



Ravijuhendi “2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi” koosolek nr 6

24.11.2020 kell 11:00–15.00

Veebikoosolekuna Skype for Business-is

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

Puudusid töörühma liikmed: –

Osaesid konsultandid: Vallo Volke, Kärt Veliste (Eesti Haigekassa)

Osaesid sekretariaadi liikmed: Urmeli Katus (juht), Keiu Paapsi, Helena Lepassar

Koosolekut protokollis: Urmeli Katus

Koosoleku päevakord ja vastu võetud otsused:

1. Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonid ning kvoorum

Töörühma ja sekretariaadi liikmetel ei olnud lisandunud huvisid mida deklareerida. Koosolekul osalesid kõik kaheksa töörühma liiget. Kvoorum oli koos ja koosolek oli otsustusvõimeline.

2. Lisakoosolek detsembrisse

Pärast tõendusmaterjali esitamist töörühmale ja konsultantidele, andis Kärt Veliste tagasisidet et SGLT2 inhibiitorite rühmas ei ole käsitletud ertugliflosiini mis on alates 2019. aasta aprillist soodusravimite nimekirjas. Töörühm sõnul jäi ertugliflosiin nimekirja lisamata sest kättesaadavus apteekides on kehv ning seetõttu pole ta Eestis laialdaselt kasutusel. Urmeli Katus andis teada et sekretariaat ei jõudnud käesolevaks koosolekuks ette valmistada süstemaatilist ülevaadet teiste riikide SGLT2 inhibiitoreid ja GLP1 agoniste käsitletavatest kulutõhususe uuringutest, kus oleks arvesse võetud ravimrühmade mõju südame-veresoonkonnale. Sekretariaadil on vaja lisaiega et läbi viia ertugliflosiini käsitlev süstemaatiline lisaotsing ja teha ülevaade kulutõhususe uuringutest. Eelpoolmainitud põhjustel tegi Urmeli Katus ettepaneku planeerida detsember 2020 kahe tunni pikkune lisakoosolek. Töörühm oli ettepanekuga nõus, Urmeli Katus saadab töörühmale hääletamiseks erinevad kuupäevade variandid.

3. kardioloogi kaasamine konsultandina

SGLT2 inhibiitoritel ja GLP1 agonistidel on raporteeritud mõju südame-veresoonkonnale. Urmeli Katus tegi ettepaneku kaasata järgmise koosoleku arutellusse kardioloog. Töörühm oli ettepanekuga nõus.

4. Kliiniline küsimus number 3: soovitus tugevuse ülevaatamine

Urmeli Katus andis teada et pärast 27.10.2020 koosolekut võttis temaga ühendust töörühma liige Marko Tähnas, kes väljendas muret seoses kliinilise küsimuse number 3 all sõnastatud soovitus tugevusega: „Ilma kardiovaskulaarse lisariskita 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel esinevad metformiinile vastunäidustused või seda ei taluta, kasutage sulfonüüluureapreparaati, DPP-4 inhibiitorit, SGLT2 inhibiitorit või pioglitazoni (tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste)“. Marko Tähnas tõi välja, et SGLT2 inhibiitorite suurema soodumääraga väljakirjutamiseks peavad olema proovitud eelnevad ravimid ning olema täidetud kehamassiindeksi (KMI) ≥ 30 kg/m² kriteerium. Tugeva soovitus andmisega tekib terviseebavõrdsus, kus tervele sihtrühmale ei ole SGLT2 inhibiitorid samadel tingimustel kättesaadavad.

