

Autor(id): Tatjana Meister

Küsimus: Kas paremaks ravitulemuseks määrata kõikidele KOKi diagnoosiga patsientidele stabiilses faasis SAMA või SABA monoteeraapia vs SAMA+SABA kombinatsiooni?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	SAMA või SABA monoteeraapia	SAMA+SABA	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Manustamisjärgne kopsufunktsiooni paranemine (peak FEV1, liitrites). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)^a

7	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,b,c}	suur ^d	väike	väike	puudub	1137	1111	-	MD 0.07 kõrgem (0.05 kõrgem kuni 0.09 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	------------------------	-------------------	-------	-------	--------	------	------	---	--	------------------	------------

Manustamisjärgne kopsufunktsiooni paranemine (peak FVC, liitrites) SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)

7	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,b,c}	väike	väike	väike	puudub	1115	1137	-	MD 0.12 kõrgem (0.08 kõrgem kuni 0.16 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------	--------	------	------	---	--	---------------	------------

Manustamiseelne kopsufunktsiooni paranemine (baseline FEV1, liitrites). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)^a

7	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,b,c}	väike	väike	suur ^e	puudub	1137	1115	-	MD 0 (0.03 madalam kuni 0.04 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	------	------	---	---	------------------	------------

Manustamiseelne kopsufunktsiooni paranemine (baseline FVC, liitrites). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)^a

7	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,b,c}	väike	väike	suur ^e	puudub	1115	1137	-	MD 0.05 kõrgem (0.02 madalam kuni 0.12 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	------	------	---	---	------------------	------------

Isikute arv, kellel oli vähemalt 1 ägenemine. SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)^a

1	randomiseeritud uuringud	suur ^{1,2,f}	väike	väike	väike	puudub	17/180 (9.4%)	7/177 (4.0%)	šansside suhe (OR) 0.42 (0.18 kuni 0.96)	23 vähem / 1,000 (32 vähem kuni 2 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	-----------------------	-------	-------	-------	--------	---------------	--------------	---	--	------------------	------------

Isikute arv, kes vajasis süsteemset kortikosteroidi lisamist raviskeemi. SAMA/SABA vs SABA^a

5	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,g}	väike	suur ^h	väike	puudub	112/784 (14.3%)	86/807 (10.7%)	šansside suhe (OR) 0.69 (0.50 kuni 0.94)	31 vähem / 1,000 (50 vähem kuni 6 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------------------	-------	--------	-----------------	----------------	---	--	------------------	------------

Isikute arv, kellel tekkisid kõrvalmõjud. SAMA/SABA vs SABA. ^a

5	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,i}	väike	väike	suur ^j	puudub	96/769 (12.5%)	112/789 (14.2%)	šansside suhe (OR) 1.16 (0.86 kuni 1.57)	19 rohkem / 1,000 (17 vähem kuni 64 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	OLULINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-------------------	--------------------	---	---	------------------	---------

Sümptomite vähenemine (düsnoe hinnatuna CRQ abil). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 3 kuud)^a

5	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,k}	väike	väike	suur ^e	puudub	766	740	-	MD 0.01 kõrgem (0.06 madalam kuni 0.08 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

Sümptomite vähenemine (vilistav hingamine). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 3 kuud)^a

6	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,l}	väike	väike	suur ^e	puudub	920	942	-	MD 0.01 kõrgem (0.07 madalam kuni 0.08 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

Sümptomite vähenemine (köha). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 3 kuud)^a

6	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,l}	väike	väike	suur ^e	puudub	920	942	-	MD 0 (0.05 madalam kuni 0.05 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

Manustamisjärgne kopsufunktsiooni paranemine (peak FEV1, liitrites). SAMA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)^m

6	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,n}	väike	väike	suur ^e	puudub	950	967	-	MD 0.1 (0.02 madalam kuni 0.01 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

Manustamiseelne kopsufunktsiooni paranemine (baseline FEV1, liitrites). SAMA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)^m

8	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,o}	väike	väike	suur ^p	puudub	1062	1086	-	MD 0.03 l kõrgem (0 kuni 0.06 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	------	------	---	---	------------------	------------

Manustamisjärgne kopsufunktsiooni paranemine (peak FVC, liitrites). SAMA vs SABA.^m

6	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,n}	väike	väike	suur ^e	puudub	950	957	-	MD 0.01 l madalam (0.06 madalam kuni 0.03 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	---	------------------	------------

Manustamiseelne kopsufunktsiooni paranemine (baseline FVC, liitrites). SAMA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)^m

8	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,o}	väike	väike	väike	puudub	1062	1086	-	MD 0.07 kõrgem (0.01 kõrgem kuni 0.14 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	------	------	---	--	---------------	------------

Kõrvalmõjud. SAMa vs SABA.^m

6	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,q}	suur ^d	väike	väike	puudub	111/930 (11.9%)	84/928 (9.1%)	šansside suhe (OR) 0.71 (0.53 kuni 0.97) ^r	25 vähem / 1,000 (40 vähem kuni 2 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	OLULINE
---	--------------------------	----------------------	-------------------	-------	-------	--------	-----------------	---------------	--	---	------------------	---------

Sümptomite vähenemine (düspnoe hinnatuna CRQ abil). SAMa vs SABA^m

5	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,s}	väike	väike	väike	puudub	755	774	-	MD 0.16 absolute score kõrgem (0.09 kõrgem kuni 0.23 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	-----	-----	---	---	---------------	------------

Iskute arv, kelle raviskeemi tuli lisada kortikosteroidi. SAMa vs SABA.^m

4	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,t}	väike	suur ^h	väike	puudub	93/606 (15.3%)	52/612 (8.5%)	šansside suhe (OR) 0.52 (0.37 kuni 0.74)	39 vähem / 1,000 (52 vähem kuni 21 vähem) ^u	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	---------------	---	---	------------------	------------

