

KÜSIMUS

Kas kasutada raviskeemis SGLT2 inhibiitorit või teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi kõigil südame-veresoonkonna haiguse riskiga või olemasoleva südame-veresoonkonna haigusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel ?

SIHTRÜHM:	kõigil südame-veresoonkonna haiguse riskiga või olemasoleva südame-veresoonkonna haigusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel
SEKKUMINE:	raviskeemis SGLT2 inhibiitorit
VÕRDLUS:	teist SGLT2 inhibiitorit või mitte midagi
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	3 punkti MACE (surm KV põhjustest, MI, insult) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; 4 punkti MACE (surm KV põhjustest, MI, insult, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardiaga) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; Suremus (kõik põhjused) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; Suremus (KV põhjustest) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; MI (nii surmaga lõppev kui ka surmaga mitte lõppev, v.a vaikne MI) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; MI (surmaga mitte lõppev, v.a vaikne MI) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; Vaikne MI empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG ; Insult (nii surmaga lõppev kui ka surmaga mitte lõppev) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG ; Insult (surmaga mitte lõppev) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG ; Südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; Südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine VÕI suremus KV põhjustesse (v.a insult) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; Peamine koronaarne tulem (komposiit MI või koronaarne revaskularisatsioon) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG; Laiendatud koronaarne tulem (komposiit MI, koronaarne revaskularisatsioon või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardiaga) empaglifloosin vs. platseebo EMPAREG;
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Problem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Neerud osalevad glükoosi homeostaasi säilitamises kolme erineva mehhanismi kaudu: glükoosi vabanemine vereringesse glükoneogeneesi kaudu, vereringes ringleva glükoosi kasutamine enda energiavajaduse katmiseks ja glükoosi tagasiimendumine vereringesse glomerulaarsest filtraadist (1). Glükoosi tagasiimendumine toimub Na-glükoosi kotransportijate SGLT (ingl <i>Sodium Glucose Cotransporters</i>) kaudu nefroni proksimaalses vääntorukeses (1, 2). Loomkatsetel on näidatud, et 90% glükoosi tagasiimendumisest toimub proksimaalse tuubuli S1 ja S2 segmendi epiteelirakkude luminaalsel pinnal asuva SGLT2 kaudu ja ülejäänud 10% glükoosi tagasiimendumine toimub proksimaalse tuubuli S3 segmendi epiteelirakkude luminaalsel pinnal asuva SGLT1 kaudu (1, 2). SGLT2 inhibiitorite toime väheneb glükoosi tagasiimendumine neerudes ja samaaegselt suureneb glükoosi eritumine uriini; kusjuures SGLT2 inhibiitorite toime ei sõltu insuliinresistentsuse tasemest ja beeta-rakkude funktsioonist (1, 2). Euroopa Liidus on saanud kasutusloa sellised SGLT2 inhibiitorid nagu dapaglifloosin, empaglifloosin, ertuglifloosin ja kanaglifloosin. Eesti apteegivõrgus on neist saadaval dapaglifloosin, empaglifloosin ja ertuglifloosin.</p> <p>Kuuest kaardistatud ravijuhendist (ADA 2020, ESC/EASD 2020, AACE 2020, NICE 2019, WHO 2018) käsitlesid SGLT2 inhibiitorite kasutamist südame veresoonkonna haiguse riskiga- või olemasoleva südame-veresoonkonna</p>	<p>Eestis on paralleelselt koostamises südamepuudulikkuse ravijuhend, mille käsitlusalasse lisatakse SGLT2 inhibiitoreid käsitlev kliiniline küsimus: https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/153/kroonilise-sudamepuudulikkusega-taiskasvanud-patsiendi-kasitlus-esmatasandil#1bc511a1</p>

haigusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel 5 ravijuhendit.

ADA (2020) käsitleb SGLT2 kasutamist kahes peatükis: 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment ja 10. Cardiovascular Disease and Risk Management. ADA (2020) soovib farmakoteraapia valimisel lähtuda patsiendikesksest lähenemisest, soovitades võtta arvesse kaasuvaid südame-veresoonkonna haiguseid, hüpotglükeemia riski, kehakaalu, rahalist kulu, kõrvaltoimete riski ja patsiendi eelistusi. Kõigile 2. tüüpi diabeeti põdevatele patsientidele soovitatakse esmavalikuna metformiini koos mitmekülgse eluviisisekkumisega. 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel kel on kaasuv aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus või selle kõrge risk, mis on defineeritud kui aterosklerootilise päritoluga südame isheemiatõbi, tserebrovaskulaarne haigus või perifeersete arterite haigus, neeruhaigus või südamepuudulikkus, soovitatakse SGLT2 inhibiitorite kasutamist vaatamata HbA1c tasemest. Kui domineerib aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus siis lisada eelistatult GLP1 agonist, järgmise valikuna SGLT2 inhibiitor. Kui domineerib südamepuudulikkus või neeruhaigus eelistada SGLT2 inhibiitorit, järgmisena GLP1 agonist.

ADA (2020) viitab sellistele suuremahulistele RCT-dele nagu EMPA-REG OUTCOME empaglifloosin vs. platseebo n = 7020 (Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–2128), CANVAS n = 4330 ja n = 5812 kanaglifloosin vs. platseebo (Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–657) DECLARE-TIMI 58 n = 17160 dapaglifloosin vs. platseebo (Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347–357).

ESC/EASD (2020) ütleb et pikaajaliselt kasutusel olnud diabeedi ravimite mõju südame-veresoonkonna haigustele ei ole suuremahulistes RCT-des hinnatud. Empaglifloosiini, kanaglifloosiini või dapaglifloosiini soovitatakse 2. tüüpi diabeeti põdevatele patsientidele kellel esineb samaaegselt kardiovaskulaarne haigus või on selle kõrge/väga kõrge risk, et vähendada südame-veresoonkonna negatiivsete sündmuste riski. Empaglifloosiini soovitatakse 2. tüüpi diabeeti põdevatele patsientidele kellel esineb samaaegselt kardiovaskulaarne haigus, et vähendada suremuse riski.

ESC/EASD viitab sellistele uuringutele nagu: 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), and the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE) trial.

AACE (2020) ütleb et 2. tüüpi diabeedi ravi aluseks on mitmekülgne eluviisisekkumine, vältida tuleb hüpotglükeemiat ja tõusu kehakaalus, glükeemilise kontrolli eesmärk peab olema individuaalne, kõik sekkumised peavad olema patsiendikesksed, ravivalik peab peegeldama aterosklerootilise südame-veresoonkonna haiguse ja/või südame isheemiatõve ja/või neeruhaiguse olemasolu, arvesse tuleb võtta kaasuvaid haiguseid ja ka nendega tegeleda, eemärgini tuleb jõuda nii kiiresti kui võimalik (ravi korrigeerida ≤ 3 kuu tagant), ravi valik peab arvesse võtma kasutamise lihtsust ja kättesaadavust (sh rahalist). Kui esineb aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus või on selleks kõrge risk ja/või esineb neeruhaigus soovitatakse esmavalikuna SGLT2 inhibiitorit või GLP1

agonisti.

AACE (2020) viitab järgmistele uuringutele: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) (Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardio-vascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med.2015;373:2117-2128), CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) (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), DECLARE-TIMI (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction) (Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardio-vascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347-357). CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy), DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) (McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008).

