



## **Ravijuhendi “2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi” koosolek nr 8**

13.01.2021 kell 11.00–15.00

Veebikoosolekuna Webex-is

**Osaesid töörühma liikmed:** Mart Roosimaa (juht), Evelin Raie, Kaia Tammiksaar, Maarja Randväli (alates kell 11.38), Marko Tähnas (kuni kell 13.00), Ulvi Tammer-Jäätes, Marelle Maiste

**Puudusid töörühma liikmed:** Aune Rehema

**Osaesid konsultandid:** Vallo Volke (kell 12.19–14.19), Mai Blöndal

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

**Koosolekut protokollis:** Urmeli Katus, Paula Tomson

Koosoleku päevakord ja vastu võetud otsused:

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

Huvide deklaratsioonide osas kellegi täiendusi ei olnud.

Eelmise koosoleku protokoll ei ole veel viimistletud. Lisatakse ravijuhendite dokumentide hulka esimesel võimalusel. Kvoorum oli koos ja töörühm oli otsustusvõimeline. Maarja Randväli liitus koosolekuga kell 11.38 ja hääletas kõikide soovituste sõnastamisel, Marko Tähnas lahkus kell 13.00 ja ei osalenud 8. kliinilise küsimuse arutelul.

### **2. Kliinilise küsimuse nr 4 soovituste sõnastamine**

Koosolekule eelneval nädalavahetusel toimus elektrooniline arutelu töörühma juhi Mart Roosimaa ja konsultandi Mai Blöndali vahel. Arutelu tulemusel lisati tõenduse hulka lisaks eelneval koosolekul kokkulepitud DAPA-HF ja EMPEROR REDUCED uuringutele ka DAPA CKD, SCORED ja SOLOIST WHF.

Urmeli Katus tegi ülevaate lisandunud juhuslikustatud kontrollitud katsetest (RCT) ja nende tulemustest. SCORED ja SOLOIST WHF käsitlesid sotaglifloosiini mis on SGLT2- ja osaline SGLT1 inhibiitor. Sotaglifloosiin ei ole veel heaks kiidetud 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide ravis. Euroopa Liidus on ta saanud heakskiidu 1. tüüpi diabeedi ravis.

Arutelu tulemusel selgus et on kaks erinevat patsientide rühma: kinnitunud aterosklerootilise haigusega ja südame-veresoonkonna haiguse (SVH) kõrge/väga kõrge riskiga rühm. SVH riskiga patsientide kohta on tõendus hiljutine ja ebapiisav.

Lisaks on eraldi tõendus kroonilise neeruhaigusega (KNH) (vajalik täpsustada eGFR) patsientide ja südamepuudulikkusega (vajalik täpsustada väljutusfraktsioon) patsientide kohta.

Mai Blöndal soovitas ravijuhendis ära defineerida SVH riskirühmad. Mart Roosimaa on nõus, et definitsioon pannakse paika koosolekute vahelisel ajal digitaalse arutelu käigus.

Arutelude tulemusel oli selge et kliinilise küsimuse number 4 all tuleks käsitleda erinevaid sihtrühmi:

1. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana kõrge või väga kõrge SVH haiguse risk (sihtorgani kahjustus või mitu riskifaktorit) tuleb kaaluda farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoritga?

*(Väga)kõrge SVH riskiga patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Hetkel pole piisavat tõendust, et soovitada kõigil kõrge või väga kõrge SVH riskiga patsientidel ravi alustamist SGLT2 inhibiitori monoterapiaga. Urmeli Katus ütles, et asjakohase tõenduse lisandumisel saab kliinilise küsimuse enne ravijuhendi uuendamist avada.

2. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana dokumenteeritud ateroskleroosiline SV haigus tuleb kaaluda farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoritega?

*Ateroskleroosilise SV haigusega patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Hetkel pole piisavat tõendust, et soovitada kõigil ateroskleroosilise SV haigusega patsientidel ravi alustamist SGLT2 inhibiitori monoterapiaga. Urmeli Katus ütles, et asjakohase tõenduse lisandumisel saab kliinilise küsimuse enne ravijuhendi uuendamist avada.

3. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkus tuleb kaaluda farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoritega?

*Südamepuudulikkusega patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Mai Blöndal tõi välja, et uuringutes ei ole uuritud südamepuudulikkusega diabeetikuid vaid erinevat tüüpi südamepuudulikkust.

Mai Blöndal ütles, et südamepuudulikkus on Eestis üle diagnoositud. Osaliselt võib see olla ravimisoodustuse saamiseks. Seetõttu on vajalik selged kriteeriumid kellel soodustus rakendub (väljutusfraktsiooni määr).

