

# KÜSIMUS

## Kas kasutada metformiini või sulfonüüluurea preparaati või glitasooni või DPP4 inhibiitorit või SGLT2 inhibiitorit või GLP1 agonisti kõigil südame-veresoonkonna haiguse riskita ravinaivsetel 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel farmakoloogilise ravi alustamisel?

<b>SIHRÜHM:</b>	kõigil südame-veresoonkonna haiguse riskita ravinaivsetel 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel farmakoloogilise ravi alustamisel
<b>SEKKUMINE:</b>	metformiini
<b>VÕRDLUS:</b>	sulfonüüluurea preparaati või glitasooni või DPP4 inhibiitorit või SGLT2 inhibiitorit või GLP1 agonisti
<b>PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:</b>	HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (metformiin vs. SU) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (metformiin vs. pioglitason) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (DPP4 inhibiitor vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (metformiin vs. SGLT2 inhibiitor) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (GLP-1 agonist vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (metformiin vs. SU) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (metformiin vs. pioglitason) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (DPP4 inhibiitor vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (metformiin vs. SGLT2 inhibiitor) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (GLP-1 agonist vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (metformiin vs. SU) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (metformiin vs. pioglitason) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (DPP4 inhibiitor vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (metformiin vs. SGLT2 inhibiitor) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (metformiin vs. SGLT2 inhibiitor) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (GLP1 agonist vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (metformiin vs. SU) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (metformiin vs. pioglitason) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (DPP4 inhibiitor vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (metformiin vs. SGLT2 inhibiitor) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (GLP1 agonist vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (metformiin vs. SU) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (metformiin vs. pioglitason) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (DPP4 inhibiitor vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (metformiin vs. SGLT2 inhibiitor) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (GLP1 agonist vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Insult (metformiin vs. SU) võrgustik meta-analüüs; Insult (DPP4 inhibiitor vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Insult (metformiin vs. SGLT2 inhibiitor) võrgustik meta-analüüs; Insult (GLP1 agonist vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (dapagliflozin vs. platseebo) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (dapagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (metformiin vs. dapagliflozin) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Raske hüpoglükeemia (dapagliflozin vs. platseebo) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Raske hüpoglükeemia (dapagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (dapagliflozin vs. platseebo) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Suremus (kõik põhjused) (dapagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (metformiin vs. dapagliflozin) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (dapagliflozin vs. platseebo) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (dapagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (dapagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (dapagliflozin vs. platseebo) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (dapagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (metformiin vs. dapagliflozin) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Insult (dapagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Insult (dapagliflozin vs. platseebo) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (canagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (canagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (canagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (canagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Insult (canagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (empagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (empagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (empagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (empagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (empagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (empagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Insult (empagliflozin vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (dulaglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (dulaglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (dulaglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (dulaglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Insult (dulaglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (liraglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (metformiin vs. liraglutide) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Raske hüpoglükeemia (liraglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (liraglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (liraglutide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (metformiin vs. liraglutide) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (metformiin vs. liraglutide) otsene võrdlus (ingl pair-wise analysis); HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (metformiin vs. semaglutide) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (metformiin vs. semaglutide) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (metformiin vs. semaglutide) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (metformiin vs. semaglutide) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (metformiin vs. semaglutide) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (semaglutide vs. platseebo) võrgustik meta-analüüs; Insult (metformiin vs. semaglutide) võrgustik meta-analüüs; HbA1c (%) keskmiste erinevus (ingl mean difference) (pikatoimeline exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Raske hüpoglükeemia (pikatoimeline exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (kõik põhjused) (pikatoimeline exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Suremus (südame-veresoonkonna haigused) (pikatoimeline exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs; Müokardiinfarkt (pikatoimeline exenatide vs. metformiin) võrgustik meta-analüüs;
<b>KONTEKST:</b>	
<b>VAATENURK:</b>	
<b>TAUST:</b>	
<b>HUVIDE KONFLIKT:</b>	

