

KÜSIMUS

Kas kasutada SGLT2 inhibiitorid või ACEI/ARB (standartravi) kroonilise neeruhaigusega patsientidel?	
SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaigusega patsientidel
SEKKUMINE:	SGLT2 inhibiitorid
VÕRDLOS:	ACEI/ARB (standartravi)
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	KNH progressioon (eGFR langus rohkem kui 50% vs randomiseerimise hetkel; lõppstaadiumi neerupuudulikkus, surm neerupuudulikkuse tõttu) mittediabeetikutel: ravi SGLT2 inhibiitoriga vs standartravi; äge neerupuudulikkus mittediabeetikutel: ravi SGLT2 inhibiitoriga vs standartravi; üldsuremus KNH-ga mittediabeetikutel: ravi SGLT2 inhibiitoriga vs standartravi; kõrvaltoimed: genitaaltrakti seeninfektsioonide esinemine KNH patsientidel SGLT2 inhibiitorite ravi foonil vs standartravi; üldsuremus (ravi SGLT2 inhibiitoriga vs standartravi); composite renal outcome (lõppstaadiumi neerupuudulikkus, seerumi kreatiini taseme kahekordistumine, neeruhaigusega seotud suremus); äge neerupuudulikkus mittediabeetikutel: ravi SGLT2 inhibiitoriga vs standartravi; kõrvaltoimed: urotrakti infektsioonid mittediabeetikutel SGLT2 inhibiitori ravi foonil vs standartravi; KNH progressioon (lõppstaadiumi neerupuudulikkus, eGFR langus vähemalt 40% algväärtusest, surm G5 st. neeruhaigusesse): empaglifloosin vs standartravi/placebo; üldsuremus: empaglifloosin vs standartravi/placebo; hospitaliseerimine: empaglifloosin vs standartravi/placebo; äge neerupuudulikkus: empaglifloosin vs standartravi/placebo;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<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>Koostatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga kuus rahvusvahelist ravijuhendit, et leida teaduslik tõendusmaterjal tööühma poolt püstitatud kliinilistele küsimustele vastamiseks ja soovitude andmiseks. AGREE II alusel olid kõik hinnatud juhendid kaasamiseks piisavalt hea kvaliteediga.</p> <p>SGLT2 (<i>sodium glucose co-transporter-2</i>) inhibiitorite kasutamist käsitles neist üks: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Lisaks NICE 2021 Chronic kidney disease: assessment and management ravijuhendis viide, et SGLT2 inhibiitorite kohta juhised leitavad novembris 2021 uuendatud NICE 2.tüüpi diabeedi ravijuhendis peatükis "managing chronic kidney disease".</p> <p>2022 aastal publitseeritud ka KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease, ehk 2020 aasta juhendi uuendatud versioon.</p> <p><u>2020 aasta soovitus:</u></p> <p>Glycemic management for patients with T2D and CKD should include lifestyle therapy, first-line treatment with metformin and a sodium–glucose cotransporter-2</p>	

inhibitor (SGLT2i), and additional drug therapy as needed for glycemic control.

Recommendation 4.2.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

2022 aasta soovitus:

Recommendation 1.3.1: We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

Practice Point 1.3.1: The recommendation for SGLT2i is for kidney and cardiovascular protection and SGLT2i have been shown to have safety and benefit in CKD patients, even for those without T2D. Thus, if patients are already being treated with other glucose-lowering agents, an SGLT2i can be added to the current treatment regimen.

NICE Type 2 diabetes in adults: management:

For adults with type 2 diabetes and CKD who are taking an ARB or an ACE inhibitor (titrated to the highest licensed dose that they can tolerate), offer an SGLT2 inhibitor (in addition to the ARB or ACE inhibitor) if:

- ACR is over 30 mg/mmol **and**
- they meet the criteria in the marketing authorisation (including relevant estimated glomerular filtration rate [eGFR] thresholds).

