

KÜSIMUS

Kas kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel kasutada statiine või statiin + esetimiib või statiin + PCSK9 või statiin + oomega 3 rasvhapped või statiin + fibraadid parema ravitulemuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaigusega patsient
SEKKUMINE:	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi
VÕRDlus:	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	kardiovaskulaarne suremus (statiin vs statiin + esetimiib); kulutõhusus: statiin vs esetimiib; kardiovaskulaarse riski vähenemine (NB! kaudne: LDL kolesterooli vähenemine); kardiovaskulaarne suremus/LDL; ülekaaluliste patsientide suremus; kardiovaskulaarsed sündmused (koronaarhaigus, insult); hüperkolesteroleemia (pärilik/statiintolerantne); statiin: kardiovaskulaartüsistused KNH patsientidel; LDL vähenemine (kaudne MACE) alicornib vs ezetimib vs statin; LDL vähenemine, kaudne MACE vähenemine; MACE; MACE statin + omega; kardiovaskulaarne suremus; kardiovaskulaarne suremus ; kardiovaskulaarne suremus (statiin vs platseebo); fibraadid vs statiinid (suremus); oomega-3 vs statiinid (kardiovaskulaarne risk) ; statiin vs statiin + esetimiib kõrvaltoimed; statiin vs statiin + fenofibraat kõrvaltoimed; kardiovaskulaarsed sündmused, PSCK-inhibiitorid (KNH pt); LDL, PSCK-inhibiitorid (KNH pt) ; fibraadid: kardiovaskulaarsed tüsistused ;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD 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>Patsientidel, kelle on krooniline neeruhaigus (eGFR alla 60 mL/min/1,73 m² ja/või püsiv albuminuuria) või lõppstaadiumi neerupuudulikkus, on iseloomulik lipiidprofiil kõrge triglütseriidide ja normaalse LDL-kolesterooli tasemega. Üldpopulatsioonis on tõendatud seos LDL-kolesterooli ja suurte kardiovaskulaarsete sündmuste vahel ning kõrgete LDL väärtuste korral on seos kõrgema suremuse osas ka kroonilise neeruhaigusega patsientidel.</p>	
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>Koostatava ravijuhendi jaoks teostati PICO strateegiat arvestades otsingud PubMed keskkonnas, otsingute protokoll on vormistatud eraldi dokumendina.- krooniline neeruhaigus + statiin (3), (12)- krooniline neeruhaigus + statiin vs statiin + esetimiib (1 mõõduka kvaliteediga metaanalüüsi (5), KNH patsiente kaasav randomiseeritud kontrollitud uuring (9) - krooniline neeruhaigus + statiin vs PCSK9 (metanalüüs 15 randomiseeritud kontrollitud uuringust (7), (13, 10)- krooniline neeruhaigus + statiin vs oomega 3 (metaanalüüs 10 randomiseeritud kontrollitud uuringust (2) ning 8 randomiseeritud kontrollitud uuringust (14)- krooniline neeruhaigus + statiin vs fibraadid (15), neerufunktsiooni kirjeldav uuring (6)</p> <p>(12), (1): LDL-kolesterooli vähendamine kroonilise neeruhaigusega patsiendivähendab nende kardiovaskulaarseid riske</p> <p>(3): 1970-2019 teostatud 19 randomiseeritud-kontrollitud-uuringust koosnev ning 45 863 patsienti kaasav metaanalüüs</p> <p>-atorvastatiin/rosuvastatiin/fluvastatiin/lovastatiin/pravastatiin/simvastatiin/simvastatiin + esetimiib</p> <p>- tulemusnäitajad: kardiovaskulaarsed sündmused, kardiaalsete suremus, üldsuremus</p> <p>- pravastatiin vs platseebo: oluliselt madalam suremus OR 0.66 (95% CI 0.46-0.91)</p> <p>- atorvastatiin 80 mg, fluvastatiin 40 mg, lovastatiin 20 mg, pravastatiin 40 mg, simvastatiin 40 mg - madalam suremus</p> <p><u>KROONILINE NEERUHAIGUS JA STATIINRAVI vs KOMBINATSIOONRAVI STATIIN + ESETIMIIB</u></p> <p><i>simvastatiin, atorvastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin, lovastatiin, tserivastatiin</i></p> <p>(5): 22 randomiseeritud-kontrollitud uuringust koosnev ja 106 050 patsienti kaasav metaanalüüs, uuringud on olnud kaasatud kolesterooli vähendamise soodsat mõju tõendavatesse uuringutesse (SHARP = The Study of Heart and Renal Protection, AFCAPS/TexCAPS = the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, CARDS = the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, JUPITER = the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention - an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin)</p>	<p>(17): metaanalüüs 28 randomiseeritud kontrollitud uuringust - patsientidel, kelle KMI on alla 25 kg/m² on statiinravist saadav mõju kardiovaskulaarsete riskide vähendamiseks suurem, kui patsientidel, kellel KMI üle 30 kg/m²</p> <p>(15): kahe randomiseeritud-kontrollitud uuringu FIELD (= Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) ja ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) alusel ei ole fenofibraadi lisamisel statiinravile II tüüpi diabeediga patsientide ravis eelist kardiovaskulaarsete sündmuste ja kardiovaskulaarse suremuse aspektist.</p> <p>Fenofibraadil on koostoime HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, varfariiniga, tsüklosporiiniga, metformiiniga.</p> <p>SPC: fibraadid ei ole lubatud eGFR alla 15 mL/min/1,73 m²</p> <p>Üldpopulatsiooni seas on tehtud ainult statiinide uuringud.</p> <p>Fibraat ei ole esmavalik, ei saa SPC järgi kasutada. Ei ole soovitusel andmiseks piisavalt tõendust.</p> <p>PCSK9 - perearstid ei saa kirjutada (kindlat kriteeriumid, konsiilium), on kulukas. Ei ole piisavalt tõendust.</p> <p>OOMECA-3 RASVHAPPED - ei ole soovitusel andmiseks piisavalt tõendust.</p> <p>Soovitud mõju on suur statiin + esetimiib kohta. Teiste kohta on tõendust vähene. Fibraadi puhul peab ettevaatlik olema.</p>