Urmeli Katus tegi kokkuvõtte eelmisel koosolekul ette kantud tõendusest. Urmeli Katus arutas tekkinud küsimust koosolekute vahelisel ajal püsisekretariaadi metoodikakonsultandi Kaja-Triin Laisaarega ning pakkus töörühmale välja kaks varianti: langetada soovitus tugevust, kui enne ravijuhendi (RJ) kinnitamist eemaldatakse SGLT2 inhibiitorite piirangud on võimalik soovitus tugevust uuesti tõsta; jätta SGLT2 inhibiitorid selle soovitus all valikust välja. Töörühm otsustas langetada soovitus tugevust tugevalt nõrgale. Töörühm võttis arvesse, et raviarstil pole võimalik kõiki soovitus loetelus olevaid ravimrühmi patsiendile pakkuda samadel alustel ja seetõttu on osadel patsientidel omaosalus suurem. Kuigi raviarst arutab enne ravimi väljastamist patsiendiga ravimi maksumust pannakse osad patsiendid ebavõrdsesse olukorda. Samas pole SGLT2 inhibiitoreid põhjust soovitusest välja jätta; raviefekt teiste ravimrühmadega samaväärne. Kui piirangud eemaldatakse enne ravijuhendi kinnitamist on võimalik soovitus tugevust tõsta. Kui planeerida piirangutega setud tegevused perioodi pärast RJ kinnitamist saab rakenduskeskusesse rakendustegevusena panna sellekohase punkti. Ravijuhendi ajakohastamisel võib olla SGLT2 inhibiitorite maksumus või soodustuse kriteeriumid muutunud ning saab samuti soovitus tugevuse üle vaadata.

5. Kliiniline küsimus number 4 arutelu

Kliinilise küsimuse nr 4 valmistasid ette sekretariaadi liikmed Helena Lepassar ja Urmeli Katus. Töösse kaasatud kuuest ravijuhendist oli neljas antud soovitusi südame-veresoonkonna haiguse (SVH) riskiga patsiendi käsitlemiseks.

Tõendusmaterjali leidmiseks tehti kolm süstemaatilist otsingut: 1) laiem otsing mida piirati süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüsides; 2) kitsam otsing mida piirati randomiseeritud kontrollitud katsetega (RCT); 3) kitsam otsing mida piirati jälgimisuuringutega:

Esimese süstemaatilise otsinguga leiti neli süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi mis kaasasid RCT-sid ja kaks süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi mis kaasasid jälgimisuuringuid. [Griffin et al. \(2017\)](#) metaanalüüsis võrreldi metformiini kontrollgrupiga. Metformiini rühmas oli väiksem suremuse (kõik põhjused), SVH suremuse, müokardiinfarkti (MI) ja perifeersete veresoonte haiguste risk. [Monami et al. \(2013\)](#) metaanalüüsis võrreldi sulfonüüluurea preparaate

metformiiniga või platseeboga/ilma ravita patsientidega. Tõsiste kõrvaltoimete ja suremuse (kõik põhjused ja SVH suremus) šanss ei erinenud sulfonüüluurea vs. metformiin ja sulfonüüluurea vs. platseebo. Sulfonüüluurea rühmas oli suurem šanss raskeks hüpoglükeemiaks. Monami et al. (2012) võrdles DPP-4 inhibiitoreid kontrollgrupiga (teine diabeediravim või platseebo). Tõsiste SVH sündmuste, MI ja suremuse (kõik põhjused) šanss oli DPP4 inhibiitorite rühmas väiksem. Grenet et al. (2019) süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas 34 RCT-d. Suremuse (kõik põhjused) ja tõsiste SVH sündmuste šanss oli väiksem SGLT2 inhibiitorid vs. kontroll ning tõsiste SVH sündmuste šanss oli väiksem GLP1 agonistid vs. kontroll. Han et al. (2019) võrdles metformiini ja sulfonüüluureat. Metformiini rühmas oli väiksem risk SVH sündmusteks (korduv MI, südamepuudulikkus, korduv stenokardia, südame rütmihäire, suremus SVH põhjustesse). Pladevall et al. (2016) näitas, et ägeda MI risk ei erinenud pioglitason vs. metformiin kuid oli suurem sulfonüüluurea vs. metformiin.