Lisaks eraldi soovitus dapaglifloosiini kasutamise osas (NICE märts 2022):

Dapagliflozin is recommended as an option for treating chronic kidney disease (CKD) in adults. It is recommended only if:

- it is an add-on to optimised standard care including the highest tolerated licensed dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin-receptor blockers (ARBs), unless these are contraindicated, and
- people have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 25 ml/min/1.73 m² to 75 ml/min/1.73 m² at the start of treatment and: have type 2 diabetes or have a urine albumin-to-creatinine ratio (uACR) of 22.6 mg/mmol or more.

Antud kliinilise küsimuse sihtrühmaks on KNH-ga patsiendid. Ja küsimuse vastamiseks kaasatud need tõendusmaterjalid, mis käsitlevad KNH-ga patsiente, s.h. ilma diabeedita. SGLT2 inhibiitorite kasutamise kohta 2.tüüpi diabeedi korral on olemas Eesti ravijuhend, kus ka diabeedi ja kaasuva KNH käsitlemise kohta soovitusel olemas. Lisaks ka värskes "Kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsiendi käsitus esmatasandil" ravijuhendis olemas soovitus SGLT2 inhibiitori

	<p>kasutamise kohta.</p> <p>2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi. Eesti ravijuhend (kinnitatud 08.06.2021).</p> <p>Farmakoteraapia alustamine 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kel esineb püsiva proteinuuriaga KNH või langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkus</p> <p>Soovitus 11: 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on kaasuvana püsiva proteinuuriaga krooniline neeruhaigus, kaaluge farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoriga. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste.</i></p> <p>Kroonilise neeruhaiguse või vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkuse ja 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi käsitus</p> <p>Soovitus 21: 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on püsiva proteinuuriaga krooniline neeruhaigus, kaaluge raviskeemi SGLT2 inhibiitori lisamist olenemata HbA1c väärtusest. <i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste.</i></p> <p>Kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsiendi käsitus esmatasandil. Eesti ravijuhend (kinnitatud 08.06.2021)</p> <p>Soovitus 31: Vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga sümptomaatilistele (alates NYHA II funktsionaalne klass) kroonilise südamepuudulikkusega patsientidele, kes on saanud ravi AKEI/ARB-i või ARNI-ga ja beetablokaatori ja mineralokortikoidide retseptorite antagonistiga maksimaalses talutavas annuses, määrake südamepuudulikkuse näidustusega SGLT-2 inhibiitor. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste.</i></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>Suured ja suhteliselt pikaajalised RCT uuringud näitasid, et SGLT2 inhibiitorid parandavad kardiovaskulaarseid ja neerutulemusnäitajaid (eriti alandades südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse riski) diabeediga patsientidel, kellel kõrge kardiovaskulaarne risk. Nende andmete alusel koostatud viimased diabeedi ravijuhendid, samuti ka südamepuudulikkuse ravijuhendid.</p> <p>Kaks värsket RCT uuringut näitasid SGLT2 inhibiitorite toimet neeruhaiguse progressioonile ja teistele tulemusnäitajatele ilma diabeedita patsientidel (DELIVER ja EMPA-KIDNEY). EMPA-KIDNEY uuringu andmed alles publitseeritud (online novembris 2022, ajalehes alles jaanuaris 2023) ja seega üksik metaanalüüs sisaldab</p>	<p><u>elulemust</u> ei uuritud, selle kohta ei leidnud infot</p>

selle uuringu andmeid.

Metaanalüüsi(1), mis uuris diabeedi mõju SGLT2 inhibiitorite toimele neerutulemusnäitajatele, kaasatud 13 suurt RCT uuringut, analüüsitud 90409 osalejat, nendest 74804 (82,7%) diabeediga ja 15605 (17,3%) ilma diabeedita. 4 uuringut 25898 patsientidega, kellel KNH (nendest 4967 olnud ilma diabeedita). SGLT2 inhibiitori kasutamine vähendab KNH progressiooni riski 37% võrra (RR = 0,63; 95% CI 0,58–0,69) üldiselt. Samasugune riski vähenemine on esinenud nii kaasuva diabeediga (RR = 0,62; 95% CI 0,56–0,68) kui ka ilma (RR = 0,69; 95% CI 0,57–0,82).

