARG, BRA, CAN, MEX, USA
NCT00855166 [13]	102	40	2009-02-13 2011-12-22	BGR, CZE, HUN, POL, SWE
NCT02036515 [14]	52	104	2014-04-07 2015-11-18	ARG, BGR, COL, CZE, FIN, HUN, ISR, KOR, MYS, ROU, SVK, USA
NCT00881530 [15]	78	132	2009-03 2011-05	AUT, CZE, EST, FIN, FRA, DEU, HUN, ITA, KOR, LVA, LTU, NOR, ROU, RUS, SVK, ESP, SWE, TWN, UKR, USA
NCT01159600, NCT01289990 [16]	76	148	2010-07 2012-02	CAN, PRC, FRA, DEU, IND, KOR, MEX, SVK, SVN, TWN, TUR, USA
NCT00749190 [17]	12	104	2008-09-02 2009-10-31	ARG, AUT, CZE, EST, FIN, FRA, DEU, HUN, LVA, NOR, ROU, RUS, SVK, ESP, UKR, USA
NCT02033889 [18]	26	116	2013-12-13 2017-08-03?	AUS, CZE, HKG, HUN, ISR, MEX, POL, ROU, RUS, SVK, ZAF, TWN, USA, GBR
NCT01370005 [19]	12	120	2011-06 2012-07	CAN, CZE, DNK, EST, FIN, FRA, DEU, LBN, NLD, NOR, SWE, USA
NCT01095666 [20]	24	32	2010-06 2013-03	PRC, IND, KOR



## Eredmények

### Szisztematikus irodalomkeresés

A szisztematikus irodalomkeresés során összesen 10 165 egyedi, nem duplikált hivatkozást azonosítottunk, melyeket munkafázisokban először cím, majd pedig absztrakt és a teljes terjedelmű kézirat alapján szűrtünk a szelekciós kritériumainknak megfelelően. A 19, teljes terjedelemben megvizsgált közlemény közül 5 kizárással került, így végül 14 közleményből származott kvalitatív jellegű információ. Ezek közül 10 közlemény [11–20] adatai bizonyultak alkalmasnak az NMA elkészítésére. A munkafázisokat az 1. ábra szemlélteti.

A beválogatott közlemények randomizált-kontrollált klinikai vizsgálatok voltak, 1 kivétellel [20] döntően ka-

ukázusi-europid etnicitású populációval. A vizsgálatok hossza 12 és 102 hét között szórt, a betegpopulációik a vizsgált demográfiai jellemzők (biológiai nem és életkor) és a T2DM progresszióját leíró paraméterek (HbA<sub>1c</sub>, FPG, BMI, a diabetes diagnózisa óta eltelt időtartam) tekintetében hasonlóak voltak (3. és 4. táblázat). A beválogatott közlemények egyes esetekben a jelen elemzés fókuszába nem tartozó kezelésekre vonatkozóan is közöltek eredményeket, ezeket az adatokat az összesítés nem tartalmazza. Az NMA-ra alkalmas vizsgálatokban a húgyúti fertőzések gyakoriságát a 5. táblázat mutatja be. A torzító hatások vizsgálatával kapcsolatos eredményeket a 2. ábra foglalja össze (a részletes, vizsgálatonkénti és szempontonkénti eredményeket az 1. melléklet mutatja). A beválogatott vizsgálatok általános limitációja, hogy

4. táblázat | A hálózati metaanalízisben szereplő randomizált klinikai vizsgálatok demográfiai jellemzőinek összefoglalása