Teise kirjanduse otsinguga leiti kaks süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi ning üks RCT. Lee et al. (2017) näitas et SGLT2 inhibiitorid vs. metformiin erines ainult ägeda koronaarsündroomi risk. Ida et al. (2018) uuris suukaudsete diabeediravimite mõju vasaku vatsakese massile. Vasaku vatsakese mass ei erinenud glyburide võrreldes metformiin, metformiin võrreldes pioglitason ja metformiin võrreldes sitagliptiiniga. Vasaku vatsakese mass oli oluliselt väiksem gliklasiid võrreldes metformiiniga. Üks RCT Lambadiari et al. (2018) võrdles erinevaid ehkardiograafia käigus mõõdetud arterite jäikust ja vasaku vatsakese liikuvust peegeldavaid biomarkereid enne ja kuus kuud pärast ravi alustamist liraglutidi 1,8 mg vs. metformiini 1000 mg. Liraglutidi rühmas vähenes aordi pulsiline kiirus, suurenes vasaku vatsakese pikisuunaline pinge ning paranes brahiaalarteri voolu vahendatud dilatatsioon.

Kolmanda otsinuga leiti kolm jälgimisuuringut. Whitlock et al. (2020) näitas et metformiin vs. sulfonüüluurea rühmas oli väiksem suremus (kõik põhjused) ning SVH sündmuste ja raske hüpoglükeemia risk. Ou et al. (2016) näitas et metformiin vs. DPP4 rühmas oli väiksem MACE-i ja hüpoglükeemia risk. Insuldi ja MI risk ei erinenud rühmade vahel. Scheller et al. (2014) ei leidnud erinevust suremuses ning insuldi ja MI riskis sitagliptiin vs. metformiin.

Tõendus oli kaudne ning seetõttu tõendatuse aste peamiselt väga madal. Uuringutes ei olnud kas tegemist ainult monoterapiaga, kõigil uuritavatel ei olnud SVH riski või tulemusnäitaja oli kaudne. Töörühm otsustas enne soovitusel sõnastamist läbi arutada ka kliiniliste küsimuste nr 8 ja nr 9 tõenduse.

6. Kliiniline küsimus nr 8 arutelu

Kliinilise küsimuse nr 8 valmistas ette sekretariaadi liige Pille Meinson. Töösse kaasatud kuuest ravijuhendist käsitles teemat viis. Ravijuhendid viitasid neljale suurele RCT-le, kus valimi

moodustasid SVH või SVH riskiga patsiendid: Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose (EMPA-REGOUTCOME); the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program; Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis In Myocardial Infarction (DECLARE-TIMI 58); Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) trial.

EMPAREG oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebo kontrollitud katse, mis randomiseeris 7020 2. tüüpi diabeeti põdevat patsienti, kellel oli tõendatud KVH empaglifloziini 10 mg, empaglifloziini 25 mg või platseebo üks kord päevas. Uuritavad kasutasid lisaks teisi diabeediravimeid. Keskmine jälgimisperiood oli 3,1 aastat. Empaglifloziini rühmas esines võrreldes platseeboga vähem esmast (surm KV põhjustest, MI ja insult) uuringutulemit. Empaglifloziini rühmas oli väiksem suremus nii kõikidesse põhjustesse kui ka KV põhjustesse ning vähem hospitaliseerimist südamepuudulikkuse pärast. Nii meestel kui ka naistel esines empaglifloziini rühmas oluliselt rohkem genitaalinfektsioone.