# HINNANG

## Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Ei</li><li><input type="radio"/> Pigem ei</li><li><input type="radio"/> Pigem jah</li><li><input checked="" type="radio"/> jah</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul>	<p>2. tüüpi diabeedi ravimiseks on saadaval erinevad farmakoloogilised preparaadid. Erinevate klasside preparaatidel on erinevad toimed nii glükeemilisele kontrollile kui suremusele ja vaskulaarsetele tüsistustele. Seetõttu on praegu peamiseks faktoriks patsientide antihüperglükeemilise ravi alustamiseks just kaasuvad haigused, eriti krooniline neeruhaigus ja südame-veresoonehaigused nagu läbipõetud müokardiinfarkt, ajuinfarkt, südamepuudulikkus ja koronaaride või perifeersete arterite haigused. Rasvunud või ülekaalulistel patsientidel tuleks eelistada kehakaalu alandavaid antihüperglükeemilisi ravimeid. Ravim tuleks ravi alustamisel valida vastavalt selle efektiivsusele - erinevatel ravimklassidel on hüperglükeemia kupeerimises erinev efektiivsus. Oluline on saavutada eesmärkväärtused, et vähendada mikrovaskulaarsete tüsistuste riski. Lisaks sellele on tähtis meeles pidada patsiendi kaasuvaid seisundeid ning haigusi - võivad esineda vastunäidustused teatud haiguste korral ja ka koostoimed teiste ravimitega.</p> <p>Kaardistatud ravijuhenditest käsitleti 2. tüüpi diabeediga ravinaivsete patsientide esmaseid ravisoovitusi viies ravijuhendis: ADA 2020, AACE 2020, NICE 2019, SIGN 2017 ja WHO 2018.</p> <p><b>ADA (2020)</b> 2. tüüpi diabeedi diagnoosimise järgselt soovitatakse alustada metformiinravi, kui ei esine sellele vastunäidustusi. Metformiinravi koos eluviisisekkumisega jääb paljude patsientide jaoks monoteeraapiaks. Võrreldes sulfonüüluurea preparaatidega, on metformiinil esmavalikupreparaadina hea efekt HbA1c-le, kaalule ja kardiovaskulaarsetele suremusele. Teiste suukaudsete diabeediravimite osas on saadaval vähe süstemaatilisi analüüse, et neid kasutada esimese valiku preparaadina. Patsientidel, kellel esineb metformiinile vastunäidustusi või intolantsust, peaks alustama ravi vastavalt kaasuvatele faktoritele ja valima mõne muu klassi suukaudse preparaadi. Kui HbA1c on diagnoosimise hetkel &gt;1,5% üle eesmärkväärtuse, võib patsient vajada kombinatsioonteraapiat kahe preparaadiga, et saavutada eesmärkväärtus.</p> <p><b>AACE (2020)</b> Patsiendid, kellel on hiljuti diagnoositud 2. tüüpi diabeet või kerge hüperglükeemia (HbA1c &lt;7,5%), peaksid esmavalikuravina saama eluviisisekkumist koos antihüperglükeemilise monoteeraapiaga (eelistatult metformiin). Patsientidel, kellel ei saavutata eesmärkväärtusi metformiini monoteeraapiaga, peaks metformiini kombineerima teiste preparaatidega, sealhulgas vajadusel insuliiniga. Kui ravinaivsetel patsientidel esineb diabeedi diagnoosimise hetkel HbA1c &gt;7,5%, peaks ravi alustama metformiini ja mõne teise preparaadi kombinatsioonraviga lisaks eluviisisekkumisele. Metformiini mitte tolereerivad patsiendid peaksid ravi alustama teiste ravimklasside antihüperglükeemiliste preparaatidega.</p> <p><b>NICE (2019)</b> 2. tüüpi diabeedi diagnoosimise järgselt peaks esmavalikupreparaadina kasutama metformiini. Metformiini annust tuleks suurendada järk-järgult mitme nädala jooksul, et vähendada gastrointestinaalsete kõrvaltoimete riski. Kui esineb metformiinile vastunäidustusi või seda ei tolereerita, siis kasutada esmasvalikupreparaadiga DPP-4 inhibiitorit, pioglitasooni või sulfonüüluureapreparaati.</p> <p><b>SIGN (2017)</b> 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidel peaks esmasvalikupreparaadina kaaluma metformiini.</p> <p><b>WHO (2018)</b> WHO-PEN soovib hüperglükeemia kontrollimiseks 2. tüüpi diabeediga patsientidel raviks dieeti, füüsilist aktiivsust ja esmasvalikupreparaadina metformiini. Teise valiku preparaadina soovitatakse sulfonüüluureat (ka esimese valiku preparaadina, kui metformiin on vastunäidustatud) ja kolmanda valiku preparaadina insuliini.</p> <p>Praegu kehtiv Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhend soovib esmavalikuravina elustiili korrigeerimist ja metformiini, kusjuures metformiini annust tuleks tiitrida maksimaalse efektiivse või maksimaalse talutava annuseni 1-2 kuu jooksul. Juhul, kui patsiendil esineb vastunäidustusi või talumatust metformiinile, peaks monoteeraapiana kasutama DPP-4 inhibiitorit, SGLT2 inhibiitorit või sulfonüüluurea preparaati. (1)</p>	-

## Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Tühine</li><li><input type="radio"/> Väike</li><li><input checked="" type="radio"/> keskmine</li><li><input type="radio"/> Suur</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul>	<p>Küsimuse vastamisel kasutati kahte otsingustrateegiaga leitud artiklit: Tsapas et al "Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes" (2020) ja Gnesin et al "Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus" (2020).</p> <p><b>Tsapas et al</b> sisaldas võrgustik meta-analüüsi ja otseseid võrdlusi (ingl <i>pair-wise analysis</i>). Ravinaivseid 2. tüüpi diabeediga patsiente kaasasid 101 leitud uuringutest. Uuringute mediaan kestvus oli 26 nädalat, keskmine HbA1c algväärtus oli 8,3% ja keskmine kehakaal 85,1 kg.</p> <p><b>HbA1c.</b> Võrreldes <u>platseeboga</u> oli kõikidel preparaatidel sarnane glükohemoglobiini langetav efekt. Kõige väiksem efekt esines DPP-4 inhibiitoritel (keskmiste erinevus -0,61 (95% CI -0,75; -0,47)) ja kõige parem efekt GLP-1 agonistidel (keskmiste erinevus -1,14 (95% CI -1,38; -0,89)). Metformiini HbA1c langetav efekt oli sarnane teiste preparaatidega (keskmiste erinevus -0,92 (95% CI -1,06; -0,77)). Otseseid võrdlusi platseeboga tehti sulfonüüluurea, DPP-4, dapaglifloosiini ja metformiiniga. Otsese võrdluse</p>	Kõik langetavad HbA1c-d.  Kehakaalu enamus positiivselt ei mõjuta (v.a Metformiin) - ülekaalulisel patsiendil.  metformiin, SU ja pioglitasoon vs platseebo katkestamisi rohkem  SU vs metformiin katkestamisi rohkem.

põhjal oli kõige väiksem HbA1c taset langetav efekt DPP-4 inhibiitoritel (keskmiste erinevus -0,54 (95% CI -0,62; -0,45)) ja kõige suurem efekt metformiinil (keskmiste erinevus -1,22 (95% CI -1,98; -0,45)).