Közlemény	Releváns vizsgálati karok	Összesített elemszám a releváns vizsgálati karokon (fő)	A férfiak aránya (%)	Átlagéletkor (év)	HbA <sub>1c</sub> -szint (%)	FPG-szint (mg/dl)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	A T2DM diagnózisa óta eltelt idő (év)
[11]	Placebo	54	55,6%	54,0 (8,1)	8,08 (0,14)	9,18 (2,28)	30,6 (0,61)	NR
	Ertugliflozin (5 mg)	55	74,5%	54,7 (7,7)	7,88 (0,13)	8,69 (2,37)	31,1 (0,85)	NR
[12]	Placebo	137	55,0%	53,7 (10,3)	8,11 (0,96)	9,19 (2,57)	31,8 (5,30)	5,8 (5,1)
	Dapagliflozin (5 mg)	137	50,0%	54,3 (9,4)	8,17 (0,96)	9,39 (2,72)	31,4 (5,00)	6,4 (5,8)
	Dapagliflozin (10 mg)	135	57,0%	52,7 (9,9)	7,92 (0,82)	8,66 (2,15)	31,2 (5,10)	6,1 (5,4)
[13]	Placebo	91	56,0%	60,8 (6,9)	7,16 (0,53)	8,30 (1,40)	31,7 (3,90)	5,5 (5,3)
	Dapagliflozin (10 mg)	89	55,1%	60,6 (8,2)	7,19 (0,44)	8,20 (1,40)	32,1 (3,90)	6,0 (4,5)
[14]	Placebo	153	65,4%	58,3 (9,2)	8,00 (0,90)	9,40 (2,10)	30,3 (6,40)	9,4 (5,6)
	Ertugliflozin (5 mg)	156	51,9%	59,2 (9,3)	8,10 (0,90)	9,30 (2,10)	31,2 (5,50)	9,9 (6,1)
	Ertugliflozin (15 mg)	153	53,6%	59,7 (8,6)	8,00 (0,80)	9,50 (2,20)	30,9 (6,10)	9,2 (5,3)
[15]	Metformin	56	50,0%	58,0 (NR)	8,15 (0,95)	9,80 (2,40)	28,6 (NR)	NR
	Empagliflozin (10 mg)	166	50,0%	60,0 (NR)	7,88 (0,74)	9,80 (2,10)	30,2 (NR)	NR
	Empagliflozin (25 mg)	166	53,0%	60,0 (NR)	7,91 (0,78)	9,90 (2,20)	30,3 (NR)	NR
[16]	Placebo	207	56,0%	56,0 (9,7)	7,90 (0,90)	8,70 (1,80)	28,7 (5,2)	NR
	Empagliflozin (10 mg)	217	57,6%	55,5 (9,9)	7,90 (0,80)	8,60 (2,00)	29,1 (5,5)	NR
	Empagliflozin (25 mg)	213	56,3%	55,6 (10,2)	7,90 (0,90)	8,30 (1,70)	29,7 (5,7)	NR
[17]	Placebo	71	47,0%	60,0 (8,5)	8,00 (0,70)	9,70 (2,20)	31,3 (4,5)	NR
	Empagliflozin (10 mg)	71	47,0%	59,0 (9,0)	7,90 (0,70)	9,60 (2,00)	31,4 (4,0)	NR
	Empagliflozin (25 mg)	70	53,0%	59,0 (8,1)	8,10 (0,80)	10,00 (2,70)	31,5 (4,8)	NR
[18]	Placebo	209	46,9%	56,5 (8,7)	8,20 (0,90)	9,40 (2,30)	30,7 (4,7)	8,0 (6,3)
	Ertugliflozin (5 mg)	207	46,9%	56,6 (8,1)	8,10 (0,90)	9,30 (2,50)	30,8 (4,8)	7,9 (6,1)
	Ertugliflozin (15 mg)	205	45,4%	56,9 (9,4)	8,10 (0,90)	9,30 (2,50)	31,1 (4,5)	8,1 (5,5)
[19]	Placebo	271	62,0%	60,3 (8,8)	7,90 (0,72)	8,90 (2,00)	32,4 (4,9)	NR
	Empagliflozin (10 mg)	276	62,0%	60,6 (8,5)	7,87 (0,77)	8,70 (2,10)	32,4 (5,3)	NR
	Empagliflozin (25 mg)	276	56,5%	59,9 (9,7)	7,92 (0,72)	9,00 (2,10)	33,0 (5,0)	NR
[20]	Placebo	145	59,3%	53,5 (9,2)	8,13 (0,85)	9,20 (2,50)	25,7 (2,9)	5,3 (4,4)
	Dapagliflozin (5 mg)	147	45,6%	53,1 (9,1)	8,09 (0,72)	9,00 (2,20)	26,4 (3,5)	4,2 (3,8)
	Dapagliflozin (10 mg)	152	57,9%	54,6 (9,5)	8,17 (0,84)	9,00 (2,20)	26,2 (3,5)	5,3 (4,6)

A táblázatban átlag (szórás) formátumban található az adatok.

