

VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Koostatava Eesti 2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi ravijuhendi (Rj) jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instumendiga kuus Euroopa- või rahvusvahelise erialaorganisatsiooni poolt koostatud Rj, et leida tööühma poolt püstitatud kliiniliste küsimustega haakuvad soovitusel ja nende aluseks olev teaduslik tõendusmaterjal. Kõik kuus kaardistatud ja hinnatud Rj kaasati Eesti Rj töösse. Farmakoloogilise ravi intensiivistamist käsitlesid kõik 6 Rj-ite: ADA 2020, ESC/EASD 2020, AACE 2020, NICE 2019, SIGN 2017, WHO 2018.</p> <p>ADA 2020 Esmase valikuna soovitatakse metformiini, teise ravimi lisamisel on vajalik arvesse võtta patsiendi individuaalselt (KVH olemasolu, kaasuvad haigused, kõrvaltoimed, ohutus, taluvus, ravimi hind) ja tema eelistusi. On vähe tõendust, et üks kombinatsioon on parem, kui teine. Kõik metformiinile lisatavate ravimite klassid langetavad HbA1c 0,7-1.0% võrra. (46,47)</p> <p>Patsientidele KVH-ga (karotiid-, koronaar- või alajäseme arterite stenoos üle 50%, LV hüpertroofia), väljakujunenud neeruhaiguse või südamepuudulikkusega soovitatakse esmasel intensiivistamisel kasutada SGLT2 inhibiitor või GLP-1 agonisti. Teisel intensiivistamisel soovitatakse neile patsientidele lisada GLP-1 agonistile SGLT2 inhibiitor ja vastupidi. Kui see ei ole võimalik, võib valida DPP-4 (kui patsient ei kasuta GLP-1 agonisti) või basaalinisuliini või SU.</p> <p>Patsientidele, kes neid haigusi ei põe, on metformiinile lisatava ravimi valikul empiirilist tõendust vähe. Pigem lähtutakse kõrvaltoimete (eriti hüpotükeemia ja kaalutõus) vältimisest ning ravimite hinnast ja patsiendi eelistusest vt tabel 9.1. (48)</p> <p>Hüpotükeemia vältimise eesmärgil soovitatakse esimesel intensiivistamisel kasutada DPP-4 või SGLT2 inhibiitorit või GLP-1 agonisti või glitasooni. Teisel intensiivistamisel lisada neist neljast mõni teise grupi esindaja (vältida DPP-4 ja GLP-1 kombinatsiooni), kolmandal intensiivistamisel sama, mis teisel. Neljandal intensiivistamisel lisada SU või basaalinisuliin.</p> <p>Kaalulangetamise eesmärgil soovitatakse esimesel intensiivistamisel GLP-1 või SGLT2, teisel intensiivistamisel lisada SGLT2 või GLP-1 ja kolmandal intensiivistamisel DPP-4 (mitte koos GLP-1). Kui DPP-4 on vastunäidustatud, siis SU, glitasoon või basaalinisuliin.</p> <p>Ravikulude minimeerimise eesmärgil soovitatakse SU või glitasooni, teisel intensiivistamisel glitasooni või SU ja kolmandal intensiivistamisel basaalinisuliini või odavaimat DPP-4 või SGLT2.</p> <p>Kuna enamiku suukaudsete ravimite efektiivsus tavaliselt ei ületa 1%, siis esmase kombinatsioonravi alustamist võiks mõelda patsientide puhul, kelle HbA1c on kõrgem kui 1,5-2% eesmärgväärtusest.</p> <p>Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669-2701</p> <p>Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 19 December 2019 [Epub ahead of print].DOI: 10.2337/dci19-0066</p> <p>ESC/EASD 2020 Ravimi valik peaks lähtuma patsiendi KVH ja riskist selleks. Kõrge KVH riski korral lisada metformiinile GLP-1 agonist või SGLT2 inhibiitor (vähendab SP tingitud hospitaliseerimisi). Teisel intensiivistamisel SGLT2 inhibiitor või GLP-1 agonist.</p> <p>Kolmandal intensiivistamisel DPP-4 (v.a saksagliptiin - ei soovitata SP korral) või basaalinisuliin (ägeda koronaarsündroomi ja olulise hüperglükeemiaga üle 10 mmol/l) või glitasoon (mitte SP patsiendil) või SU.</p> <p>Ravinaivsel kõrge KVH riski korral lisada GLP-1 agonistile või SGLT2 inhibiitorile metformiin. Teisel intensiivistamisel SGLT2 inhibiitor või GLP-1 agonist. Kolmandal intensiivistamisel DPP-4 või basaalinisuliin või glitasoon või SU.</p> <p>Patsiendil, kel pole KVH risk, kasutada esimesel intensiivistamisel DPP-4 või GLP-1 või SGLT2 või glitasooni. Teisel intensiivistamisel lisada üks preparaat eelnevalt väljatoodud neljast grupist (vältida DPP-4 ja GLP-1 kooskasutamist), kolmandal intensiivistamisel samuti nagu teisel intensiivistamisel.</p> <p>AACE 2020 Kui patsiendi HbA1c on 7,5-9.0%, siis esimesel intensiivistamisel soovitatakse metformiinile lisada GLP-1, SGLT2, DPP-4, glitasoon, SU, basaalinisuliin (grupid on järjekorras soovitusel tugevuse järgi). Teisel intensiivistamisel kehtib sama järjekord, vaid DPP-4 on langenud viimaseks.</p> <p>Kolmandal intensiivistamisel lisada basaalinisuliin.</p> <p>Kui HbA1c on üle 9 ja kui patsient on sümptomaatiline (polüuuria, polüdipsia, polüfaagia) soovitatakse alustada basaalinisuliiniga, lisada vajadusel teiste gruppide preparaadid. Kui patsiendil pole sümptome, kasutada eelnevalt mainitud intensiivistamist.</p> <p>Kui basaalinisuliin ei anna tulemust, võiks lisada GLP-1 agonisti, SGLT2 inhibiitori või DPP-4 inhibiitori, kui patsiendil juba ei ole</p>	

neid ravimeid. Kui ka sellest jääb väheseks, on vajalik lisada boolusinsuliini.
Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010;303:1410-1418.

NICE 2019 Esimesel intensiivistamisel kaalu DPP-4 inhibiitori, SU või pioglitasoni lisamist metformiinile. Kui metformiin on vastunäidustatud, siis lisa DPP-4 inhibiitorile pioglitason või SU või kasuta pioglitasoni ja SU kombinatsiooni. Teisel intensiivistamisel kaalu metformiini, DPP-4 inhibiitori ja SU kombinatsiooni või metformiini, pioglitasoni ja SU kombinatsiooni või alusta basaalinisuliiniga. Kui kolmikteraapia kombinatsioonid on ebaefektiivsed, vastunäidustatud või mittetalutavad, kaalu metformiini, SU ja GLP-1 kombinatsiooni patsientidel, kelle KMI on üle 35 kg/m² või kelle KMI on alla 35 kg/m² ja insuliinteraapia ei sobi.