NICE (2019) ei ole ravijuhendi täistekstis käsitlenud SGLT2 inhibiitorite soovitusi. SGLT2 inhibiitorite soovitusi on kajastatud järgmistes TTH raportites: NICE (2015) Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (empaglifloziin on kaksikravis metformiiniga soovitatud ainult juhul kui SU on vastunäidustatud või seda ei taluta VÕI esineb oluline hüpoglükeemia risk; empaglifloziini soovitatakse kolmikravis koos metformiini ja Suga VÕI metformiini ja TZDga); NICE (2013) Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (dapaglifloziin on kaksikravis metformiiniga soovitatud ainult juhul kui SU on vastunäidustatud või seda ei taluta VÕI esineb oluline hüpoglükeemia risk; Dapaglifloziini võib kasutada kombinatsioonravis koos insuliiniga üksinda või koos teiste diabeedi ravimitega); NICE (2016) Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes (dapaglifloziini soovitatakse kasutada kolmikravis ainult koos metformiini ja Suga); NICE (2014) Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (kanaglifloziin on kaksikravis metformiiniga soovitatud ainult juhul kui SU on vastunäidustatud või seda ei taluta VÕI esineb oluline hüpoglükeemia risk; kanaglifloziini soovitatakse kolmikravis koos metformiini ja Suga VÕI metformiini ja TZDga). Lisaks on NICE 2. tüüpi diabeedi ravijuhendi uuendamise käigus koostatud GLP1 agoniste ja SGLT2 inhibiitoreid käsitlev süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs: NICE (2018) Type 2 diabetes in adults: management. Evidence reviews for SGLT-2 inhibitors and GLP-1 mimetics, mille põhjal uusi soovitusi ei ole antud. Süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi kaasati kas suurt uuringut CANVAS (canagliflozin, Neal 2017) ja EMPA-REG-OUTCOME (empagliflozin, Zinman 2015), Teised ülevaatesse kaasatud uuringud käsitlesid kardiovaskulaarsed ja mikrovaskulaarseid tulemeid kui ebasoodsaid mõjusid - need uuringud küll kaasati ülevaatesse kuid nende tulemusi ei võetud arvesse otsuste tegemisel.

SIGN (2017) soovib kaaluda tõestatud soodsas südame veresoonkonna mõjuga SGLT2 inhibiitoreid (hetkel empaglifloziin ja kanaglifloziin) tõendatud südame-veresoonkonna haigusega 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide ravis. Viitab EMPA-REG ja CANVAS tulemustele. Ütleb et CREDENCE82 ja DECLARE-TIMI 58 on veel pooleli.

WHO (2018) ei anna eraldi soovitusi südameveresoonkonna haiguse või selle olulise riskiga sihtrühmale.

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ○ Väike ● keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Ravijuhenditest</p> <p>SGLT2 kardiovaskulaarset (KV) mõju on uuritud suurtes juhuslikustatud kontrollitud katsetes (RCT): Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose (EMPA-REGOUTCOME) (3, 4); the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program (5, 6); Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis In Myocardial Infarction (DECLARE-TIMI 58) (7); Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE) trial (8, 9), Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial (VERTIS CV) (10).</p> <p>EMPAREG oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebo kontrollitud katse, mis randomiseeris 7020 2. tüüpi diabeeti põdevat patsienti, kellel oli tõendatud KVH: empaglifloziin 10 mg (n = 2345), empaglifloziin 25 mg (n = 2342) või platseebo (n = 2333) üks kord päevas. Uuritavad kasutasid lisaks teisi diabeediravimeid (sh metformiin, sulfonüüluuread, DPP4-inhibiitorid, glitasonid, GLP1 agonistid ja insuliin), keskmine jälgimisperiood oli 3,1 aastat. Empaglifloziini rühmas esines võrreldes platseeboga vähem esmast (surm KV põhjustest, MI ja insult) uuringutulemit (HR 0,86; 95% CI 0,74; 0,99). Empaglifloziini rühmas oli väiksem suremus nii kõikidesse põhjustesse (HR 0,66; 95% CI 0,51; 0,81) kui ka KV põhjustesse (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,77) ning vähem hospitaliseerimist südamepuudulikkuse pärast (HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).</p> <p>Nii meestel kui ka naistel esines empaglifloziini rühmas oluliselt rohkem genitaalinfektsioone (platseebo n = 42; 1,8% vs. empaglifloziin n = 301; 6,4%; p < 0,001).</p> <p>CANVAS Program koosnes kahest mitmekeskuselisest, topeltpimedast, randomiseeritud, platseebo kontrollitud uuringust (CANVAS ja CANVAS-R), mille sissearvamiskriteeriumid olid sarnased (2. tüüpi diabeeti põdevad inimesed kaasuva KVH) ning mis plaaniti koos lõpetada ja analüüsida. CANVAS-R uuringus randomiseeriti 5812 patsienti 1:1 suhtega kanaglifloziin 100mg (mida võis alates 13. uuringunädalast suurendada 300mg-le) või platseebo üks kord päevas. CANVAS uuringus randomiseeriti 4330 patsienti 1:1:1 suhtega kanaglifloziin 300mg või kanaglifloziin 100mg või platseebo. Uuritavad (n = 10 142) kasutasid lisaks teisi diabeedi ravimeid: 77,2% võttis metformiini, 43,0% sulfonüüluureat, 12,4% DPP4 inhibiitorit, 4,0% kasutas GLP1 agonisti ja 50,2% insuliini. Kanaglifloziini rühmas oli vähem KV suremust ning MI ja insulti (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97). Lisaks esines ka vähem südamepuudulikkusega hospitaliseerimist (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87), võrreldes platseeboga. Kanaglifloziini rühmas esines vähem albuminuuria progreeserumist (HR 0,73; 95% CI 0,67–0,79) ning 40% vähenemist GFR-is, dialüüsi vajadust ja suremust neeruga seotud põhjustesse (HR 0,60; 95% CI 0,47–0,77).</p> <p>Kanaglifloziini rühmas esines nii naistel (kanaglifloziin 68,8 juhtu vs. platseebo 17,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) kui ka meestel (kanaglifloziin 34,9 juhtu vs. platseebo 10,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) rohkem genitaalinfektsiooni (p < 0,001). Lisas esines rohkem osmootset diurees (kanaglifloziin 34,5 juhtu vs. platseebo 13,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ning vähenenud vedelikumahtu (ingl volume depletion) (kanaglifloziin 26 juhtu ja platseebo 18,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta).</p> <p>DECLARE–TIMI 58 oli randomiseeritud, topelt pime, mitmekeskuseline, platseebo kontrollitud, III faasi uuring, mis kaasas patsiente kellel oli 2. tüüpi diabeet ja väljakujunenud ateroskleroosiline KV haigus või mitu selle riskitegurit.</p>	<p>On uuritud ka Sotaglifloziini KV mõju. Hetkel on Sotaglifloziin näidustus Euroopa Liidus 1. tüüpi diabeedi ravi ning ta ei ole ka Eestis registreeritud: Sotaglifloziin (Zynquista) on näidustatud täiendava ravimina insuliinile glükeemilise kontrolli parandamiseks 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel kehmassi indeksiga $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, kes ei ole saavutanud vajalikku glükeemilist kontrolli vaatamata optimaalsele ravile insuliiniga https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynquista-epar-product-information_et.pdf</p> <p>McGuire et al. (2020) MA: Outcomes included time to the first event of (1) the composite of major adverse CV events of myocardial infarction, stroke, or CV death, and each component, (2) the composite of hospitalization for heart failure (HHF) or CV death (HHF/CV death) and each component, and (3) kidney composite outcomes. For outcomes in the overall trial populations and in selected subgroups, hazard ratios (HRs) and 95% CIs were pooled and meta-analyzed across trials (13).</p>

Uuring randomiseeris 17 160 2. tüüpi diabeeti põdevat patsienti dapaglifloosin 10mg või platseebo. Uusitavad kasutasid lisaks järgmisi diabeediravimeid: insuliini 42%, metformiini 82%, sulfonüüluurea 42%, DPP-4 17%, GLP-1 receptor agonist 4%. Dapaglifloosiini rühmas võrreldes platseeboga oli vähem KV suremust ja südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist (HR 0,83; 95% CI 0,73; 0,95). Lisaks esines väiksem risk 40% GFR languseks, lõpp-staadiumi neerupuudulikkuseks ja KV või neerude poolseks suremuseks (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,87).

Dapaglifloosiini rühmas oli oluliselt rohkem genitaalinfektsioone (dapaglifloosin 76 juhtu; 0,9% vs. platseebo 9 juhtu; 0,1%; HR 8,36; 95% CI 4,19–16,68).

