



## **Ravijuhendi “2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi” koosolek nr 5**

27.10.2020 kell 11.00–15.30

Eesti Haigekassa Tartu esindus (Riia 142, Tartu, ruum 232) ja Eesti Haigekassa Tallinna esindus (Lastekodu 48, Tallinn, ruum 112). Omavahel ühenduti veebisilla vahendusel.

**Osalesid töörühma liikmed:** Mart Roosimaa (juht), Aune Rehema, Evelin Raie (Skype-is), Kaia Tammiksaar, Maarja Randväli, Marko Tähnas, Ulvi-Tammer Jäätes, Marelle Maiste

**Puudusid töörühma liikmed:** –

**Osalesid konsultandid:** Vallo Volke (alates kell 12.20)

**Osalesid sekretariaadi liikmed:** Urmeli Katus (juht), Keiu Paapsi, Grit Arro

**Koosolekut protokollis:** Urmeli Katus, Keiu Paapsi

Koosoleku päevakord ja vastu võetud otsused:

### **1. Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonid ning kvoorum**

Kõigi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonid vaadata üle ja vajadusel täiendati. Koosolekul osalesid kõik kaheksa töörühma liiget. Kvoorum oli koos ja koosolek oli otsustusvõimeline.

### **2. Kliiniline küsimus nr 3 arutelu ja soovitus(t)e sõnastamine**

Kliinilise küsimuse nr 3 valmistas ette sekretariaadi liige Helena Lepassar. Kuna Helena Lepassarel ei olnud võimalik töörühma koosolekul osaleda kandis tõenduse ette sekretariaadi juht Urmeli Katus. Tõendusmaterjali leidmiseks kaardistati kuus ravijuhendit. Ravi alustamist, ilma olulise südame-veresoonkonna haiguse riskita, esmase 2. tüüpi diabeediga patsientidel käsitles neist viis: ADA 2020, AACE 2020, NICE 2019, WHO 2018 ja SIGN 2017. ESC/EASD (2020) ravijuhend käsitles pigem juba südame-veresoonkonna haiguse riskiga patsiente. Käesoleva kliinilise küsimuse tõendusmaterjal pärines kahest süstemaatilise ülevaatest ja võrgustik metaanalüüsist (Tsapas et al. 2020 ja NICE 2015) ning ühest süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (Gnesin et al. 2020). Tsapas et al. (2020) võrgustik metaanalüüs näitas et kõik käsitletud ravimrühmad/ravimid (metformiin, sulfonüüluuread, pioglitason, DPP4-inhibiitorid, SGLT2 inhibiitorid ja GLP1 agonistid) langetasid võrreldes platseeboga oluliselt HbA1c-d. Raske hüpopoglükeemia, suremuse (kõik põhjused ja kardiovaskulaarne suremus), infarkti ja insuldi šanss ei erinenud ravimrühm/ravim vs. platseebo võrdlustes.

NICE (2015) süstemaatiline ülevaade ja võrgustik metaanalüüs kohaselt puudus rühmade vaheline erinevus kehakaalus 12 kuul kui võrreldi metformiin vs. platseebo, pioglitason vs. platseebo, sitagliptiin vs. platseebo, sulfonüüluurea vs. platseebo, sulfonüüluurea pronolgeeritud

vs. platseebo ja vildagliptiin vs. platseebo. Erinevus kehakaalus esines 24 kuul metformiin vs. platseebo ja sitagliptiin vs. platseebo vahel. Katkestamise risk (riskitiheduste suhe, ingl *hazard ratio*, HR) tänu kõrvaltoimetele oli suurem metformiin, pioglitason ja sulfonüüluurea võrreldes platseeboga. Katkestamise risk (HR) (kõik põhjused) oli väiksem linagliptiin, metformiin, metformiin prolongeeritud, pioglitason, sitagliptiin, sulfonüüluurea ja vildagliptiin võrreldes platseeboga. Metaanalüüsi polnud kaasatud SGLT2 inhibiitoreid ja GLP1 agoniste.

Tsapas et al. (2020) kohaselt puudus oluline erinevus HbA1c-s metformiin vs. sulfonüüluurea, pioglitason, SGLT2 inhibiitor ja GLP1 agonist. Metformiini mõju HbA1c-le oli võrreldes DPP4 inhibiitoriga suurem (keskmiste erinevus 0,31%; 95% CI 0,17; 0,45). Raske hüpoglükeemia, suremuse (kõik põhjused ja kardiovaskulaarne suremus), infarkti ja insuldi šanss ei erinenud metformiin vs. pioglitason, sulfonüüluurea, DPP4 inhibiitor, SGLT2 inhibiitor ja GLP1 agonist. Puudus erinevus HbA1c metformiin vs. dapaglifloosin, kanaglifloosin ja empaglifloosin. Raske hüpoglükeemia, suremuse (kõik põhjused ja suremus südame-veresoonkonna haigustesse), infarkti ja insuldi šanss ei erinenud metformiin vs. dapaglifloosin, kanaglifloosin ja empaglifloosin. Puudus erinevus HbA1c metformiin vs. eksenatiid, pikatoimeline eksenatiid, liraglutiid, dulaglutiid ja semaglutiid.