Kui metformiin ei ole talutav või on vastunäidustatud ja patsient kasutab kaksikteraapiat ja see vajab intensiivistamist, kaalu insuliini lisamist raviskeemi.

Vajalik oleks läbi viia randomiseeritud kontrollitud uuringud teise intensiivistamise kohta inimestel, kelle veresuhkur ei ole kontrolli all kolme erineva suukaudse ravimi ja/või insuliiniga.

NICE on ise koostanud metaanalüüsi, mis põhineb randomiseeritud kontrollitud katsedel, mille tulemustega saab tutvuda: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/appendix-j-nma-results-and-input-data-pdf-78671532565>

SIGN 2017 SU võib kasutada esimesel intensiivistamisel. Glitasoon võib kasutada esimesel või teisel intensiivistamisel, kuid mitte südamepuudulikkusega patsientidel. DPP-4 inhibiitoreid võib kasutada esimesel või teisel intensiivistamisel. SGLT2 inhibiitoreid võib kasutada esimesel intensiivistamisel, eriti KVH põdevatel inimestel. GLP-1 agoniste võib kasutada inimestel, kelle KMI on üle 30 kg/m² teisel või kolmandal intensiivistamisel, kui suukaudsed ravimid või insuliin ei ole andnud soovivat tulemust. GLP-1 agoniste soovitatakse KVH põdevate inimeste veresuhkru alandamiseks.

Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 173. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

(Publication No. 16-EHC013-EF). [cited 26 Oct 2017]. Available from url: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/diabetes-update-2015/research/>

National Institute of Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. London: NICE 2015. (NG28). [cited 26 Oct 2017]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28>

WHO 2018 Esimene intensiivistamine SU-ga, teine intensiivistamine insuliiniga. Kui ravi insuliiniga pole võimalik, siis valida selle asemel DPP-4 inhibiitor, SGLT2 inhibiitor või glitasoon.

A systematic search was carried out in PubMed to identify existing systematic reviews answering the PICO questions. Suitable systematic reviews were then evaluated using the Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) tool and if they were recent and of good quality they were used to inform the guidelines.

Praegu kehtiv Eesti 2. tüüpi diabeedi RJ (2016) ütleb, et kui elustiili korrigeerimise ja metformiiniga ei ole 3–6 kuu jooksul saavutatud HbA1c eesmärkväärtust, tuleb raviskeemi lisada DPP-4 inhibiitor, SGLT2 inhibiitor või sulfonüüluurea. Patsientidel, kellel HbA1c on suukaudse monoterapia foonil $\geq 8,5\%$, tuleb kaaluda süsteravi alustamist, sest on vähe tõenäoline, et suukaudsete ravimite kaksik- või kolmikkombinatsiooniga on võimalik saavutada glükeemilised eesmärkväärtused.

Kui kahe suukaudse preparaadi kombineerimisel on HbA1c $< 8,0\%$, võib kaaluda kolmanda suukaudse preparaadi lisamist teise valiku ravimite hulgast või kombinatsiooni pioglitasoniga. Alternatiiv on alustada süsteravi,

- lisades GLP-1 agonisti. Raviskeemist jäetakse siis välja DPP-4 inhibiitor ja sulfonüüluurea annust võib olla tarvis vähendada.

GLP-1 retseptori agonisti eelistatakse, kui tegemist on väljendunud ülekaaluga ja kui kindlasti on vaja vältida hüpoglükeemiat;

- lisades insuliini. Lihtsaim skeem on lisada 1 basaalinisuliini süst öhtul. Pioglitasoni kasutamisel koos insuliiniga tuleb olla ettevaatlik, kuna tursete tekke oht võib suurened (1).

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVIDAVAL KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Tühine <input type="radio"/> Väike <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> Suur <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Palmer et al. (2016) poolt koostatud võrgustikmetaanalüüs (VMA) jälgimisajaga 24 nädalat või rohkem kaasas kokku 301 RCT-d (1 417 367 patsiendikuud). 177 uuringut (n = 56 598 patsienti) käsitlesid ravimeid monoterapiana, 109 uuringut (n = 50 030 patsienti) käsitlesid kaksikravi (ravimid lisatud metformiinile) ning 29 uuringut käsitlesid kolmikravi (ravimid lisatud metformiinile ja sulfonüüluureale).</p> <p><u>teine intensiivistamine:</u></p> <p>VMA käsitles võrdlusi järgmiste ravimrühmade vahel: metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+DPP4, metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+SGLT2, metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+basaalinisuliin, metformiin+SU+DPP4 vs. metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+DPP4 vs. metformiin+SU+basaalinisuliin, metformiin+SU+SGLT2 vs. metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+SGLT2 vs. metformiin+SU+basaalinisuliin, metformiin+SU+GLP1 vs. metformiin+SU+basaalinisuliin.</p> <p>17 RCT kaasav VMA ei näidanud raviskeemide vahel erinevust tõsiste kõrvaltoimete šansis (p > 0,05).</p> <p>16 RCT kaasav VMA ei leidnud võrdlusrühmade vahel erinevust HbA1c-s (p > 0,05).</p>	<p>Palmer (2016): keskmiste erinevus Zaccardi (2017): keskmise muutuse erinevus McIntosh (2012): šansside suhe Gross (2011): keskmise muutuse erinevus</p>

13 RCT kaasav VMA leidis et šanss ravi ebaõnnestumiseks oli väiksem metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+DPP4 (OR 0,45; 95% CI 0,27; 0,76) ning suurem metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+basaalinsuliin (OR 2,25; 95% CI 1,01; 5,02), metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+SGLT2 (OR 2,83; 95% CI 1,71; 4,68), metformiin+SU+DPP4 vs. metformiin+SU+GLP1 (OR 2,31; 95% CI 1,57; 3,40), metformiin+SU+DPP4 vs. metformiin+SU+basaalinsuliin (OR 4,95; 95% CI 2,34; 10,48), metformiin+SU+GLP1 vs. metformiin+SU+basaalinsuliin (OR 2,14; 95% CI 1,13; 4,08).
19 RCT kaasav VMA leidis et hüpopglükeemia šanss oli suurem metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+GLP1 (OR 1,66; 95% CI 1,07; 2,57) ja väiksem metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (OR 0,63; 95% CI 0,45; 0,88).
9 RCT kaasav VMA leidis, et kehakaal oli oluliselt suurem metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+SGLT2 (MD 0,33 kg; 95% CI 0,07; 0,59), metformiin+SU+glitasoon vs. metformiin+SU+GLP1 (MD 0,23 kg; 95% CI 0,06; 0,39).