CREDESCENCE oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelt pime, platseebo kontrollitud uuring, mille eesmärgiks oli analüüsida kas kanaglifloosiini vähendab neerupuudulikkuse ja kardiovaskulaarsete sündmuste riski. CREDESCENCE kaasas 2. tüüpi diabeeti põdevat patsiendid, kellel oli krooniline neeruhaigus: eGFR ≥ 30 kuni < 90 mL/min/1,73 m² ja albuminuuria (albumiini kreatiniini suhe uriinis > 300 kuni ≤ 5000 mg/g [33.9–565.6 mg/mmol]). 4410 patsienti randomiseeriti kanaglifloosiini 100mg (n = 2202) või platseebo (n = 2199). Kanaglifloosiini rühmas oli väiksem KV suremus ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine (HR 0,69; 95% CI 0,57; 0,83) ning KV suremus, MI või insult (HR 0,80; 95% CI 0,67; 0,95). Kanaglifloosiini rühmas esines vähem lõppstaadiumi neerupuudulikkust ja suremust (KV või neeruga seotud põhjused) (HR 0,73; 95% CI 0,61; 0,87) ning dialüüsi, neerusiirdamist või neeruga seotud suremust (HR 0,72; 95% CI 0,54; 0,97). Südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist oli samuti kanaglifloosiini rühmas vähem (HR 0,61; 95% CI 0,48; 0,80). Kõik neerudega seotud tulemusnäitajad nagu seerumi kreatiniini taseme kahekordistumine (HR 0,60; 95% CI 0,48; 0,76), lõppstaadiumi neeruhaigus (HR 0,68; 95% CI 0,54; 0,86), GFR < 15 (HR 0,60; 95% CI 0,45; 0,80) oli kanaglifloosiini rühmas vähem.

Sirveotsing

VERTIS-CV oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelt pime, platseebo kontrollitud uuring, mis kaasas 2. tüüpi diabeeti põdevaid inimesi kellel oli diagnoositud aterosklerootiline KVH. Esialgne protokoll, mis kinnitati august 2013 planeeris kaasata 4000 uuritavat, pärast EMPAREG-i tulemuste avaldamist parandati protokollu märts 2016 ja duubeldati planeeritud valimi suurust 8000 uuritavani. Patsiendid randomiseeriti 1:1:1 suhtega 5 mg ertuglifloosiini (n = 2752), 15 mg ertuglifloosiini (n = 2747) ja platseebo (n = 2747). Ertuglifloosiini rühmas võrreldes platseeboga oli vähem südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist (HR 0,70; 95% CI 0,54; 0,90). MACE (0,97; 95% CI 0,85; 1,11), suremus KV põhjustesse ja südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist (0,88; 95% CI 0,75; 1,03), suremus KV põhjustesse (0,92; 95% CI 0,77; 1,11) ning suremus neerust tingitud põhjustesse, dialüüsi vajadus ja seerumi kreatiniini kahekordistumine (0,81; 95% CI 0,63; 1,04) ei erinenud rühmade vahel.

DAPA HF oli randomiseeritud, topelt pime, platseebo kontrollitud uuring, mis kaasas uuritavad kellel oli New York Heart Association klassifikatsiooni järgi II, III või IV astme südame-puudulikkuse ja väljutusfraktsiooni 40% või väiksem. 41,8% uuritavatest oli kaasuvana 2. tüüpi diabeet. Uuritavad randomiseeriti 1:1 suhtega dapaglifloosin (n = 2373) 10 mg või platseebo. (n = 2371). Dapaglifloosiini rühmas oli vähem KV suremust (HR 0,82; 95% CI 0,69; 0,98), erakorralisi visiite ja südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist (HR 0,70; 95% CI 0,59; 0,83), suremust kõikidesse põhjustesse (HR 0,83; 95% CI 0,71; 0,97). Kõrvaltoimete pärast ravi katkestamine ei erinenud dapaglifloosin ja platseebo rühmas (p = 0,79).

EMPEROR REDUCED oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelt pime, platseebo kontrollitud uuring, mis kaasas täiskasvanud kellel oli krooniline südamepuudulikkus (II, III või IV astme) vähemalt viimased kolm kuud ja väljutusfraktsioon 40% või vähem. 49,8% uuritavatest oli kaasuvana 2. tüüpi diabeet. Uuritavad randomiseeriti 1:1 suhtega empaglifloosin 10 mg (n = 1863) või platseebo (n = 1867). Empaglifloosin rühmas oli vähem südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist (HR 0,75; 95% CI 0,65; 0,86). KV suremus (HR 0,92; 95% CI 0,75; 1,12) ja suremus, kõik põhjused (HR 0,92; 95% CI 0,77; 1,10) ei erinenud empaglifloosin ja platseebo rühmade vahel.

Metaanalüüs, mis kaasas kaks RCT-d (**DAPA HF** ja **EMPEROR REDUCED**), analüüsis SGLT2 inhibiitorite KV mõju südamepuudulikkusega patsientidel. SGLT2 inhibiitorite rühmas oli väiksem suremus, kõik põhjused (HR 0,87; 95% CI 0,77; 0,98), KV suremus (HR 0,86; 95% CI 0,76; 0,98), südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine (esmased juhud) või KV suremus (HR 0,74; 95% CI 0,68; 0,82), südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine, esmased juhud (HR 0,69; 95% CI 0,62; 0,78), komposiit neerupoolsetest sündmused, esmased juhud (HR 0,62; 95% CI 0,43; 0,90) ning südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine (kõik juhud) või KV suremus (HR 0,75; 95% CI 0,68; 0,84) (**Zannad et al. 2020**).

DAPA CKD oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelt pime, platseebo kontrollitud uuring, mis kaasas kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanud (eGFR \geq 25 ja \leq 75 mL/min/1,73 m² ACR uriinis \geq 200 ja \leq 5000 mg/g). Uuritavad randomiseeriti 1:1 suhtega dapaglifloosin 10 mg (n = 2152) ja platseebo (n = 2152). Uuritavatest 2906 (67,5%) oli kaasuvana 2. tüüpi diabeet. Dapaglifloosini rühmas esines vähem esmast tulemusnäitajat, milleks oli komposiit püsivast langusest eGFR-is vähemalt 50%, lõpp-staadiumi neeruhaigus või suremus neeru või KV põhjustesse (HR 0,61; 95% CI 0,51; 0,72). Dapaglifloosini rühmas oli ka vähem komposiiti, mis koosnes püsivast langusest eGFR-is vähemalt 50%, lõpp-staadiumi neeruhaigusest või suremusest neeru poolsetesse põhjustesse (HR 0,56; 95% CI 0,45; 0,68) ning suremust KV põhjustesse või südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist (HR 0,71; 95% CI 0,55; 0,92). Suremus KV põhjustesse ei erinenud rühmade vahel (HR 0,81; 95% CI 0,58; 1,12), erines aga suremus kõikidesse põhjustesse olles dapaglifloosini rühmas madalam (HR 0,69; 95% CI 0,53; 0,88) (**Heerspink et al. 2020**).

Sotaglifloosini KV mõju on raporteeritud kahes RCT-s:

SOLOIST-WHF oli mitmekeskuseline topelpimendatud RCT, milles 2. tüüpi diabeeti põdevad patsiendid kes olid hiljuti hospitaliseeritud südamepuudulikkuse ägenemisega randomiseeriti sotaglifloosini (n = 608) ja platseebo (n = 614) rühmadesse. Keskmine jälgimisperioodi pikkus oli 9 kuud. Sotaglifloosini rühmas oli võrreldes platseeboga väiksem suremus KV põhjustesse, südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine ja erakorralised vastuvõetud seoses südamepuudulikkuse ägenemisega komposiit (HR 0,67; 95% CI 0,52; 0,8). Suremus KV põhjustesse (HR 0,84; 95% CI 0,58; 1,22) ja suremus kõikidesse põhjustesse (0,82; 95% CI 0,59; 1,14) rühmade vahel oluliselt ei erinenud (11).

SCORED oli mitmekeskuseline topeltpime RCT mis kaasas 2. tüüpi diabeeti põdevaid patsiente kellel oli krooniline

neeruhaigus ja KV risk, kes randomiseeriti sotaglifloosini (n = 5292) ja platseebo (n = 5292). Mediaan jälgimisaeg oli 16 kuud. Sotaglifloosini rühmas oli võrreldes platseeboga väiksem suremus KV põhjustesse, südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine ja erakorralised vastuvõetud seoses südamepuudulikkuse ägenemisega komposiit (HR 0,74; 95% CI 0,63; 0,88), surmaga mitte lõppeva MI ja infarkti määr (HR 0,84; 95% CI 0,72; 0,99), suremus KV põhjustesse ja südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimine (HR 0,77; 95% CI 0,66; 0,91). KV suremus ei erinenud rühmade vahel (HR 0,90; 95% CI 0,73; 1,12) (12).