Mart Roosimaa teeb ettepaneku lisada ka hospitaliseerimine südamepuudulikkuse ägenemise pärast. Arutelu käigus selgub et tihtilugu on tegemist plaanilise hospitaliseerimisega (seoses uuringu(tega) ja/või protseduuri(de)ga). Tooks juurde ebaselgust sihtrühma kohta.

Marko Tähnas toob välja, et on inimesi, kes suudavad ravimit 50% soodustusega seda osta, kuid on neid, kellele on see liiga kallis, see paneb patsiendid ebavõrdsesse seisu.

Sõnastatud soovitus: Kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga (EF < 40%) südamepuudulikkus kaaluge farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoritega (nõrk soovitus, väga madal tõendatus). Tõendatuse astme hinnang vaadatakse üle koos metoodikakonsultandi Kaja-Triin Laisaarega.

Hääletus: Kõik on soovitus sõnastusega nõus.

Tõenduse väga madal aste tuleneb peamiselt tõenduse kaudsusest (GRADE metoodika järgi): tõendus metformiin vs. mõni muu ravimrühm väga madala tõendatuse astmega; uuringud ei ole südamepuudulikkust tulemusnäitajana raporteerinud. Soovitus koostamisel võeti arvesse ka

tõendust kliinilise küsimuse nr 8 all. Tõendus pärines peamiselt kahest südamepuudulikkusega patsiente uurinud RCT-st DAPA HF ja EMPEROR REDUCED, kus vastavalt 49,8% ja 67,5% patsientidest oli kaasuvana ka 2. tüüpi diabeet. Uuringutes oli tegemist platseebovõrdlusega (meid huvitab selle küsimuse all võrdlus metformiiniga) ja kombinatsioonraviga (meid huvitab monoteeraapia).

4. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana KNH tuleb kaaluda farmakoteeraapia alustamist SGLT2 inhibiitoritega?

*KNH patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Kokku lepitud et vajalik defineerida mis on püsiv proteiinuuria: viimase kolme kuu jooksul vähemalt kahes uriinianalüüsis albumiini/kreatiini suhe > 300 mg/g või 30 mg/mmol. Soovitus vajalik tuua eGFR, sest SGLT2 inhibiitorite vere glükoosisaldust langetav efekt sõltub neerufunktsioonist,

Sõnastatud soovitus: Kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana püsiva proteiinuuriaga KNH eGFR väärtusega  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> kaaluge farmakoteeraapia alustamist SGLT2 inhibiitoritega (nõrk soovitus, madal tõendus).

Tõendatuse astme hinnang vaadatakse üle koos metoodikakonsultandi Kaja-Triin Laisaarega.

Hääletus: Kõik on soovitus sõnastusega nõus.

Tõenduse madal aste tuleneb peamiselt tõenduse kaudsusest. Tõendus metformiin vs. mõni muu ravimrühm väga madala tõendatuse astmega, neeru poolseid tulemusnäitajaid ei ole raporteeritud. Soovitus koostamisel võeti arvesse tõendust kliinilise küsimuse nr 8 all. Tõendus pärines kahest 2. tüüpi diabeedi uuringust (CREDENCE ja SCORED), kuhu kaasati ainult KNH patsiendid ja ühest KNH uuringust, kus 67,5% uuritavatest oli kaasuvana 2. tüüpi diabeet. Lisaks on ka teistesse diabeedi uuringutesse kaasatud neeruhaigusega patsiente (EMPAREG, CANVAS ja VERTIS CV kaasas patsiente kelle eGFR oli vähemalt 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, DECLARE TIMI patsiente kelle eGFR oli vähemalt 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Uuringutes tegemist platseebovõrdlusega (meid huvitab selle küsimuse all võrdlus metformiiniga), ja kombinatsioonraviga (meid huvitab monoteeraapia).

### **3. Kliinilise küsimuse nr 8 soovitus sõnastamine (kell 13.49)**

Töörühm andis K8 hinnangu PanelVoice vahendusel. Urmeli Katuse poolt hinnangute põhjal arvestatud keskmine. Töörühmaga hinnangud üle vaadatud ja kinnitatud (vt Soovitus Koostamise Tabel, SoKo).

Kliinilist küsimust number kaheksa käsitletakse sarnaselt kliinilisele küsimusele number 4. Patsiendid jaotuvad järgmistesse sihtrühmadesse:

1. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana kõrge või väga kõrge SVH risk (sihtorgani kahjustus või mitu riskifaktorit) tuleb kaaluda SGLT2 inhibiitori raviskeemi lisamist SGLT2?