Teiste preparaatide võrdluses **metformiiniga** olid toimed enam-vähem samad, välja arvatud DPP-4 inhibiitor, mille keskmiste erinevus DPP-4 inhibiitor vs. metformiin oli 0,32 (95% CI 0,17; 0,46). Ka otseses võrdluses olid tulemused sarnased - kõikidel preparaatidel (dapaglifloosin, DPP-4 inhibiitor, liraglutiid, pioglitason ja sulfonüüluurea), mida võrreldi metformiiniga, oli glükohemoglobiini langetamises sarnane toime, kusjuures DPP-4 inhibiitorite ja pioglitasoni toime oli nõrgem kui metformiinil. **Raske hüpoglükeemia.** Raske hüpoglükeemia seisukohalt ei esinenud mitte üheski ravimrühmas olulist erinevust võrdluses metformiini või platseeboga (59 uuringut, kus kokku 24479 patsienti). Võrreldes platseeboga esines kõige rohkem raskeid hüpoglükeemiaid sulfonüüluurea rühmas (SU vs. platseebo OR = 1,48 (95% CI 0,43; 5,10)). Ka otseses võrdluses sulfonüüluureatel nii platseebo kui metformiiniga võrdluses hüpoglükeemiaid rohkem.

**Suremus.** Suremuse hindamiseks ei kaasatud spetsiaalselt madala kardiovaskulaarse riskiga patsiente, kuid eeldati, et risk on madal, kuna platseeborühmas kardiovaskulaarseid surmasid ei esinenud. Kõikidel ravimitel oli neutraalne efekt suremusele kõikidest põhjustest ja kardiovaskulaarsetest põhjustest. Suremuse hindamiseks kaasati 97 uuringut valimiga 31489 patsienti. Võrreldes platseeboga esines kõikides ravimrühmades OR <1, vahemikus OR = 0,65 (95% CI 0,31; 1,35) DPP-4 inhibiitoritel kuni OR = 0,87 (95% CI 0,41; 1,85) sulfonüüluureatel. Kardiovaskulaarse suremuse hindamiseks kaasati 91 uuringut valimiga 24212 patsienti. Ka kardiovaskulaarse suremuse osas jäid võrgustik meta-analüüsis kõikide ravimklasside OR <1, vahemikus OR = 0,52 (95% CI 0,13; 2,07) SGLT2 inhibiitoritel kuni OR = 0,83 (95% CI 0,35; 1,94) DPP-4 inhibiitoritel.

Otseses võrdluses ei esinenud samuti olulisi erinevusi metformiini võrdluses platseebo ja teiste ravimitega (OR = 1 liraglutidi, platseebo ja sulfonüüluureate puhul, OR <1 dapaglifloosini ja pioglitasoni puhul ja OR >1 DPP-4 puhul). Ka kardiovaskulaarse suremuse osas ei olnud otseses võrdluses metformiini võrdluses teiste ravimklasside ja platseeboga olulisi erinevusi (OR=1 liraglutidi, pioglitasoni, platseebo ja sulfonüüluureate puhul, OR >1 dapaglifloosini ja DPP-4 inhibiitorite puhul).

**Müokardiinfarkt.** Müokardiinfarkti hindamiseks kaasati 27 uuringut valimiga 15286 patsienti. Võrgustik meta-analüüsis ei esinenud olulist erinevust ravimklasside vahel. Võrdluses platseeboga jäid tulemused vahemikku OR = 0,66 (95% CI 0,15; 2,88) SGLT2 inhibiitorite puhul kuni OR = 1,03 (95% CI 0,21; 4,96) pioglitasoni puhul. Kuna usaldusvahemikud laiad, siis olulist erinevust ei esine. Ka võrdluses metformiiniga ei olnud ravimklasside vahel olulisi erinevusi - tulemused vahemikus OR = 0,82 (95% CI 0,34; 2,01) DPP-4 võrdluses metformiiniga kuni OR = 1,29 (95% CI 0,36; 4,57) metformiini võrdluses pioglitasoniga. Otseses võrdluses ei esinenud samuti olulisi erinevusi metformiini ja teiste ravimklasside vahel, kuna usaldusvahemikud laiad. **Insult.** Insuldi uurimiseks kaasati võrgustik meta-analüüsi 16 uuringut valimiga 10744 patsienti. Metformiini võrdluses platseebo ja teiste ravimklassidega ei esinenud olulisi erinevusi laiate usaldusvahemike tõttu. Tulemused jäid OR 1 lähedale, märkimisväärsamad äärmused: GLP-1 võrdluses metformiiniga OR = 0,48 (95% CI 0,04; 5,32), metformiini võrdluses platseeboga OR = 0,52 (95% CI 0,09; 2,92).

Otseses võrdluses võrreldi metformiini DPP-4 inhibiitoriga ja DPP-4 inhibiitorit platseeboga - olulisi erinevusi ei esinenud.

**Gnesin et al** võrdles metformiini sulfonüüluureate, DPP-4 inhibiitorite ja glitasonidega. Platseeboga uuringuid ei kaasatud. Metaanalüüsi ja Cochrane süstemaatilise ülevaatesse kaasati 18 randomiseeritud kontroll-uuringut, koguvalimiga 10680 patsienti. Uuringute pikkus oli 1 aasta kuni 10,7 aastat ning kaasati patsiendid 2. tüüpi diabeediga. Küll aga ei olnud kaasatud spetsiaalselt ravinaiused. Analüüsist jäeti välja patsiendid teiste kaasuvate haigustega, sealhulgas hüpertensioon. GRADE metoodikat kasutades jäi kõikide võrdluste tõenduse aste väga madalaks.

**Metformiin vs. sulfonüüluurea.** Kaasati 7 randomiseeritud kontroll-uuringut.

- Raske hüpoglükeemiat käsitles 4 uuringut valimiga 3552 patsienti. Metformiini grupis esines vähem hüpoglükeemiaid, RR = 0,18 (95% CI 0,04; 0,82).

- KMI hindamiseks kaasati 4 uuringut valimiga 461 patsienti. Võrdluses metformiini ja SU vahel on MD 0,55 (95% CI 0,26; 0,85), mis eelistab sulfonüüluureat.

- Kehakaalu võrdlemiseks kaasati 4 uuringut valimiga 3185 patsienti. Uuringute vahel oli suur heterogeensus (I<sup>2</sup> = 69%).