SGLT2 inhibiitorite toime neeruhaiguse tulemusnäitajatele diabeedistaatusest sõltuvalt:

See Appendix 3

Neerupuudulikkuse risk KNH uuringuid eraldi vaadates diabeediga patsientidel ja ilma:

See Appendix 4

SGLT2 inhibiitorite toime neeruhaiguse tulemusnäitajatele diabeedistaatusest sõltuvalt (uuringud grupeeritud):

See Appendix 5

Nende andmete alusel võib järeldada, et SGLT2 inhibiitorite kasutamine alandab KNH progresseerumise riski ja ägeda neerukahjustuse riski mitte ainult kõrge kardiovaskulaarse riskiga 2.tüüpi diabeedi haigetel, vaid ka KNH või südamepuudulikkusega patsientidel sõltumata diabeedi staatusest, KNH algpõhjusest või neerufunktsioonist.

SGLT2 inhibiitorite kasutamine vähendab kardiovaskulaarset suremust ja hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse süvenemise tõttu nii üldiselt (RR = 0,77; 95% CI 0,74–0,81), kui ka eraldi vaadatuna nii diabeediga patsientidel (RR = 0,77; 95% CI 0,73–0,81) kui ka ilma (RR = 0,79; 95% CI 0,72–0,87). Samas eraldi KNH uuringuid vaadatuna (DAPA-CKD ja EMPA-KIDNEY) üldsuremusele statistiliselt olulist mõju ei ole.

See Appendix 6

Sama järeldus esile toodud ka (2)**metaanalüüsis**, kuhu kaasatud 4 RCT uuringut (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DAPA-CKD ja EMPEROR-Preserved), kus kokku 8927 ilma diabeedita patsienti: SGLT2 inhibiitorid ei vähenda üldsuremuse riski võrreldes platseeboga (RR = 0,88; 95% CI 0,77–1,01), kuid oluliselt vähendavad "composite renal outcome" riski (RR = 0.64; 95% CI 0.48–0.85) ja