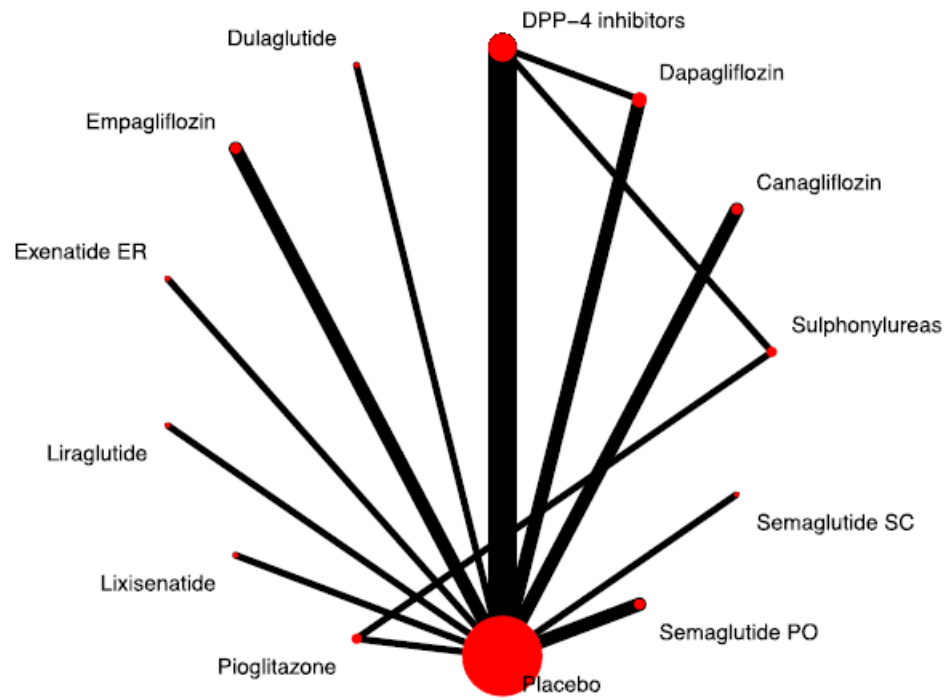
Tõenduse kokkuvõttesse kaasati **Neuen et al. (2020)** poolt koostatud meta-analüüs, mille eesmärgiks oli analüüsida kas SGLT2 inhibiitorite positiivne mõju KV, neeru ja suremuse tulemitele on järjepidev nii koos kui ka ilma metformiini samaaegse kasutamisega. Meta-analüüs kaasas kuus RCT-d: EMPAREG, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, VERTIS-CV, DAPA-HF (dapaglifloosini mõju südamepuudulikkusega patsientidel uuriv RCT, mille valimis ca 50% oli kaasuvana 2. tüüpi diabeet). SGLT2 inhibiitorite mõju suremusele kõikidesse põhjustesse (HR 0,84; 95% CI 0,75; 0,95 vs. HR 0,79; 0,66; 0,94), suremusele KV põhjustesse (HR 0,84; 95% CI 0,71; 0,98 vs. HR 0,75; 95% CI 0,60; 0,95), MACE-i (HR 0,93; 95% CI 0,87; 1,00 vs. HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,96), südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimisele ja suremusele KV põhjustest (HR 0,79; 0,73; 0,86 vs. HR 0,74; 0,63; 0,87), südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimisele (HR 0,70; 95% CI 0,61; 0,80 vs. HR 0,66; 95% CI 0,51; 0,85) ning neerufunktsiooni halvenemisele, lõppstaadiumi neeruhaiguseni või neerupuudulikkusele (HR 0,58; 95% CI 0,48; 0,69) oli vastavalt koos ja ilma metformiini samaaegse kasutamisega sarnane.

McGuire et al. (2020) süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs kaasas 6 RCT (EMPAREG, CANVAS, CANVAS R, DECLARE TIMI 58, CREDENCE, VERTIS CV), mis käsitlesid nelja diabeedi ravivastatavat SGLT2 inhibiitorit (empaglifloosin, dapaglifloosin, kanaglifloosin ja ertuglifloosin). SGLT2 inhibiitorid vs. platseebo oli vähem MACE-i (HR 0,90; 95% CI 0,85; 0,95), väiksem KV suremus (HR 0,85; (95% CI 0,78; 0,93), südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimist (HR 0,68; 95% CI 0,61; 0,76) ja vähem neerude poolseid ebasoodsaid tulemeid (HR 0,62; 95% CI 0,56; 0,70) (13).

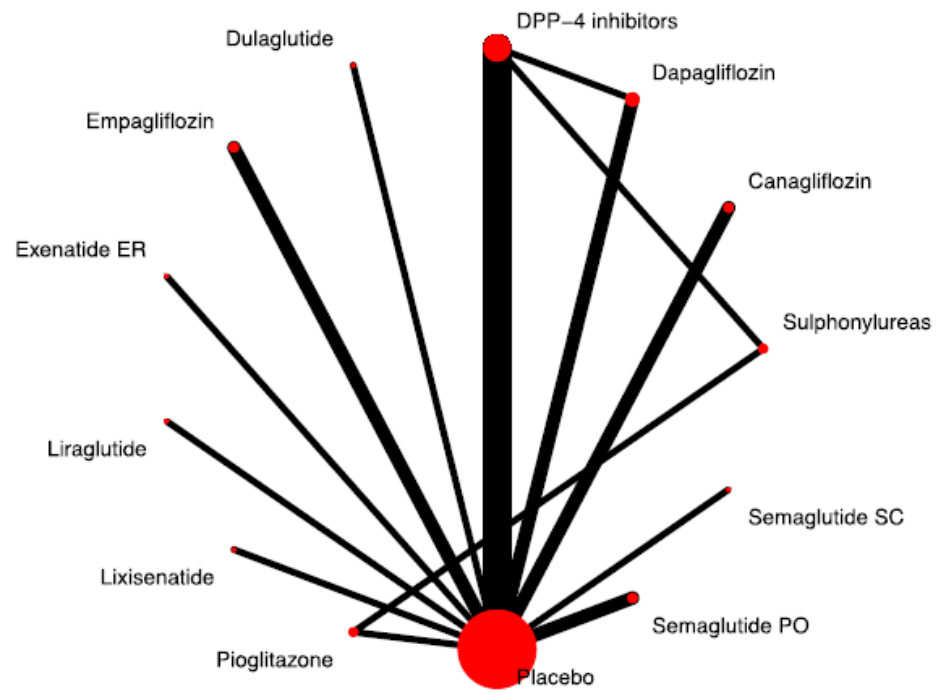
Lisaotsing Pubmedis

Süstemaatilise kirjanduseotsinguga leiti kaks süstemaatilist ülevaadet ja meta-analüüsi Heyward et al. (2020) ja Tsapas et al. (2020). **Heyward et al. (2020)** meta-analüüs mis kaasas kaks RCT (CANVAS ja CREDENCE) leidis et fikseeritud efektidega mudelis oli kanaglifloosini rühmas võrreldes platseeboga suurem amputatsiooni risk (RR 1,59; 95% CI 1,26; 2,01), kuid mitte juhuslike efektidega mudelis (RR 1,58; 95% CI 0,79; 3,13). Uuringute vaheline ebakõla oli suur (14). Tsapas et al NMA sõlmed (15):