- kõik uuringud oli ravimfirmade sponsoreeritud uuringud, mis on avaldatud peer-reviewed ajakirjades, sekkumine vs platseebo
- 19 uuringut hindas eraldi normaalse neerufunktsiooniga vs G3a-G5 patsiente, NAR patsiente ei olnud
- MACE vähenemine: atorvastatiin 80mg, simvastatiin 20 + esetimiib 10 mg, simvastatiin 20 mg ekvivalentses annuses fluvastatiin, atorvastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, lovastatiin; AGA KUI eGFR alla 60 mL/min/1,73 m²: atorvastatiin 80 mg (OR 0,35; CI 0,16-0,74), simvastatiin 20 mg (OR 0,5; CI 0,26 - 0,92) ekvivalentses annuses atorvastatin, rosuvastatiin (OR 0,67; CI 0,40 - 0,92)
- LDL-kolesterooli vähenemine 50%, vähendas MACE esnemist

See Appendix 6

See Appendix 7

(3)[Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis](#): *Comparison of the included statins for all-cause mortality: odds ratio (95% CI). Each cell indicates the effect of the column-defining intervention relative to the row-defining intervention.*

(9) randomiseeritud kontrollitud uuring, mis hindas **statiin ja esetimiibravi toimet muuhulgas ka kroonilise neeruhaigusega patsientidel (eGFR alla 60 mL/min/1,73 m² ja alla 45 mL/min/1,73 m²):**

uuringus kokku 18,015 patsienti, kellest 9011 simvastatin monoterapia ning 9004 simvastatiin + esetimiib; 3761 pt eGFR<60 ml/min per 1.73 m²; 1018 pt eGFR<45 ml/min per 1.73 m² - **kombinatsioonravil olevatel KNH patsientidel, kellel eGFR alla 60 mL/min/1,73 m² vähenes suhteline risk esmasele tulemusnäitajale ehk kardiovaskulaarsele suremusele 12%** (hazard ratio [HR], 0.88; 95% CI, 0.82 to 0.95) ning line eGFR of 45 ml/min per 1.73 m², 13% r (HR, 0.87; 95% CI, 0.78 to 0.98)

(11) randomiseeritud kontrollitud uuring, SHARP randomiseeritud uuring simvastatiin 20 mg/esetimiib 10 mg vs platseebo, jälgimine 6 kuu jooksul ning registreeriti kõik SAEd, uuringus arvestatakse mitte-vaskulaarseid SAEsid. - jälgimisperiood 4,9 aastat: üks mitte-vaskulaarne SAE oli 3551 [76.4%] simvastatin/ezetimibe rühmas vs 3537 [76.6%] placebo-rühmas; risk ratio [RR] 0.99, 95% confidence interval [CI] 0.95-1.04) - **statistiliselt olulist erinevust, et kombinatsioonravi põhjustaks mitte-vaskulaarseid kõrvaltoimeid ei ole**

(16) randomiseeritud kontrollitud uuringu SHARP hindamine **kulutõhususe osas**: simvastatiin + esetimiib kombinatsioonravi ei omanud olulist tähendust hospitaliseerimisele neerutekkesel põhjusel (RR, 0.97; 95% CI, 0.90-1.03; P = 0.3)

või muul mittevaskulaarsel põhjusel (RR, 1.03; 95% CI, 0.97-1.09; $P = 0.4$), need kulud jäeti ka lõplikust hinnangust välja; ei arvestatud ka rutiinsel dialüüsravil olevaid patsiente.

Keskmine hind tulenes ravikulust uuringu vältel £1,319 ± £11 ning kõrge 5 aasta kardiovaskulaarse riskiga patsientide puhul oli trend, madalamate kulude osas,, seostati väiksema ravi kesutsega vastavalt £1,137 ± £16 ja £1,570 ± £20 ning keskmine ravipäevade arv oli vastavalt 1,038 ± 15 and 1,400 ± 18 päeva.

Haiglaravi vähenes ateroskleroosist tingitud hospitaliseerimiste osas 16% kombinatsioonravi rühmas (RR, 0.84; 95% CI, 0.74-0.96; $P = 0.01$) ning 11% mitte-ateroskleroosist tingitud vaskulaarsete sündmuste hospitaliseerimiste osas (RR, 0.89; 95% CI, 0.79-0.99; $P = 0.04$).

KROONILINE NEERUHAIGUS ja STATIINRAVI vs KOMBINATSIOONRAVI STATIIN + FIBRAAT

gemfibrozil, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate

(15) metaanalüüs, mis hõlmas 15 uuringut (kroonilise neeruhaigusega patsientide kaasatust ei kirjeldata) ja nendest viies uuringus võrreldi statiinravi ning **kombinatsioonravi statiini ja fibraadiga**: Lp(a) vähenemine (WMD, - 1.60 mg/dL; 95% CI, -2.93 to -0.26; $P = 0.019$). Kombinatsioonravi kasutamisel eelis.

