

Autor(id): Pille Kilgi

Küsimus: Farmakoloogilisi meetodeid või mittefarmakoloogilisi meetodeid võrreldes nende kombineerimist intrakraniaalse rõhu tõusu, krampide raviks palliatiivse ravi patsiendil (alaküsimus 2.4.)

Kontekst: Palliatiivset ravi saavad täiskasvanud patsiendid, erinevad haigusseisundid, erinevate ravimite efektiivsus.

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	farmakoloogilisi meetodeid või mittefarmakoloogilisi meetodeid	nende kombineerimist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Seisundi muutus, glükokortikosteroidide erinevad annused (deksametasoon 4, 8, 16 mg) ajumetastaaside ravis (järelkontroll: vahemik 1 kuni 56 päeva; hinnatud millega:: Karnofski indeksi muutumine (7, 28, 56 ravipäeval))

2 ^{1,2}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	suur ^b	väike	väike	puudub	Kaks vana uuringut ülevaates. Ühes uuringus võrreldud 8 ja 16 mg deksametasooni ning 4 ja 16 mg deksametasooni. Kokku 89 patsienti. 4 ja 8 mg deksametasooni määramisel saadi samad tulemused Karnofsky Performance Status (KPS) paranemises 7. ravipäeval ajumetastaasidega patsientidel, kel polnud püsivuse ohtu. Toksilised efektid annusest sõltuvad ja neid esines sagedmini 4 nädalase ravi järel 16 mg saanud uuritava grupis. Teine uuring ülevaates prospektiivne RCT, kasutati 16 mg deksametasooni; väga väikese uuritava arvuga ja puudulikult esitatud andmetega, ei sobinud soovitude andmiseks.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

Ravi kõrvaltoimed, glükokortikosteroidide erinevad annused (deksametasoon 4, 8, 16 mg) ajumetastaaside ravis

2 ^{1,2}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	suur ^b	väike	väike	puudub	Ühes uuringus võrreldud 8 ja 16 mg deksametasooni ning 4 ja 16 mg deksametasooni. Kokku 89 patsienti. Toksilised efektid annusest sõltuvad ja neid esines sagedmini 4 nädalase ravi järel 16 mg saanud uuritava grupis.	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	---------------	---------

Krambihoo kupeerimine, lorasepaam (iv) vs. diasepaam ja fenütoiin (iv) (hinnatud millega:: krambihoo mitte kupeerumine)

2 ^{3,4,5}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^c	väike	puudub	34/187 (18.2%)	42/183 (23.0%)	suhteline risk (RR) - 0.04 (-0.35 kuni 0.26)	239 vähem / 1,000 (310 vähem kuni 170 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	----------------	--	--	------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	farmakoloogilisi meetodeid või mittefarmakoloogilisi meetodeid	nende kombineerimist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Krambihoo kupeerimine, lorasepaam (iv) vs. diasepaam ja fenütoiin (iv) (hinnatud millega:: kõrvaltoimed)

2 ^{3,4,5}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^d	suur ^e	puudub	46/187 (24.6%)	53/183 (29.0%)	suhteline risk (RR) 0.85 (0.63 kuni 1.15)	43 vähem / 1,000 (107 vähem kuni 43 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	---	---------------	---------

Krambihoo kupeerimine, midasolaam (im) vs. lorasepaam (iv) (hinnatud millega:: krambihoo kupeerimine)

1 ^{3,6}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^f	väike	puudub	329/448 (73.4%)	282/445 (63.4%)	suhteline risk (RR) 1.16 (1.06 kuni 1.27)	101 rohkem / 1,000 (38 rohkem kuni 171 rohkem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------	------------

Krambihoo kupeerimine, midasolaami (im) vs. lorasepaam (iv) (hinnatud millega:: intubatsiooni vajadus)

1 ^{3,6}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^f	väike	puudub	63/448 (14.1%)	64/445 (14.4%)	suhteline risk (RR) 0.98 (0.71 kuni 1.35)	3 vähem / 1,000 (42 vähem kuni 50 rohkem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	----------------	---	---	------------------	------------

Krambihoo kupeerimine, midasolaam (im) vs. lorasepaam (iv) (hinnatud millega:: hospitaliseerimise vajadus)

1 ^{3,6}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^f	väike	puudub	258/448 (57.6%)	292/445 (65.6%)	suhteline risk (RR) 0.88 (0.79 kuni 0.97)	79 vähem / 1,000 (138 vähem kuni 20 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	OLULINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------	---------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	farmakoloogilisi meetodeid või mittefarmakoloogilisi meetodeid	nende kombineerimist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Krampide profülaktika ajukasvajaga patsientidel, epilepsiavastased ravimid vs. platseebo (järelkontroll: vahemik 1 päeva kuni 6 kuud; hinnatud millega:: krambihoogude esinemine)