	<p>ägeda neerupuudulikkuse tekke riski (RR = 0,82; 95% CI 0,71–0,94).</p> <p>EMPA-KIDNEY uuringu (3)(international randomized, double-blind, placebo-controlled) tulemused publitseeritud online novembris 2022 (uuring lõpetati varem positiivsete tulemuste tõttu). Uuringu eesmärgiks oli selgitada, kas empaglifloosin 10 mg päevas vs platseebo/standartravi vähendab KNH progresseerumise või kardiovaskulaarse surma riski KNH-ga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud kokku 6609 patsienti, nendest 46% diabeediga haiged. Keskmine eGFR oli 37.5 mL/min/1.73 m², seal hulgas 5185 patsientidel (78%) oli eGFR <45 mL/min/1.73 m². Primaarseks tulemusnäitajaks oli esmase neeruhaiguse progresseerumise ilmingu tekke (komposiitnäitajad: lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekke (dialüüs, transplantatsioon), eGFR langus alla 10 mL/min/1.73 m², eGFR langus vähemalt 40% algväärtusest, surm G5 st. neeruhaigusesse) või kardiovaskulaarne surm. Empaglifloosin vähendab <u>KNH progressiooni ja kardiovaskulaarse surma riski</u> (HR = 0,72; 95% CI 0,64–0,82; P<0,001), järjekindel sama efekt on diabeedistaatusest ja eGFR väärtustest sõltumatu. <u>Üldsuremusele</u> ei avalda empaglifloosiini kasutamine statistilist olulist mõju. Empaglifloosiini kasutamine oluliselt vähendab <u>hospitaliseerimisi</u>.</p>	
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ○ keskmine ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>SGLT2 inhibiitorite kasutamisel diabeedi haigetel <u>kõrvaltoimena</u> kirjeldatud ketoatsidoosi ja alajäseme amputatsiooni, mis aga ilma diabeedita haigetel SGLT2 inhibiitorite ravi puhul sisuliselt pole esinenud või ei oma statistilist olulisust (1 ketoatsidoosi juhtum EMPA-KIDNEY uuringus; amputatsioonide risk RR = 0,98; 95% CI 0,43–2,25)(1). Samad tulemus välja toodud (2)metaanlüüsis. SGLT2 inhibiitorite kasutamise puhul esineb veidi rohkem urotrakti infektsioone, samas KNH uuringutes ei ole see statistiliselt oluline. SGLT2 inhibiitorite kasutamise puhul esineb oluliselt rohkem genitaaltrakti seeninfektsioone (sama ka KNH-ga patsientidel)(1). Ilma diabeedita patsientide SGLT2 inhibiitoritega ravi puhul kas ei registreeritud üldse hüpopglükeemiat, või registreeritud üksikud juhud(2). Tõsiste hüpopglükeemiate esinemine KNH uuringutes polnud statistiliselt oluline(1).</p> <p><i>See Appendix 1</i></p> <p><u>Luumurdude</u> esinemine SGLT2 inhibiitori ravi peal mittediabeetikutel polnud statistiliselt oluline (2). Metaanlüüsis(1) ei ole <u>luumurru</u> tekke diabeedi esinemise ja mitte esinemise puhul eraldi vaadatud, kuid KNH uuringutes (kus nii diabeetikud kui mittediabeetikud) <u>luumurru</u> risk olnud statistilist mitteoluline (RR = 1,05; 95%</p>	<p>Genitaaltrakti seeninfektsioonide ja urotrakti infektsioonide risk suureneb, aga ravi on olemas ja seisund ei ole ohtlik. Uuringute järgi võiks järeldada, et mittediabeetikutel kõrvaltoimete risk väiksem.</p>

	<p>CI 0,91–1,21).</p> <p>Metaanalüüsis(2) <u>urogenitaaltrakti infektsioonide</u> risk SGLT2 inhibiitorite kasutamisel mittediabeetikutel suurem, kuid DAPA-CKD uuringus eraldi vaadatuna on see risk statistiliselt mitteoluline.</p> <p><i>See Appendix 2</i></p> <p>EMPA-KIDNEY uuringus(3) pole empaglifloosiini rühmas esinenud statistiliselt olulisi <u>kõrvaltoimeid</u>.</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>Tõendus põhineb kahel metaanalüüsil (sh üks neist publitseeritud novembris 2022 ja hõlmab kõik 13 suurt SGLT2 inhibiitorite uuringut, s.h. kaks 2022 aastal avaldatud RCT uuringut) ja ühel juhuslikustatud kontrolluuringul.</p> <p>SGLT2 inhibiitoreid käsitlevaid metaanalüüse palju, kuid eri süstemaatilistes ülevaadetes kaasatud uuringud kattusid, saadud tulemused süstemaatilistes ülevaadetes olid ühetaolised, seega varasemaid metaanalüüse kliinilise küsimuse vastamiseks ei analüüsitud.</p> <p>Tõenduse taset vähendab kohati tõenduse kaudsus (mõnede tulemusnäitajate analüüsis ei olnud päris meid huvitavad patsiendid, nt olid vaadatud nii diabeetikud kui ka mittediabeetikud koos).</p> <p>Kokkuvõtlikult hindas sekretariaat tõendust keskmiseks kuni kõrgeks.</p> <p>Töörühma poolt esitatud tulemusnäitajatest ei leitud infot elulemuse, elukvaliteedi ja ravikulu kohta.</p>	<p>Uuringuid käimas ei ole, ravimid on ära uuritud.</p>

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<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>Tulemusnäitajad on hinnatud. Antud küsimuse tulemusnäitajad on hinnatud kriitilise tähtsusega.</p> <p>Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute leidmiseks, mis käsitlevad kuivõrd inimesed peamiseid tulemeid/tulemusnäitajaid väärtustavad, ei tehtud. Süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input checked="" type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Tõendusmaterjali põhjal sekkumise soovitud mõjud oluliselt suuremad, kui võimalik kahju.	Sekkumise all peetakse silmas SGLT2 inhibiitoreid.