See Appendix 4

(4) mõõduka kvaliteediga metaanalüüs, mis hõlmas 19 randomiseeritud kontrollitud uuringut, 7619 patsienti kas statiin või fibraadi monoterapial, kokku 4745 patsient-aastat jälgimisperiodiks, uuringud avaldatud ajavahemikus 1988-2015, kaasamise kriteeriumid heterogeensed, erinevad jälgimisperiodid: 10 nädalat kuni 2 kuud, mõõdukas kvaliteet; bias kõrge. üldpopulatsiooni uuring - statiinid vs fibraadid: ei ole statistiliselt olulsi erinevusi kardiovaskulaarses suremuses (10 uuringut: OR 2.35, 95% CI 0.94-5.86, $I^2 = 0\%$; $n = 2657$; madal tõenduspõhisus), suurtes kardiovaskulaarsetes uuringutes (OR 1.15, 95% CI 0.80-1.65, $I^2 = 13\%$; 19 uuringut, $n = 7619$; madal tõenduspõhisus), lihasvalu (OR 1.32, 95% CI 0.95-1.83, $I^2 = 0\%$; 10 uuringut, $n = 6090$; madal tõenduspõhisus) - **statiinidel esines vähem kõrvaltoimeid (OR 0.57, 95% CI 0.36-0.91, $I^2 = 0\%$; üheksa uuringut, $n = 3749$; mõõdukas tõenduspõhisus) ja vähem kreatiniini suurenemist (OR 0.17, 95% CI 0.08-0.36, $I^2 = 0\%$; 6 uuringut, $n = 2553$; kõrge tõenduspõhisus), esines rohkem transaminaaside suurenemist (OR 1.43, 95% CI 1.03-1.99, $I^2 = 44\%$; seitse uuringut, $n = 5225$; madal tõenduspõhisus).**

See Appendix 5

Forest plot of comparison: Statins versus fibrates, outcome: Major cardiovascular events.

(6) randomiseeritud kontrollitud uuring ACCORD ja järguuring ACCORDION alusel võib madalate vererõhuväärtuste rühmas (süstoolne RR alla 120 mmHg) esineda fibraatravi saavatel **patsientidel, kellel eGFR alla 60 mL/min/1,73 m², esineda neerufunktiooni halvenemist üle 30% eGFR osas ning ägeda neerukahjustuse tõttu suurenenud hospitaliseerimist.**

KROONILINE NEERUHAIGUS ja STATIINRAVI vs KOMBINATSIOONRAVI STATIIN + PSCK

(7): metaanalüüs 15 randomiseeritud kontrollitud uuringust perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel ning statiin-intolerantsetel patsientidel (4288), hindamiseks LDL väärtus, hinnati põhilisi kõrvaltoimeid, võrdluses platseeboga oluline LDL. C, TC, Tg, Lp(a), ApoB vähenemine

- perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel (-53,28%, 95% CI: -59.88...-46.68%)

- statiin-intolerantsetel patsientidel (-34,95%, 95%CI: -41,46...28,45%

- ohutusprofiilis ei leidunud erinevusi (müosiit, peavalu, ÜHVId, köha, iiveldus, müalgia, nõrkus, artralgalia, seljavalu)

- (8) mitmekeskuseline randomiseeritud uuring: PSCK/platseebo vs platseebo/ezetimiib/atorvastatiin - kõikides rühmades, kus oli alirocumab, LDL vähenes)keskmiselt -57,04%, 95% CI: -61,17 - 52,91%)

See Appendix 8

(10) ODYSSEY - topeltpime platseebokontrollitud randomiseeritud kontrollitud uuring, 18 924 patsienti, kellel oli enne randomiseerimist 1-12 kuu jooksul äge koronaarsündroom.

Keskmiselt eGFR 82.8 ± 17.6 mL/min/1.73 m²

VÄLJA JÄETI: (eGFR) <30 mL/min/1.73 m² 36 kuud ravi: LDL-C vähenes 48.5% vs. placebo, aga ei mõjutanud eGFRi ($P = 0.65$). Alirocumab vähendas MACE eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² ($n = 7470$; hazard ratio 0.784, 95% confidence interval 0.670–0.919; $P = 0.003$) ja eGFR $60...<90$ ($n = 9326$; 0.833, 0.731–0.949; $P = 0.006$), kuid mitte eGFR < 60 ($n = 2122$; 0.974, 0.805–1.178; $P = 0.784$).

Kõrvaltoimed seostusid süstekohaga ja erinevusi rühmade vahel ei olnud.

(13)

	<p><i>See Appendix 9</i></p> <p>48 nädalal võrreldes platseeboga vähenes EVOLOCUMAB rühmas LDL 58-59% kõikides rühmades.</p> <p>eGFR vähenemine sõltus pigem kardiovaskulaarsetest sündmustest kui PSCK ravi lisamisest võrreldes platseeboga.</p> <p>Kaplan-Meier: $\geq 50\%$ eGFR vähenemine 30 kuu jooksul oli 0.5% evolocumabi ja 0.6% platseebo rühmas ($p = 0.86$).</p> <p><u>KROONILINE NEERUHAIGUS ja STATIINRAVI vs STATIINRAVI + OMEGA-3 RASVHAPPED</u></p> <p>(14) metaanalüüs 8 randomiseeritud- kontrollitud uuringust (803 patsienti), kellel oli teada ateroskleroosilise naastu olemasolu koronaarides. 421 (52,4%) patsienti said <u>kombinatsioonravi statiini ja oomega-3</u>, ja 382 (47,6%) patsienti said statiinravi, neli uuringut kasutasid 1,8 g EPA (eikosapenteno-hape) ja kolm EPA + DHA (dokosaheksano-hape) ning üks IPE.</p> <p>Kombinatsioonravi pidurdas naastu formeerumist (SMD -0,356, 95% CI -0,64...-0,8), $P = 0,01$), ilmnes, et ka EPA ravi oli võrreldes EPA + DHA kombinatsiooniga edukam) SMD -0,53, 95% CI -1,01...-0,06 vs SMD -0,020, 95% CI -0,42...-0,02; $p = 0,021$);</p> <p>- kombinatsioonravil on eelis ateroskleroosilise naastu arengus, kuid mitte lipiidprofiili korrigeerimises; naastude kujunemine seotakse MACE riskiga</p> <p>- uuringus ei ole kroonilise neeruhaigusega patsiente, eristatud rühmad on diabeet, hüpertensioon, düslipideemia, suitsetaja</p> <p>(2) metaanalüüs 10 randomiseeritud kontrollitud uuringu alusel, kus randomiseeritud, kontrollitud uuringutes kokku 77 917 pt, keskmine vanus 64 aastat, keskmine uurignuperiood 4,4 aastat. - 6273 koronaarsündmust, millest 2695 koronaarhaigusest tingitud surma ja 2276 müokardiinfarkti - 12001 MACE oomega-3 (eicosapentaenoic acid dose, 226-1800 mg/d) ei olnud olulist seost koronaarhaigusest tingitud surmadega h (rate ratio [RR], 0.93; 99% CI, 0.83-1.03; $P = .05$), mittefataalse müokardiinfarktiga (RR, 0.97; 99% CI, 0.87-1.08; $P = .43$) muu kardiaalse sündmusega (RR, 0.96; 95% CI, 0.90-1.01; $P = .12$); samuti puudus oluline seos lipiidprofiili muutusega.</p>	
--	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS

TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL

TÄIENDAVID KAAALUTLUSED

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

KROONILINE NEERUHAIGUS JA STATIINRAVI vs KOMBINATSIOONRAVI STATIIN + ESETIMIIB

(18): Metaanalüüs 18 uurignust; madal/mõõduka intensiivsusega statiin + esetimiibravi parandas lipiidprofilli võrreldes intensiivse monoterapiaga; monoterapiaga rohkem transaminaaside ning kreatiinkinaasi suurenemist - madal/mõõdukas statiinravi vähenas LDL-kolesterooli (SE=0.307; 95%CI0.153–0.463), triglütseriide (SE =0.307; 95%CI0.153–0.463) võrreldes intensiivse monoterapiaga

Changes in ALT observed for high-intensity statin monotherapy and low/moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy.

See Appendix 1

Changes in AST observed for high-intensity statin monotherapy and low/moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy.

See Appendix 2

Changes in CK observed for high-intensity statin monotherapy and low/moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy.

See Appendix 3

KROONILINE NEERUHAIGUS ja STATIIN + FIBRAAT

(6) randomiseeritud kontrollitud uuring ACCORD ja järguuring ACCORDION alusel võib madalate vererõhuväärtuste rühmas (süstoolne RR alla 120 mmHg) esineda fibraatravi saavatel patsientidel, kellel eGFR alla 60 mL/min/1,73 m², esineda neerufunktsiooni halvenemist üle 30% eGFR osas ning ägeda neerukahjustuse tõttu suurenenud hospitaliseerimist.

KROONILINE NEERUHAIGUS ja PSCK-inhibiitor

(10) Koronaarsündroomi järgselt rakendatud PSCK9-inhibiitori ravi, millel oli kül oluline efekt LDL tasemele seerumis ja kardiovaskulaarsündmuste vähenemisele rühmas, kus eGFR 60 to <90 or >90 mL/min/1.73 m² (ei ole krooniline neeruhaigus), kuid mitte rühmas eGFR <60 mL/min/1.73 m².

Üheski KNH raskusastmes ei esinenud muid kõrvaltoimeid võrreldes platseeboga, kui süstekoha punetus ning see ei varieerunud erinevate rühmade vahel (hinnati transaminaaside ja lihaskahjustuse markerite suurenemist, rbdomüolüüsi)

36 kuud pärast randomiseerimist ei olnud alirocumab-ravil mõju eGFR dünaamikale.

Statiinravi (väikeses annuses) + esetimiib - soovimatu mõju puudub.

Erinevatel kombinatsioonidel soovimatu mõju varieerub.

	<p>(8) madala kvaliteediga uuring, kuid tõi välja, et PSCK-inhibiitor põhjustab tavapopulatsioonil võrreldes statiini või esetimiibiga lihaskahjustusega seotud kõrvaltoimeid pigem vähem.</p> <p><u>KROONILINE NEERUHAIGUS ja STATIINRAVI vs STATIINRAVI + OOMEGA-3 RASVHAPPED</u></p> <p><i>Fazelian S, Moradi F, Agah S, Hoseini A, Heydari H, Morvaridzadeh M, Omidi A, Pizarro AB, Ghafouri A, Heshmati J. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on cardio-metabolic and oxidative stress parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2021 May 1;22(1):160. doi: 10.1186/s12882-021-02351-9. PMID: 33933009; PMCID: PMC8088683.</i></p> <p>- mõõduka kvaliteediga ülevaateartikkel - 13 randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus võrreldi oomega 3 rasvhapete kasutamist platseeboga, kasutatud artiklite kvaliteet varieerub; 2 uuringus IgA GN patsiendid, ühes PD patsiendid ja ülejäänutes HD patsiendid:</p> <p>- üldkolesterool = TC (SMD: -0.26; 95% CI: - 0.51, - 0.02; I2 = 52.7%), T</p> <p>- triglütseriidid = TG (SMD: -0.22; 95% CI: - 0.43, - 0.02; I2 = 36.0%)</p> <p>Uuringu andmetel ei olnud omega 3 manustamisel olulist efekti HDL, LDL ja RR-le, kuid mõonatakse, et kvaliteetseid randomiseeritud kontrollitud uuringuid on vaja.</p> <p>Otsingutes ei leidunud uuringuid, mis oleks kinnitanud oomega-3 rasvhapete kasutamise soodsat mõju kroonilise neeruhaiguse progreeserumise takistamisele.</p>	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ○ madal ● keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Sekkumise mõju tõendatuses arvesse tulevad kriteeriumid:</p> <p>- ODYSSEY uuringutele toetudes on LDL-kolesterooli vähendamisel oluline mõju suurte kardiovaskulaarsete sündmuste (MACE) esinemise vähenemisele; enamus uuringuid, mida kasutasime tõendusmaterjalina kasutab esmase tulemusnäitajana LDL-kolesterooli vähenemist, millest on kaudselt tuletatav ka kardiovaskulaarne suremus</p> <p>- kroonilise neeruhaigusega patsiendid on kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendid</p> <p>- kroonilise neeruhaigusega patsiendi lipiidprofiil erineb tavapopulatsiooni patsiendi lipiidprofiilist (triglütseriidide suurenemine)</p>	<p>Statiin + esetimiibi puhul on tõendatuse kindlus keskmine. Teiste kombinatsioonide puhul madalam.</p>