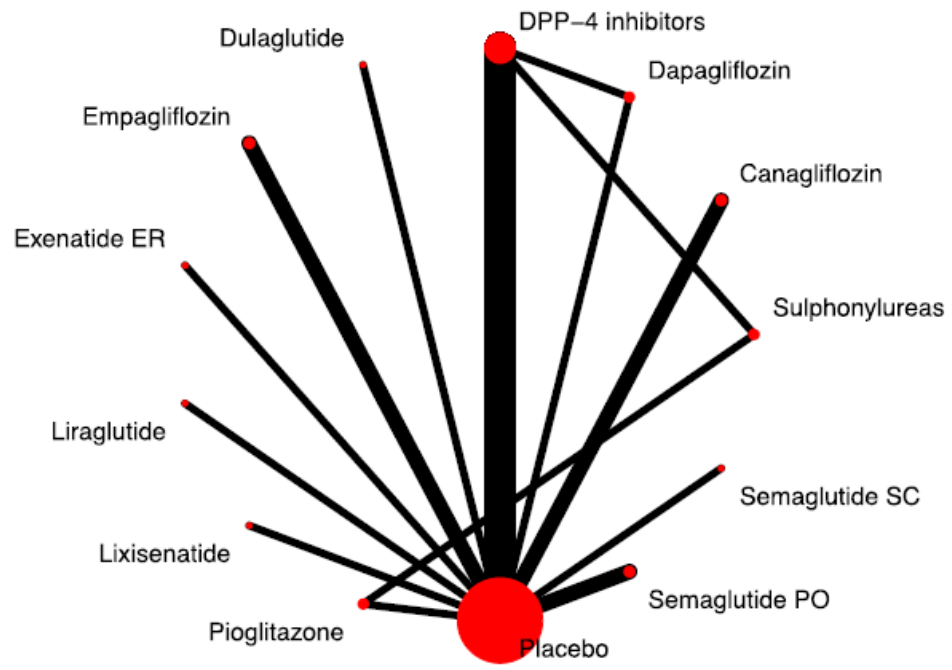
6.2.1 All-cause mortality



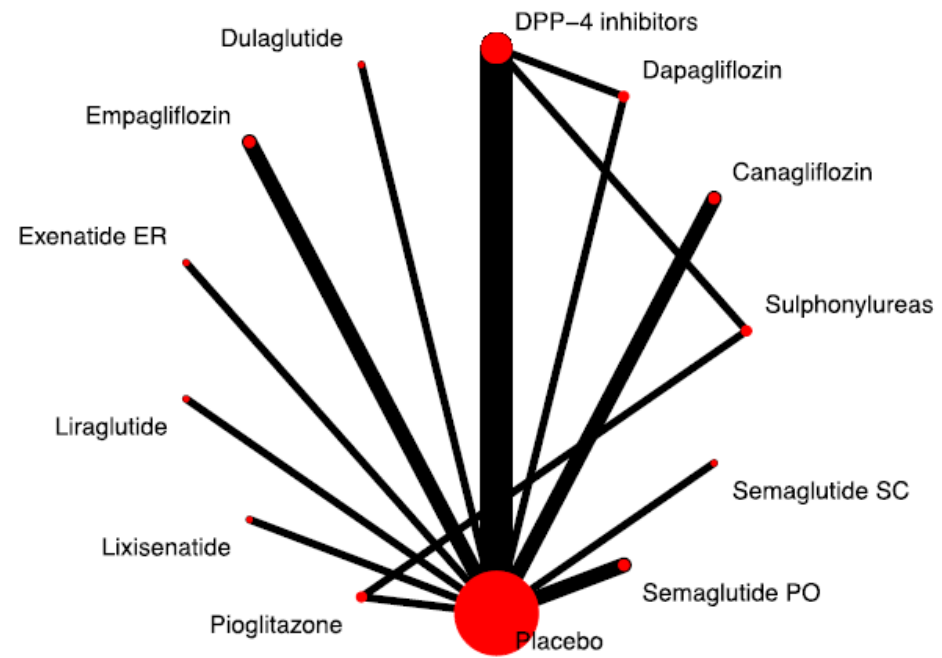
6.2.2 Cardiovascular mortality



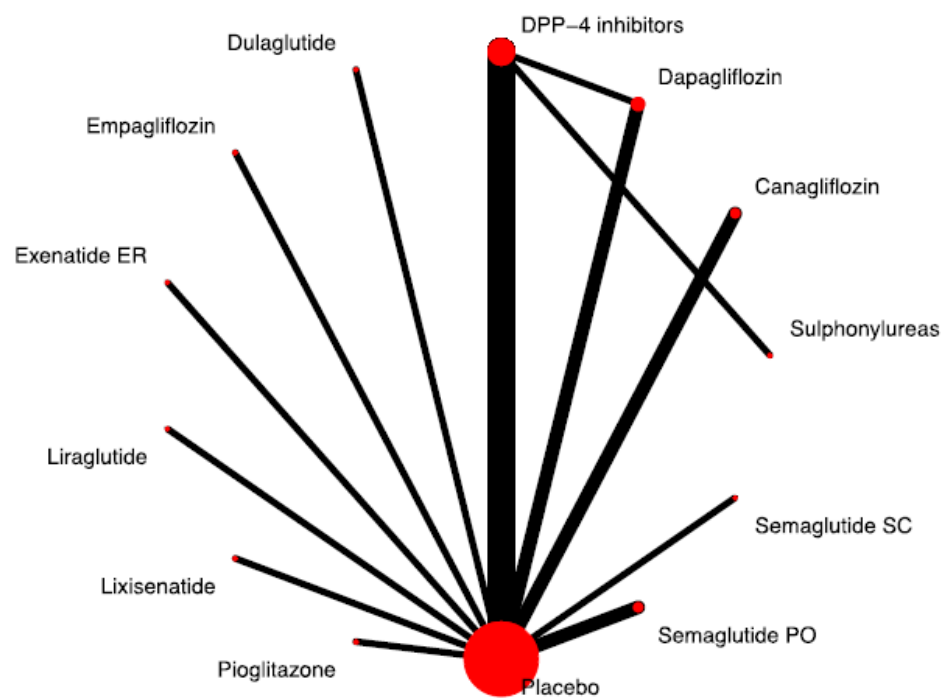
6.2.3. Myocardial infarction



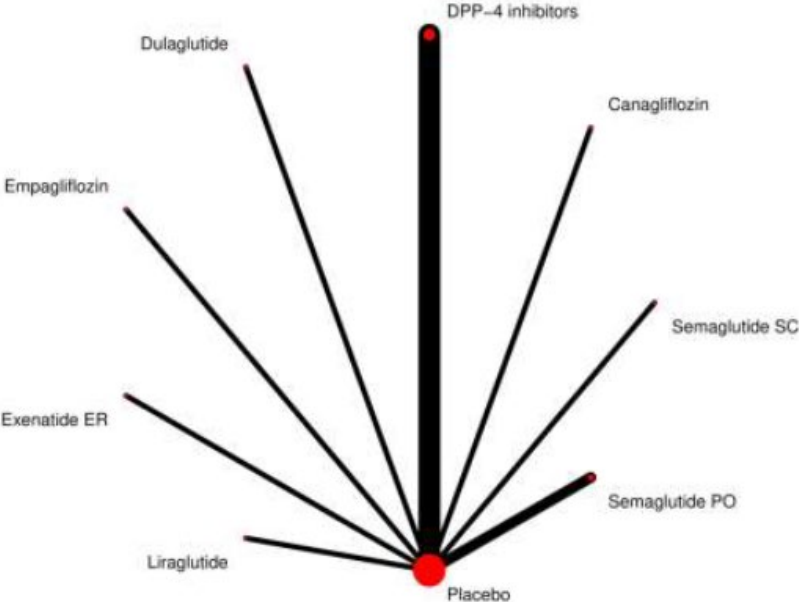
6.2.4. Stroke



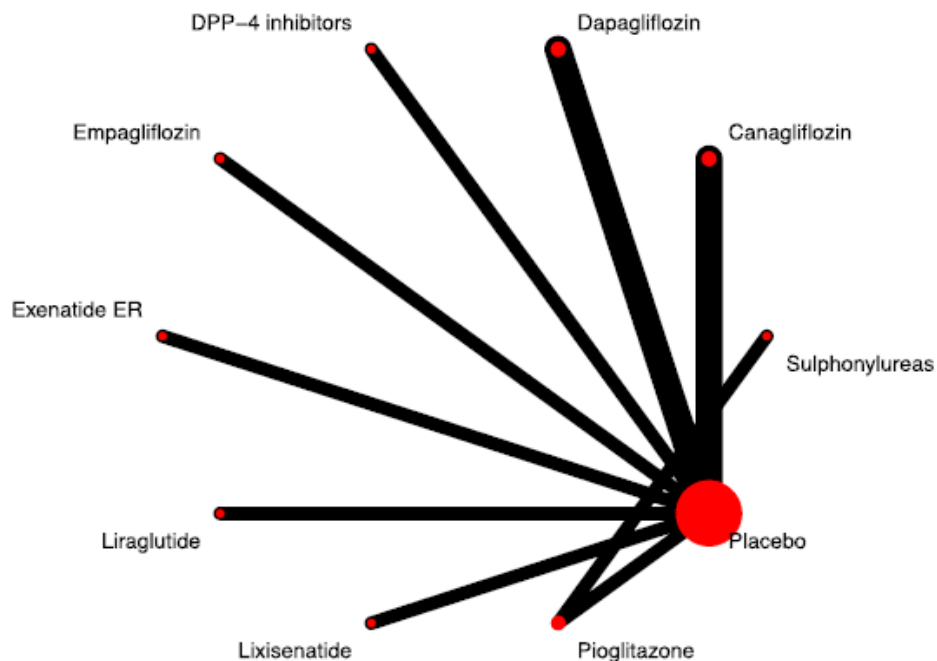
6.2.5. Hospitalization for heart failure