Zaccardi et al (2018) poolt koostatud võrgustikmetaanalüüs (VMA) jälgimisajaga 24-36 nädalat ja 54-56 nädalat kaasas kokku 43 RCT (n=16 590 patsienti) ja käsitles võrdlusi järgmiste ravimrühmade vahel: metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+DPP4, metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+DPP4, metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+SGLT2, metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+DPP4, metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+DPP4, metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+DPP4, metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin. Lisaks metformiin+glitasoon+SU vs metformiin+glitasoon+SGLT2, metformiin+glitasoon+SGLT2 vs metformiin+glitasoon+GLP1, metformiin+glitasoon+SU vs metformiin+glitasoon+GLP1, metformiin+glitasoon+GLP1 vs metformiin+glitasoon+DPP4, metformiin+glitasoon+SGLT2 vs metformiin+glitasoon+DPP4, metformiin+glitasoon+SU vs metformiin+glitasoon+DPP4.

Metformiin+SU:

HbA1c 24–36 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 15 RCT-st (n = 6244): 6 RCT kaasav VMA leidis, et HbA1c langus oli suurem metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -0,32%; 95% CI -0,61; -0,04) ja metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -0,23%; 95% CI -0,40; -0,06).

HbA1c 52–54 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 6 RCT-st (n = 2781): 6 RCT kaasav VMA leidis, et HbA1c langus oli suurem metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -0,45%; 95% CI -0,75; -0,15), metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -0,37%; 95% CI -0,65; -0,09), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+DPP4 (MD -0,71%; 95% CI -1,17; -0,25) ja metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -0,70%; 95% CI -1,11; -0,29).

Paastuglukoosi 24–36 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 14 RCT-st (n = 4912): 14 RCT kaasav VMA leidis, et paastuglukoosi langus oli väiksem metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+SGLT2 (MD 1,33 mmol/l; 95% CI 0,20; 2,46) ja suurem metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+GLP1 (MD -1,46 mmol/l; 95% CI -2,65; -0,26) ja metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -0,94 mmol/l; 95% CI -1,83; -0,06).

Paastuglukoosi 52–54 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 6 RCT-st (n = 2784): 6 RCT kaasav VMA leidis, et paastuglukoosi langus oli suurem metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+GLP1 (MD -1,05 mmol/l; 95% CI -1,57; -0,53), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+DPP4 (MD -1,96 mmol/l; 95% CI -2,79; -1,13), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -0,78 mmol/l; 95% CI -1,52; -0,03), metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -1,33 mmol/l; 95% CI -1,77; -0,89) ja metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -0,91 mmol/l; 95% CI -1,74; -0,08) ja väiksem metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD 1,18 mmol/l; 95% CI 0,20; 2,17).

Kehakaal 24-36 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 13 RCT-st (n = 5456): 13 RCT kaasav VMA leidis, et kehakaalu langus oli suurem metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+GLP1 (MD -1,18 kg; 95% CI -1,97; -0,39), metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -2,47 kg; 95% CI -3,23; -1,72), metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -4,73 kg; 95% CI -5,54; -3,93), metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -1,29 kg; 95% CI -2,11; -0,48), metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -3,55 kg; 95% CI -3,98; -3,12), metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -2,26 kg; 95% CI -3,09; -1,43) ja oluliselt väiksem metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+SGLT2 (MD 6,03 kg; 95% CI 4,52; 7,55), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+GLP1 (MD 4,85 kg; 95% CI 3,50; 6,21), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+DPP4 (MD 3,56 kg; 95% CI 2,03; 5,09), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD 1,30 kg; 95% CI 0,02; 2,58).

Kehakaal 52-54 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 6 RCT-st (n = 2807): 6 RCT-ga VMA leidis, et kehakaalu langus oli suurem metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+GLP1 (MD -2,00 kg; 95% CI -2,94; -1,05), metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+DPP4 (MD -2,40 kg; 95% CI -2,78; -2,02), metformiin+SU+SGLT2 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -5,31 kg; 95% CI -6,46; -4,15), metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -3,31 kg; 95% CI -3,98; -2,64), metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD -2,91 kg; 95% CI -4,12; -1,69) ja väiksem metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+SGLT2 (MD 6,85 kg; 95% CI 5,91; 7,78), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+GLP1 (MD 4,85 kg; 95% CI 4,20; 5,50), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+DPP4 (MD 4,45 kg; 95% CI 3,43; 5,46), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD 1,54 kg; 95% CI 0,61; 2,47).

Hüpopglükeemia 24 kuni 36 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 15 RCT-st (n = 6330, sh 1334 uuritaval kellel esines hüpopglükeemia): 15 RCT kaasav VMA ei leidnud olulist erinevust hüpopglükeemia šansis ravimrühmade vahel.

Hüpopglükeemia 52 kuni 54 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 5 RCT-st (n = 2483 sh 852 uuritavat kellel esines hüpopglükeemia): 5 RCT kaasav VMA näitas, et šanss hüpopglükeemiaks oli oluliselt suurem metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+GLP1 (OR 1,72; 95% CI 1,17; 2,53) ja väiksem metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin (OR 0,55; 95% CI 0,39; 0,79).

Metformiin+glitasoon:

HbA1c 24-36 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 8 RCT-st (n = 2399): 8 RCT-ga VMA ei leidnud olulist erinevust HbA1c muutuses ravimrühmade vahel.

Paastuglühkoosi 24-36 nädalal kohta käivad andmed pärinesid 6 RCT-st (n = 1972): 6 RCT-ga VMA leidis, et paastuglühkoos langes rohkem metformiin+glitasoon+SGLT2 vs metformiin+glitasoon+DPP4 (MD -1,21 mmol/l; 95% CI -2,39; -0,03)

Kehakaalu kohta 24-36 nädalal käivad andmed pärinesid 5 RCT-st (n = 1532): 5 RCT-ga VMA leidis, et kehakaal langes rohkem metformiin+glitasoon+SGLT2 vs metformiin+glitasoon+GLP1 (MD -1,30 kg; 95% CI -2,24; -0,35) ja vähem metformiin+glitasoon+SU vs metformiin+glitasoon+SGLT2 (MD 4,79 kg; 95% CI 3,85; 5,73) ja metformiin+glitasoon+SU vs metformiin+glitasoon+GLP1 (MD 3,49 kg; 95% CI 2,87; 4,12).

Hüpoglükeemia 24-36 nädalat kohta käivad andmed pärinesid 7 RCT-st (n = 2249): 7 RCT-ga VMA näitas, et šanss hüpoglükeemiaks oli oluliselt suurem metformiin+glitasoon+SU vs metformiin+glitasoon+GLP1 (OR 4,17; 95% CI 1,57; 11,07) ja metformiin+glitasoon+SU vs metformiin+glitasoon+DPP4 (OR 8,73; 95% CI 3,06; 24,92).