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> suur kulu <input type="radio"/> keskmine kulu <input checked="" type="radio"/> mitteamvestatav kulu ja sääst <input type="radio"/> keskmine sääst <input type="radio"/> suur sääst <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	SGLT2 inhibiitorid Eestis olemas, kuid kõikidel ei ole soodustust KNH patsientidele, lisaks ka kindald kriteeriumid selle väljakirjutamiseks.	<p>Dapaglifloosin:</p> <p><u>FORXIGA</u> 10MG N30 täishind 34,25 EUR, 50% 18,37 EUR, 75% 10,44 EUR, 90% 5,67 EUR.</p> <p><u>FORXIGA</u> TBL 5MG N30 täishind 34,25 EUR, 50% 18,37 EUR, 75% 10,44 EUR, 90% 5,67 EUR.</p> <p>Ravimi väljakirjutamisel on kolm tingimust, mille olemasolul saab N18 diagnoosiga patsient 75% ja 90% soodustust: eGFR alla 75 ml/min 1,73 m² ja albuminuuria üle 20 mg/mmol ja AKEI peab olema määratud. Ülejäänutele 50%. Võiks maha võtta eGFRi ja albuminuuria piirangud. Hetkel ei saa säilinud neerufunktsiooniga proteiinuuriaga patsiendid suuremat soodustust.</p> <p>Empaglifloosin:</p> <p><u>JARDIANCE</u> 10MG N30 täishind 34,26, 50% 18,38 EUR, 75% 10,44 EUR, 90% 5,68 EUR</p> <p><u>JARDIANCE</u> TBL 25MG N30 täishind 34,26 EUR, 50% 18,38 EUR, 75% 10,44 EUR, 90% 5,68 EUR</p> <p>Empaglifloosin on 50% soodustusega KNH</p>

		<p>patsientidele. Läbirääkimised käivad ja tõenäoliselt suurem soodustus tuleb. Empaglifloosiini ja dapaglifloosiini tingimused võiks ühtlustada. Kui ühtlustada ei ole võimalik, siis peaks ikka empaglifloosiini väljakirjutamise tingimused maha võtma. Võiks olla kindel diagnoos, N03 või N04, millega saab nefroloog esmaselt välja kirjutada. Samas, kui empaglifloosiini ja dapaglifloosiini soodustingimused ühtlustatakse, siis piisaks N18 diagnoosist. Tingimuse muutmise võimalikkuse kohta oodatakse Tervisekassa tagasisidet.</p> <p>Kui suurem soovustus tuleb, siis patsientide hulk ei suurene oluliselt.</p>
--	--	---

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.</p>	
---	--	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.</p>	<p>Täiendav ravimihüvitis on ka.</p> <p>Südamepuudulikkusega inimesed saavad suurema soodustusega. Kui ei ole ühtegi teist ravimit, siis aasta peale oleks 50% soodustusega ja koos täiendava ravimihüvitisega hind u 13 eurot kuus.</p>

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.</p>	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input checked="" type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub 	<p>Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.</p>	<p>Juhul kui soodustingimused muutuvad, siis jah. Soodustingimused ise mõjutavad ravi määramist - kui ei ole soodustust, siis võib-olla kõik ei kirjutata välja.</p>