6.2.6. Diabetic retinopathy



6.2.7. Amputation



Tsapas et al. (2020) VMA põhjal oli suuremuse (kõik põhjused) šanss dapaglifloziini (OR = 0,89; 95% CI 0,80; 0,99) ja empaglifloziini (OR = 0,67; 95% CI 0,55; 0,81) rühmades väiksem võrreldes platseeboga. Šanss surra ei erinenud toimeainete vahel. Amputatsiooni šanss oli kanaglifloziini vs. platseeboluliselt suurem (OR = 1,61; 95% CI 1,27; 2,05) (kaasati suure tõenäosusega samu RCT-sid, mis eespool Heyward et al. 2020). Alajäseme amputatsiooni šanss oli suurem ka kanaglifloziini vs. dapaglifloziini (OR = 1,45; 95% CI 1,03; 2,05) ja kanaglifloziini vs. empaglifloziini (OR = 1,58; 95% CI 1,02; 2,45). NMA koostajad hindasid uuringute vahelist ebakõla väga suureks. Lõpstaadiumi neeruhaiguse šanss oli kõigil toimeainetel vs. platseeboluliselt väiksem.

Suured RCT-d (EMPAREG, CANVAS, DECLARE TIMI 58) raporteerisid peamise kõrvaltoimena genitaalinfektsiooni, mis oli SGLT2 vs. platseeborühma vahel statistiliselt oluliselt erinev. CANVAS uuringus raporteeriti suurenenud HR alajäseme amputatsiooniks, mida CREDENCE uuringus ei kinnitatud.

CANVAS leidis, et kanaglifloziini rühmas esines rohkem osmootset diureesi ning vähenenud vedelikumahtu (ingl volume depletion). Uroinfektsiooni ja luumurdude osakaal uuringurühmades (SGLT2 vs. platseebol) ei erinenud.

24.11.2020 töörühma koosolekul lepidi kokku et tehakse kõrvaltoimete kohta süstemaatiline otsing. Kõrvaltoimed raporteeritakse rühmapõhiselt ja kaasatakse ainult süstemaatilised ülevaadet ja meta-analüüsid.

Süstemaatilise otsingu (01.01.2014-18.12.2020) käigus leiti kuus süstemaatilist ülevaadet ja meta-analüüsi:

74 RCT-ga meta-analüüs leidis, et genitaalinfektsiooni risk on SGLT2 vs. platseebo oluliselt suurem (RR 3,37; 95% CI 2,89; 3,93) ja 22 RCT-ga meta-analüüs leidis et genitaalinfektsiooni risk on SGLT2 vs. aktiivne kontroll on oluliselt suurem (RR 3,89; 95% CI 3,14; 4,82) (**Puckrin et al. 2018**). Uroinfektsiooni risk SGLT2 vs. platseebo ja SGLT2 vs. aktiivne kontroll ei erinenud (**Puckrin et al. 2018**).

23 RCT-ga meta-analüüs, mis kaasas uuringuid pikkusega 0,5 aastast kuni 2,6 aastani, leidis et šanss (OR 1,18; 95% CI 1,03; 1,34) urotrakti infektsiooniks ei erinenud SGLT2 vs. kontroll. Valdav osa uuringutest oli kaasatud ka Puckrin et al. 2018 meta-analüüsi (**Figueiredo 2019**).

Toyama et al. (2019) meta-analüüs analüüsis genitaal- ja urotrakti infektsiooni, hüповoleemia ja diabeetilise ketoatsidoosi riski kroonilise neeruhaigusega patsientidel (eGFR <60 mL/min/1.73 m²). 37 uuringut kaasav meta-analüüs leidis et urotrakti infektsiooni risk SGLT2 vs. platseebo oli RR 0,97 (95% CI 0,81; 1,16), genitaalinfektsiooni risk RR 2,86 (95% CI 2,00;4,10) ja hüповoleemia risk RR 1,48 (95% CI 0,94; 2,32). 9 RCT-ga meta-analüüs näitas et diabeetilise ketoatsidoosi risk oli RR 2,16 (95% CI 0,51; 9,09).

Kuut RCT-d kaasav meta-analüüs näitas et šanss genitaalinfektsiooniks oli meestel SGLT2 inhibiitor vs. aktiivne kontroll OR 6,41 (95% CI 3,58; 11,45) ja naistel OR 5,12 (95% CI 3,48; 7,58) (**Li et al. 2017**).

72 RCT-ga meta-analüüs leidis et diabeetilise ketoatsidoosi šanss ei erinenud SGLT2 vs. kontrollrühma vahel (OR 1,14; 95% CI 0,45; 2,88). Diabeetilise ketoatsidoosi juhtude arv oli nii SGLT2 (18 juhtu/17518 uuritavat) kui ka kontrollrühmas (6 juhtu/5010 uuritavat) väike (**Monami et al. 2017**).

nelja RCT-ga meta-analüüs näitas et genitaalinfektsiooni risk oli SGLT2 inhibiitor vs. platseebo RR 2,36 (95% CI 1,17; 4,74) ja urotrakti infektsiooni risk RR 1,02 (95% CI 0,54; 1,91) (**Kawalec et al. 2014**).

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ○ keskmine ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>24.11.2020 töörühma koosolekul lepidi kokku et tehakse kõrvaltoimete kohta süstemaatiline otsing. Kõrvaltoimed raporteeritakse rühmapõhiselt ja kaasatakse ainult süstemaatilised ülevaated ja meta-analüüsid.</p> <p>Süstemaatilise otsingu (01.01.2014-18.12.2020) käigus leiti kuus süstemaatilist ülevaadet ja meta-analüüsi:</p> <p>74 RCT-ga meta-analüüs leidis, et genitaalinfektsiooni risk on SGLT2 vs. platseebo oluliselt suurem (RR 3,37; 95% CI 2,89; 3,93) ja 22 RCT-ga meta-analüüs leidis et genitaalinfektsiooni risk on SGLT2 vs. aktiivne kontroll on oluliselt suurem (RR 3,89; 95% CI 3,14; 4,82) (Puckrin et al. 2018). Uroinfektsiooni risk SGLT2 vs. platseebo ja SGLT2 vs. aktiivne kontroll ei erinenud (Puckrin et al. 2018).</p> <p>23 RCT-ga meta-analüüs, mis kaasas uuringuid pikkusega 0,5 aastast kuni 2,6 aastani, leidis et šanss (OR 1,18; 95% CI 1,03; 1,34) urotrakti infektsiooniks ei erinenud SGLT2 vs. kontroll. Valdav osa uuringutest oli kaasatud ka Puckrin et al. 2018 meta-analüüsi (Figueiredo 2019).</p> <p>Toyama et al. (2019) meta-analüüs analüüsis genitaal- ja urotrakti infektsiooni, hüповoleemia ja diabeetilise ketoatsidoosi riski kroonilise neeruhaigusega patsientidel (eGFR <60 mL/min/1.73 m²). 37 uuringut kaasav meta-analüüs leidis et urotrakti infektsiooni risk SGLT2 vs. platseebo oli RR 0,97 (95% CI 0,81; 1,16), genitaalinfektsiooni risk RR 2,86 (95% CI 2,00;4,10) ja hüповoleemia risk RR 1,48 (95% CI 0,94; 2,32). 9 RCT-ga meta-analüüs näitas et diabeetilise ketoatsidoosi risk oli RR 2,16 (95% CI 0,51; 9,09).</p> <p>Kuut RCT-d kaasav meta-analüüs näitas et šanss genitaalinfektsiooniks oli meestel SGLT2 inhibiitor vs. aktiivne kontroll OR 6,41 (95% CI 3,58; 11,45) ja naistel OR 5,12 (95% CI 3,48; 7,58) (Li et al. 2017).</p> <p>72 RCT-ga meta-analüüs leidis et diabeetilise ketoatsidoosi šanss ei erinenud SGLT2 vs. kontrollrühma vahel (OR 1,14; 95% CI 0,45; 2,88). Diabeetilise ketoatsidoosi juhtude arv oli nii SGLT2 (18 juhtu/17518 uuritavat) kui ka kontrollrühmas (6 juhtu/5010 uuritavat) väike (Monami et al. 2017).</p> <p>nelja RCT-ga meta-analüüs näitas et genitaalinfektsiooni risk oli SGLT2 inhibiitor vs. platseebo RR 2,36 (95% CI 1,17;</p>	

