

KÜSIMUS

Kas kasutada AKEI/ARB või GLP-1 agonistid kroonilise neeruhaigusega patsientidel?	
SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaigusega patsiendid
SEKKUMINE:	AKEI/ARB
VÕRDLUS:	GLP-1 agonistid
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Neeruhaiguse progresseerumine (metaanalüüs); Neeruhaiguse progresseerumine; Neeruhaiguse progresseerumine; Neeruhaiguse progresseerumine; Neeruasendusravi; Kõrvaltoimed (PIONEER-6); Neeruhaiguse progresseerumine; Kõrvaltoimed; Äge neerupuudulikkus (Liraglutiid vs platseebo); Kõrvaltoimed (Liraglutiid vs platseebo); KNH progresseerumine (SUSTAIN-6+LEADER); Suremus (metaanalüüs); Hospitaliseerimine (Suurte kardiovaskulaarsete sündmuste esinemine), metaanalüüs; Kõrvaltoimed (Dulaglutiid); Neeruhaiguse progresseerumine (Dulaglutiid);

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none">○ Ei○ Pigem ei○ Pigem jah● jah○ Varieerub○ Ei oska öelda	<p>Koostatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga kuus rahvusvahelist ravijuhendit, et leida teaduslik tõendusmaterjal töörihma poolt püstitatud kliinilistele küsimustele vastamiseks ja soovitude andmiseks. AGREE II alusel olid kõik hinnatud juhendid kaasamiseks piisavalt hea kvaliteediga.</p> <p>Küsimust kas kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel sõltuvalt neerufunktsioonist ja proteinuuriast kasutada kroonilise neeruhaiguse progresseerumise pidurdamiseks AKEI/ARB või platseebo üksi või koos GLP-1 agonistidega (liraglutiid, liksisenatiid, eksenatiid, semaglutiid, dulaglutiid) käsitles üks ravijuhend: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020;98(4S):S1–S115.</p> <p>GLP-1 RA-d puudutas üks soovitus:</p> <p>II tüüpi diabeedi ja kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kes ei ole saavutanud individuaalseid glükeemilisi eesmärke vaatamata metformiini ja SGLT2-e kasutamisele või kes ei saa neid ravimeid kasutada, soovitame pikatoimelist GLP-1 RA-d (1B).</p> <p>Ravijuhendis oli välja toodud mitu praktilist soovitust:</p> <ul style="list-style-type: none">· Patsiendi eelistused, kaasuvad haigused, eGFR ja ravimaksumus peaksid olema suuniseks vajaduse korral täiendavate ravimite valimisel hüperglükeemia korral, üldiselt eelistatakse glükagoonilaadse peptiid-1 retseptori agoniste (GLP-1 RA).	

	<ul style="list-style-type: none"> · GLP-1 RA valikul tuleks eelistada toimeaineid, mille puhul on dokumenteeritud kardiovaskulaarne kasu. · Seedetrakti kõrvaltoimete minimaliseerimiseks alustage madalas doosis GLP-1 RA manustamist ja eskaleerige annust aeglaselt. · GLP-1 RA-d ei tohi kasutada koos dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitoritega. · Hüpopglükeemia risk on ainult GLP-1 RA kasutamisel üldiselt madal, kuid risk suureneb, kui GLP-1 RA-d kasutatakse samaaegselt teiste ravimitega nagu sulfonüüluurea preparaadid või insuliin. Sulfonüüluurea preparaatide ja/või insuliini annuseid võib olla vaja vähendada. <p>KDIGO 2020 ajakohastatud versioon ilmus aastal 2022 ning seal oli lisatud lisaks varasematele praktilistele soovitudele veel üks praktiline soovitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tahtliku kaalukaotuse soodustamiseks rasvumise, II tüüpi diabeedi ja kroonilise neeruhaigusega patsientidel võib eelistatult kasutada GLP-1 RA-d. <p>2021 aastal ilmunud Eesti 2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi ravijuhend annab soovitusi seoses farmakoteraapia alustamisega 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kel esineb püsiva proteiinuuriaga KNH või langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkus. GLP1 agonistiga ravi soovitatakse kaaluda ravi teisel intensiivistamisel, kui raviskeem juba sisaldab SGLT2 inhibiitorit või selle kasutamine on vastunäidustatud ja kui senise farmakoteraapiaga ei ole saavutanud soovitud ravitulemust (nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste).</p> <p>GLP-1 agonisti või basaalinisuliiniga ravi soovitatakse kaaluda 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil ravi kolmandal intensiivistamisel (nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste). (2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi. Ravijuhend. RJ-E/51.1-2021. Eesti Haigekassa. 2021.)</p>	
--	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ○ Väike ○ keskmine ○ Suur ○ Varieerub ● Ei oska öelda 	<p>Tõendusmaterjal baseerub suurtele kliinilistele uuringutele, kus võrreldakse GLP-1 RA gruppi platseebo/mõne muu ravimgrupiga. Kajastatakse 4 MA-i ja 2 RCT ning ka kahe jälgimisuuringu tulemusi huvipakkuvatest tulemusnäitajatest lähtudes:</p> <p>Äge neerupuudulikkus</p> <p>Pioneer-6 RCT-s toodi äge neerupuudulikkus tulemusnäitajana välja soovimatute mõjude all ning erisused GLP-1 ja kontrollgrupi vahel polnud statistiliselt olulised (32 (2.0%) vs 37 (2.3%) juhtu) (1). Ka Mann 2020 (Leader post hoc analüüs) uuris</p>	<p>GLP-1 agonistide uuringutes on olnud suur HbA1c taseme langus võrreldes platseeboga (ca 0,9%). Samas suurusjärgus diabeedi kompensatsiooni paranemine vähendas albuminuuria ja proteiinuuria esinemist ka glükeemilise kontrolli uuringutes.</p> <p>Kui võrdlusrühmaks võtta insuliin (ainus, mille glükeemiline toime on võrreldav), siis mõju</p>