BMI = testtömegindex; FPG = éhomi plazmavércukor; HbA<sub>1c</sub> = hemogloblin-A-1c; NR = nem közölt

5. táblázat | A húgyúti fertőzések gyakorisága a vizsgált randomizált tanulmányokban

Közlemény	Releváns vizsgálati kar	Húgyúti fertőzés (esetszám, %)	Követési idő (hét)
[11]	Placebo	4 (7,4%)	12
	Ertugliflozin (5 mg)	0 (0%)	
[12]	Placebo	11 (8,0%)	102
	Dapagliflozin (5 mg)	12 (8,8%)	
	Dapagliflozin (10 mg)	18 (13,3%)	
[13]	Placebo	7 (7,7%)	102
	Dapagliflozin (10 mg)	6 (6,6%)	
[14]	Placebo	10 (6,5%)	52
	Ertugliflozin (5 mg)	5 (3,2%)	
	Ertugliflozin 15 mg	11 (7,2%)	
[15]	Placebo (metformin)	2 (3,6%)	78
	Empagliflozin (10 mg)	4 (3,8%)	
	Empagliflozin (25 mg)	7 (6,4%)	
[16]	Placebo	28 (13,6%)	76
	Empagliflozin (10 mg)	31 (14,3%)	
	Empagliflozin 25 mg	22 (10,3%)	
[17]	Placebo	2 (2,8%)	12
	Empagliflozin (10 mg)	3 (4,2%)	
	Empagliflozin (25 mg)	4 (5,7%)	
[18]	Placebo	2 (1,0%)	26
	Ertugliflozin (5 mg)	6 (2,9%)	
	Ertugliflozin 15 mg	7 (3,4%)	
[19]	Placebo	10 (3,7%)	12
	Empagliflozin (10 mg)	11 (4,0%)	
	Empagliflozin (25 mg)	13 (4,7%)	
[20]	Placebo	7 (4,8%)	24
	Dapagliflozin (5 mg)	6 (4,1%)	
	Dapagliflozin (10 mg)	10 (6,6%)	

azok célja elsősorban a vizsgált eljárások hatásosságának, nem pedig biztonságosságának leírása volt, így nem állt rendelkezésre például a húgyúti fertőzések időbeli előfordulásával kapcsolatos részletes információ. Ezenfelül a vizsgálatok között némileg eltért a húgyúti fertőzések definíciója.

### A hálózati metaanalízis

Az NMA segítségével elkészített kvantitatív szempontú összehasonlítást a 3. ábra mutatja be.

A húgyúti fertőzések relatív gyakoriságára vonatkozó pontbecsléseket (CrI: 95%-kal) a 6. táblázat tartalmazza a dózisfüggés vizsgálatával együtt.

A kapott eredmények alapján a húgyúti fertőzések relatív kockázata számszerűen az alacsony dóziszú empagliflozinkezelés mellett magasabb volt az alacsony dóziszú

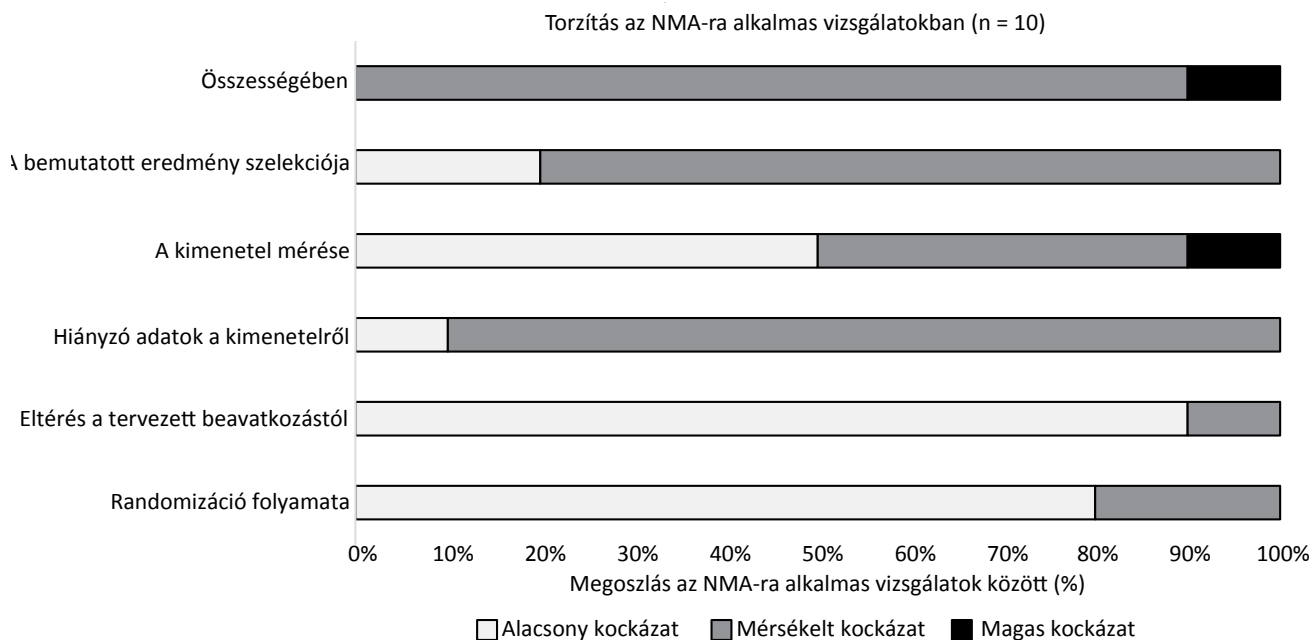
1. melléklet | Torzító hatások értékelése a vizsgálatokban