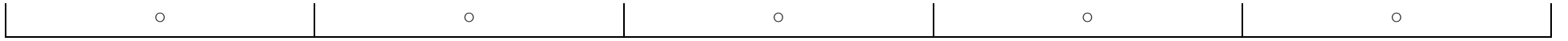
○ Ei oska öelda		
-----------------	--	--

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
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	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
---------------------------	-------------------------------	--	-------------------------------	---------------------



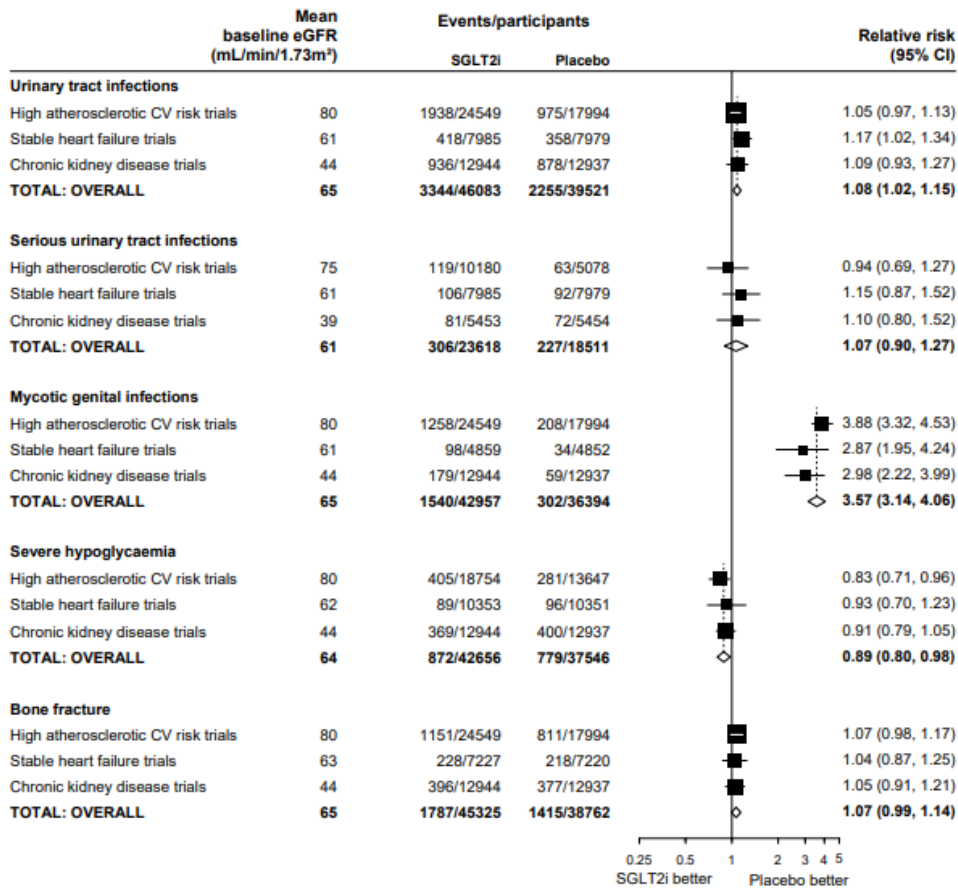
VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Group, Nuffield Department of Population Health Renal Studies, Consortium, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists'. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*; 2022.
2. Tsai W, Hsu S, Chiu Y, et al. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*; 2022.
3. Group, The, EMPA-KIDNEY, Collaborative. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*; 2023.