	- tõendusmaterjal on kroonilise neeruhaigusega patsientide osakaal vähene või puudub üldse, mistõttu sellele kindlale sihtgrupile tehtavad soovitused on tuletuslikud; patsientide osakaal, kelle eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m ² on tõendusmaterjal veel väiksem	
--	--	--

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ● oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Olemasoleva tõendusmaterjali tulemustes, mil intensiivsem ravi (ehk statiinile lisatav kombinatsioonravi) on oluline ebakindlus või varieeruvus, sest tavapopulatsiooni tulemuste ülekandmiseks kroonilise neeruhaigusega patsientidele puudub tõendusmaterjal ning samuti ei ole kvaliteetseid uuringuid, tõendamaks kombinatsioonravi ohutust kõikides ravimrühmades.</p> <p>Statiinravi suurtes annustes põhjustab kroonilise neeruhaigusega patsiendile kõrvaltoimeid.</p> <p>Statiinravi kombinatsioonis esetiimibiga on ravitulemuste osas efektiivsem ning võrreldes monoteeraapiaga ka kõrvaltoimete osas õigustatud.</p> <p>Statiinravi kombinatsioonis fibraatidega võib süvendada neerufunktsiooni vähenemist, kuid normaalse neerufunktsiooniga uuringurühmades on monoteeraapiast efektiivsem.</p> <p>Statiinravi kombinatsioonis PSCK-ga või PSCK monoteeraapiana on efektiivne ja ohutusprofiililt platseeboga sarnane, kuid selle kasutamiseks patsientidel eGFR alla 30 mL/min/1,73 m² on tõendusmaterjali vähe.</p>	<p>Statiini+esetiimibi kombinatsiooni osas ebakindlus/varieeruvus puudub,</p> <p>Teiste kombinatsioonide kohta on oluline ebakindlus.</p>

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ● Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Düslipideemia ravi on kardiovaskulaarse riski tõttu kroonilise neeruhaigusega patsientidel õigustatud.</p> <p>Sekkumise st statiinravi/statiinravi + esetimiibravi kasutamine on tõendusmaterjali põhjal on soodne ja tulemusnäitajaid parandav vs mittesekkumine. Statiinravi kasutamine patsientidel, kes ei saavuta sihtväärtust monoterapiiana või kellel on kõrvaltoimed, on esetimiibi lisamine põhjendatud.</p> <p>Intensiivsel statiinravi ei ole võrreldes statiinraviga väikeses annuses kombineeritud esetimiibiga eeliseid.</p> <p>Kroonilise neeruhaigusega patsiendi raviskeemi fibraadi lisamisel võib krooniline neeruhaigus süvendada. Neerufunktsiooni vähenemist ja ägedat neerukahjustust täheldati ka eelneva neerukahjustusega patsientidel, kelle süstoolne vererõhk oli alla 120 mmHg.</p> <p>Kroonilise neeruhaigusega patsient, kes ei saavuta statiinraviga eesmärkväärtuseid ja kelle eGFR on üle 30 mL/min/1,73 m² võib olla PSCK-9 lisamisest raviskeemi soodne mõju kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele ning kuid puudub tõenduspõhine materjal, et kroonilise neeruhaigusega patsiendil on ravimi kasutamine õigustatud ohutusprofiiliga.</p> <p>Kroonilise neeruhaigusega patsiendi statiinravile oomega-3 rasvhapete lisamisel puudub kvaliteetne tõendusmaterjal.</p>	<p>Statiinravi soovitus jääb kehtima (oli algses juhendis).</p> <p>Tõenduse põhjal kaldub soovitus ka võrldussekkumise statiin+esetimiib kasuks.</p>
---	---	--

Vajaminevad ressursid
Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ● mitteamvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Ressursivajadus ei ole enamuse sekkumise korral hinnatud, ei käsitle kroonilise neeruhaiguse ega selle süvenemise ega neeruasendusraviga seostuvaid kulusid.</p> <p>Ressursivajadus Eestis ei ole hinnatud.</p>	<p>Esetimiib kombinatsioonis on 100% soodustusega patsiendile: 10,76-13,11 eurot/kuus.</p> <p>Originaali hind u 22 eurot (EHKle).</p> <p>Esetimiib üksi 15 eurot/kuu.</p> <p>Atorvastatiin 2-10 euro.</p> <p>Kombinatsioonravi saajate hulk suureneb, aga mitte oluliselt. Paljud patsiendid juba kasutavad kombinatsioonravi.</p> <p>Hospitaliseerimise hulk väheneb.</p>