*(Väga)kõrge KV riskiga patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Urmeli Katus ütleb, et siin peaks arutama Mai Blöndali tehtud ettepanekut, et väga kõrge risk võrdub dokumenteeritud haigusega. Mai Blöndal selgitab, et üldiselt diabeetikutel SVH risk väga kõrge või kõrge. Ainult üksikudel juhtudel madal. Kas teha eraldi tabel selgitustega, kas laiendada riskiga haigete gruppi.

Mart Roosimaa näitab uuringu tulemusi: kui arvestada kõiki riskifaktoreid, siis hõlmab see põhimõtteliselt kõiki diabeedi haigeid. Kui anda positiivne soovitus kõigile riskifaktoritega patsientidele, siis see põhimõtteliselt tähendaks ikkagi kõiki diabeedihageid olenemata diabeedi kompensatsioonist.

Hetkel pole piisavat tõendust positiivse soovitus andmiseks. Urmeli Katus teeb arutelu põhjal ettepaneku viia (väga)kõrge riskiga ja aterosklerootilise KV haigusega patsiendid järgmisesse etappi ning vaadata SGLT2 vajadus üle ravi intensiivistamise juures. Töörühm on ettepanekuga nõus.

## 2. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana dokumenteeritud aterosklerootiline SVH tuleb kaaluda SGLT2 inhibiitori raviskeemi lisamist?

*Aterosklerootilise SVH patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Hetkel pole piisavat tõendust positiivse soovitus andmiseks. Aterosklerootilise SV haigusega patsientide SGLT2 vajadus vaadatakse üle ravi intensiivistamise juures.

## 3. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkus tuleb lisada raviskeemi SGLT2 inhibiitor?

*Südamepuudulikkusega patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Evelin Raie: Kas midagi asendatakse SGLT2-ga või pannakse vaid juurde?

Kaia Tammiksaar: kui diabeedihagel on juba südamepuudulikkuse diagnoos, siis on selge, et SGLT2 ravimiga tuleb alustada, aga kui ravi on alustatud näiteks metformiiniga ja kõik toimib, kuid siis diagnoositakse südamepuudulikkus, siis pean SGLT2 lisama, kuid küsimus on selles, kas pean esimese ravimi ära võtma. Neid patsiente on kindlasti väga vähe.

Glükeemilise kontrolliga tuleb arvestada ja uute ravimite lisamisel üle vaadata vanade jätkumine. Sõnastatud soovitus: Kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkus lisage raviskeemi SGLT2 inhibiitori olenemata HbA1c väärtusest (tugev soovitus, mõõdukas tõendus)

Hääletus: Kõik on soovitus sõnastusega nõus (Marko Tähnas ei osalenud hääletamisel, oli koosolekult lahkunud).

## 4. Kas kõigil 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana kKNH tuleb raviskeemi lisada SGLT2 inhibiitor?

*KNH patsientide kohta käiva soovitus arutelu:*

Töörühm on arvamusel, et neeruhaiguse ja langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse puhul alustada kindlasti SGLT2 ravimiga.

Sõnastatud soovitus: Kõigil 2. tüübi diabeedi diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuvana püsiva proteiinuuriaga\* KNH eGFR väärtusega  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> lisage raviskeemi SGLT2 inhibiitor olenemata HbA1c väärtusest (tugev soovitus, mõõdukas tõendus)

\*püsiv proteiinuuria–viimase kolme kuu jooksul vähemalt kahes uriinianalüüsis albumiini/kreatiini suhe  $> 300$ mg/g või  $> 30$  mg/mmol

Hääletus: Kõik on soovitusel sõnastusega nõus (Marko Tähnas ei osalenud hääletamisel, oli koosolekult lahkunud).

### **3. Koosoleku kokkuvõte**

Urmeli Katus teeb koosolekust kokkuvõtte: 4 ja 8 küsimus on käsitletud, 9 küsimus tuleb käsitlusele järgmisel korral. Järgmisel koosolekul arutatakse edasi ka ravi intensiivistamise teemat (kliinilised küsimused 5–7). Mart Roosimaa teeb ettepaneku planeerida lühikoosolek veebruari 2021. Kokku lepitud, et kindlasti toimub koosolek 10. märtsil, kuid kui on võimalik vahepeal lühikoosolekuks kohtuda, siis seda tehakse. Praeguse info kohaselt ei saa Aune Rehema 10.03 koosolekul täismahus osaleda.