Cikkazonosító	Randomizáció folyamata	Eltérés a tervezett beavatkozástól	Hiányzó adatok a kimenetelről	A kimenetel mérése	A bemutatott eredmény szelekciója	Összességében
Amin et al., 2015	+	+	?	+	?	!
Bailey et al., 2013	+	+	?	+	?	!
Bolinder et al., 2014	+	+	?	+	?	!
Dagogo-Jack et al., 2018	?	+	?	?	?	!
Ferrannini et al., 2013	?	+	+	-	+	-
Merker et al., 2014	+	+	?	+	?	!
Rosenstock et al., 2013	+	?	?	?	?	!
Rosenstock et al., 2018	+	+	?	+	+	+
Tikkanen et al., 2014	+	+	?	+	?	!
Yang et al., 2016	+	+	?	+	?	!

⊕ Alacsony kockázat  
 ⊕ Mérsékelt kockázat  
 ⊖ Magas kockázat

dapagliflozinkezelés mellett várhatóan (RR: 1,383, CrI: 95%, 0,631–3,079), ugyanezen hatóanyagok magas dózisban történő alkalmazása esetén azonban ezzel ellentétes irányú összefüggést tapasztaltunk (RR: 0,680, CrI: 95%, 0,337–1,289). Az ertugliflozin és az empagliflozin összehasonlításában az alacsony dóziszú ertugliflozin az empagliflozinhez képest számszerűen alacsonyabb kockázatot jelentett a húgyúti fertőzések tekintetében (RR: 0,606, CrI: 95%, 0,264–1,415), míg ugyanezen hatóanyagok magas dózisban történő alkalmazása ugyanebben az összehasonlításban számszerűen magasabb húgyúti fertőzés-kockázatot jelentett az ertugliflozin esetében (RR: 1,343, CrI: 95%, 0,621–3,034). Az ertugliflozin–dapagliflozin összehasonlítás alacsony és magas dózis mellett is rendre alacsonyabb kockázatot jelzett számszerűen az ertugliflozin hatóanyag számára (alacsony dózis mellett RR: 0,853, CrI: 95%, 0,301–2,285; magas dózisban RR: 0,896, CrI: 95%, 0,387–2,176). A hitelességi intervallumok azonban minden összehasonlítás esetén tartalmazták az 1-et, így az összehasonlítás során talált különbségek statisztikailag nem tekinthetők szignifikánsnak. Kiegészítésképp elkészítettük a vizsgált eljárásoknak a húgyúti fertőzések gyakorisága szerinti rangsorolását (7. táblázat), mely a hatóanyagok alacsony és magas dózisait külön-külön rangsorolja, kedvezőbbnek tekintve az alacsonyabb húgyúti fertőzési gyakoriságot. Az inkonzisztencia vizsgálatára (úgynevezett „node-splitting” elemzésre) az SGLT2-gátlók direkt összehasonlítását bemutató klinikai vizsgálat hiányában nem volt lehetőség.

A vizsgálatokból származó relatív kockázati becslések esetén megvizsgáltuk az összegyűjtött demográfiai (biológiai nem, életkor), a T2DM állapotát (HbA<sub>1c</sub>, FPG, BMI) leíró mutatók, illetve a vizsgálatok követési idejének hatását, egyváltozós metaregressziós elemzések sorozatával. Az egyes háttérváltozók hatására vonatkozó becsléseket a 8. táblázat mutatja.



2. ábra | A torzító hatások (RoB) vizsgálatának eredményei a hálózati metaanalízisre alkalmas vizsgálatok körében  
NMA = hálózati metaanalízis

A metaregressziós elemzések eredményei alapján pozitív irányú, statisztikailag szignifikáns összefüggés volt megfigyelhető a vizsgálatokban a kiindulási FPG-szint (mg/dl), illetve a húgyúti fertőzések kockázatának alakulása között.

A ≤1 év követési idejű vizsgálatok alsó csoportjára vonatkozóan elvégzett érzékenységelemzés (melynek

eredményeit az 2. melléklet mutatja) alapján elmondható, hogy a megfigyelhető összefüggések irányukat tekintve összhangban vannak az elsődleges elemzésben láthatókkal, számszerűen vizsgálva pedig nagyságrendi eltérés nem tapasztalható közöttük, statisztikailag szignifikáns összefüggés az alsó csoport-analízisben sem tárható fel.