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus ei ole hinnatav, sest kaasatud uuringud, mis käsitleksid Eesti olukorda, puuduvad.</p>	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>(16) randmiseeritud kontrollitud uuringu SHARP hindamine kulutõhususe osas: simvastatiin + esetimiib kombinatsioonravi ei omanud olulist tähendust hospitaliseerimisele neerutekkesel põhjusel (RR, 0.97; 95% CI, 0.90-1.03; P = 0.3) või muul mittevasculaarsel põhjusel (RR, 1.03; 95% CI, 0.97-1.09; P = 0.4), need kulud jäeti ka lõplikust hinnangust välja; ei arvestatud ka rutiinsel dialüüsravil olevaid patsiente. Keskmine hind tulenes ravikulust uuringu vältel £1,319 ± £11 ning kõrge 5 aasta kardiovaskulaarse riskiga patsientide puhul oli trend, madalamate kulude osas, seostati väiksema ravi kesutsega vastavalt £1,137 ± £16 ja £1,570 ± £20 ning keskmine ravipäevade arv oli vastavalt 1,038 ± 15 and 1,400 ± 18 päeva. Haiglaravi vähenes ateroskleroosist tingitud hospitaliseerimiste osas 16% kombinatsioonravi rühmas (RR, 0.84; 95% CI, 0.74-0.96; P = 0.01) ning 11% mitte-ateroskleroosist tingitud vasculaarse sündmuste hospitaliseerimiste osas (RR, 0.89; 95% CI, 0.79-0.99; P = 0.04).</p>	

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 	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsiendi ravi peaks olema üldpopulatsiooniga sama, kuid arvestama peaks kroonilise haigusega patsientidele iseloomulikku ohutusprofiili.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Olemasolev tõendus põhine materjal ja sellele toetuvate ravisoovituste alusel on kroonilise neeruhaigusega patsiendil võrdne võimalus saada temale kõige parem/sobivam ravi.	
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 	Statiin+esetimiib: arstile vastuvõetav, sest võimalik saavutada eesmärkväärtused ja patsiendile kõrvaltoimeid vähem.	
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 	Olemasolevale tõendus põhisele materjalile toetuv ravisoovitus võiks olla teostatav, sest arvestab üldpopulatsioonile (st ilma kroonilise neeruhaigusega patsientide) näidustusi ravile, ravi kättesaadavust.	Ravimid kättesaadavad ja soodustusega.

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
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

	OTSUS						
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

SOOVITUSE LIIK

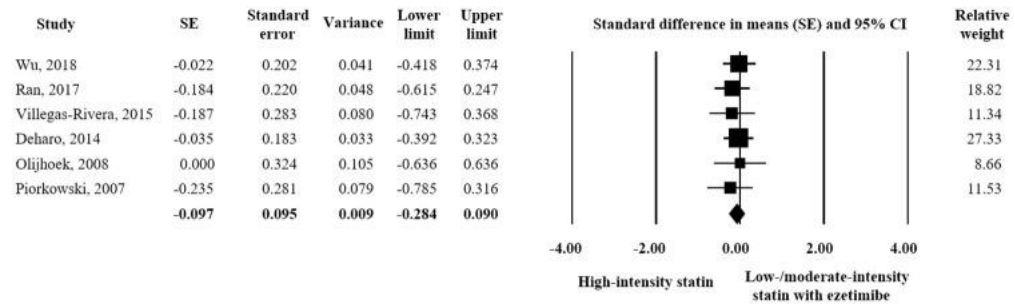
Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	--	--	--

VIIDETE KOKKUVÕTE

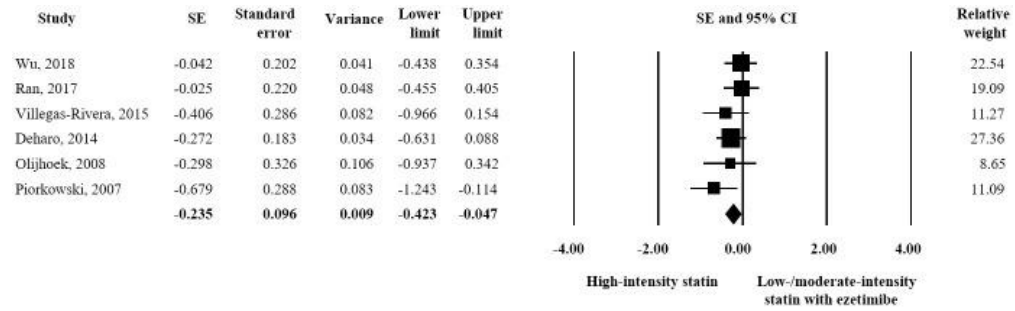
1. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R, Investigators., SHARP. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. . *Lancet*. 2011; 2011.
2. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R, Collaboration., Omega-3, Treatment, Trialists'. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. . *JAMA Cardiol*. ; 2018.
3. Hwang, Seun Deuk MD, PhDa, Kim, Kipyoa, Kim, Yoon Jib, Lee, Seoung Wooa, Lee, Jin Hoc, *, Song, Joon Hoa, *.. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis. . *Medicine*; 2020.
4. Blais JE, Tong GKY, Pathadka S, Mok M, Wong ICK, Chan EW.. Comparative efficacy and safety of statin and fibrate monotherapy: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. . *PLoS One*. ; 2021 .
5. Herrera-Gómez F, Chimenó MM, Martín-García D, Lizaraso-Soto F, Maurtua-Briseño-Meiggs Á, Grande-Villoria J, Bustamante-Munguira J, Alamartine E, Vilardell M, Ochoa-Sangrador C, Álvarez FJ.. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. . *Sci Rep*. ; 2019.
6. Mottl AK, Buse JB, Ismail-Beigi F, Sigal RJ, Pedley CF, Papademetriou V, Simmons DL, Katz L, Mychaleckyj JC, Craven TE.. Long-Term Effects of Intensive Glycemic and Blood Pressure Control and Fenofibrate Use on Kidney Outcomes. . *Clin J Am Soc Nephrol*. ; 2018.
7. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D.. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. . *Sci Rep*. ; 2017.
8. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, . . ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. . *J Clin Lipidol*; 2015.
9. Stanifer JW, Charytan DM, White J, Lokhnygina Y, Cannon CP, Roe MT, Blazing MA.. Benefit of Ezetimibe Added to Simvastatin in Reduced Kidney Function. . *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;28(10):3034-3043. doi: 10.1681/ASN.2016090957. Epub 2017 May 15. PMID: 28507057; PMCID: PMC5619955.; 2017.
10. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, Jukema JW, Kim YU, Li QH, Mueller C, Parkhomenko A, Pordy R, Sritara P, Szarek M, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Investigators., ODYSSEY, OUTCOMES. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. . *Eur Heart J*. ; 2020.
11. Reith C, Staplin N, Herrington WG, Stevens W, Emberson J, Haynes R, Mafham M, Armitage J, Cass A, Craig JC, Jiang L, Pedersen T, Baigent C, Landray MJ, Group., SHARP, Collaborative. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. . *BMC Nephrol*. ; 2017.
12. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA.. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. . *JAMA*. ; 2018.
13. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP, Investigators., FOURIER, Steering, Committee, and. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. . *J Am Coll Cardiol*. 2019 ; 2019.
14. Fan H, Zhou J, Yuan Z.. Meta-Analysis Comparing the Effect of Combined Omega-3 + Statin Therapy Versus Statin Therapy Alone on Coronary Artery Plaques. . *Am J Cardiol*. ; 2021.
15. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, Serban MC, Banach M, Group., Lipid, and, Blood, Pressure, Meta-analysis, Collaboration, (LBPMC). Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. . *BMC Med*. ; 2017.
16. Mihaylova B, Schlackow I, Herrington W, Lozano-Kühne J, Kent S, Emberson J, Reith C, Haynes R, Cass A, Craig J, Gray A, Collins R, Landray MJ, Baigent C. SHARP Collaborative Group. Cost-effectiveness of Simvastatin plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in CKD: Results of the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. ; 2016.
17. Khan SU, Khan MU, Riaz H, Raggi P, Valavoor S, Khan MZ, Kołodziejczak M, Khan MS, Krupica T, Alkhouli M, Navarese EP.. Meta-analysis of the Relation of Body Mass Index to Cardiovascular Outcomes in Patients Receiving Intensive Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapy. . *Am J Cardiol*. ; 2020.
18. Ah YM, Jeong M, Choi HD.. Comparative safety and efficacy of low- or moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy: A meta-analysis of randomized controlled studies. . *PLoS One*; 2022.

