

Küsimus: Kas kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel sõltuvalt neerufunktsioonist ja proteiinuuriast kasutada kroonilise neeruhaiguse progresseerumise pidurdamiseks ACEI/ARB või platseebo üksi või koos GLP-1 agonistidega?

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Neeruhaiguse progresseerumine (metaanalüüs) (hinnatud millega:: Makroalbuminuuria, seerumi kreatiniini tõus või eGFR langus, NAR, surm tingituna neeruhaigusest)

7 ^{1.a}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	7 uuringut (Liraglutiid, Dulaglutiid, Semaglutiid, Lixisenatiid, Efpeglenatiid, Dulaglutiid, Exenatiid), N=44965, GLP-1RA grupis 23270 patsienti vs platseebo/glargine grupis 21695 patsienti. GLP-1RA grupis vähenes risk neeruhaiguse progresseerumiseks 17% (RR 0.83 (95% CI 0.79-0.88); p<0.00001)(heterogeensus 45%). b	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

Neeruhaiguse progresseerumine (hinnatud millega:: uus makroalbuminuuria)

5 ^{1.c}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	5 uuringut (Efpeglenatiid, Exenatiid, Liraglutiid, Dulaglutiid, Semaglutiid), GLP-1 RA grupis 20241 patsienti vs platseebo/glargine grupis 18862 patsienti. GLP-1 RA grupis vähenes uuesti algava makroalbuminuuria esinemissagedus (RR 0.75 (95% CI 0.69-0.81), p<0.00001) (I2=35%). b	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

Neeruhaiguse progresseerumine (hinnatud millega:: eGFR langus)

2 ^{1.d}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	2 uuringut (Dulaglutiid, Eksenatiid). GLP-1 RA grupis 11208 patsienti vs platseebo grupis 11182 patsienti. Olulist statistilist erinevust gruppide vahel ei olnud (RR 0.92 (95% CI 0.83-1.01), p=0.09) (I2=0). b	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

Neeruhaiguse progresseerumine (hinnatud millega:: kreatiniini kahekordistumine)

4 ^{1.e}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^f	puudub	4 uuringut (Efpeglenatiid, Lixisenatiid, Liraglutiid, Semaglutiid). GLP-1 RA grupis 12064 pt-i vs kontrollgrupis 10712 pt-i. Olulist statistilist erinevust kahe grupi vahel ei olnud (RR 0.97 (95% CI 0.78-1.21), p=0.79) (I2 =4%). b	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	------------------	------------

Neeruasendusravi (hinnatud millega:: Lõppstaadiumi neeruhaigus)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
5 ^{1-g}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^f	puudub	5 uuringut (Liraglutiin, Dulaglutiid, Eksenatiid, Lixisenatiid). GLP-1 RA grupis 19290 pt-i vs platseebo/glargine grupis 19079 patsienti. Statistiliselt olulist erinevust kahe grupi vahel ei olnud (RR 0.81 (95% CI 0.62-1.06), p=0,12) (I2 =0%). ^b	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE

Kõrvaltoimed (PIONEER-6) (järelkontroll: mediaan 15.9 kuud)

1 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	väike	väike	puudub	N=3183 sh Semaglutiid p/o grupis 1591 pt-i ja platseebogrupis 1592 pt-i. Kõrvaltoimetena toodi välja: <ul style="list-style-type: none"> • Soovimatu mõju, millele järgnes ravi katkestamine (Semaglutiid p/o 184 pt (11.6%) vs platseebo 104 pt-i (6.5%)). Sagedasemaks sh seedetrakti poolset kaebused (iiveldus, oksendamine, diarröa) (Semaglutiid p/o 108 pt-i (6.8%) vs platseebo 26 pt-i (1.6%)). • Teiste soovimatute mõjudena toodi välja äge neerupuudulikkus, äge pankreatiit, retinopaatia, tõsine hüpotükeemia, pahaloomuline kasvaja- juhtumite arvud ja erisused gruppide vahel väga väikesed. ⁱ	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

Neeruhaiguse progresseerumine (järelkontroll: 12 kuud; hinnatud millega:: eGFR, albuminuuria)

1 ³	jälgimisuuritud	suur ^j	väike	väike	suur ^k	puudub	N=122 (T2D + KNH: eGFR 60-30), Semaglutiid s/c x1 nädalas 12 kuu jooksul. Keskmine UACR vähenes 53% -162.21+/- 365.77 mg/g, p<0.001. Makroalbuminuuria grupis (UACR >300mg/g) oli langus rohkem väljendunud- 6 kuu jooksul langes keskmine näitaja 39% (p<0.05) ja 12 kuu jooksul 51% (p<0.001). Keskmine eGFR langes 2.2ml/min/1.73m2, p=0.07.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Kõrvaltoimed (järelkontroll: 12 kuud)