6. táblázat | A relatív hatások táblázata (fixhatás-modell)

	RR	CrI 95% alsó	CrI 95% felső
<b>Alacsony dózis</b>			
Empagliflozin (10 mg) vs. dapagliflozin (5 mg)	1,383	0,631	3,079
Ertugliflozin (5 mg) vs. empagliflozin (10 mg)	0,606	0,264	1,415
Ertugliflozin (5 mg) vs. dapagliflozin (5 mg)	0,853	0,301	2,285
<b>Magas dózis</b>			
Empagliflozin (25 mg) vs. dapagliflozin (10 mg)	0,680	0,337	1,289
Empagliflozin (25 mg) vs. ertugliflozin (15 mg)	0,745	0,330	1,610
Ertugliflozin (15 mg) vs. dapagliflozin (10 mg)	0,896	0,387	2,176

A fixhatás-, illetve randomhatás-modellek DIC-értéke (lásd a Statisztikai analízis alfejezetben) közötti elhanyagolható különbség miatt minden esetben a fixhatás-modellekből származó eredményt közöljük.

CrI = hitelességi intervallum; RR = relatív kockázat

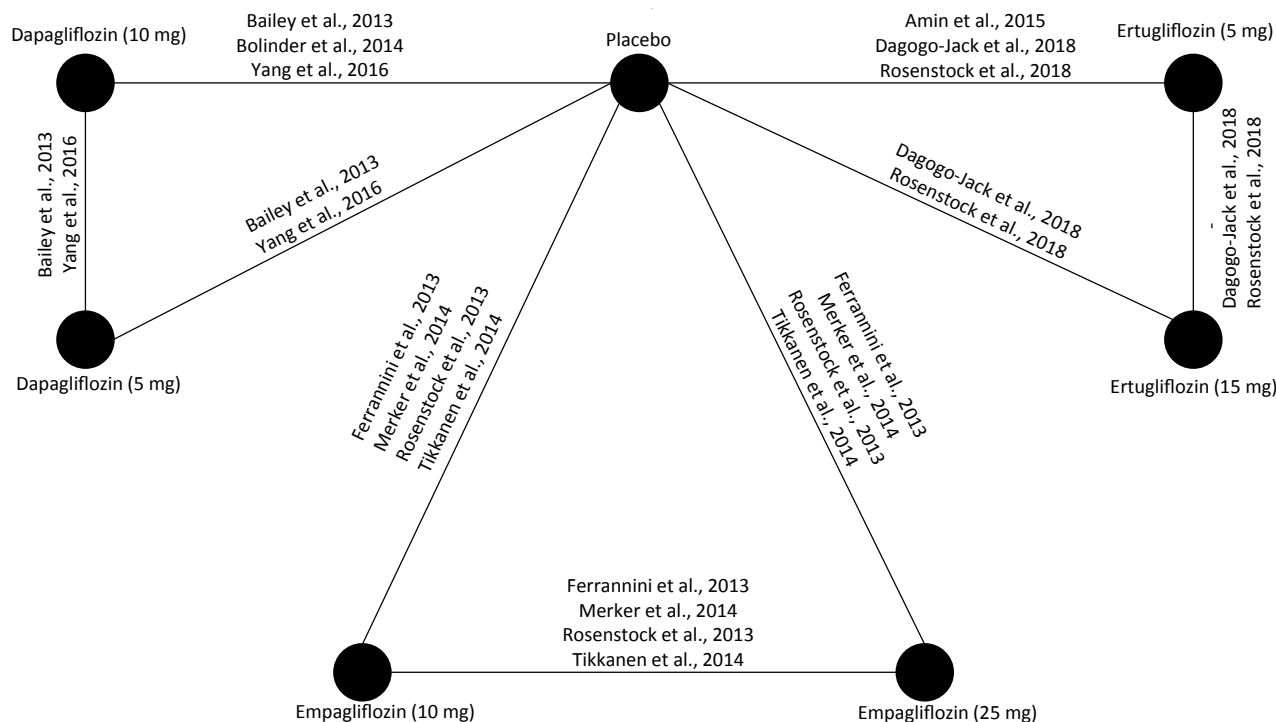
7. táblázat | Rangsorolási táblázat (a 'surface under the cumulative ranking', SUCRA alapján)