Metformiini võrdluses sulfonüüluureaga esines keskmiste erinevus MD -3,86 (95% CI -5,18; -2,53).

- Ravi katkestamise hindamiseks kaasati 3 uuringut valimiga 3590 patsienti. Metformiini grupis esines vähem ravi katkestamist kui sulfonüüluureate grupis: RR = 0,66 (95% CI 0,57; 0,77).

**Metformiin vs. glitasonid.** Metformiini ja glitasonide võrdlemiseks kaasati 7 randomiseeritud kontroll-uuringut. Võimaluse korral esitati tulemused ainult metformiini võrdluses pioglitasoniga, kuid kuna kõikides uuringutes polnud kontrollgrupis (pioglitason) piisavalt osalejaid, pidi kehakaalu muutuse, tõsised kõrvaltoimed ja ravi katkestamise esitama kõikide glitasonide osas.

- Tõsiseid kõrvaltoimeid käsitles 4 randomiseeritud kontroll-uuringut, millest 1 kaasas pioglitasoni ja 3 rosiglitasoni. Koguvalimi suurus oli 3208. Metformiini ja glitasonide rühmades oli tõsiste kõrvaltoimete esinemise hulk sarnane. Metformiini võrdluses glitasonidega esines RR = 0,95 (95% CI 0,84; 1,09).

- KMI hindamiseks kaasati 2 uuringut, kus kontrollrühma patsiente raviti pioglitasoniga. Valimi suuruseks oli 110 inimest ja uuringute heterogeensus oli suur (I<sup>2</sup>=66%). Metformiini võrdluses pioglitasoniga olulist erinevust ei tuvastatud MD 0,10 (95% CI -2,82; 3,02).

- Kehakaalu muutuste hindamiseks kaasati 2 uuringut, millest 1 pioglitasoniga ja teine rosiglitasoniga. Koguvalimi suuruseks oli 2948 patsienti. Metformiini võrdluses glitasonidega oli MD -1,27 (95% CI -15,21; 12,67), kuid usaldusvahemik väga lai.

- Ravi katkestamise hindamiseks kaasati 2 uuringut, millest 1 kaasas pioglitasoni ja teine rosiglitasoni. Koguvalimi suuruseks oli 2987 patsienti. Metformiini grupis esines rohkem ravi katkestamist kui glitasonide grupis: RR = 1,45 (95% CI 1,18; 1,77).

**Metformiin vs. DPP-4 inhibiitorid.** Kaasati 3 uuringut, millest igaüks kaasas erineva DPP-4 inhibiitori (saksagliptiin, sitagliptiin ja vildagliptiin).

- Tõsiseid kõrvaltoimeid esines vähem metformiini gruppides kui kõikides DPP-4 inhibiitori gruppides.

- Kehakaalu muutus oli suurem metformiini gruppides kui DPP-4 inhibiitori gruppides.

## Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Suur</li><li><input type="radio"/> keskmine</li><li><input checked="" type="radio"/> Väike</li><li><input type="radio"/> Tühine</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul>	<p>Küsimuse vastamisel kasutati kahte otsingustrateegiaga leitud artiklit: Tsapas et al "Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes" (2020) ja Gnesin et al "Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus" (2020).</p> <p><b>Tsapas et al</b> sisaldas võrgustik meta-analüüse ja otseseid võrdlusi (ingl <i>pair-wise analysis</i>). Ravinaiivseid 2. tüüpi diabeediga patsiente kaasasid 101 leitud uuringutest. Uuringute mediaan kestvus oli 26 nädalat, keskmine HbA1c algväärtus oli 8,3% ja keskmine kehakaal 85,1 kg.</p> <p><b>HbA1c.</b> Võrreldes <u>platseeboga</u> oli kõikidel preparaatel sarnane glükohemoglobiini langetav efekt. Kõige väiksem efekt esines DPP-4 inhibiitoritel (keskmiste erinevus -0,61 (95% CI -0,75; -0,47)) ja kõige parem efekt GLP-1 agonistidel (keskmiste erinevus -1,14 (95% CI -1,38; -0,89)). Metformiini HbA1c langetav efekt oli sarnane teiste preparaatidega (keskmiste erinevus -0,92 (95% CI -1,06; -0,77)). Otseseid võrdlusi platseeboga tehti sulfonüüluurea, DPP-4, dapaglifloosiini ja metformiiniga. Otsese võrdluse põhjal oli kõige väiksem HbA1c taset langetav efekt DPP-4 inhibiitoritel (keskmiste erinevus -0,54 (95% CI -0,62; -0,45)) ja kõige suurem efekt metformiinil (keskmiste erinevus -1,22 (95% CI -1,98; -0,45)).</p> <p>Teiste preparaatide võrdluses <u>metformiiniga</u> olid toimed enam-vähem samad, välja arvatud DPP-4 inhibiitor, mille keskmiste erinevus DPP-4 inhibiitor vs. metformiin oli 0,32 (95% CI 0,17; 0,46). Ka otseses võrdluses olid tulemused sarnased - kõikidel preparaatel (dapaglifloosin, DPP-4 inhibiitor, liraglutiid, pioglitason ja sulfonüüluurea), mida võrreldi metformiiniga, oli glükohemoglobiini langetamises sarnane toime, kusjuures DPP-4 inhibiitorite ja pioglitasoni toime oli nõrgem kui metformiinil.</p> <p><b>Raske hüpoglükeemia.</b> Raske hüpoglükeemia seisukohalt ei esinenud mitte üheski ravimrühmas olulist erinevust võrdluses metformiini või platseeboga (59 uuringut, kus kokku 24479 patsienti). Võrreldes platseeboga esines kõige rohkem raskeid hüpoglükeemiaid sulfonüüluurea rühmas (SU vs. platseebo OR = 1,48 (95% CI 0,43; 5,10)). Ka otseses võrdluses sulfonüüluureatel nii platseebo kui metformiiniga võrdluses hüpoglükeemiaid rohkem.</p> <p><b>Suremus.</b> Suremuse hindamiseks ei kaasatud spetsiaalselt madala kardiovaskulaarse riskiga patsiente, kuid eeldati, et risk on madal, kuna platseeborühmas kardiovaskulaarseid surmasid ei esinenud. Kõikidel ravimitel oli neutraalne efekt suremusele kõikidest põhjustest ja kardiovaskulaarsetest põhjustest. Suremuse hindamiseks kaasati 97 uuringut valimiga 31489 patsienti. Võrreldes platseeboga esines kõikides ravimrühmades OR &lt;1, vahemikus OR = 0,65 (95% CI 0,31; 1,35) DPP-4 inhibiitoritel kuni OR = 0,87 (95% CI 0,41; 1,85) sulfonüüluureatel. Kardiovaskulaarse suremuse hindamiseks kaasati 91 uuringut valimiga 24212 patsienti. Ka kardiovaskulaarse suremuse osas jäid võrgustik meta-analüüsis kõikide ravimklasside OR &lt;1, vahemikus OR = 0,52 (95% CI 0,13; 2,07) SGLT2 inhibiitoritel kuni OR = 0,83 (95% CI 0,35; 1,94) DPP-4 inhibiitoritel.</p> <p>Otseses võrdluses ei esinenud samuti olulisi erinevusi metformiini võrdluses platseebo ja teiste ravimitega (OR = 1 liraglutidi, platseebo ja sulfonüüluureate puhul, OR &lt;1 dapaglifloosiini ja pioglitasoni puhul ja OR &gt;1 DPP-4 puhul). Ka kardiovaskulaarse suremuse osas ei olnud otseses võrdluses metformiini võrdluses teiste ravimklasside ja platseeboga olulisi erinevusi (OR=1 liraglutidi, pioglitasoni, platseebo ja sulfonüüluureate puhul, OR &gt;1 dapaglifloosiini ja DPP-4 inhibiitorite puhul).</p> <p><b>Müokardiinfarkt.</b> Müokardiinfarkti hindamiseks kaasati 27 uuringut valimiga 15286 patsienti. Võrgustik meta-analüüsis ei esinenud olulist erinevust ravimklasside vahel. Võrdluses platseeboga jäid tulemused vahemikku OR = 0,66 (95% CI 0,15; 2,88) SGLT2 inhibiitorite puhul kuni OR = 1,03 (95% CI 0,21; 4,96) pioglitasoni puhul. Kuna usaldusvahemikud laiad, siis olulist erinevust ei esine. Ka võrdluses metformiiniga ei olnud ravimklasside vahel olulisi erinevusi - tulemused vahemikus OR = 0,82 (95% CI 0,34; 2,01) DPP-4 võrdluses metformiiniga kuni OR = 1,29 (95% CI 0,36; 4,57) metformiini võrdluses pioglitasoniga. Otseses võrdluses ei esinenud samuti olulisi erinevusi metformiini ja teiste ravimklasside vahel, kuna usaldusvahemikud laiad.</p> <p><b>Insult.</b> Insuldi uurimiseks kaasati võrgustik meta-analüüsi 16 uuringut valimiga 10744 patsienti. Metformiini võrdluses platseebo ja teiste ravimklassidega ei esinenud olulisi erinevusi laiade usaldusvahemike tõttu. Tulemused jäid OR 1 lähedale, märkimisväärsamad äärmused: GLP-1 võrdluses metformiiniga OR = 0,48 (95% CI 0,04; 5,32), metformiini võrdluses platseeboga OR = 0,52 (95% CI 0,09; 2,92).</p> <p>Otseses võrdluses võrreldi metformiini DPP-4 inhibiitoriga ja DPP-4 inhibiitorit platseeboga - olulisi erinevusi ei esinenud.</p> <p><b>Gnesin et al</b> võrdles metformiini sulfonüüluureate, DPP-4 inhibiitorite ja glitasoonidega. Platseeboga uuringuid ei kaasatud. Metaanalüüsi ja Cochrane süstemaatilisse ülevaatesse kaasati 18 randomiseeritud kontroll-uuringut, koguvalimiga 10680 patsienti. Uuringute pikkus oli 1 aasta kuni 10,7 aastat ning kaasati patsiendid 2. tüüpi diabeediga. Küll aga ei olnud kaasatud spetsiaalselt ravinaiivsed. Analüüsist jäeti välja patsiendid teiste kaasuvate haigustega, sealhulgas hüpertensioon. GRADE meetodikat kasutades jäi kõikide võrdluste tõenduse aste väga madalaks.</p> <p><b>Metformiin vs. sulfonüüluurea.</b> Kaasati 7 randomiseeritud kontroll-uuringut.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Rasket hüpoglükeemiat käsitles 4 uuringut valimiga 3552 patsienti. Metformiini grupis esines vähem hüpoglükeemiaid, RR = 0,18 (95% CI 0,04; 0,82).</li><li>- KMI hindamiseks kaasati 4 uuringut valimiga 461 patsienti. Võrdluses metformiini ja SU vahel on MD 0,55 (95% CI 0,26; 0,85), mis eelistab sulfonüüluureat.</li><li>- Kehakaalu võrdlemiseks kaasati 4 uuringut valimiga 3185 patsienti. Uuringute vahel oli suur heterogeensus (I<sup>2</sup> = 69%). Metformiini võrdluses sulfonüüluureaga esines keskmiste erinevus MD -3,86 (95% CI -5,18; -2,53).</li><li>- Ravi katkestamise hindamiseks kaasati 3 uuringut valimiga 3590 patsienti. Metformiini grupis esines vähem ravi katkestamist kui sulfonüüluureate grupis: RR = 0,66 (95% CI 0,57; 0,77).</li></ul> <p><b>Metformiin vs. glitasoonid.</b> Metformiini ja glitasoonide võrdlemiseks kaasati 7 randomiseeritud kontroll-uuringut. Võimaluse korral esitati tulemused ainult metformiini võrdluses pioglitasoniga, kuid kuna kõikides uuringutes polnud kontrollgrupis</p>	<p>Kliinilises praktikas kõrvaltoimede ja ravi vahetamise vajadus erineb.</p> <p>luumurdude risk (glitasoonid)</p>

(pioglitazon) piisavalt osalejaid, pidi kehakaalu muutuse, tõsised kõrvaltoimed ja ravi katkestamise esitama kõikide glitasoonide osas.