APPENDICES

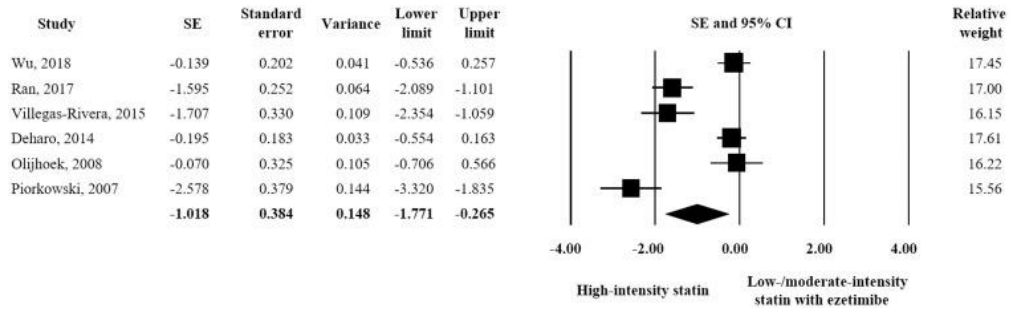
Appendix 1



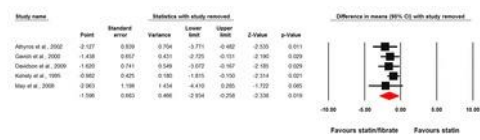
Appendix 2



Appendix 3



Appendix 4



Appendix 5

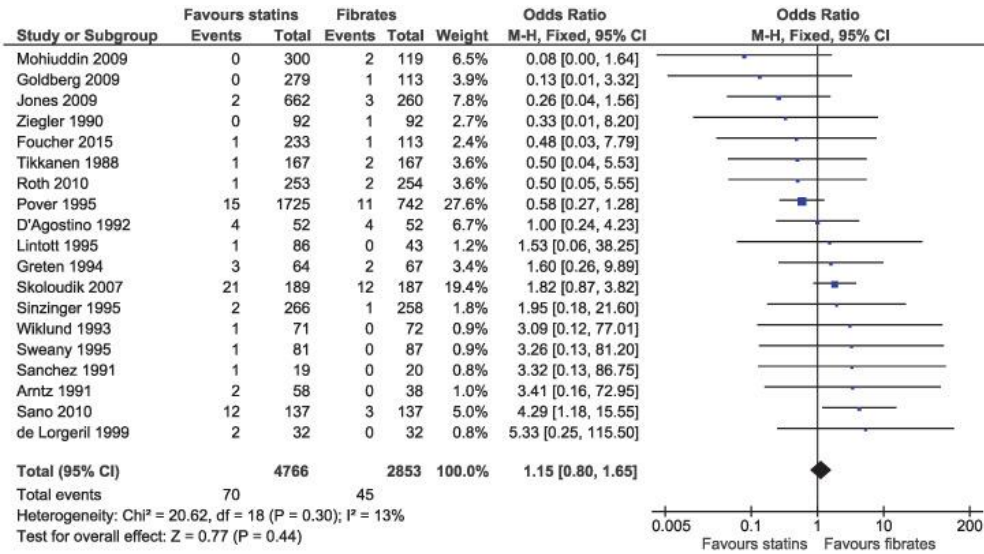
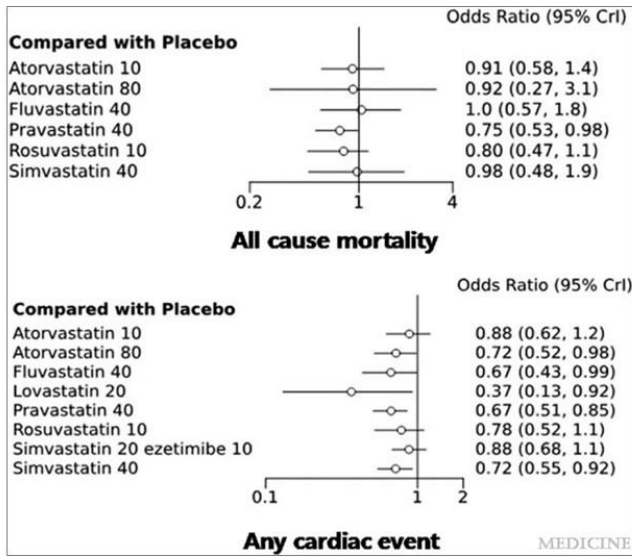