	Rangsor			
	1. (legjobb)	2.	3.	4.
<b>Alacsony dózis</b>				
Dapagliflozin (5 mg)	25,30%	22,90%	22,30%	29,50%
Empagliflozin (10 mg)	3,50%	10,60%	31,10%	54,80%
Ertugliflozin (5 mg)	55,30%	18,50%	13,90%	12,30%
Placebo	16,00%	48,00%	32,70%	3,40%
<b>Magas dózis</b>				
Dapagliflozin (10 mg)	2,70%	10,10%	39,70%	47,40%
Empagliflozin (25 mg)	17,40%	53,30%	24,30%	5,10%
Ertugliflozin (15 mg)	6,60%	12,00%	33,80%	47,50%
Placebo	73,30%	24,60%	2,10%	0,00%

A táblázat celláiban az egyes helyezések betöltésének valószínűségei szerepelnek, melyeket hatóanyag-dózisonként, vagyis soronként összeadva kapunk 100%-ot.

UTI = húgyúti fertőzés





**3. ábra** | A vizsgált eljárások hálózata. Az ábrán látható hálózatban a csomópontok az egyes hatóanyagokat, illetve dózisaikat jelölik. Az összes itt bemutatott és vizsgált eljárást metforminnal kombinálva alkalmazták. A csúcsokat összekötő élek az adott hatóanyagok és dózisaik direkt összehasonlásait jelölik. Az élek melletti feliratok az adott összehasonlításról információt szolgáltató közlemények hivatkozásai

**8. táblázat** | Az egyváltozós metaregressziós elemzések eredményei

Változó	Az együttható értéke (medián)	CrI 95% alsó	CrI 95% felső
Életkor (év)	0,192	-0,463	0,871
A férfiak aránya (%)	0,197	-0,450	0,965
HbA <sub>1c</sub> -szint (%)	0,416	-0,505	1,382
FPG-szint (mg/dl)*	0,785	0,062	1,587
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,088	-0,743	0,554
Követési idő (hét)	-0,125	-0,767	0,519
A diabetes átlagos időtartama (év)**	-	-	-

\*Statistikailag szignifikáns összefüggés.

\*\*A hiányzó adatok miatt nem lehetséges a háttérváltozó hatásának becslése.

BMI = testtömegindex; CrI = hitelességi intervallum; FPG = éhomi plazmavércukor; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin-A-1c

## Megbeszélés

Az európai és amerikai gyógyszer-engedélyező hatóságok legfrissebb, gyógyszerbiztonsággal foglalkozó dokumentumai felhívják a figyelmet az SGLT2-gátlók alkalmazása során fellépő mellékhatások előfordulásának kockázatára (például húgyúti vagy genitális fertőzések, Fournier-gangrén), valamint ezek azonosított rizikó-tényezőire [21]. A fertőzések kialakulásához hozzájárulhat az SGLT2-gátlók hatásmechanizmusából fakadó emelkedett, vizelettel ürített glükóz mennyisége. Az elemzésünkbe beválogatott vizsgálatok egy részénél [11, 13] elemezték a vizelettel ürített glükóz/kreatinin arányt, amely magasabb volt az SGLT2-kezelésben részesülők körében a kontrollcsoportokhoz viszonyítva.

**2. melléklet** | Érzékenységvizsgálat az 52 hét vagy annál rövidebb követési idejű vizsgálatokra vonatkozóan – a relatív hatások táblázata (fixhatás-modell)

	RR	CrI 95% alsó	CrI 95% felső
<b>Alacsony dózis</b>			
Empagliflozin (10 mg) vs. dapagliflozin (5 mg)	1,564	0,421	6,047
Ertugliflozin (5 mg) vs. empagliflozin (10 mg)	0,541	0,187	1,534
Ertugliflozin (5 mg) vs. dapagliflozin (5 mg)	0,472	0,136	1,567
<b>Magas dózis</b>			
Empagliflozin (25 mg) vs. dapagliflozin (10 mg)	0,927	0,275	3,101
Empagliflozin (25 mg) vs. ertugliflozin (15 mg)	0,939	0,351	2,463
Ertugliflozin (15 mg) vs. dapagliflozin (10 mg)	0,988	0,301	3,126

CrI: hitelességi intervallum; RR = relatív kockázat

A jelen vizsgálat bemutatott eredményei alapján elmondható, hogy a vizsgált SGLT2-gátlók metforminnal kombinált terápiái között – a húgyúti fertőzések relatív gyakoriságát vizsgálva – nem igazolható statisztikailag szignifikáns különbség, így az adatok alapján nem bizonyítható, hogy biztonságosságukban különböznek. A kiindulási FPG-szint ugyanakkor statisztikailag igazolhatóan pozitív irányú összefüggést mutatott a húgyúti fertőzések relatív gyakoriságával.