ÄNP esinemist- võrreldes Liraglutiidi ja platseebo gruppi nii eGFR-st kui ka proteiinuuriast lähtudes- statistiliselt olulist erinevust polnud (2).

KNH progresseerumine

Võrreldes kontrollgruppidega oli GLP-1 preparaatidel KNH progresseerumist aeglustav mõju. Shaman 2022 MA-s (3) väheneb proteiinuuria ning aeglustus võrreldes kontrollgrupiga ka eGFR langus. Enim täheldati eGFR langust uuritavate seas, kelle eGFR oli 30-60ml/min/1.73m². Li 2022 MA (4) (N = 44965) tõdes, et GLP-1 RA vähendab 17% KNH progresseerumist (p<0.00001), statistiliselt olulise tulemusena toodi välja ka makroalbumiinuuria vähenemine GLP-1 grupis (n=20241) võrdluses kontrollgrupiga (n=18862) (p<0.00001). Seerumi kreatiini kahekordistumist ning eGFR languse pidurdumist vaadeldes GLP-1 ja kontrollgrupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud (vastavalt p=0.79, p=0.09). Kim 2022 (5) jälgimisuuringus (N= 197) selgus, et peale Dulaglutiidiga ravi alustamist aeglustus eGFR langus (p=0.003). Seda enam patsientidel, kelle eGFR<60 (p<0.001). Olemasoleva proteiinuuriaga pt-1 andis Dulaglutiin statistiliselt olulise efekti eGFR languse osas (p=0.008).

Suremus

Pulipati 2020 MA-s (6) (7 RCT) esines üldsuremust GLP-1 grupis vähem võrreldes kontrollgrupiga (1916/27977 vs 2156/28027, p<0.001). Kardiovaskulaarse geneesiga suremust esines GLP-1 RA grupis vähem võrreldes kontrollgrupiga (1213/27977 vs 1371/28027, p=0.004). Vaadeldes kombineeritud tulemit (kardiovaskulaarne suremus + MI + insult) erinevates alagruppides (eGFR <60, eGFR<30) statistiliselt olulist erinevust GLP-1 RA ja platseebo vahel ei ilmnenud (lai usaldusvahemik, kõrge heterogeensus eGFR <60 grupis).

Neeruasendusravi

Li 2022 MA-s (4) (5 uuringut, n=19290/n=19079) ei selgunud statistiliselt olulist erinevust (p=0.12) GLP-1 ja kontrollgrupi vahel lõppstaadiumi neerupuudulikkuse väljakujunemise aeglustumist hinnates.

Hospitaliseerimine

GLP-1 RA vähendas suurte kardiovaskulaarsete sündmuste esinemist, sealhulgas hospitaliseerimist 14% võrreldes platseebogrupiga, p=0.006. Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu oli GLP-1 RA grupis 10% väiksem võrreldes platseeboga (p=0.023). (7) (8 RCT, N=60080, neist 12037 (20%) pt-i, kelle eGFR<60).

Leitud tõendusmaterjal ei käsitlenud tulemusnäitajaid **elulemus, ravikulu ja elukvaliteet**.

albumiinuuria/proteiinuuria vähenemisele puudub.

Käimas on semaglutiidiga FLOW uuring, mis uurib mõju KNH-le, aga on ka 2. tüüpi diabeediga patsiendid. Oodatav lõpp 2024.