CANVAS Program koosnes kahest mitmekeskuselisest, topeltpimedast, randomiseeritud, platseebo kontrollitud uuringust (CANVAS ja CANVAS-R), mille sissearvamiskriteeriumid olid sarnased ning mis plaaniti koos lõpetada ja analüüsida. CANVAS-R uuringus randomiseeriti 5812 patsienti 1:1 suhtega kanaglifloziini 100mg või platseebo üks kord päevas. CANVAS uuringus randomiseeriti 4330 patsienti 1:1:1 suhtega kanaglifloziini 300mg või kanaglifloziini 100mg või platseebo. Uuritavad (n = 10 142) kasutasid lisaks teisi diabeedi ravimeid. Kanaglifloziini rühmas oli vähem KV suremust ning MI ja insulti. Lisaks esines ka vähem südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist, võrreldes platseeboga. Kanaglifloziini rühmas esines vähem albuminuuria progreesumist ning 40% vähenemist GFR-is, dialüüsi vajadust ja suremust neeruga seotud põhjustesse. Kanaglifloziini rühmas esines nii naistel kui ka meestel rohkem genitaalinfektsioone. Lisas esines rohkem osmootset diureesi ning vähenenud vedelikumahtu.

DECLARE–TIMI 58 oli randomiseeritud, topelt pime, mitmekeskuseline, platseebo kontrollitud, III faasi uuring, mis kaasas patsiente kellel oli 2. tüüpi diabeet ja väljakujunenud aterosklerootiline KV haigus või mitu selle riskitegurit. Uuring randomiseeris 17 160 2. tüüpi diabeeti põdevat patsienti dapaglifloziini 10mg või platseebo. Uuritavad kasutasid lisaks teisi diabeediravimeid. Dapaglifloziini rühmas võrreldes platseeboga oli vähem KV suremust ja südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist. Lisaks esines väiksem risk 40% GFR languseks, lõpp-staadiumi neerupuudulikkuseks ja KV või neerude poolseks suremuseks. Dapaglifloziini rühmas oli oluliselt rohkem genitaalinfektsioone.

CREDENCE oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelt pime, platseebo kontrollitud uuring, mille eesmärgiks oli analüüsida kas kanaglifloziini vähendab neerupuudulikkuse ja KV sündmuste

riski. CREDENCE kaasas 2. tüüpi diabeeti põdevad patsiendid, kellel oli krooniline neeruhaigus. 4410 patsienti randomiseeriti kanaglifloosiin 100mg või platseebo. Kanaglifloosiini rühmas oli väiksem KV suremus ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine ning KV suremus, MI või insult. Kanaglifloosiini rühmas esines vähem lõppstaadiumi neerupuudulikkust ja suremust (KV või neeruga seotud põhjused) ning dialüüsi, neerusiirdamist või neeruga seotud suremust. Südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist oli samuti kanaglifloosiini rühmas vähem. Kõik neerudega seotud tulemusnäitajad nagu seerumi kreatiini taseme kahekordistumine, lõppstaadiumi neeruhaigus oli kanaglifloosiini rühmas vähem.

Süstemaatilise kirjanduseotsinguga leiti üks süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs [Heyward et al. \(2020\)](#). Metaanalüüs kaasas kaks RCT (CANVAS ja CREDENCE) ja leidis et fikseeritud efektidega mudelis oli kanaglifloosiini rühmas võrreldes platseeboga suurem amputatsiooni risk, kuid mitte juhuslike efektidega mudelis. Uuringute vaheline ebakõla oli suur.

Sirveotsinguga leiti üks süstemaatiline ülevaade ja võrgustik metaanalüüs [Tsapas et al. \(2020\)](#). Tsapas et al. (2020) VMA põhjal oli suremuse (kõik põhjused) šanss dapaglifloosiin ja empaglifloosiini rühmades väiksem võrreldes platseeboga. Šanss surra ei erinenud toimeainete vahel. Amputatsiooni šanss oli kanaglifloosiini vs. platseebo oluliselt (kaasati suure tõenäosusega samu RCT-sid, mis eespool). Alajäseme amputatsiooni šanss oli suurem ka kanaglifloosiin vs. dapaglifloosiin ja kanaglifloosiin vs. empaglifloosiin. NMA koostajad hindasid uuringute vahelist ebakõla väga suureks. Lõppstaadiumi neeruhaiguse šanss oli kõigil toimeainetel vs. platseebo oluliselt väiksem.