Az SGLT2-gátlók hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló korábbi közleményekhez képest [4, 5] munkánk részletesen foglalkozik a húgyúti fertőzések előfordulásának vizsgálatával, és feldolgozza a legújabb publikációk eredményeit is. Kutatásunk újszerűsége, hogy kizárólag ingyenesen elérhető, nyílt forráskódú eszköztár felhasználásával készült, illetve a bemeneti információk (adatok) részletes közlésével hangsúlyt fektettünk az elemzés eredményeinek reprodukálhatóságára is. Szintén kiemelhető erősség a transzparens, nemzetközi standardokhoz hűen elvégzett módszertan.

Elemzésünk limitációja, hogy a biztonságosság leírására a húgyúti fertőzések gyakoriságán túl további végpontok, így a genitális infekciók és a Fournier-gangréna kialakulása is vizsgálható lehetett volna. A beválogatott vizsgálatok egyikében sem jelentették nekrotizáló fasciitis előfordulását. Az elvégzett elemzések esetén a húgyúti fertőzések definiálása a beválogatott vizsgálatokban némileg eltérhetett, illetve a követési idők hossza is viszonylag széles skálán, 12 és 102 hét között mozgott. A húgyúti fertőzések előfordulásának időbeliségével kapcsolatban meg kell említeni, hogy a közleményekből csak a vizsgálatok teljes hosszán aggregált eredmények álltak rendelkezésre, így nem volt lehetőségünk betegszintű adatokat vizsgálni az NMA-ban, illetve nem állt rendelkezésre részletes adat arra vonatkozóan, hogy a vizsgálatokat megelőző időszakban milyen volt a fertőzések gyakorisága. Ugyanakkor figyelembe véve a klinikai vizsgálatok elrendezését és a bevont populáció alapvető jellemzőit, a húgyúti fertőzéseknek a komparátorokhoz mért gyakorisága informatív lehet az SGLT2 gátló kezelés előtti gyakoriság tekintetében. Nem került sor a húgyúti fertőzések kialakulását valószínűleg befolyásoló paraméterek – így például az idős férfiak körében előforduló jóindulatú prosztata megnagyobbodás vagy a postmenopausalis státuszban lévő nők és a diabeteses autonóm neuropathiában szenvedők körében előforduló vizeletincontinentia – hatásainak vizsgálatára. Alkalmazott módszertanunk limitációja lehet, hogy a torzító hatások vizsgálatára alkalmazott eszköz inkább hatásossági végpontok értékelésekor alkalmazható jól. Az elemzésünkbe beválogatott vizsgálatok elsődleges végpontja a vizsgált eljárások hatásossága volt, míg elemzésünkben a biztonságosságot vizsgáltuk, így felmerülhet limitációként az ennek közvetett hatásaként eredő pontatlanság is. Elemzésünk tranzitivitását korlátozhatja, hogy nincs

információnk a beválogatott vizsgálatokban szereplő betegek metforminterápiájának napi dózisaról. Végül pedig meg kell említeni, hogy a vizsgálati betegpopuláció heterogenitásának leírásakor a demográfiai jellemzők és a betegség progressziójának szokásos mutatói lettek számításba véve.

Az itt bemutatott eredmények informatívak a hazai egészségügyi rendszer szereplői számára, hiszen a hospitalizált cukorbetegség körében előforduló húgyúti fertőzések emelkedett kockázata hazai adatok alapján is igazolt [22]. Ezenfelül a hazai orvostudományi színtérben a szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek értéke a terápiás döntéshozatal során elfogadottnak tekinthető [23].

Egy indirekt (közvetett) összehasonlításból származó információ nem írhat felül egy direkt (közvetlen) összehasonlításból származó evidenciát. Ugyanakkor a hazai társadalombiztosítási döntések előkészítése során gyakran kerül felhasználásra a relatív hatásosság, biztonságosság megítéléséhez olyan információ, amely nem egyetlen hagyományos klinikai vizsgálatból származik, hanem két vagy akár több eljárás hatásossági, biztonságossági összehasonlítását mutatja be, több vizsgálat eredményének aggregálásával. Habár egy hálózati metaanalízis lebonyolítása kétségtelenül erőforrás-igényesebb, mint egy egyszerűbb közvetett összehasonlítás, ez az elemzés példaként szolgál arra, hogy az eszköztár szabadon rendelkezésre állásával hazai körülmények között sem elrugaskodott elvárás egy ilyen elemzés lebonyolítása, különösen a széles körű nemzetközi együttműködések módszertani anyagainak támogatásával [24, 25].