APPENDICES

Appendix 1

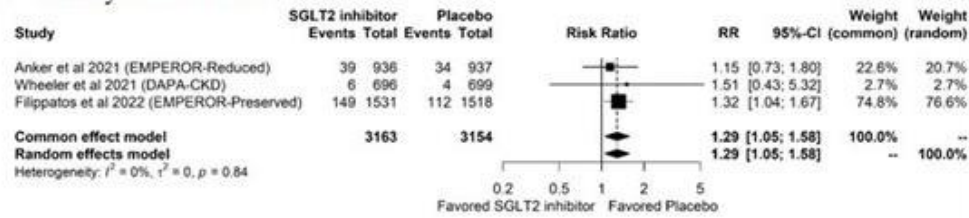
Webfigure 10: Effect of SGLT2 inhibitors on ADDITIONAL SAFETY outcomes



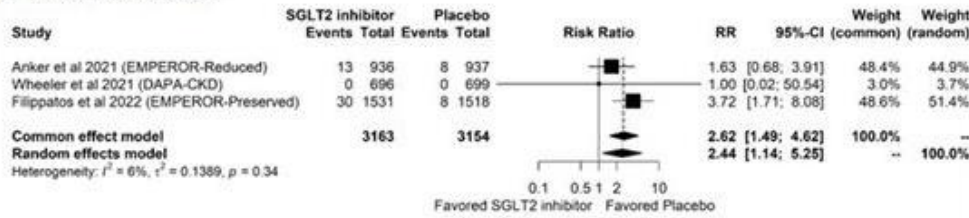
Analyses are limited to previously published reports and therefore not all outcomes are available for all trials (see Webtable 2 for detail by outcome and definition of serious urinary tract infections by trial). Data from SOLOIST-WHF included in totals but excluded from the stable heart failure trials group as it included patients with acute decompensated heart failure. There were insufficient cases of Fournier's gangrene to present a reliable estimate of risk (11 events vs 14 events in SGLT2i and placebo arms, respectively). Data extracted from previous meta-analysis (eClinicalMedicine 2021;41:101163), with additional data from DELIVER and EMPA-KIDNEY trials. CI = confidence interval. eGFR = estimated glomerular filtration rate. SGLT2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