EMPAREG, CANVAS Program, DECLARE TIMI 58 raporteerisid peamise kõrvaltoimena genitaalinfektsiooni, mis oli SGLT2 vs. platseebo oluliselt suurem. CANVAS uuringus raporteeriti suurenenud riskitiheduste suhet alajäseme amputatsiooniks, mida CREDENCE uuringus ei kinnitatud. CANVAS leidis, et kanaglifloosiini rühmas esines rohkem osmootset diuresis ning vähenenud vedelikumahtu (ingl volume depletion). Uroinfektsiooni ja luumurdude osakaal uuringurühmades (SGLT2 vs. platseebo) ei erinenud. Tõendatuse aste varieerus väga mdalast kuni kõrgele. SGLT2 inhibiitorite soodumääral on KMI piirang, kus suurem soodustus rakendub patsientidele, kelle KMI on ≥ 30 kg/m².

Lepiti kokku et tehakse süstemaatiline kirjanduse otsing ertuglifloosiinist, mis kantakse ette detsembri koosolekul. Vallo Volke tegi ettepaneku esitada TõKo tabelites riskihinnangud teisel kujul. Urmeli Katus vaatab tabelid üle ja korrigeerib kus võimalik.

Töörühma juht Mart Roosimaa tegi ettepaneku teostada lisaotsing SGLT2 inhibiitorite peamistest ebasoodsatest tulemitest (klassi põhiselt, vaadata tõendust süstemaatilistest ülevaadetest ja

metaanalüüsides). Tulemusnäitajatenä kaasa genitaal ja uroinfektsioon, ketoatsidoos, hüpovoleemia.

7. Kliiniline küsimus nr 9 arutelu

Kliinilise küsimuse nr 9 valmistas ette sekretariaadi liige Keiu Paapsi. Töösse kaasatud kuuest ravijuhendist käsitles teemat neli. Nii kaardistatud ravijuhendite kui metaanalüüsides tõendus baseerus suuremas osas seitsmel RCT-l: ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXCEL, HARMONY, PIONEER, REWIND.

ELIXA (Pfeffer et al. 2015) Liksisenatiid (1x päevas), 6068 patsienti. KV surm, MI, insult või hospitaliseerimine stenokardia tõttu ei erinenud liksisenatiid vs. platseebo. Liksisenatiid ei omanud mõju 4 punkti MACE-le.

LEADER (Marso et al. 2016) Liraglutiid (1x päevas), 9340 patsienti. Liraglutiid vähendas 3 punkti MACE (KV suremus, surmaga mitte lõppev MI ja -insult) 13% ning KV suremust 22%. Oluliselt vähenes primaarse tulemi esinemine (komposiit KV suremusest, surmaga mitte lõppevast MI või -insuldist).

SUSTAIN-6 (Marso et al. 2016) Semaglutiid (subkutaanne, 1x nädalas), 3297 patsienti. Semaglutiid vähendas 3 punkti MACE-i 26% (millest enamuse moodustas 39%-line vähenemine haigestumises mitte-fataalsesse insulti). Primaarne tulem (KV surm, surmaga mitte lõppev infarkt või -insult) esines vähem semaglutiidi grupis võrreldes platseeboga.

EXCEL (Holman et al. 2017) Eksenatiid (1x nädalas), 14752 patsienti. KV, MI, insult või hospitaliseerimine stenokardia tõttu ei erinenud eksenatiid vs. platseebo. KV haigusega patsientide hulgas vähenes MACE -i suhteline risk 10%.

HARMONY (Hernandez et al. 2018) Albiglutiid (1x nädalas), 9463 patsienti. 3 punkti MACE vähenes 22%, MI 25% võrreldes platseeboga. KV, MI ja insuldi risk vähenes oluliselt albiglutiid grupis võrreldes platseeboga.