1 ³	jälgimisuuritud	suur ^j	väike	väike	suur ^k	puudub	N=122, n=115. T2D+KNH (eGFR 30-60). Ravi s/c Semaglutiidiga jättis pooleli 5.7% patsientidest (n=7), enamasti seedetrakti poolsete sümptomite tõttu (65%), sh iiveldus (1.6%), oksendamine (0.8%), kõhukinnisus (0.8%), kõhulahtisus (0.6%). 7% pt-l, kes olid paralleelselt insuliinraviga, esines hüpotükeemiat.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Äge neerupuudulikkus (Liraglutiid vs platseebo) (järelkontroll: 3.8 aastat)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ⁴	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^f	puudub	N=9340, n=7182 (eGFR <60), n= 2158 (eGFR >60), Liraglutiid vs platseebo, Leader- <i>post hoc</i> analüüs. Platseeboga võrreldes ei olnud ÄNP risk Liraglutiidi kasutaval grupil kõrgem.	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE

Kõrvaltoimed (Liraglutiid vs platseebo) (järelkontroll: 3.8 aastat)

1 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	väike	suur ^f	puudub	N=9340, Liraglutiid vs platseebo, LEADER- <i>post hoc</i> analüüs. Iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus esines sagedamini Liraglutiidi grupis võrreldes platseeboga, erinevused olid samas statistiliselt ebaolulised. Iiveldus (77vs18, p=0.35) grupis eGFR<60: Liraglutiid 2% vs platseebo 0.6%, grupis eGFR >60: Liraglutiid 2% vs platseebo 0.3%. Oksendamine grupis eGFR<60: Liraglutiid 0.9% vs platseebo 0%, grupis eGFR>60: Liraglutiid 0.6% vs platseebo 0.1%. Kõhulahtisus grupis eGFR<60: Liraglutiid 1% vs platseebo 0.2%, grupis eGFR>60: Liraglutiid 0.4% vs platseebo 0.1%. Tõsise hüpoglükeemia risk oli madalam grupis eGFR <60 võrreldes Liraglutiidi platseeboga (HR, 0.63; 95% CI, 0.43-0.91). Kõrvaltoimetena toodi veel välja koletsüstiit, luu- ja liigese vigastuse oht, diabeetilise jalahaavandi esinemine- stat. olulisi erinevusi gruppide vahel ei olnud. Tõsised soovimatud sündmused: Liraglutiidi ja platseebo grupi vahel ei olnud stat. olulist erinevust (2320/2345) (HR, 0.98; 95% CI 0.93-1.04), p=0.11.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	---------------	------------

KNH progresseerumine (SUSTAIN-6+LEADER) (hinnatud millega:: albuminuuria, eGFR)

2 ^{5,1}	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	väike	väike	puudub	N=12637, andmed uuringutest SUSTAIN-6 (Semaglutiin) ja LEADER (Liraglutiin). Võrreldes platseeboga vähenes albuminuuria 24% (95% CI, 20%-27%, p<0.001), aeglustus eGFR-i langus 40%: p=0.039%, 50%: p=0.023% võrreldes platseeboga. Vaadeldes eGFR alagruppe, ilmnisid suurimad erisused GLP-1 ja platseebo vahel alagrupis eGFR 30-60 GLP-1 kasuks (30% eGFR langus: p=0.0003, 40% eGFR langus: p=0.002, 50% eGFR langus p=0.001, 57% eGFR langus 0.003%). ^m	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

Suremus (metaanalüüs)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
7 ^{6.n}	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	väike	väike	puudub	Üldsuremus oli GLP-1 grupis väiksem võrreldes kontrollgrupiga (OR 0.88, 95% CI, 0.82-0.95, p<0.001). Kardiovaskulaarne suremus oli GLP-1 grupis väiksem võrreldes kontrollgrupiga (OR 0.88, 95% CI, 0.81-0.96, p=0.004). Vaadeldes tulemusnäitajat kombineeritud tulem (KV surm, MI, insult) eraldi alagruppides: eGFR <60 (GLP-1 grupis 4682 pt-i ja platseebogrupis 4684 pt-i) OR 0.85, 95% CI 0.70-1.04, p=0.12, I2 59%; eGFR <30 (GLP-1 grupis 171 pt-i ja platseebogrupis 174 pt-i) OR 0.82, 95% CI 0.48-1.39, p=0.46, I2 0%.	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE

Hospitaliseerimine (Suurte kardiovaskulaarsete sündmuste esinemine), metaanalüüs

8 ^{7.o}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	N= 60080, jälgimisperiood 1.3-5.4 a. GLP-1 RA vähendas suurte kardiovaskulaarsete sündmuste (sh hospitaliseerimine) esinemist 14% (HR=0.86, 95%, CI 0.79-0.94, p=0.006) võrreldes platseeboga, hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu oli 10% väiksem (p=0.023).	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

Kõrvaltoimed (Dulaglutiid)