Raske hüpoglükeemia, suremuse (kõik põhjused ja suremus südame-veresoonkonna haigustesse), infarkti ja insuldi šanss ei erinenud metformiin vs. eksenatiid, pikatoimeline eksenatiid, liraglutiid, dulaglutiid ja semaglutiid.

Gnesin et al. (2020) näitasid et metformiin vs. II põlvkonna sulfonüüluurea oli väiksem risk raskeks hüpoglükeemiaks (RR = 0,18; 95% CI 0,04; 0,82). Metformiini rühmas võrreldes sulfonüüluurega oli suurem KMI (keskmiste erinevus 0,55 kg/m<sup>2</sup>; 95% CI 0,26; 0,85), kuid madalam kehakaal (-3,86; 95% CI -5,18; -2,53). Metformiinil vs. sulfonüüluurega oli väiksem ravi katkestamise risk. Metformiinil vs. saksagliptiiniga oli 76. nädalal madalam kehakaal ja paastuglukoos ning metformiinil vs. sitagliptiiniga oli 104. nädalal madalam kehakaal ja paastuglukoos ning metformiinil vs. vildagliptiiniga oli 104. nädalal madalam kehakaal, paastuglukoos ja HbA1c.

#### Esialgne soovitus sõnastus:

Kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga ilma südame-veresoonkonna haiguse lisariskita patsientidel, kes vajavad farmakoteraapiat, alustage ravi metformiiniga (tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste).

Metformiinravi alustage annusega vähemalt 500mg kaks korda päevas vajadusel suurendage annust järk-järgult mitme nädala jooksul, et vähendada gastrointestinaalsete kõrvaltoimete riski (praktiline soovitus).

Töörühm võttis soovitude sõnastamisel arvesse, et kõik ravimrühmad langetavad võrreldes platseeboga oluliselt HbA1c-d. Olulise südame-veresoonkonna haiguse riskita, ravinaivsetel patsientidel puudus ravimrühmade vahel oluline erinevus ebasoodsate tulemite šansis nagu

raske hüpoglükeemia, suuremus, infarkt ja insult. Soovituse tugevuse tõstmisel võeti arvesse, et puudub tõendus et metformiini esmavalikuna soovitamise kaasnep negatiivseid tulemeid. Arvestati, et metformiini annuse järg-järguline tõstmine vähendab potentsiaalsete gastrointestinaalsete kõrvaltoimete riski. Töörühm leppis kokku et ravijuhendi tekstis tuuakse välja metformiini minimaalne ja maksimaalne annus, suurema annusega alustamise potentsiaalsed riskid (suurem risk gastrointestinaalseteks kõrvaltoimeteks). Lisaks võeti arvesse ravimite maksumust Eesti Haigekassale ja patsiendi omaosaluse määra.

#### Esialgne soovitus sõnastus:

Ilma kardiovaskulaarse lisariskita 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel esinevad metformiinile vastunäidustused või seda ei taluta, kasutage/kaaluge sulfonüüluureapreparaati, DPP-4 inhibiitorit, SGLT2 inhibiitorit või pioglitasoni (tugev soovitus/nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste).

Töörühm võttis soovitus sõnastamisel arvesse et kõik ravimrühmad langetasid võrreldes platseeboga oluliselt HbA1c-le. Ravimrühmade mõju suurus HbA1c-le oli valdavalt sarnane, v.a DPP4 inhibiitorite puhul, mis langetasid HbA1c võrreldes metformiiniga vähem. Risk ebasoodsateks tulemituks ei erinenud ravimrühmade vahel. Lisaks võeti arvesse et pioglitasonil on näidatud suuremat luumurdude riski. GLP1 ei lisatud teise valiku ravimite hulka, sest Eestis oludes on omaosalus patsiendile, kelle KMI < 35 kg/m<sup>2</sup> suurem kui haigetele, kelle KMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, tekitades tervise ebavõrdsust.

### **3. Kliiniline küsimus nr 11 arutelu ja soovitus(t)e sõnastamine**

Kliinilise küsimuse nr 11 valmistas ette sekretariaadi liige Keiu Paapsi. Tõendusmaterjali leidmiseks kaardistati kuus ravijuhendit: ADA (2020), ESC/EASD (2020), AACE (2020), NICE (2019), SIGN (2017), WHO (2018). Käesolevat kliinilist küsimust käsitlevat tõendust leidis neist neljas: ADA (2020), ESC/EASD (2020), NICE (2019), SIGN (2017).