- Tõsiseid kõrvaltoimeid käsitles 4 randomiseeritud kontroll-uuringut, millest 1 kaasas pioglitazoni ja 3 rosiglitazoni. Koguvälimi suurus oli 3208. Metformiini ja glitasoonide rühmades oli tõsiste kõrvaltoimete esinemise hulk sarnane. Metformiini võrdluses glitasoonidega esines RR = 0,95 (95% CI 0,84; 1,09).
- KMI hindamiseks kaasati 2 uuringut, kus kontrollrühma patsiente raviti pioglitazoniga. Välimi suuruseks oli 110 inimest ja uuringute heterogeensus oli suur (I<sup>2</sup>=66%). Metformiini võrdluses pioglitazoniga olulist erinevust ei tuvastatud MD 0,10 (95% CI -2,82; 3,02).
- Kehakaalu muutuste hindamiseks kaasati 2 uuringut, millest 1 pioglitazoniga ja teine rosiglitazoniga. Koguvälimi suuruseks oli 2948 patsienti. Metformiini võrdluses glitasoonidega oli MD -1,27 (95% CI -15,21; 12,67), kuid usaldusvahemik väga lai.
- Ravi katkestamise hindamiseks kaasati 2 uuringut, millest 1 kaasas pioglitazoni ja teine rosiglitazoni. Koguvälimi suuruseks oli 2987 patsienti. Metformiini grupis esines rohkem ravi katkestamist kui glitasoonide grupis: RR = 1,45 (95% CI 1,18; 1,77).

**Metformiin vs. DPP-4 inhibiitorid.** Kaasati 3 uuringut, millest igaüks kaasas erineva DPP-4 inhibiitori (saksagliptiin, sitagliptiin ja vildagliptiin).

- Tõsiseid kõrvaltoimeid esines vähem metformiini gruppides kui kõikides DPP-4 inhibiitori gruppides.
- Kehakaalu muutus oli suurem metformiini gruppides kui DPP-4 inhibiitori gruppides.

## Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Väga madal</li> <li>○ madal</li> <li>○ keskmine</li> <li>○ väga</li> <li>○ kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Gnesin et al meta-analüüsis tõenduse aste kõikide võrdluste puhul väga madal. Lisaks ei ole sinna kaasatud valim sama, mis meie küsimuses, kuna ei ole teada, kas tegemist on ravinaivsete patsientidega või mitte. Kaasatud oli pigem vähe uuringuid ja valimid võrdlemisi väikesed.</p> <p>Tsapas et al uuringu puhul ei ole kõikides uuringutes kardiovaskulaarne risk sõnastatud madal, aga eeldati, et risk on madal, kuna platseebogrupis ei esinenud surmasid kardiovaskulaarses etesse põhjustesse. Võrdluste tõendatuse aste varieerub väga madalast madalani.</p>	-

## Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li> </ul>	<p>Kasutatud süstemaatiline ülevaade ja kohortuuringud teemat ei käsitletud. Eraldi otsingut ei teostatud.</p>	<p>Inimesed on väga erinevad</p>

## Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED

<input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input checked="" type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>HbA1c ei erinenud metformiin võrreldes sulfonüüluurea, pioglitazon, SGLT2 inhibiitor ega GLP1 ravimrühmade vahel. HbA1c oli DPP4 inhibiitor vs. metformiin (0,31 [95% CI 0,17; 0,45]) kõrgem.</p> <p>Puudus oluline erinevus metformiin võrreldes sulfonüüluurea, pioglitazon, DPP4 inhibiitori, SGLT2 inhibiitor ja GLP1 agonist vahel sellistes tulemusnäitajates nagu raske hüpoglükeemia šanss ning šanss surra (kõik põhjused ja kardiovaskulaarsed sündmused), infarkti ja insuldi šanss.</p> <p>Metformiin vs. sulfonüüluurea oli vähem ravikatkestusi 0,66 (95% CI 0,57; 0,77), aga Metformiini vs. glitasonid esines rohkem ravi katkestamist: RR = 1,45 (95% CI 1,18; 1,77).</p>	<p>peaks arvesse võtma kehakaalu, vanust</p> <p>Ravi vajaduse ülevaatamine, kui on saavutatud olulisi tulemeid elustiilis</p>
--	---	---

### Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED																																																																																								
<input type="radio"/> suur kulu <input type="radio"/> keskmine kulu <input type="radio"/> mitteamarvutatav kulu ja sääst <input type="radio"/> keskmine sääst <input type="radio"/> suur sääst <input checked="" type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #d9ead3;"> <th colspan="8">2019</th> </tr> <tr style="background-color: #d9ead3;"> <th>Toimeaine</th> <th>Isikuid</th> <th>Retseptid</th> <th>Realiseeritud originaalide arv</th> <th>Retsepti kogumaksumus</th> <th>EHK soodustuse summa (€)</th> <th>EHK soodustuse summa retsepti kohta (€)</th> <th>EHK soodustuse summa pt kohta aastas (€)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>biguaanidid (metformiin)</td> <td>45 933</td> <td>193 911</td> <td>216 892</td> <td>1 659 127</td> <td>729 385</td> <td>4</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>sulfonüüluurea derivaadid</td> <td>17 968</td> <td>85 355</td> <td>135 736</td> <td>1 057 871</td> <td>428 899</td> <td>5</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>tiasolidiindioonid</td> <td>214</td> <td>1 097</td> <td>2 104</td> <td>43 776</td> <td>35 732</td> <td>33</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>DPP4 (sh + metformiin)</td> <td>15 256</td> <td>78 466</td> <td>142 384</td> <td>4 692 040</td> <td>3 316 267</td> <td>42</td> <td>217</td> </tr> <tr> <td>SGLT-2 (sh + metformiin/+DPP4)</td> <td>8 804</td> <td>41 541</td> <td>73 537</td> <td>3 215 746</td> <td>2 632 611</td> <td>63</td> <td>299</td> </tr> <tr> <td>GLP-1 RA</td> <td>3 718</td> <td>23 448</td> <td>36 960</td> <td>3 436 375</td> <td>2 948 328</td> <td>126</td> <td>793</td> </tr> <tr style="background-color: #d9ead3;"> <td><b>diabeediravimid (va insuliin)</b></td> <td><b>59 976</b></td> <td><b>423 818</b></td> <td><b>607 612</b></td> <td><b>14 104 936</b></td> <td><b>10 091 222</b></td> <td><b>24</b></td> <td><b>168</b></td> </tr> <tr> <td>insuliinid</td> <td>11 180</td> <td>66 649</td> <td>120 250</td> <td>6 895 954</td> <td>6 693 543</td> <td>100</td> <td>599</td> </tr> <tr style="background-color: #d9ead3;"> <td><b>KOKKU</b></td> <td><b>63 102</b></td> <td><b>490 467</b></td> <td><b>727 863</b></td> <td><b>21 000 890</b></td> <td><b>16 784 765</b></td> <td><b>34</b></td> <td><b>266</b></td> </tr> </tbody> </table>	2019								Toimeaine	Isikuid	Retseptid	Realiseeritud originaalide arv	Retsepti kogumaksumus	EHK soodustuse summa (€)	EHK soodustuse summa retsepti kohta (€)	EHK soodustuse summa pt kohta aastas (€)	biguaanidid (metformiin)	45 933	193 911	216 892	1 659 127	729 385	4	16	sulfonüüluurea derivaadid	17 968	85 355	135 736	1 057 871	428 899	5	24	tiasolidiindioonid	214	1 097	2 104	43 776	35 732	33	167	DPP4 (sh + metformiin)	15 256	78 466	142 384	4 692 040	3 316 267	42	217	SGLT-2 (sh + metformiin/+DPP4)	8 804	41 541	73 537	3 215 746	2 632 611	63	299	GLP-1 RA	3 718	23 448	36 960	3 436 375	2 948 328	126	793	<b>diabeediravimid (va insuliin)</b>	<b>59 976</b>	<b>423 818</b>	<b>607 612</b>	<b>14 104 936</b>	<b>10 091 222</b>	<b>24</b>	<b>168</b>	insuliinid	11 180	66 649	120 250	6 895 954	6 693 543	100	599	<b>KOKKU</b>	<b>63 102</b>	<b>490 467</b>	<b>727 863</b>	<b>21 000 890</b>	<b>16 784 765</b>	<b>34</b>	<b>266</b>	<p>Metformiin kõige odavam ja GLP1 agonistid kõige kallimad.</p>
2019																																																																																										
Toimeaine	Isikuid	Retseptid	Realiseeritud originaalide arv	Retsepti kogumaksumus	EHK soodustuse summa (€)	EHK soodustuse summa retsepti kohta (€)	EHK soodustuse summa pt kohta aastas (€)																																																																																			
biguaanidid (metformiin)	45 933	193 911	216 892	1 659 127	729 385	4	16																																																																																			
sulfonüüluurea derivaadid	17 968	85 355	135 736	1 057 871	428 899	5	24																																																																																			
tiasolidiindioonid	214	1 097	2 104	43 776	35 732	33	167																																																																																			
DPP4 (sh + metformiin)	15 256	78 466	142 384	4 692 040	3 316 267	42	217																																																																																			
SGLT-2 (sh + metformiin/+DPP4)	8 804	41 541	73 537	3 215 746	2 632 611	63	299																																																																																			
GLP-1 RA	3 718	23 448	36 960	3 436 375	2 948 328	126	793																																																																																			
<b>diabeediravimid (va insuliin)</b>	<b>59 976</b>	<b>423 818</b>	<b>607 612</b>	<b>14 104 936</b>	<b>10 091 222</b>	<b>24</b>	<b>168</b>																																																																																			
insuliinid	11 180	66 649	120 250	6 895 954	6 693 543	100	599																																																																																			
<b>KOKKU</b>	<b>63 102</b>	<b>490 467</b>	<b>727 863</b>	<b>21 000 890</b>	<b>16 784 765</b>	<b>34</b>	<b>266</b>																																																																																			

### Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input checked="" type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	<p>Eesti Haigekassa andmed.</p>	<p>Eesti kohalikud andmed, ajas on hinnand langenud</p>

### Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist	<p>GLP1 agonistide kulutõhusust 2. tüüpi diabeedi ravis on hinnatud 2017. aastal Juus et al. (2017) "GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis: tervisetehnoloogia hindamise raport".</p>	<p>Lisaravin, mitte ravinaivsele ICER QALY kohta 260 000</p> <p>SGLT2 võrreldes DPP4</p>

- Varieerub
- kaasatud uuringud puuduvad

**Tabel 17.** GLP-1 retseptori agonistide kasutamisega võidetud eluaastad, kvaliteet-  
sed eluaastad (QALYd) ja ravikulud eluea perspektiivis ühe diabeedihai-  
ge kohta, diskonteerimata kujul ja diskonteerimismääraga 5%