	4,74) ja urotrakti infektsiooni risk RR 1,02 (95% CI 0,54; 1,91) (Kawalec et al. 2014).	
--	--	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input checked="" type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>EMPAREG: madala kuni mõõduka tõendatuse astmega</p> <p>CANVAS: kõrge tõendatuse astmega</p> <p>DECLARE TIMI 58: mõõduka tõendatuse astmega</p> <p>CRENCE: madala kuni mõõduka tõendatuse astmega</p> <p>VERTIS CV: peamiselt mõõdukas kuni kõrge</p> <p>DAPA HF: madal kuni keskmine (tõendus kaudne, sest tegemist südamepuudulikkuse uuringutega)</p> <p>EMPEROR REDUCED: madal kuni keskmine (tõendus kaudne, sest tegemist südamepuudulikkuse uuringutega)</p> <p>MA, mis põhine DAPA HF ja EMPEROR REDUCED: madal kuni keskmine</p> <p>DAPA CKD: madal kuni keskmine (tõendus kaudne, sest tegemist kroonilise neeruhaiguse uuringuga)</p> <p>SCORED: väga madal, mis on tingitud tõenduse kaudsusest (SGLT2 ja osaline SGLT1 inhibiitor, pole heaks kiidetud 2. tüüpi diabeedi ravis, EL heaks kiidetud 1. tüüpi diabeedi ravis)</p> <p>SOLOIST WHF: väga madal, mis on tingitud tõenduse kaudsusest (SGLT2 ja osaline SGLT1 inhibiitor, pole heaks kiidetud 2. tüüpi diabeedi ravis, EL heaks kiidetud 1. tüüpi diabeedi ravis, kaasas meile huvipakkuvast sihtrühmast, kelleks on KVH ja selle riskiga patsiendid, ainult need kelle oli hiljuti südamepuudulikkuse ägenemise pärast erakorraline vastuvõtt või hospitaliseerimine)</p> <p>Meta-analüüsi hinnangud: tõendatuse aste varieerus väga madalast kuni kõrge.</p> <p>Hinnagud kõrvaltoimete kohta: tõendatuse aste varieerus väga madalast kuni kõrge.</p>	<p>efekt igal pool samasuunaline</p>

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> o oluline ebakindlus või varieeruvus o võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus o oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ● oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	Eraldi süstemaatilist otsingut patsientide väärtushinnangute kohta ei tehtud.	
--	---	--

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõtt viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> o soosib võrdlust o pigem soosib võrdlust o ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist o soosib sekkumist o Varieerub o Ei oska öelda 	<p>SGLT2 inhibiitorite kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks olid genitaalinfektsioonid.</p> <p>SGLT2 inhibiitoritel vs. platseeboga oli positiivne mõju suremusele, hospitaliseerimisele südamepuudulikkuse pärast, MI ja insuldi haigestumisele ning neerufunktsioonile.</p>	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED																																																																														
<ul style="list-style-type: none"> o suur kulu ● keskmine kulu o mitteamestatud kulu ja sääst o keskmine sääst o suur sääst o Varieerub o Ei oska öelda 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>diagnoos</th> <th>nr 1 – esmased kokku</th> <th>nr 2 - kitsam valik</th> <th>nr 3 – laiem valik</th> <th>nr 4 - KV riskiga/haigusega kitsam valik</th> <th>nr 5 - KV riskiga/haigusega laiem valik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>E11.0</td><td>292</td><td>7</td><td>11</td><td>16</td><td>19</td></tr> <tr><td>E11.1</td><td>80</td><td>7</td><td>10</td><td>10</td><td>13</td></tr> <tr><td>E11.2</td><td>625</td><td>7</td><td>7</td><td>112</td><td>112</td></tr> <tr><td>E11.3</td><td>648</td><td>5</td><td>9</td><td>140</td><td>141</td></tr> <tr><td>E11.4</td><td>493</td><td>27</td><td>35</td><td>24</td><td>31</td></tr> <tr><td>E11.5</td><td>649</td><td>78</td><td>99</td><td>78</td><td>92</td></tr> <tr><td>E11.6</td><td>445</td><td>25</td><td>31</td><td>34</td><td>38</td></tr> <tr><td>E11.7</td><td>1729</td><td>103</td><td>127</td><td>222</td><td>235</td></tr> <tr><td>E11.8</td><td>5305</td><td>135</td><td>172</td><td>222</td><td>249</td></tr> <tr><td>E11.9</td><td>7081</td><td>120</td><td>136</td><td>131</td><td>143</td></tr> <tr><td>E11</td><td>3775</td><td>40</td><td>45</td><td>38</td><td>42</td></tr> <tr><td>E11 (ükskõik milline alajaotus)*</td><td>18562</td><td>537</td><td>658</td><td>986</td><td>1067</td></tr> </tbody> </table> <p>*ei summeeru tulbast kokku, kuna erinevaid E11 alajaotusi kasutati 2 aasta jooksul mõnel isikul erinevaid</p> <p>1 isikud, kellel 2018-2019 esines raviarve, mille põhidiagnoos oli E11 (vastavalt tabeli 1 tulp) ja kelle ei ole 10 aastat</p>	diagnoos	nr 1 – esmased kokku	nr 2 - kitsam valik	nr 3 – laiem valik	nr 4 - KV riskiga/haigusega kitsam valik	nr 5 - KV riskiga/haigusega laiem valik	E11.0	292	7	11	16	19	E11.1	80	7	10	10	13	E11.2	625	7	7	112	112	E11.3	648	5	9	140	141	E11.4	493	27	35	24	31	E11.5	649	78	99	78	92	E11.6	445	25	31	34	38	E11.7	1729	103	127	222	235	E11.8	5305	135	172	222	249	E11.9	7081	120	136	131	143	E11	3775	40	45	38	42	E11 (ükskõik milline alajaotus)*	18562	537	658	986	1067	<p>Dapaglifloosin on näidustatud täiskasvanutele vähenenud väljutusfraktsiooniga sümptomaatilise kroonilise südamepuudulikkuse raviks:</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_et.pdf ehk siis võimalik välja kirjutada 50% soodustusega südamepuudulikkusega patsientidele vaatamata nende KMI-st või taustaks kasutatavatest diabeediravimitest.</p>
diagnoos	nr 1 – esmased kokku	nr 2 - kitsam valik	nr 3 – laiem valik	nr 4 - KV riskiga/haigusega kitsam valik	nr 5 - KV riskiga/haigusega laiem valik																																																																											
E11.0	292	7	11	16	19																																																																											
E11.1	80	7	10	10	13																																																																											
E11.2	625	7	7	112	112																																																																											
E11.3	648	5	9	140	141																																																																											
E11.4	493	27	35	24	31																																																																											
E11.5	649	78	99	78	92																																																																											
E11.6	445	25	31	34	38																																																																											
E11.7	1729	103	127	222	235																																																																											
E11.8	5305	135	172	222	249																																																																											
E11.9	7081	120	136	131	143																																																																											
E11	3775	40	45	38	42																																																																											
E11 (ükskõik milline alajaotus)*	18562	537	658	986	1067																																																																											