Cochrane metaanalüüs (2012) näitas mõõtmise efekti HbA1c-le lühemaajalistes uuringutes (nt jälgimine kuni 6 kuud -0,3% [95% CI -0,4; -0,1]) (Malanda et al. 2012). Manucci et al. (2018) metaanalüüs näitas, et SMBG alandab HbA1c taset võrreldes mittemõõtmisega -0,17% (95% CI -0,25; -0,09; p < 0,003). Langus oli suurem nendes uuringutes, kus mõõtmise andmeid kasutati ravimidooside määramiseks (HbA1c vähenes: -0,3% [95% CI -0,49;-0,1]) vs. uuringud, kus mõõtmisandmeid ei kasutatud ravi korrigeerimiseks (HbA1c vähenes: -0,1% [95% CI -0,2; 0,0%]) (p < 0,005). NICE (2019) metaanalüüs, mis kaasas 17 juhuslikustatud kontrollitud katset (RCT) näitas väikest, kliiniliselt ebaolulist muutust HbA1c tasemes SMBG ja sekkumisgrupi vahel 12 kuu möödudes. Xu et al (2019) demonstreeris, et SMBG 8–14 korda nädalas oli seotud parema HbA1c kontrolliga 6 kuu möödudes (MD -0,46%; 95% CI -0,54; -0,39) ja 12 kuu möödudes (MD -0,20%; 95% CI -0,29; -0,11). Samas kui kuni 7 mõõtmist nädalas efekti ei omanud. Mõõtmine 8–14 korda

nädalas oli seotud ka muutusega KMI-s (MD  $-0,46\text{kg/m}^2$ , 95% CI  $-0,84$ ;  $-0,08$ ). Juhul kui mõõtmistulemusi kasutati diabeediravi kohandamiseks, oli muutus HbA1c tasemes veelgi suurem võrreldes kontrollgrupiga. Zhu et al (2016), mis kaasas 15 RCT-d, näitas, et SMBG on statistiliselt oluline HbA1c ja KMI kontrollis vaid lühiajaliselt, kliiniliselt oluline muutus HbA1c tasemes püsib pikema aja jooksul vaid hiljuti diagnoositud ja kergelt tõusnud HbA1c tasemega patsientidel. Machry et al (2018), mis kaasas 24 uuringut, näitas et SMBG annab lühiajaliselt hea kontroll T2DM patsientidel.

Üks RCT Kennedy et al (2008) näitas, et kui HbA1c baastaset kohandati, siis ei olnud 12 kuu möödudes sekkumisgrupi ja kontrollgrupi HbA1c tasemes erinevust ( $p = 0,12$ ). Young et al. (2017) ei näinud pärast 52 nädalat gruppidevahelisi (üks kord päevas SMBG, üks kord päevas SMBG + tagasiside, kontrollrühm) erinevusi HbA1c-s. Polonsky et al. (2011) näitas RCT-s, mille kestvus oli üks aasta, et sekkumisrühmas, kus kasutati struktureeritud SMBG, langes HbA1c 0,3% võrra rohkem kui kontrollrühmas. Üks RCT Nishimura et al (2017) näitas et struktureeritud SMBG ilma igapäevase testimiseta on kasulik glükeemilisele kontrollile, rutiinne testimine kolm korda nädalas on kasulik igapäevaseks enesejuhtimiseks. Neid kahte režiimi võib kasutada vastavalt patsiendi vajadusele. Üks RCT Li et al (2016) näitas et vere glükoosisalduse testimise erinevad sagedused (kuus paari/nädalas, kolm paari/nädalas, seitsme punkti profiil kolmel päeval kuus), olid kõik efektiivsed. Suurim langus HbA1c tasemes oli seitsme punkti profiili korral (kolmel päeval kuus), ilma distressi põhjustamata.

Ebasoovitavaid tulemeid raporteeris üks RCT O'Kane et al (2008) mis näitas, et SMBG oli seotud suurenenud ärevuse ja depressiooniga. Sekkumisgrupi patsiendid said depressiooniküsimustikus 6% kõrgema skoori võrreldes kontrollgrupiga 12 kuu möödudes, kuigi rahulolu ravi osas ei muutunud (kõrgem skoor oli seotud uuringukavandiga – ainult SMBG, patsiendid ei osanud kõrgeenenud näiduga midagi peale hakata). Teine uuring (Simon et al, 2008) näitas, et SMBG kas koos või ilma lisatreeninguta põhjustas mitte insuliini kasutataval T2DM patsientidel madalamat elukvaliteeti. Li et al (2016) sekkumisgrupis oli haigusega seotud distress kergelt kõrgem, tõsisaid hüpoglükeemia episoode ei esinenud.

#### Esialgne soovitus sõnastus:

2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel, kes ei ole insuliinraviga, ärge soovitage regulaarset enesekontrolli glükomeetriga (tugev soovitus, mõõdukas tõendus)

2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel, kes ei ole insuliinraviga, soovitage enesekontrolli glükomeetriga vastavalt vajadusele (nt muutus raviskeemis, enne õe või arsti vastuvõttu, hüpoglükeemia kahtlusel) (tugev soovitus, mõõdukas tõendus)

Töörühm võttis soovituste sõnastamisel arvesse, et üldiselt ei avaldanud SMBG 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel, kes ei olnud insuliinravigi, kliiniliselt olulist mõju glükeemilisele kontrollile. Samas oldi arvamusel, et arvesse tuleb võtta individuaalseid erinevusi ning üksikutele inimestele võib SMBG regulaarsest monitoorimisest palju kasu olla. Lisaks võib olla sagedasem SMBG vajalik kui muudetakse raviskeemi, kaasuva haiguse ägenemise korral või mõnel muul konkreetsel näidustusel.