McIntosh et al (2012) poolt koostatud metaanalüüs jälgimisajaga 6 kuni 12 kuud kaasas kokku 33 RCT ja käsitles võrdlust ravimrühmade metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin ja metformiin+SU+GLP1 vs metformiin+SU+basaalinsuliin.

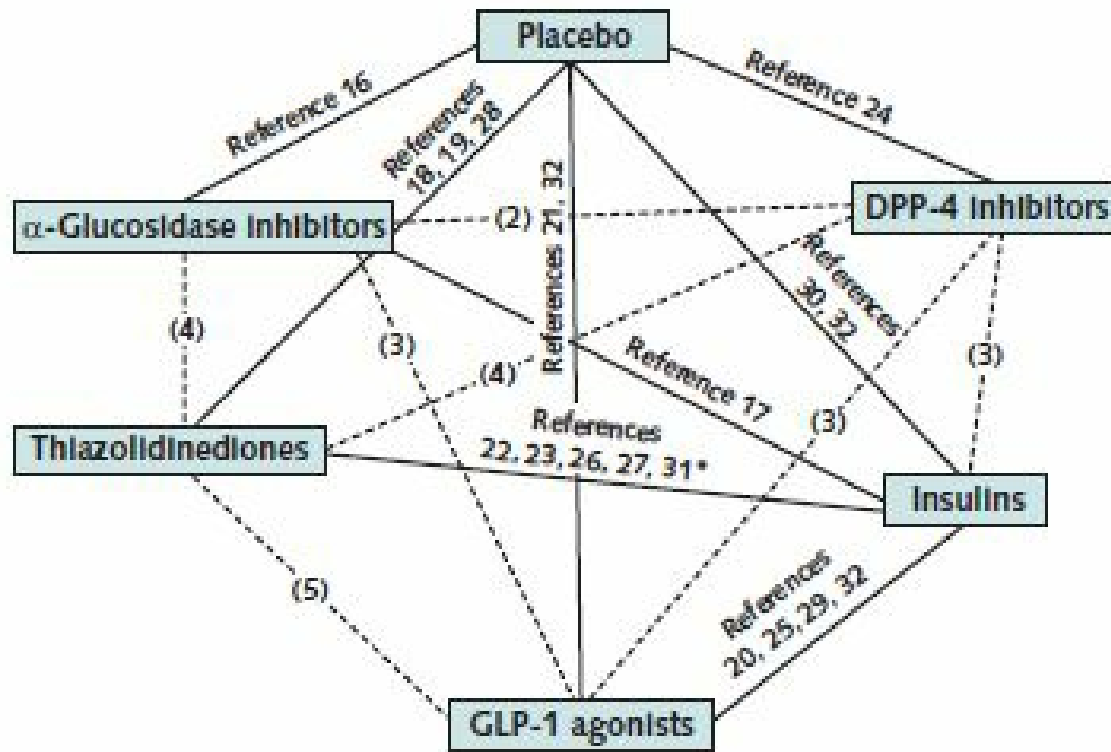
4 RCT kaasav metaanalüüs näitas, et hüpoglükeemia šanss on oluliselt väiksem met+SU+glitasoon vs met+SU+basaalinsuliin (OR 0,40; 95% CI 0,21; 0,75)

1 RCT kaasav metaanalüüs näitas, et hüpoglükeemia šansis ei ole olulist erinevust met+SU+GLP1 vs met+SU+basaalinsuliin vahel.

Gross et al (2012) poolt koostatud võrgustikmetaanalüüs jälgimisajaga 24 kuni 52 nädalat kaasas kokku 18 RCT ja käsitles võrdlusi järgmiste ravimrühmade vahel: metformiin+SU+basaalinsuliin vs metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+GLP1, metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+basaalinsuliin, metformiin+SU+DPP4 vs metformiin+SU+glitasoon.

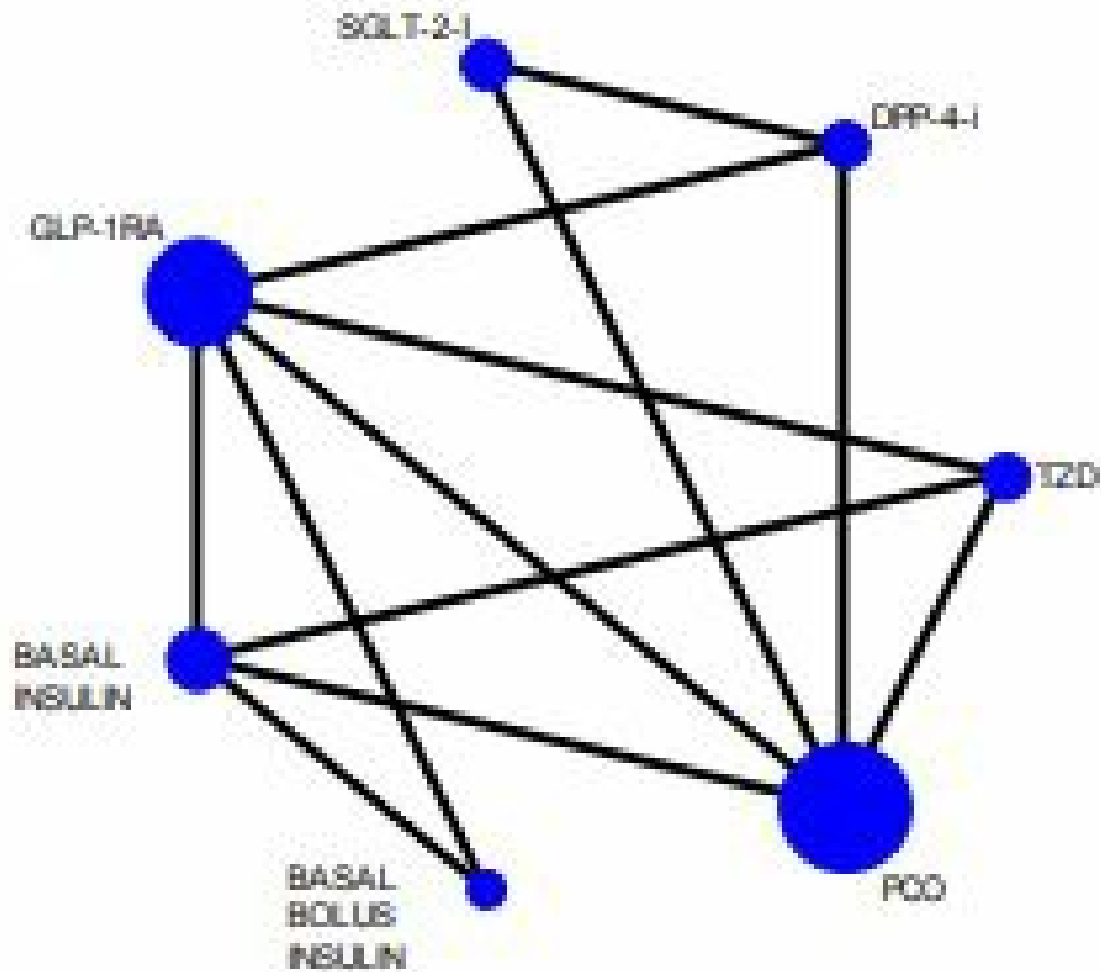
VMA ei leidnud võrdlusrühmade vahel erinevust HbA1c-s.