	<p>enne seda arvet esinenud sama põhidiagnoosiga raviarvet</p> <p>2 kitsam valik - isikud, kellel 2018-2019 esines raviarve, mille põhidiagnoos oli E11 (vastavalt tabeli 1 tulp) ja kelle ei ole 10 aastat enne seda arvet esinenud sama põhidiagnoosiga raviarvet</p> <p>ja kellel on 2018-2019 aasta jooksul olnud kas põhi- või kaasuva diagnoosina märgitud vähemalt 1 järgmistest: Z95.1 (Aortokoronaarse šundi olemasolu), Z95.5 (Koronaarse angioplastilise implantaadi ja siiriku olemasolu), I67.2 (Peaaju ateroskleroos), I65 (Pretserebraalarterite peajuinfarktita oklusioon e sulgus ja stenoos e ahenemus, kõik alajaotused), I70 (Ateroskleroos, kõik alajaotused) või on olnud vähemalt 1 järgmistest diagnoosidest statsionaarsel arvel: I21 (Äge müokardiinfarkt) või I63-64 (Peajuinfarkt ja Täpsustamata kas hemorraagia või infarktitekkene insult e rabandus, alajaotused)</p> <p>3 laim valik - isikud, kellel 2018-2019 esines raviarve, mille põhidiagnoos oli E11 (vastavalt tabeli 1 tulp) ja kelle ei ole 10 aastat enne seda arvet esinenud sama põhidiagnoosiga raviarvet</p> <p>ja kellel on 2018-2019 aasta jooksul olnud kas põhi- või kaasuva diagnoosina märgitud vähemalt 1 järgmistest: Z95.1, Z95.5, I67.2, I65 (kõik alajaotused), I70 (kõik alajaotused), G45 (Peaaju transitoorse isheemia atakid ja sellesarnased sündroomid, kõik alajaotused), L97 (Mujal klassifitseerimata alajäsemehaavand, kõik alajaotused) või on olnud vähemalt 1 järgmistest diagnoosidest statsionaarsel arvel: I20 (Stenokardia e rinnaangiin e rinnaahistus), I21 või I63-64 (k.a. alajaotused)</p> <p>4 KV riskiga/haigusega kitsam valik - isikud, kellel 2018-2019 esines raviarve, mille põhidiagnoos oli E11 (vastavalt tabeli 1 tulp) ja kelle ei ole 10 aastat enne seda arvet esinenud sama põhidiagnoosiga raviarvet</p> <p>ja kellel on 2018-2019 aasta jooksul olnud kas põhi- või kaasuva diagnoosina märgitud vähemalt 1 järgmistest: Z95.1, Z95.5, I67.2, H36.0 (Diabeetiline retinopaatia), I65 (kõik alajaotused), I70 (kõik alajaotused), N18 (Krooniline neeruinsuffitsients, kõik alajaotused) või on olnud vähemalt 1 järgmistest diagnoosidest statsionaarsel arvel: I21 või I63-64 (k.a. alajaotused)</p> <p>ja kelle vanus on 60 või enam</p>	
--	--	--

	<p>5 KV riskiga/haigusega laiem valik - isikud, kellel 2018-2019 esines raviarve, mille põhidiagnoos oli E11 (vastavalt tabeli 1 tulp) ja kelle ei ole 10 aastat enne seda arvet esinenud sama põhidiagnoosiga raviarvet</p> <p>ja kellel on 2018-2019 aasta jooksul olnud kas põhi- või kaasuva diagnoosina märgitud vähemalt 1 järgmistest: Z95.1, Z95.5, H36.0, I67.2, I65 (kõik alajaotused), I70 (kõik alajaotused), G45 (kõik alajaotuse), L97 (kõik alajaotused), N18 (kõik alajaotused) või on olnud vähemalt 1 järgmistest diagnoosidest statsionaarsel arvel: I20, I21 või I63-64 (k.a. alajaotused)</p>	
--	--	--

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input checked="" type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	Eesti Haigekassa andmepäring	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input checked="" type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	vt eraldi dokument	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ● vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	SGLT2 ravimrühma soodusmääral on KMI piirang, kus suurem soodustus rakendub patsientidele, kelle KMI on ≥ 30 kg/m ² .	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Vastuvõetavust võivad mõjutada kõrvaltoimed (peamiselt sagedasem genitaalinfektsiooni esinemine) ja omaosaluse määr.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Euroopa Liidus on saanud kasutusloa sellised SGLT2 inhibiitorid nagu dapaglifloosin, empaglifloosin, ertuglifloosin ja kanaglifloosin. Eesti apteegivõrgus on neist saadaval dapaglifloosin, empaglifloosin ja ertuglifloosin.</p> <p>Tegemist on suukaudse tabletrravimiga, manustamissagedus üks kord päevas, saadaval kombinatsioonpreparaadidi metformiiniga, manustamine ei vaja eraldi väljaõpet.</p>	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad

OTSUS							
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. JE, Gerich. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*; 2010.
2. E, Seppet. Neer uudsete diabeediravimite – SGLT2 inhibiitorite – sihtmärgina. *Eesti Arst*; 2014.
3. Zinman, Bernard, Inzucchi, Silvio E., Lachin, John M., Wanner, Christoph, Ferrari, Roberto, Fitchett, David, Bluhmki, Erich, Hantel, Stefan, Kempthorne-Rawson, Joan, Newman, Jennifer, Johansen, Odd Erik, Woerle, Hans-Juergen, Broedl, Uli C.. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovascular Diabetology*; Jun 19, 2014.
4. Zinman, Bernard, Wanner, Christoph, Lachin, John M., Fitchett, David, Bluhmki, Erich, Hantel, Stefan, Mattheus, Michaela, Devins, Theresa, Johansen, Odd Erik, Woerle, Hans J., Broedl, Uli C., Inzucchi, Silvio E., Investigators, EMPA-REG,OUTCOME. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*; 11 26, 2015.
5. Neal, Bruce, Perkovic, Vlado, Mahaffey, Kenneth W., de Zeeuw, Dick, Fulcher, Greg, Erondou, Ngozi, Shaw, Wayne, Law, Gordon, Desai, Mehul, Matthews, David R., Group, CANVAS,Program,Collaborative. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*; 08 17, 2017.
6. Neal, Bruce, Perkovic, Vlado, Matthews, David R., Mahaffey, Kenneth W., Fulcher, Greg, Meininger, Gary, Erondou, Ngozi, Desai, Mehul, Shaw, Wayne, Vercruyssen, Frank, Yee, Jacqueline, Deng, Hsiao-wei, de Zeeuw, Dick, Group, CANVAS-R,Trial,Collaborative. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*; 03 2017.
7. Wiviott, Stephen D., Raz, Itamar, Bonaca, Marc P., Mosenzon, Ofri, Kato, Eri T., Cahn, Avivit, Silverman, Michael G., Zelniker, Thomas A., Kuder, Julia F., Murphy, Sabina A., Bhatt, Deepak L., Leiter, Lawrence A., McGuire, Darren K., Wilding, John P. H., Ruff, Christian T., Gause-Nilsson, Ingrid A. M., Fredriksson, Martin, Johansson, Peter A., Langkilde, Anna-Maria, Sabatine, Marc S., Investigators, DECLARE-TIMI,58. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*; 01 24, 2019.
8. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, Bull S, Cannon CP, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Heerspink HJL, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Xie J, Zhang H, Zinman B, Desai M, Perkovic V, investigators, CREDENCE, study. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol*; 2017.
9. Perkovic, Vlado, Jardine, Meg J., Neal, Bruce, Bompoin, Severine, Heerspink, Hidjo J. L., Charytan, David M., Edwards, Robert, Agarwal, Rajiv, Bakris, George, Bull, Scott, Cannon, Christopher P., Capuano, George, Chu, Pei-Ling, de Zeeuw, Dick, Greene, Tom, Levin, Adeera, Pollock, Carol, Wheeler, David C., Yavin, Yshai, Zhang, Hong, Zinman, Bernard, Meininger, Gary, Brenner, Barry M., Mahaffey, Kenneth W., Investigators, CREDENCE, Trial. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*; 06 13, 2019.
10. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, Investigators, VERTIS, CV. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 2020.
11. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B, Investigators, SOLOIST-WHF, Trial. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*; 2020.
12. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Díaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG, Investigators, SCORED. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*; 2020.
13. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.*; 2020.
14. Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*; 2020.
15. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al.. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. 2020.