Az NMA az újonnan elérhetővé váló eljárások hatásossági, biztonságossági vizsgálatán túl a már támogatott technológiák listájának felülvizsgálatára is alkalmas lenne, feltéve, ha az evidenciaalapú döntés-előkészítés döntéshozattal is párosul.

*Anyagi támogatás:* A kutatást támogatta az Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program „Modern orvostudományi diagnosztikus eljárások és terápiák fejlesztése transzlációs megközelítésben: a laboratóriumtól a betegágyig” (EFOP-3.6.2-16-2017-00006) című pályázata.

*Szerzői munkamegosztás:* A kutatás során M. G., Sz. Sz., D. V. és H. Á. dolgozta ki és végezte el az irodalomkeresést. Sz. Sz., D. V. és H. Á. értékelt a tudományos evidenciákat. M. G. készítette el a statisztikai elemzéseket, és állította össze a kézirat első változatát. Sz. Zs. kiegészítette a kézirat első változatát, érdemben véleményezte, és hozzájárult az elemzések, valamint a kézirat végső változatának összeállításához. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők hálásak *dr. Varga Zoltánnak*, aki az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet munkatársaként az angol nyelvű összefoglaló lektorálásával segítette a kézirat elkészítését.

## Irodalom

- [1] EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model® version 3.0 (2016). Available from: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf> [accessed: August 22, 2019].
- [2] Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 777–784.
- [3] Higgins JP, Thomas J, Chandler J. (eds.). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane, 2019. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook> [accessed: August 22, 2019].
- [4] Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7: 2824.
- [5] McNeill AM, Davies G, Kruger E, et al. Ertugliflozin compared to other anti-hyperglycemic agents as monotherapy and add-on therapy in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2019; 10: 473–491.
- [6] Zhang YJ, Han SL, Sun XF, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2018; 97: e12843.
- [7] Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 4898.
- [8] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, 2019. Available from: <https://www.R-project.org/> [accessed: August 22, 2019].
- [9] Valkenhoef G, Sylwia B, Orestis E, et al. Bayesian evidence synthesis. 2019. Available from: <https://gemtc.drugis.org> [accessed: August 22, 2019].
- [10] Dias S, Welton, NJ, Sutton, AJ, et al. Evidence synthesis for decision making 1: introduction. *Med Decis Making* 2013; 33: 597–606.
- [11] Amin NB, Wang X, Jain SM, et al. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 591–598.
- [12] Bailey CJ, Gross, JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med.* 2013; 11: 43. [Correction *BMC Med.* 2013; 11: 193.]
- [13] Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 159–169.
- [14] Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: the VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 530–540.
- [15] Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4015–4021.
- [16] Merker L, Häring HU, Christiansen AV, et al. Empagliflozin (EMPA) for >76 weeks as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63: A278.
- [17] Rosenstock J, Frias J, Páll D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 520–529. [Correction *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 2708.]
- [18] Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 1154–1160.
- [19] Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420–428.
- [20] Yang W, Han P, Min KW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: a randomized controlled trial. *J Diabetes* 2016; 8: 796–808.
- [21] European Medicines Agency. Part VI: Summary of the risk management plan for Forxiga/Edistride (dapagliflozin). Amsterdam, 2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/forxiga-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/forxiga-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [accessed: August 22, 2019].
- [22] Barkai LJ, Sipter E, Csuka D, et al. Community-acquired bacterial infections among type 2 diabetic and non-diabetic patients hospitalized on a general medical ward: a clinical comparison. [2-es típusú diabetesesek és nem cukorbeteg területesen szerzett, belgyógyászati osztályos felvételt igénylő bakteriális infekcióinak klinikai összehasonlítása.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1623–1632. [Hungarian]
- [23] Kamarási V, Mogyorósy G. Systematic surveys of literature – importance and methodology. Support in diagnostics and therapy. [Szisztematikus irodalmi áttekintések módszertana és jelentősége. Segítség a diagnosztikus és terápiás döntésekhez.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1523–1531. [Hungarian]
- [24] European Network for Health Technology Assessment. Guideline. Comparators and comparisons: direct and indirect comparisons. WP 7. Adapted version based on “Comparators and comparisons: direct and indirect comparisons” – February 2013. EUnetHTA, 2015. Available from: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Direct\\_comparators\\_comparisons.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Direct_comparators_comparisons.pdf) [accessed: August 22, 2019].
- [25] Innovative Medicines Initiative. IMI GetReal 2019. Available from: <https://www.imi-getreal.eu/> [accessed: August 22, 2019].

(Merész Gergő,  
Budapest, Zrínyi u. 3., 1051  
e-mail: meresz.gergo@ogyei.gov.hu)