VMA leidis, et kehakaal tõusis metformiin+SU+basaalinsuliin vs metformiin+SU+GLP1 (MD 4,47 kg; 95% CI 3,71; 5,26), metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+GLP1 (MD 5,89 kg; 95% CI 4,54; 7,2) ja metformiin+SU+glitasoon vs metformiin+SU+basaalinsuliin (MD 1,42 kg; 95% CI 0,29; 2,55).



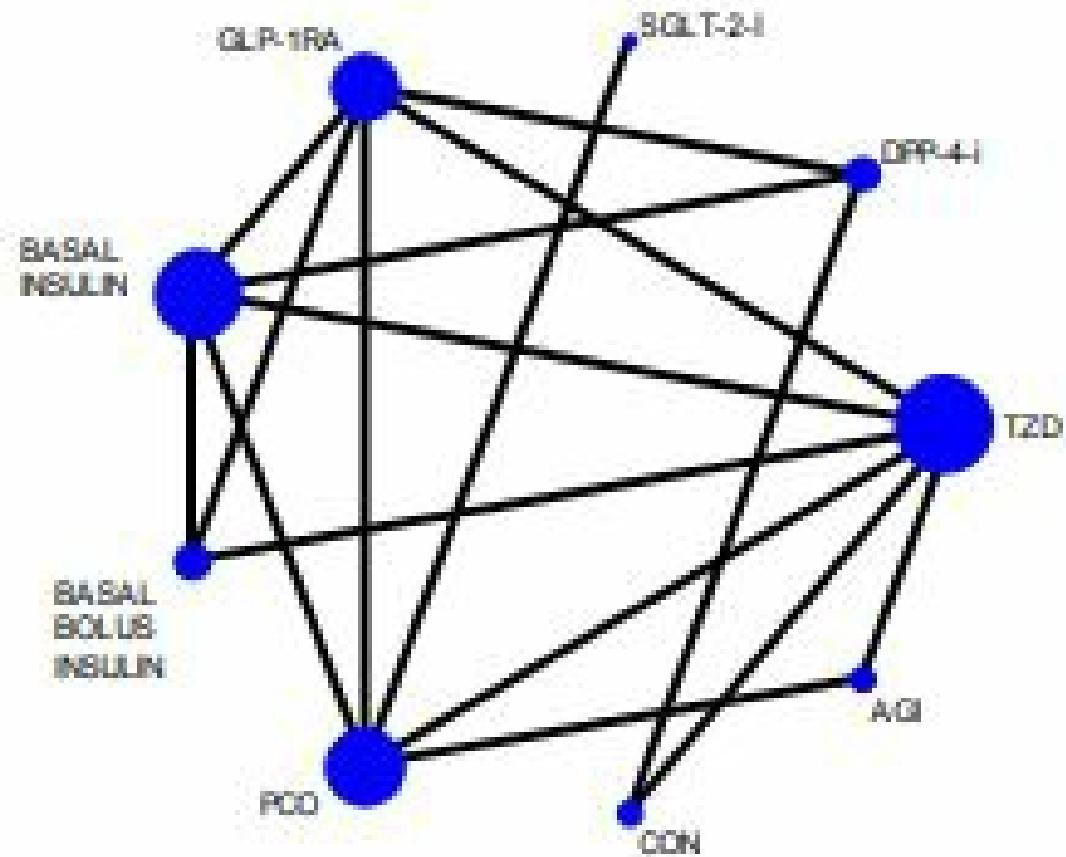
Gross 2011

Serious adverse events



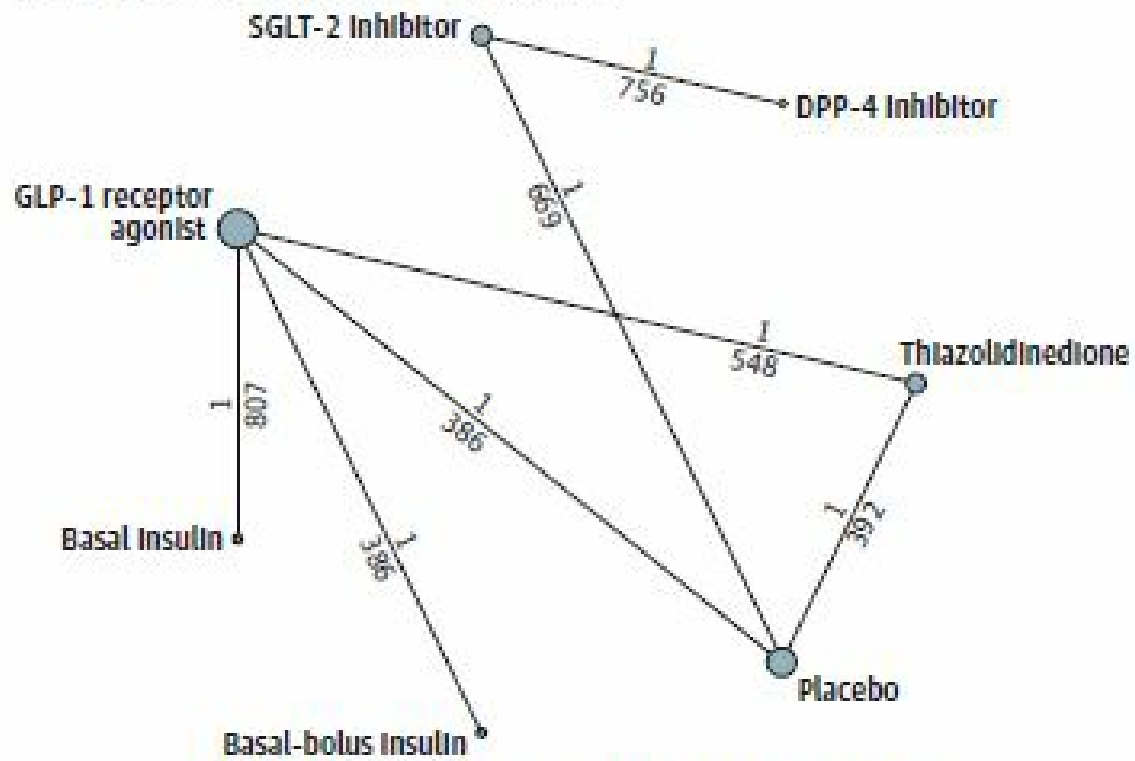
17 trials; 9338 patients (79,147 patient-months)