Appendix 2

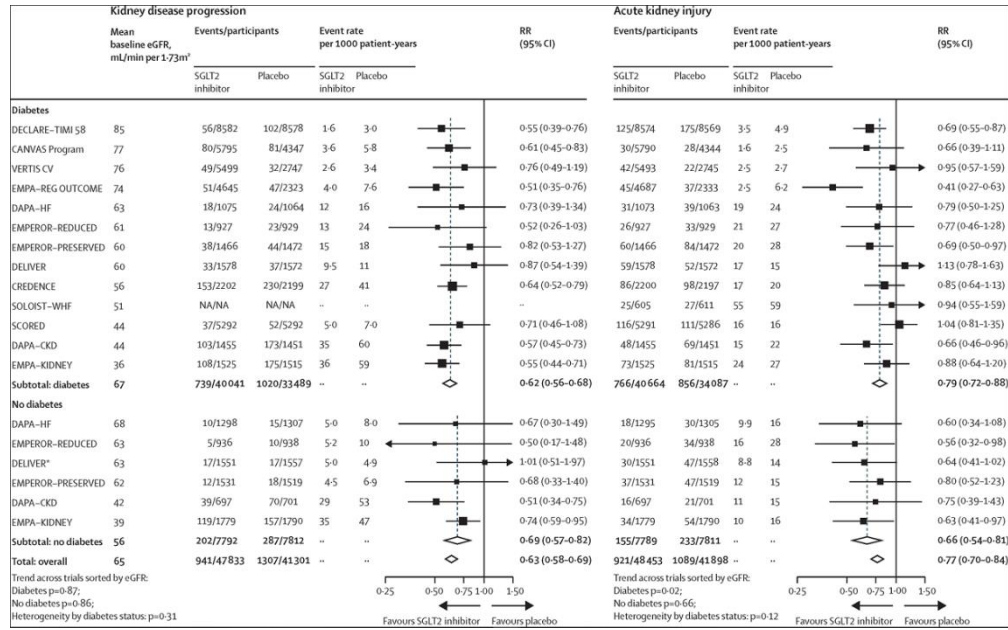
G Urinary tract infection



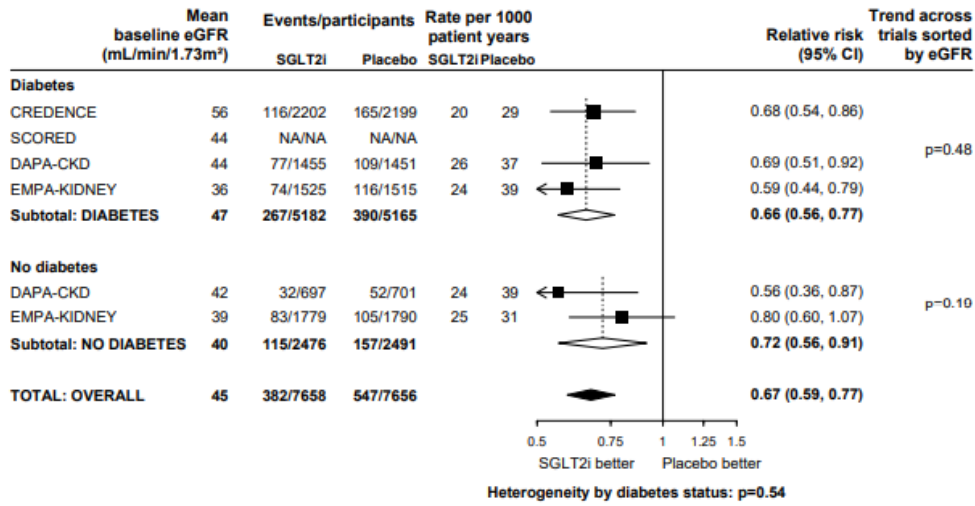
H Genital infection



Appendix 3



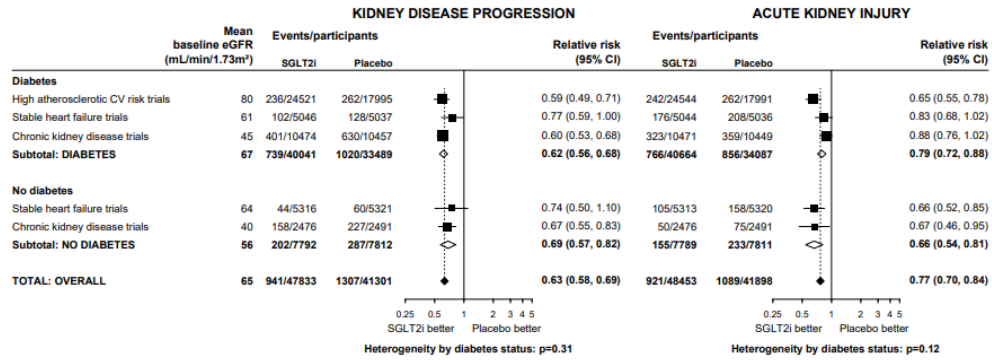
Webfigure 2: Effect of SGLT2 inhibition on KIDNEY FAILURE, by diabetes status (CKD trials only)



Kidney failure defined as composite of sustained eGFR<15 mL/min/1.73m² (or eGFR <10 mL/min/1.73m² in EMPA-KIDNEY), maintenance dialysis, or kidney transplantation. Data for kidney failure not available for SCORED. CI = confidence interval. eGFR = estimated glomerular filtration rate. SGLT2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

Appendix 5

Webfigure 4: Effect of SGLT2 inhibitors on KIDNEY DISEASE outcomes, by diabetes status



Kidney disease progression: analyses are based upon a sustained $\geq 50\%$ decline in eGFR from randomisation, end-stage kidney disease or death from kidney failure in all presented trials (see Webtable 1 for outcome definition details). Acute kidney injury definitions for each trial are provided in Webtable 2. Data from SLDIST-WHF excluded from the stable heart failure trials group as it included patients with acute decompensated heart failure. CI = confidence interval. eGFR = estimated glomerular filtration rate. SGLT2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

Appendix 6