1 ⁸	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur ^k	puudub	N= 197, kõrvaltoimed esinesid 63 patsiendil (31.9%), ravi katkestas seetõttu 10 pt-i (5.1%). Enamasti esinesid seedetrakti poolsed kõrvaltoimed: kõhulahtisus n=20 (10.1%), iiveldus n=34 (17.2%), düspepsia n=15 (8.7%), süstekoha valulikkus/allergia esines kahel juhul. p	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Neeruhaiguse progresseerumine (Dulaglutiid) (järelkontroll: mediaan 16 kuud; hinnatud millega:: eGFR langus)

1 ⁸	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur ^k	puudub	N=197, keskmine eGFR oli enne ravi alustamist -2.41ml/min/1.73m2 aastas ja peale ravi -0.76ml/min/1.73m2 aastas (p=0.003). eGFR<60 alagrupis oli muutus enne ja pärast ravi vastavalt -3.7 vs -1.1 ml/min/1.73m2 aastas, p<0.001. eGFR>60 alagrupis oli muutus enne ja pärast ravi vastavalt -0.9 vs -0.3ml/min/1.73m2 aastas, stat. ebaoluline tulem. Proteiinuuriaga pt-e seas oli eGFR muutus enne ja pärast ravi vastavalt -4.1 vs -1.6ml/min/1.73m2 aastas, p=0.008. Patsientide seas, kellel proteiinuuriat polnud, oli tulem stat. ebaoluline (1.8 vs 0.4, p0.047). p	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

CI: usaldusintervall

Selgitused

- a. LEADER 2017, REWIND 2019, SUSTAIN-6 2016, ELIXA 2015, AMPLITUDE-0 2021, AWARD-7 2018, EXSCEL 2017
- b. Kaasatud RCT-d, kus tulemusnäitajana uuriti KNH progresseerumist kajastavaid tulemusi, uuritavateks 2. tüüpi diabeediga pt-d, KNH-ga pt-ide arvu eraldi välja ei toodud.
- c. AMPLITUDE-0 2021, EXSCEL 2017, LEADER 2017, REWIND 2019, SUSTAIN-6 2016
- d. EXSCEL 2017, REWIND 2019
- e. AMPLITUDE-0 2021, ELIXA 2015, LEADER 2017, SUSTAIN-6 2016
- f. Lai usaldusvahemik
- g. AWARD-7 2018, ELIXA 2015, EXSCEL 2017, LEADER 2017, REWIND 2019
- h. Ravimfirma poolt sponsoreeritud
- i. Uuritavateks 50 aastased või vanemad kardiovaskulaarset haigust või KNH põdevad patsiendid (n=2695 (84.7%)). Valimist arvati välja muuhulgas HD, PD ravil olevad pt-d, eGFR<30ml/min/1.73m². Valimi jaotus eGFR-i järgi: eGFR>90: n=919 (28.9%), eGFR60-90: n=1389 (43.6%), eGFR30-60: n=827 (26%), eGFR<30: n=29 (0.9%).
- j. Puudub kontrollgrupp, ei ole pimendatud, kasutati erinevaid sekkumisi (nt nõustamine dieedi ja liikumise osas)
- k. Väike valim
- l. SUSTAIN-6 2016, LEADER 2017
- m. Valimi jagunemine eGFR-i järgi: eGFR>90: n=4268 (33.8%), eGFR 60-90: n=5306 (42%), eGFR30-60: n=2733 (21.6%), eGFR<30: n=330 (2.6%).
- n. Pioneer-6 2019, Rewind 2019, Harmony 2018, Exscele 2017, Sustain 6 2016, Leader 2016, Elixia 2015
- o. Elixia 2015, Leader 2016, Sustain-6 2016, Exscele 2017, HArmony 2018, Rewind 2019, Pioneer 2019, Amplitude-O 2021
- p. Valimi jagunemine eGFR järgi: eGFR 60-90: n=94 (47.7%), eGFR 45-60: n=46 (23.4%), eGFR 30-45: n=31 (15.7%), eGFR 15-30: n=26 (13.2%)

Viited

- 1.Li X, Song Y,Guo T,et al. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on the renal protection in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Metabolism; 2022.
- 2.Husain M, Birkenfeld AL,Donsmark M,et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med; 2019.
- 3.Aviles Bueno B, Soler MJ,Perez-Belmonte L,et al. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. Clin Kidney J; 2022.
- 4.Mann JFE, Fonseca VA,Poulter NR,et al. Safety of Liraglutide in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol; 2020.
- 5.Shaman AM, Bain SC,Bakris GL,et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. Circulation; 2022.
- 6.Pulipati VP, Ravi V,Pulipati P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol; 2020.
- 7.Giugliano D, Scappaticcio L,Longo M,et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. Cardiovasc Diabetol; 2021.
- 8.Kim S, An JN,Song YR,et al. Effect of once-weekly dulaglutide on renal function in patients with chronic kidney disease. PLoS One; 2022.