HbA1C



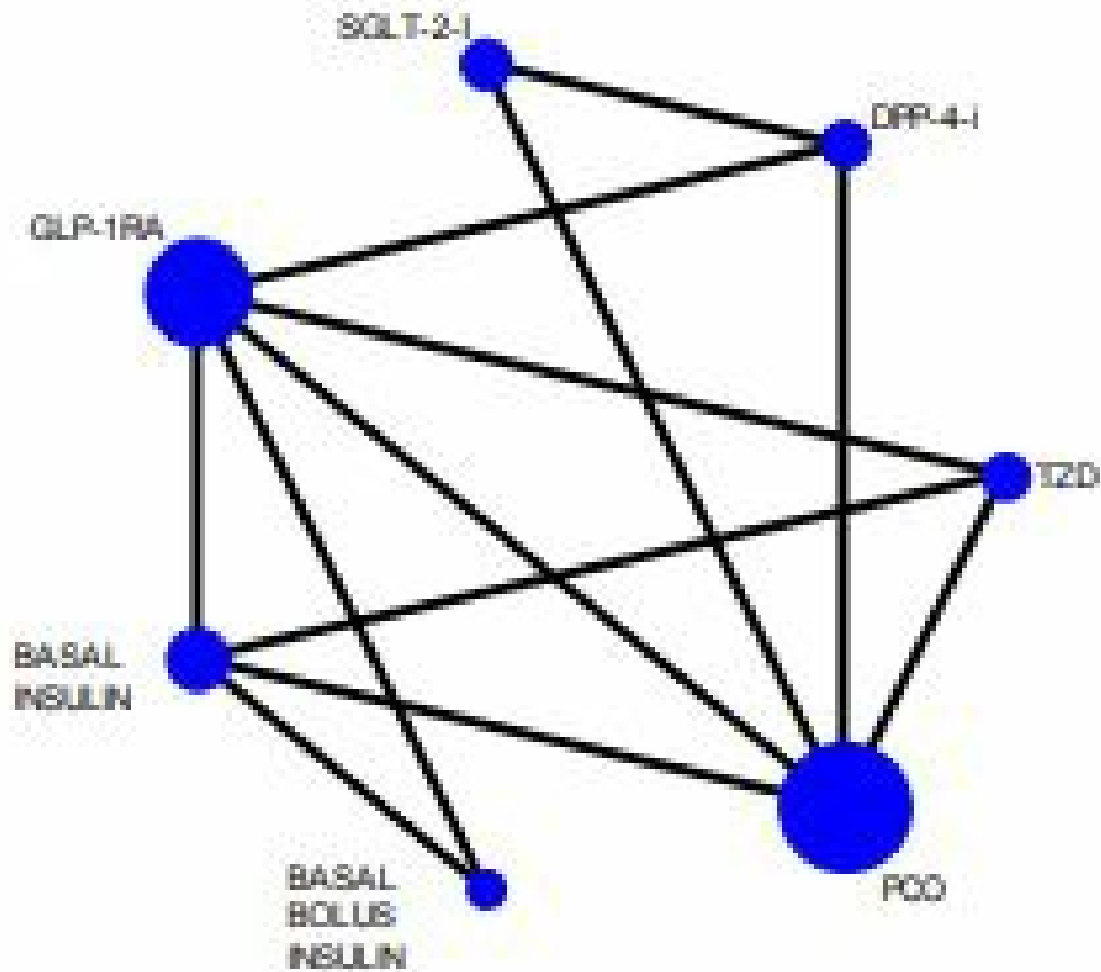
16 trials; 4941 patients (42,457 patient-months)

C Drugs added to metformin + sulfonylurea



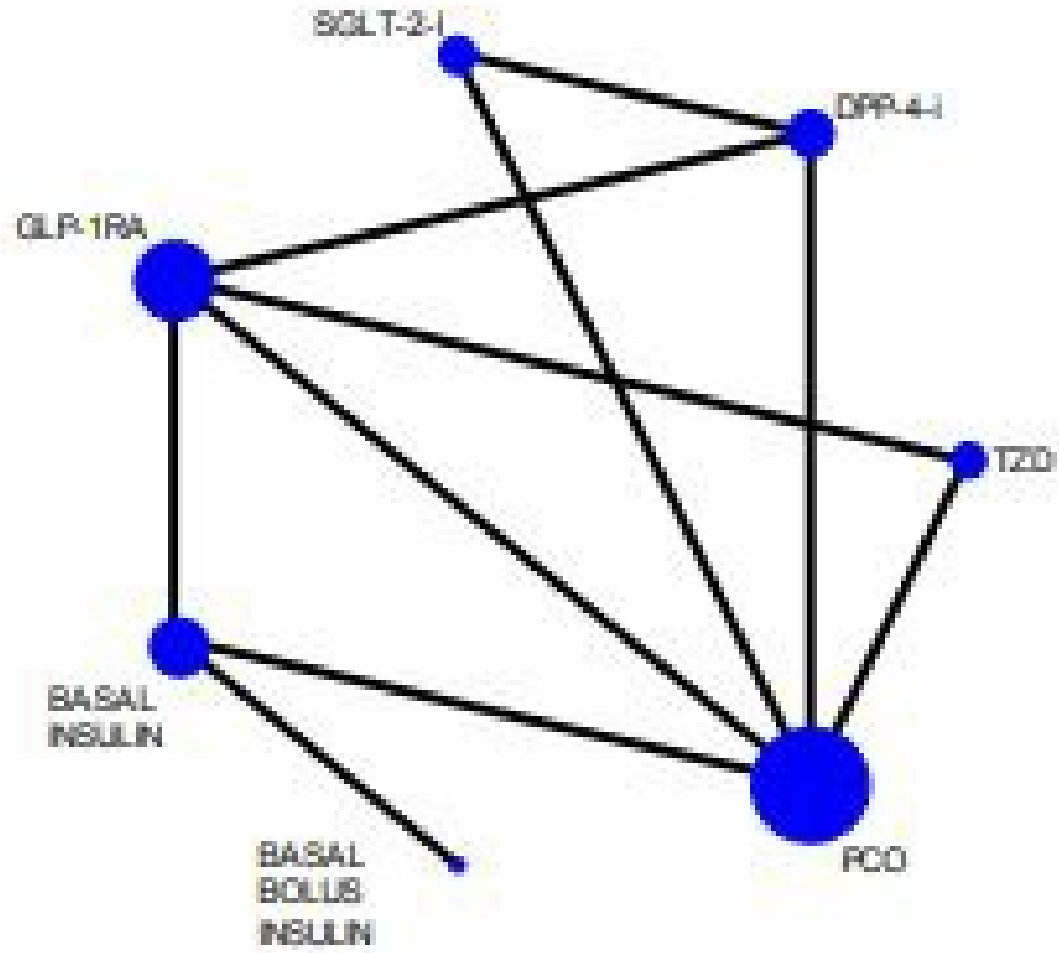
5 Trials (3267 patients); 37 223 Patient-months follow-up