5 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	suur ⁹	väike	puudub	39/210 (18.6%)	39/194 (20.1%)	suhteline risk (RR) 0.94 (0.50 kuni 1.61)	12 vähem / 1,000 (101 vähem kuni 123 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	----------------	---	--	---------------	--

Krampide profülaktika ajukasvajaga patsientidele, epilepsiavastased ravimid vs. platseebo (hinnatud millega:: kõrvaltoimete esinemine (iiveldus, lööve, müelosupressioon, pearinglus, nägemishäired))

3 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	suur ⁹	väike	puudub	19/124 (15.3%)	1/113 (0.9%)	suhteline risk (RR) 6.09 (1.07 kuni 34.63)	45 rohkem / 1,000 (1 rohkem kuni 298 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	--------------	--	--	---------------	---------

Epileptilise hoo ravi efektiivsus (kraniotoomia järgselt ajutuumoriga patsientidel), leveti ratsetaam või fenütoiin (hinnatud millega:: efektiivsus (krampide mitte esinemine))

1 ^{8,9}	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	suur ⁱ	suur ^j	puudub	Uuringus 29 patsienti, kes said eelnev alt raviks fenütoiini. Randomiseeriti kahte gruppi, üks grupp jätkas fenotüüiniga ja teises grupis vahetati ravi levitiratsetaamile. Kuue kuu pärast andmed 23 uuritava kohta. Kuue kuu pärast olid krampide vabad 13/15 uuritavat levitiratsetaami grupist (87%) ja 6/8 fenütoiini grupis (75%).			⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	--	--	--	--------------------	------------

Epileptilise hoo ravi kõrvaltoimed (kraniotoomia järgselt ajutuumoriga patsientidel), levitiratsetaam või fenütoiin (hinnatud millega:: ravimi taluvus, kõrvaltoimed seoses antiepileptilise raviga)

1 ^{8,9}	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	suur ⁱ	suur ^j	puudub	Uuringus 29 patsienti, kes said eelnev alt raviks fenütoiini. Randomiseeriti kahte gruppi, üks grpp jätkas fenotüüiniga ja teises grupis vahetati ravi levitiratsetaamile. Kuue kuu pärast andmed 23 uuritava kohta. Kõrvaltoimetest esines fenütoiini saanud uuritavate grupis koordinatsioonihäireid neljal uuritaval (57%) ja need kestsid edasi kahel uuritaval (29%), levitiratsetaami grupi uuritavatel ei esinenud. Levitiratsetaami saanud uuritavates kahel (13%) esines meeoleoluhäireid kolmandal ravikuul, selda ei esinenud fenütoiini saanud uuritavate grupis.			⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	---	--	--	--------------------	---------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	farmakoloogilisi meetodeid või mittefarmakoloogilisi meetodeid	nende kombineerimist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Epileptilise hoo ravi, lorasepaam vs. diasepaam (iv) (hinnatud millega:: krambi mitte lõppemine (non-cessation))

3 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	suur ^c	väike	puudub	32/130 (24.6%)	51/134 (38.1%)	suhteline risk (RR) 0.64 (0.45 kuni 0.90)	137 vähem / 1,000 (209 vähem kuni 38 vähem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	----------------	--	---	---------------	------------

Epileptilise hoo ravi, lorasepaam (iv) vs. diasepaam (iv) (hinnatud millega:: vajadus kopsude kunstliku ventilatsiooniks)

3 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	suur ^c	väike	puudub	12/130 (9.2%)	17/134 (12.7%)	suhteline risk (RR) 0.73 (0.36 kuni 1.49)	34 vähem / 1,000 (81 vähem kuni 62 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	---------------	----------------	--	--	---------------	------------

Epileptilise hoo ravi, lorasepaam (iv) vs. platseebo (hinnatud millega:: karpide mitte kupeerumine (non-cessation))

1 ^{3,10}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^c	väike	puudub	27/66 (40.9%)	56/71 (78.9%)	suhteline risk (RR) 0.52 (0.38 kuni 0.71)	379 vähem / 1,000 (489 vähem kuni 229 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---------------	---------------	--	--	------------------	------------

Epileptilise hoo ravi, lorasepaam vs. platseebo (hinnatud millega:: ventilatsiooni toetuse vajadus)

1 ^{3,10}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^c	väike	puudub	7/66 (10.6%)	16/71 (22.5%)	suhteline risk (RR) 0.47 (0.21 kuni 1.07)	119 vähem / 1,000 (178 vähem kuni 16 rohkem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--------------	---------------	--	--	------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	farmakoloogilisi meetodeid või mittefarmakoloogilisi meetodeid	nende kombineerimist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Epileptilise hoo ravi, lorasepaam (iv) vs. platseebo (hinnatud millega:: erinevate ravimite kasutamine hoo kupeerimiseks või üldanesteesia vajadus)

1 ^{3,10}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^c	väike	puudub	27/66 (40.9%)	56/71 (78.9%)	suhteline risk (RR) 0.52 (0.38 kuni 0.71)	379 vähem / 1,000 (489 vähem kuni 229 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---------------	---------------	---	--	---------------	------------