Ühes uuringus oli insuliinravi, aga ülejäänutel oli võrdluseks platseebo.

Neeruhaiguse progresseerumist ja proteiinuuriat vähendab, muus osas ei olnud olulist mõju.

Uuringute sihtrühma kuulusid 2. tüüpi diabeediga pt. U 20% oli KNHga (eGFR väiksem kui 60 ml/min/1,73m²). Alarühmade tõendus väga madal, sest uuringud on väikesed ja heterogeensus kõrge.

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>GLP-1 RA kõrvaltoimed</p> <p>GLP-1 kõrvaltoimetena on sagedamini välja toodud seedetrakti poolsed vaevused. Pioneer-6 RCT-s (1) (Semaglutiid p/o) olid seedetraktipoolsed vaevused peamiseks ravi katkestamise põhjuseks (11.6% vs platseebo 6.5%). Peamiste kaebustena toodi välja iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Teiste soovimatute mõjudena toodi välja äge pankreatiit, retinopaatia, tõsine hüpoglükeemia- juhtude arv ja erisused GLP-1 ja kontrollgrupi vahel olid väikesed. Aviles 2022 (8)- väikese valimiga jälgimisuuring (Semaglutiid s/c, n=115), Kim 2022 (5)- väikese valimiga jälgimisuuring (Dulaglutiin, N=197) ja Mann 2020 (2) (Leader post hoc analüüs, N=9349) kinnitab eelpool toodud tulemusi (sagedasemad seedetrakti poolsed kaebused). Avilese 2022 jälgimisuuringus nimetatakse kõrvaltoimena ka kõhukinnisust ning Kim 2022 jälgimisuuringus lisaks eelpool toodule düspepsiat. Mann 2020 Leader <i>post hoc</i> analüüsis (Liraglutiid) uuriti koletüstiidi, luu- ja liigese vigastuste ohtu, diabeetilise jalahaavandi esinemist- statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud ravi- ja kontrollgrupi vahel.</p> <p>Kuna enamus GLP-1 RA-sid on s/c manustatavad, võivad siinkohal lisanduda s/c süstega kaasnevad kõrvaltoimed. Tõendusel statistiliselt olulisi andmeid selle kohta ei tulnud,/seda murekohta ei käsitletud.</p>	<p>Kõrvaltoimetest ainult seedetrakti omad. Sh pankreatiiti kahtlustati, aga uuringud ja nende metaanalüüsid ei kinnita. Metaanalüüside alusel on leitud sapikivide (võib olla oli ka koletsüstiidi) risk.</p>
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ○ madal ● keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Tõendusmaterjal baseerub enamasti suure valimiga rahvuvahelistele kliinilistele uuringutele (ELIXA N=6068, LEADER N=9340, SUSTAIN-6 N=3297, EXSCEL N=14752, HARMONY N=9463, REWIND N=9901, PIONEER-6 N=3183, AMPLITUDE-O N=4076).</p> <p>Kaasatud on 4 metaanalüüsi, 2 RCT-d ja 2 jälgimisuuringut. Tõendusmaterjal käsitleb pt-e 2. tüüpi diabeediga (pt-d, kes kuuluvad KNH riskigrupi). Valim ei hõlma kasutatud tõenduse puhul ainult KNH patsiente (MA-s kajastatud RCT koguvahimist on eGFR <60 20%-l uuritavatest), seega võib selle esinduslikkuses kahelda.</p> <p>Kõik MA-d ja 2 RCT-d on madala nihke, suure valimi, platseebogrupiga kontrollitud, pimendatud, samas on kliinilised uuringud ravimfirma poolt sponsoreeritud.</p>	<p>Uuringud on tehtud 2. tüüpi diabeedi ravist lähtudes.</p> <p>Käimas on semaglutiidiga FLOW uuring, mis uurib mõju KNH-le, aga on ka 2. tüüpi diabeediga patsiendid kaasatud. Ei ole veel tõendust, mille põhjal soovitus anda.</p> <p>Positiivsed kaasuvad mõjud.</p>

	<p>2 jälgimisuuringut- (5) ja (8) on väga madala tõendatuse astmega (väike valim).</p> <p>Metaanalüüsid on heterogeensus madal-mõõdukas, mõõduka heterogeensuse puhul on läbi viidud täiendavaid analüüse. Tulemused olid ühesuunalised. Kokkuvõtteks on kasutatud tõenduse tõendatuse aste keskmise.</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 	Eraldi süstemaatilist otsingut patsientide väärtushinnangute kohta ei tehtud.	Patsiendid usaldavad arsti, aga tulemusnäitajate ja soovitud mõju osas võib tekkida ebakindlus.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdluse(tegevuse) ülekaalule?