Figure 4



[Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis](#)

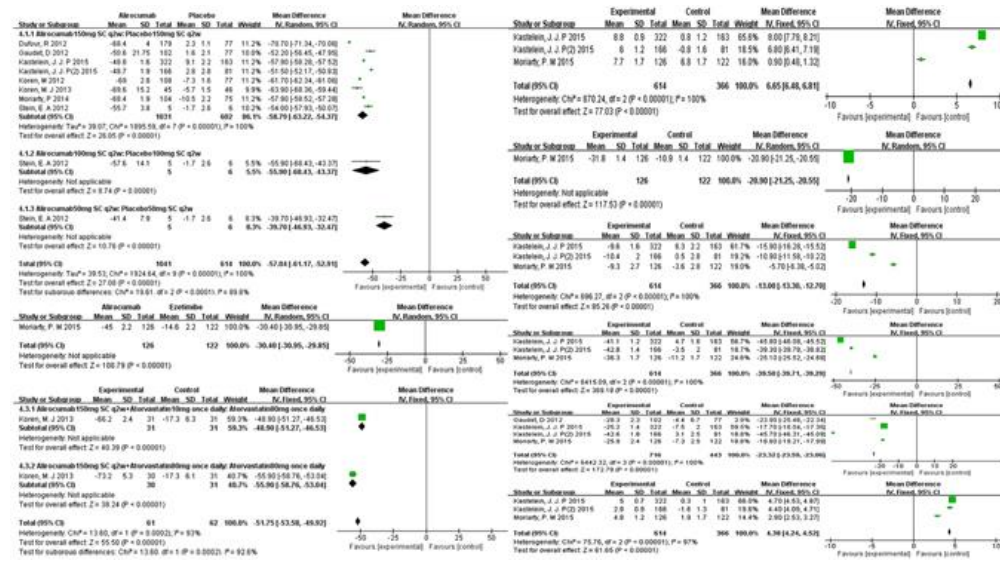
Hwang, Seun Deuk; Kim, Kijyo; Kim, Yoon Ji; Lee, Seoung Woo; Lee, Jin Ho; Song, Joon Ho. *Medicine* 99(2):e20061, May 25, 2020. doi: 10.1097/MD.00000000000020061

All-cause mortality (A) and cardiac events (B) associated with different types of statins and doses compared with placebo used as references.

Appendix 7

Atorvastatin 10	1.022 (0.316, 3.154)	1.145 (0.535, 2.437)	1.102 (0.693, 1.726)	0.830 (0.455, 1.359)	0.879 (0.432, 1.519)	1.067 (0.448, 2.543)
Atorvastatin 80		1.114 (0.286, 4.607)	1.062 (0.311, 3.801)	0.797 (0.218, 2.837)	0.841 (0.223, 3.096)	1.041 (0.256, 4.427)
		Fluvastatin 40	0.958 (0.523, 1.732)	0.723 (0.349, 1.350)	0.763 (0.325, 1.503)	0.936 (0.365, 2.347)
		Placebo		0.756 (0.527, 0.972)	0.799 (0.471, 1.142)	0.966 (0.471, 2.024)
		Pravastatin 40			1.058 (0.610, 1.733)	1.292 (0.617, 2.944)
					Rosuvastatin 10	1.221 (0.569, 3.039)
					Simvastatin 40	

Appendix 8



Appendix 9

Table 3. Change in Kidney Function Over Time According to Treatment Group

	Evolocumab (n = 13,782)		Placebo (n = 13,772)		Evolocumab vs. Placebo (n = 27,554) HR (95% CI)	p Value	p Interaction
	Events	KM (%)	Events	KM (%)			
Overall							
≥30% decline in eGFR	367	3.2	373	3.3	0.99 (0.86–1.14)	0.90	—
≥40% decline in eGFR	159	1.4	152	1.4	1.05 (0.84–1.31)	0.66	—
≥50% decline in eGFR	63	0.5	65	0.6	0.97 (0.69–1.37)	0.86	—
≥50% decline in subgroups							
Diabetes							0.15
No diabetes (evolocumab n = 8,728, placebo n = 8,750)	16	0.2	24	0.3	0.67 (0.36–1.27)	0.22	—
Diabetes (evolocumab n = 5,054, placebo n = 5,022)	47	1.0	41	1.0	1.17 (0.77–1.78)	0.46	—
Baseline eGFR							0.09
Stage ≥ 3 CKD (evolocumab n = 2,302, placebo n = 2,141)	24	1.1	26	1.2	0.87 (0.50–1.52)	0.62	—
Stage 2 CKD (evolocumab n = 7,456, placebo n = 7,578)	32	0.5	23	0.4	1.39 (0.82–2.38)	0.23	—
Preserved kidney function (evolocumab n = 4,624, placebo n = 4,653)	7	0.2	16	0.5	0.45 (0.19–1.10)	0.07	—

Event rate for binary changes in eGFR overall (≥30%, 40%, or 50% decline in eGFR) or in subgroups defined by diabetes or baseline CKD stage. Calculations were based on Cox proportional hazards models adjusted for randomization strata (LDL-C ≥85 mg/dl and region).

eGFR = estimated glomerular filtration rate; other abbreviations as in Table 2.