	Lira- glutiid 1,2 mg	Lira- glutiid 1,8 mg	Ekse- natiid 2 mg	Ekse- natiid 10 µg	Liksi- senatiid	Dula- glutiid	Albi- glutiid
Eluaastad diskonteerimata	19,657	19,680	19,667	19,652	19,660	19,664	19,657
<b>Eluaastad diskonteeritud</b>	<b>11,335</b>	<b>11,346</b>	<b>11,342</b>	<b>11,331</b>	<b>11,334</b>	<b>11,342</b>	<b>11,335</b>
QALYd diskonteerimata	12,553	12,599	12,573	12,537	12,501	12,589	12,527
<b>QALYd diskonteeritud</b>	<b>7,461</b>	<b>7,485</b>	<b>7,472</b>	<b>7,450</b>	<b>7,430</b>	<b>7,481</b>	<b>7,445</b>
Kogukulud diskonteerimata	116 292	118 443	114 979	117 620	118 751	117 108	119 036
<b>Kogukulud diskonteeritud</b>	<b>50 476</b>	<b>52 679</b>	<b>49 607</b>	<b>50 878</b>	<b>51 274</b>	<b>51 942</b>	<b>52 783</b>
sh südamehai- guste ravikulud	7224	7180	7188	7257	7298	7142	7246
sh neeru- haiguste raviku- lud	7323	7152	7223	7643	7790	7077	7359
sh haavandite, amputatsioonide ja neuropaatia ravikulud	21 871	21 709	21 718	22 234	22 635	21 510	21 896
sh silmahaiguste ravikulud	3825	3794	3808	3905	3924	3784	3859

**Tabel 26.** Lisakulu Eesti Haigekassale, kui GLP-1 retseptori agonistide kasutamine suureneb kasutajate arvu suurenemise tõttu

Aasta	Uute kasutajate arv	Kasutajate kumulatiivne arv	Eesti Haigekassa makstav osa eurodes
2018	183	2769	2 111 294
2019	183	2952	2 250 568
2020	183	3135	2 389 843
2021	183	3317	2 529 118
2022	183	3500	2 668 393

Dapaglifloosiini kulutõhusust on hinnatud 2014. aastal Juus et al "Diabeediravi sitagliptiini ja dapaglifloosiiniga: tervisetehnoloogia hindamise raport"

**Tabel 13.** Kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad sitagliptiini, dapaglifloosiini ja gliklasiidi kasutamisel koos metformiiniga viie aasta perspektiivis inimese kohta (diskonteeritud määraga 5%)

Ravikombinatsioon	Kulud	QALYd
Metformiin ja sitagliptiin	3444	3,43
Metformiin ja dapaglifloosiin	4279	3,44
Metformiin ja gliklasiid	1692	3,38

**Tabel 14.** Täiendkulu tõhususe määrad (ICER) eurodes sitagliptiini, dapaglifloosiini ja gliklasiidi võrdluses viie aasta perspektiivis (diskonteeritud määraga 5%)

Ravikombinatsioon	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja gliklasiidiga	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
Metformiin ja sitagliptiin	37 873	–
Metformiin ja dapaglifloosiin	46 194	85 642



**Tabel 15.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes dapaglifloosiini kasutamisel erinevate efektiivsuste ja elukvaliteedi hinnangute korral

	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>85 642</b>
Variant 1 – sitagliptiin ei avalda kehakaalule mõju ja dapaglifloosiin vähendab kaalu 3,22 kg	63 162
Variant 2 – elukvaliteet ei halvene tüsistusele järgneval aastal	87 481
Variant 3 – KMI muutus 1 ühiku võrra muudab elukvaliteeti 0,014 QALY võrra	39 575
Variant 4 – KMI muutus ei muuda elukvaliteeti	846 500

### Võrdsed võimalused

Kui võrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	GLP1 ja SGLT2 soodustuse määr on KMI-st.	

### Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input checked="" type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p><b>Metformiin:</b> peamiseks potentsiaalseks kõrvalmõjuks on seedetrakti ärritus (iiveldus, kõhulahtisus). Võib vähendada vit B12 imendumist (2).</p> <p><b>DPP-4 inhibiitorid:</b> ägeda pankreatiidi risk, liigesvalu (2).</p> <p><b>Sulfonüüluuread:</b> risk hüpotüümia jaoks, risk kehakaalu tõusuks (2).</p> <p><b>Pioglitason:</b> risk vedeliku retensiooniks, luumurdude kõrge risk, põievähi kõrge risk, risk kehakaalu tõusuks (2).</p> <p><b>SGLT2 inhibiitorid:</b> kõrge risk genitaal- ja urotrakti infektsiooniks, hüpotensiooni risk, risk LDL-kolesterooli tõusuks (2).</p> <p><b>GLP1 agonistid:</b> seedetrakti poolsed kõrvalmõjud (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, süstekoha lokaalsed kõrvaltoimed (2))</p> <p>Vastuvõetavust võib veel mõjutada ravimi manustamise tee (po vs. sc). Lisaks võib mõjutada vastuvõetavust omaosalus.</p>	<p>Manustamise sagedus võib samuti mõjutada manustamise sagedust.</p> <p>Igal ravimrühmal ja indiviidil on erinev.</p> <p>Tabletid vs süstid.</p> <p>Täiendav ravimihüvitis (omaosalus väheneb)</p>

## Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<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	Kõik ravimrühmad on Eestis kättesaadavad ja neil rakendub Eesti Haigekassa soodustus. GLP1 ja SGLT2 soodustuse määr oleneb KMI-st.	

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

PROBLEEM	OTSUS						
	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmise	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmise	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmise	väga			kaasatud uuringud puuduvad
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	keskmise kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmise sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmise	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDSED 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

## SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	---	--	--

## **VIIDETE KOKKUVÕTE**

1. Ambos A, Raie E, Kiudma T, Reppo I, Rätsep A, Tammiksaar K, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. 2016.
2. Association., American, Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020.. 2020.