Elukvaliteet, kogu aju kiiritusravi ja optimaalne toetav ravi või ainult optimaalne toetav ravi (järelkontroll: vahemik 1 päeva kuni 56 nädalat; hinnatud millega:: Eukvaliteet ja üldine elumus (QALY))^l

1 ¹¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^m	väike	puudub	538 patsienti randomiseeriti kahte gruppi: üks grupp sai kogu aju kiiritusravi ja optimaalset toetavat ravi, teine grupp sai ainult optimaalset toetavat ravi. Gruppide vahel ei leitud erinevust üldises elumuses (HR 1,06 95%CI 0,9-1,26), üldises elukvaliteedis ja deksametasooni kasutamises. Erinevus keskmises QALY-s oli 4,7päeva (46,7 QALY päeva esimeses grupis vs. 41,7 QALY päeva teises grupis) (two-sided 90% CI -12,7 kuni 3,3). Rohkem unisuse, juuste kaotuse, iivelduse ja sügeleva peanaha episoodide oli WBRT+OSC grupis, raskete kõrvaltoimete osas ei olnud gruppide vahel erinevusi.			⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	--	--	---------------	------------

Ravi kõrvaltoimed, kogu aju kiiritusravi ja optimaalne toetav ravi või ainult optimaalne toetav ravi (järelkontroll: vahemik 1 päeva kuni 56 nädalat; hinnatud millega:: kõrvaltoimed)^l

1 ¹¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^m	väike	puudub	538 patsienti randomiseeriti kahte gruppi: üks grupp sai kogu aju kiiritusravi ja optimaalset toetavat ravi, teine grupp sai ainult optimaalset toetavat ravi. Rohkem unisust, juuste kaotust, iiveldust ja peanaha sügelust esines kogu aju kiiritusravi ja optimaalse toetava ravi grupis, raskete kõrvaltoimete osas ei olnud gruppide vahel erinevusi.			⊕⊕⊕○ KESKMINE	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	---	--	--	---------------	---------

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär

Selgitused

a. Uuringute tulemused ebaselgelt esitatud

b. Heterogeenne uuringute disain, statistilised andmed ja analüüs, ebaselgelt esitatud

- c. Uuring erakorralise meditsiini osakonna patsientidel, mitte otseselt palliativse ravi patsientidel
- d. Uuringud teostatud lastel
- e. Suur vastuolu tulemuste vahel. Kahe uuringu tulemused ja teises uuringus kõrvaltoimeid 10 korda rohkem
- f. Uuring erakorralistel patsientidel, prehospiitaalselt
- g. Uuring ainult ajukasvajaga patsientidel (primaarsed, metastaasid, süsteemsed - lümfoomid)
- h. Randomiseerimine ebaselge, lev etiratsetaami grupis 25% välja langemist, kuid selgitused antud
- i. Ainult ühte tüüpi patsiendid, ajutuumor, kraniotoomia järgsed, ei ole otseselt palliativne ravi
- j. Väga väike uuritavate arv
- k. Erinevaid riske randomiseerimisel, tulemuste esitamisel
- l. Ajumetastaasidega väikerakk kopsuvähi patsiendid, kellel ei saa kasutada resektsiooni ega stereotaktilist kirurgiat
- m. Ainult ühte tüüpi vähi metastaasidega patsiendid (mitte-väikerakk kopsuvähk)

Viited

1. Vecht, C.J., Hovestadt, A., Verbiest, H.B., van Vliet, J.J., van Putten, W.L.. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day.. *Neurology*; 1994.
2. Ryken, T.C., McDermott, M., Robinson, P.D., al, et. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*; 2010.
3. Prasad, M., Krishnan, P.R., Sequeira, R., Al-Roomi, K.. Anticonvulsant therapy for status epilepticus.. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2014.
4. Sreenath, T.G., Gupta, P., Sharma, K.K., Krishnamurthy, S.. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial.. *European Journal of Paediatric Neurology*; 2010.
5. Treiman, D.M., Meyers, P.D., Walton, N.Y., al, et. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus.. *New England Journal of Medicine*; 1998.
6. Silbergleit, R., Durkalski, V., Lowenstein, D., Conwit, R., Pancioli, A., Palesch, Y., & Barsan, W.. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *New England Journal of Medicine (NEJM)*; 2012.
7. Tremont-Lukats, I.W., Ratilal, B.O., Armstrong, T., Gilbert, M.R.. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors.. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2008.
8. Kerrigan, S., Grant, R.. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours.. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2011.
9. Lim, D.A., Tarapore, P., Chang, E., al, et. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study.. *Journal of Neuro-Oncology*; 2009.
10. Alldredge, B.K., Gelb, A.M., Isaacs, S.M., al, et. A comparison of lorazepam, diazepam and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus.. *New England Journal of Medicine*; 2001.
11. Mulvenna, P., Nankivell, M., Barton, R., al, et. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial.. *Lancet*; 2016.