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 ○ Ei oska öelda 	GLP-1 RA preparaadid on kardiovaskulaarse kasuteguri ning nefroprotektiivse mõjuga. Arvestama peab eelkõige patsiendi individuaalseid eripärasid (KNH staadium, kaasuvad haigused, ravimite kättesaadavust, isiklike eelistusi jms) ja kõrvaltoimete riski (eelkõige seedetrakti ärritusnähtusid silmas pidades).	<p>Kui KNHga patsiendil ei ole 2. tüüpi diabeeti, siis ei saa hinnata, sest tõendus puudub.</p> <p>2. tüüpi diabeedi ja KNHga patsientidel soosib sekkumist.</p> <p>Käsitlusalas esitatud küsimus erineb sellest, millised võrdlused on uuringutes ja mida otsiti.</p>

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ○ mitteamvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ● Ei oska öelda 	<p>Soodustuse määr oleneb kehamassiindeksist, kuna KMI > 30 kg/m²- suurem soodustus. Piirhinnad (raviminfo.ee järgi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trulicity inj pen-süstlas 1.5mg/0.5ml 0.5ml N4 (Dulaglutiid): Piirhind 94.99, 50% 48.74, 75% 25.62, 90% 11.75 2. Ozempic süstelahus pen-süstlas 0.25mg N1 (Semaglutiid): Piirhind 88.66, 50% 45.58, 75% 24.04, 90% 11.12 3. Rybelsus tbl 14mg N30 (Semaglutiid): Piirhind 85.50, 50% 44.00, 75% 23.35, 90% 10.80 4. Lyxumia inj lahus 20mcg/0.2ml 3ml N2 (Liksisenatiid): Piirhind 83.84, 50% 44.28, 75% 23.39, 90% 10.86 5. Victoza inj lahus pen-süstlas 6mg/ml 3ml N2 (Liraglutiid): Piirhind 86.06, 50% 44.28, 75% 23.39, 90% 10.86 6. Bydureon prolong inj 2mg pen-süstlas N4 (Eksenatiid): Piirhind 87.29 	<p>Alates 01.01.2023 Semaglutiidi väljakirjutamine 75% soodusmääruga: ravimi väljakirjutamise õigus on E11 ja E14 diagnooside korral II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel (KMI\geq30kg/m²); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud tingimusel, et eelnev ravi SGLT-2 inhibiitoriga maksimaalses talutavas annuses ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.</p>
---	---	---

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Vajaminevate ressursside tõendatust tõendusmaterjal ei käsitlenud.</p>	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

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

<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>Sekkumise kulutõhususe kohta eraldi tõendust ei otsitud.</p>	
---	---	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <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 checked="" type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Kõigile GLP-1 agonist ei sobi (eGFR<15-30), soodustus sõltub KMI-st.</p> <p>Alates 01.01.2023 Semaglutiidi väljakirjutamine 75% soodusmääraga: ravimi väljakirjutamise õigus on E11 ja E14 diagnooside korral II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel (KMI\geq30kg/m²); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud tingimusel, et eelnev ravi SGLT-2 inhibiitoriga maksimaalses talutavas annuses ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.</p>	<p>Käsitlus väga heterogeenne. Hetkel ei oska hinnata, sest uued uuringud tulemas.</p>

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<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 <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Enamus GLP-1 RA-sid on süsteravimid, mida peab süstima 1xnädalas/iga päev. Soodustus sõltuv KMI-st.</p>	<p>Ravim kui selline on pigem vastuvõetav.</p>

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah 	<p>Eestis kasutusel olevad GLP-1 agonistid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Kord päevas manustatavad: Liraglutiid, Lixisenatiid, Semaglutiid (p/o) 	<p>Diabeedi näidustusega kaasuva KNHga patsiendil on teostatav, kui pt on huvitatud ja võimalik maksta</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ jah ○ Varieerub ● Ei oska öelda 	<ul style="list-style-type: none"> ● Kord nädalas manustatavad: Eksenatiid, Dulaglutiid, Semaglutiid <p>Liksisenatiid ja Eksenatiid on vastunäidustatud, kui eGFR<30, teised ülalpool nimetatud GLP-1 RA-d on vastunäidustatud kui eGFR<15.</p>	<p>selle eest.</p> <p>Ainult KNH diagnoosiga ei oska öelda - ei ole uuringuid.</p>
---	--	--

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

SOOVITUSE LIIK

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

○	○	alternatiivi poolt ○	○	○
---	---	-------------------------	---	---

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 2019.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
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. 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.