Serious adverse events

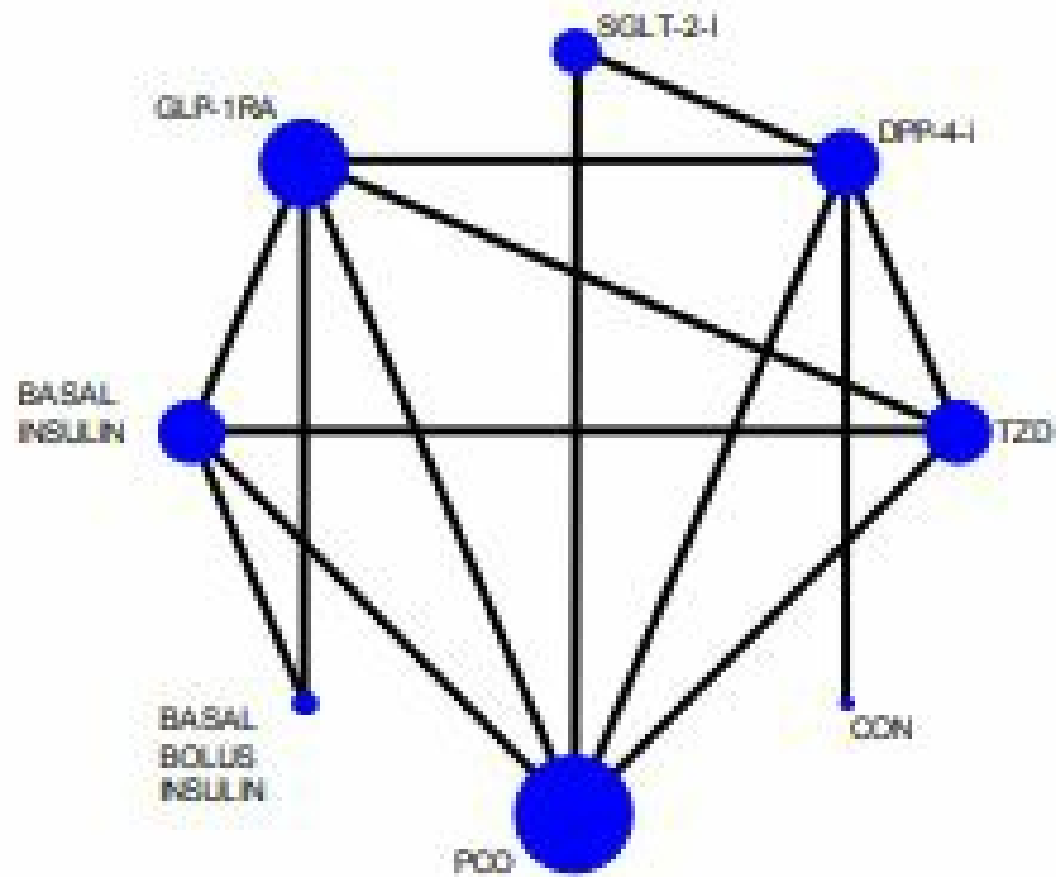


17 trials; 9338 patients (79,147 patient-months)

Treatment failure

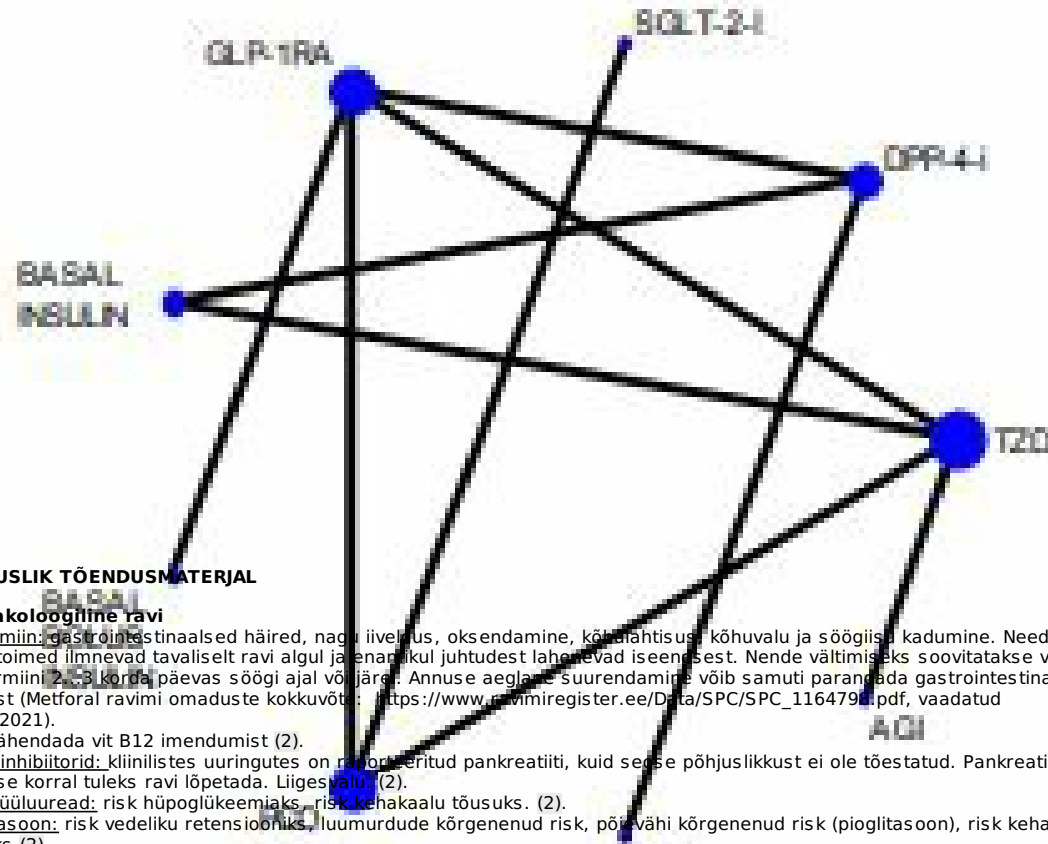


Hypoglycemia



19 trials; 9312 patients (75,741 patient-months)

Body weight



Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS

- Suur
- keskmine
- Väike
- Tühine
- Varieerub
- Ei oska öelda

TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL

Farmakoloogiline ravi

Metformiin: gastrointestinaalsed häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kadumine. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi algul ja enamikul juhtudest lahenevad iseenesest. Nende vältimiseks soovitatakse võtta metformiini 2-3 korda päevas söögi ajal või järel. Annuse aeglast suurendamine võib samuti parandada gastrointestinaalset taluvust (Metformal ravimi omaduste kokkuvõte: https://www.rmmiregister.ee/Data/SPC/SPC_1164798.pdf, vaadatud 06.01.2021).