PIONEER (Husain et al. 2019) Suukaudne Semaglutiid (1x päevas), 3183 patsienti. Koronaarsurmade arv vähenes oluliselt võrreldes platseeboga. Suukaudne semaglutiid ei olnud halvem platseebost komposiittulemis (KV suremus, surmaga mitte lõppev MI, surmaga mitte lõppev insult).

REWIND (Gerstein et al., 2019) Dulaglutiid (1x nädalas), 9990 patsienti. Esmane komposiittulem (MACE, MI, insult, KV suremus) esines sekkumisgrupis oluliselt vähem vs. platseebo.

Lisaotsinguga leiti kolm metaanalüüsi: Duan et al (2019), Alfayez et al (2020) ja Wei et al (2020). Duan et al. 2019 leidis, et MACE-i oli oluliselt vähem liraglutiid vs. platseebo grupis. Alfayez et al. 2020 ja Wei et al. 2020 võrdlesid erinevaid GLP1 agoniste omavahel ja platseeboga: MACE oli vähem semaglutiid vs. platseebo, albiglutiid vs. platseebo, dulaglutiid vs. platseebo, liraglutiid vs. platseebo ning semaglutiid vs. liksisenatiid ja albiglutiid vs. liksisenatiid; KV suremus oli väiksem semaglutiid vs. platseebo ja liraglutiid vs. platseebo ning semaglutiid vs. eksenatiid ja semaglutiid vs. albiglutiid ja semaglutiid vs. liksisenatiid; MI esines vähem albiglutiid vs. platseebo ning albiglutiid vs. eksenatiid ja albiglutiid vs. liksisenatiid; insulti esines vähem semaglutiid vs. platseebo ja dulaglutiid vs. platseebo ning semaglutiid vs. liksisenatiid; hospitaliseerimist seoses südamepuudulikkusega esines vähem albiglutiid vs. platseebo.

GLP1 retseptori agoniste ei tohiks kasutada patsientidel, kel esineb perekondlikku medullaarset kilpnäärme kasvajat või endokriinsete hulgikasvajate sündroom tüüp 2. Eksenatiidi ei tohiks kasutada kui eGFR on <30 mL/min. Liraglutiidi, semaglutiidi ja dulaglutiidi puhul ei ole doosi kohandamine vajalik, kuid jälgida tuleks neerufunktsiooni nendel patsientidel, kes raporteerivad gastrointestinaalseid kõrvalnähte. Uuringud ei kinnita, et need ravimid põhjustaks pankreatiiti, aga patsientidel, kel esineb või on esinenud pankreatiiti, tuleks GLP1 agonistide kasutamist tõsiselt kaaluda.

Kaasatud tõendus oli väga kõrge kvaliteediga. Kõik uuringud (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXCEL, HARMONY, PIONEER, REWIND) olid madala nihketõenäosuse, suure valimi ja käsitlusalaale vastava tulemusnäitajaga. Kaasatud metaanalüüsid olid kõrge kvaliteedi ja madala heterogeensusega.

Töörühma juht Mart Roosimaa tegi ettepaneku teostada lisaotsing GLP1 agonistide peamistest ebasoodsatest tulemitest (klassi põhiselt, vaadata tõendust süstemaatilistest ülevaadetest ja metaanalüüsides). Tulemusnäitajatena kaasata seedetrakti kõrvaltoimed, pankreatiit, pankrease vähk.

8. Järgmised koosolekud

Lepiti kokku et lisakoosolek planeeritakse detsember 2020, kus kantakse ette lisandunud tõendus kliiniliste küsimuste nr 8 ja nr 9 kohta. Täispikk koosolek on planeeritud 13.01.2021 kus tuleb käsitlusele ravi intensiivistamine ja lisandunud tõendus kliinilistele küsimustele nr 11 ja nr 12.