Võib vähendada vit B12 imendumist (2).

DPP-4 inhibiitorid: kliinilistes uuringutes on raporteeritud pankreatiiti, kuid seose põhjuslikkust ei ole tõestatud. Pankreatiidi kahtluse korral tuleks ravi lõpetada. Liigesvalu (2).

Sulfonüüluuread: risk hüpotükeemiaks, risk kehakaalu tõusuks. (2).

Pioglitazon: risk vedeliku retensiooniks, luumurdude kõrge risk, põlv- või kõrgenenud risk (pioglitazon), risk kehakaalu tõusuks (2).

SGLT2 inhibiitorid: kõrge risk genitaal- ja urotrakti infektsiooniks, hüpotensiooni risk, ringleva vere mahu kahanemine, risk LDL-kolesterooli tõusuks (3).

GLP1 agonistid: sagedasteks kõrvaltoimeteks on seedetrakti ärritused (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Süsteemiraktsioon. Kliinilistes uuringutes on raporteeritud pankreatiiti, kuid seose põhjuslikkust ei ole tõestatud. Pankreatiidi kahtluse korral tuleks ravi lõpetada. (2).

Insuliin: Süsteemiraktsioon, hüpotükeemia risk (2).

9 trials, 2939 patients (21,021 patient-months)

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatus?

Palmer 2016

OTSUS

TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL

TÄIENDAVID KAALUTLUSED

TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	Tõendatuse aste varieerus väga madalast kuni kõrgeini.	
---	--	--

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Väärtushinnangute tuvastamiseks eraldi otsingut ei tehtud.	

Mõjude tasakaal

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

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 <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>2. tüüpi diabeet on iseseisvalt südame isheemiatõve, insuldi ja kardiovaskulaarsetest põhjustest tingitud suremuse riskitegur, tõstes riski keskmiselt kaks korda (4). Ravi intensiivistamisel tuleks seega mõni saadavalolevatest ravimklassidest valida.</p> <p>Diabeedi ravimid (metformiin, SU, pioglitazon, DPP4 inhibiitor, SGLT2 inhibiitor, GLP1 agonist) langetavad monoterapiiana võrreldes platseeboga HbA1c-d keskmiselt 0,5–1,0% võrra (metformiin vs. platseebo MD -0,92% (95% CI -1,06; -0,77); DPP4 vs. platseebo -0,61 (95% CI -0,75; -0,47); SU vs. platseebo -0,85% (95% CI -1,03; -0,67); pioglitazon vs. platseebo -0,90 (95% CI -1,10; -0,70); SGLT2 vs. platseebo -0,84 (95% CI -1,06; -0,63); GLP1 vs. platseebo -1,14 (95% CI -1,38; -0,89) (5).</p> <p>Kaardistatud ravijuhendid soovivad ravi valimisel arvesse võtta patsiendi individuaalseid omadusi (kaasuvad haigused, vanus, oodatav eluiga, kehakaal, hüpertensioon risk jne). Monoterapiiana ei ei tõsta metformiin, SGLT2 inhibiitorid, GLP1 agonistid, DPP4 inhibiitorid ja glitasonid hüpertensiooni riski. Risk hüpertensiooni esineb sulfonüüluurea ja insuliiniga (2). Metformiin ja DPP4 inhibiitorid on kehakaaluneutraalsed, SGLT2 inhibiitorid ja GLP1 agonistid omavad kehakaalu langetavat potentsiaali, glitasonid, sulfonüüluuread ja insuliin soodustab kehakaalu tõusu (2).</p>	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

- suur kulu
- keskmine kulu
- mitteamvatav kulu ja sääst
- keskmine sääst
- suur sääst
- Varieerub
- Ei oska öelda

Toimeaine	Isikuid	Retseptid	Realiseeritud originaalide arv	Retsepti kogumaksumus	EHK soodustuse summa (€)	EHK soodustuse summa retsepti kohta (€)	EHK soodustuse summa pt kohta aastas (€)
biguaniidid (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
diabeediravimid (va insuliin)	59 976	423 818	607 612	14 104 936	10 091 222	24	168
insuliinid	11 180	66 649	120 250	6 895 954	6 693 543	100	599
KOKKU	63 102	490 467	727 863	21 000 890	16 784 765	34	266

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 type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	Eesti Haigekassa andmed.	

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 <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	Eraldi süstemaatilist otsingut kulutõhususe kohta ei tehtud. Eestis on 2. tüüpi diabeedi ravimeid käsitletud kolmes TTH raportis: Juus et al. (2017) GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH34 https://rahvatervis.ut.ee/handle/1/7045 ; Juus et al. (2017) TTH33 GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis TTH33 https://www.rahvatervis.ut.ee/handle/1/6965 ; Juus et al. (2014) Diabeediravi sitagliptiini ja dapaglifloosiniga: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH09 https://rahvatervis.ut.ee/handle/1/5744	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input 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	Ravi intensiivistamise perioodil võib olla vajalik veresuhkru tasemete regulaarne enesekontroll glükomeetriga. Il tüüpi diabeedi haigele, kes on tabletravil, kompenseerib Eesti Haigekassa 90% ulatuses kuni 50 testriba ja lantsetti kalendripoolaastas, mis ei pruugi olla piisav. SGLT2 inhibiitorite soodusmäär sõltub KMI-st. GLP1 inhibiitorite väljakirjutamine sõltub eelevalt varasemate ravimite kasutamisest/proovimisest ja soodusmäär 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 type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Vastuvõetavust võib mõjutada ravi omaosalus, manustamisviis (suukaudne vs. süstitav), hüpoglükeemia tekkimise potentsiaal, kehakaalu tõus/langus, veresuhkru monitoorimise vajadus glükomeetriga.	

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 type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Eestis on kõikide ravimklasside esindajad olemas. Eesti Haigekassa kompenseerib 90% ulatuses süstenõelad, torkeseadme lantsetid järgmistes kogustes: Il tüüpi diabeedi haigele, kes saab raviks süstitavaid diabeediravimeid, kuni 600 testriba eest kalendripoolaastas; Il tüüpi diabeedi haigele, kes on tabletravil, kuni 50 testriba eest kalendripoolaastas; Il tüüpi diabeedi haigele, kes saab raviks süstitavaid diabeediravimeid, kuni 700 nõela eest kalendripoolaastas; Il tüüpi diabeedi haigele, kes saab raviks süstitavaid diabeediravimeid, kuni 600 lantsetti eest kalendripoolaastas; Il tüüpi diabeedi haigele, kes on tabletravil, kuni 50 lantsetti eest kalendripoolaastas.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

PROBLEEM	OTSUS						
	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
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. 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 - 2021. Diabetes Care; 2021.
3. Association., American, Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020.. 2020.
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet; 2010.
5. 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.