Sümptomite vähenemine (vilistav hingamine). SAMa vs SABA.^m

5	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,s}	väike	väike	suur ^e	puudub	757	776	-	MD 0.04 madalam (0.13 madalam kuni 0.04 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

Sümptomite vähenemine (köha); SAMa vs SABA^{mv}

5	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,s}	väike	väike	väike	puudub	757	776	-	MD 0.08 madalam (0.13 madalam kuni 0.03 madalam)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	-----	-----	---	---	---------------	------------

Kopsufunktsiooni paranemine, manustamisjärgne FVC AUC. SAMa vs SABA (järelkontroll: keskmine 3 kuud)^m

7	randomiseeritud uuringud	väike ^{1,w}	väike	väike	väike	puudub	1040	1064	-	MD 0.28 kõrgem (0.01 kõrgem kuni 0.55 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	------	------	---	--	---------------	------------

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed (KV surm, MI või insult); ipratroopiumbromiid vs kontrollrühm (järelkontroll: vahemik 8 nädalat kuni 280 nädalat)^x

4	randomiseeritud uuringud	suur ^{3,y,z}	väike	väike	väike	puudub	45/3042 (1.5%)	77/3113 (2.5%)	suhteline risk (RR) 1.70 (1.19 kuni 2.42) ^{aa}	17 rohkem / 1,000 (5 rohkem kuni 35 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	-----------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	---	---	------------------	------------

KV surm (p<0,008) tiotropium või ipratroopiumbromiid vs kontroll (järelkontroll: vahemik 8 nädalat kuni 280 nädalat)^x

12	randomiseeritud uuringud	väike ^{3,ab}	väike	suur ^{ac}	väike	puudub	31/6220 (0.5%)	57/6156 (0.9%)	suhteline risk (RR) 1.80 (1.17 kuni 2.77)	7 rohkem / 1,000 (2 rohkem kuni 16 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
----	--------------------------	-----------------------	-------	--------------------	-------	--------	----------------	----------------	---	--	------------------	------------

Surm (kõik põhjused) (p<0.6) tiotropium või ipratroopiumbromiid vs kontroll (järelkontroll: vahemik 6 nädalat kuni 280 nädalat)^x

17	randomiseeritud uuringud	suur ^{ad}	väike	suur ^{ac}	väike	puudub	115/7311 (1.6%)	149/7472 (2.0%)	suhteline risk (RR) 1.26 (0.99 kuni 1.61)	5 rohkem / 1,000 (0 vähem kuni 12 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ MADAL	KRIITILINE
----	--------------------------	--------------------	-------	--------------------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	------------

Manustamisjärgne FEV1. SABA (salbutamool, terbutaliin) vs kontroll

4	randomiseeritud uuringud ^{4,ae}	väike	väike	väike	suur ^{af}	puudub	74	74	-	MD 0.16 L kõrgem (0.03 kõrgem kuni 0.29 kõrgem) ^{ag}	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--	-------	-------	-------	--------------------	--------	----	----	---	---	------------------	------------

CI: usaldusintervall; **MD:** keskmine erinevus; **OR:** šansimäär; **RR:** riskimäär

Selgitused

- Ravimid manustati nebulisaatori või doseeritus annusega inhalaatori kaudu (MDI, ingl. metered dose inhaler)
- Campbell 1999, Combivent 1994, Combivent 1997, Gross 1998, Levin 1996, Rennard 1996, Tashkin 1996
- Kolmes uuringus setsmes eimole täpsustatud randomiseerimise ja rühmadesse paigutamise meetodit (Campbell 1999, Gross 1998, Tashkin 1986)
- Uuringutes esineb mõõdukas heterogeensus (üle 50%)
- Lai usaldusvahemik, puudub kliiniliselt oluline erinevus kahe grupi vahel
- Randomiseerimise ja rühmadesse paigutamise meetodit ei ole täpsustatud, puudulik uuringust väljalangenud osalejate kirjeldus.
- Combivent 1994, Combivent 1997, Gross 1998, Levin 1996, Tashkin 1996
- tegemist on surrogaatnäitajaga, mis kaudselt näitab sekkumise toimet ägenemistele
- Campbell 1999, Combivent 1994, Combivent 1997, Levin 1996, Tashkin 1996
- Lai usaldusvahemik, puudub kliiniliselt oluline erinevus kahe grupi vahel kõrvaltoimete osas
- Combivent 1994, Combivent 1997, Levin 1996, Rennard 1996, Tashkin 1996
- Campbell 1999, Combivent 1994, Combivent 1997, Levin 1996, Rennard 1996, Tashkin 1996
- Ipratropiumbromiid vs salbutamool (albuterol), metaproterenool või fenoterool manustatuna nebulisaatori või doseeritud annusega inhalaatori kaudu (MDI, ingl. metered dose inhalator)
- Colice 1996, Combivent 1994, Combivent 1997, Friedman 1996, Gross 1998, Rennard 1996
- Colice 1996, Combivent 1994, Combivent 1997, Friedman 1996, Gross 1998, Rennard 1996, Tashkin 1986
- suhteliselt lai usaldusvahemik, kliiniliselt oluline erinevus võib puududa
- Colice 1996, Combivent 1994, Combivent 1997, Friedman 1996, Gross 1998, Tashkin 1986
- Alagrupi analüüs näitas, et kõrvaltoimete risk ei erinenud oluliselt salbutamooli ja ipratroopiumbromiidi rühmas 0.94, 95% CI: 0.64, 1.39); ipratroopiumbromiidi kasutamisega kaasnes väiksem kõrvaltoimete risk võrreldes metoproterenooliga (OR: 0.47, 95% CI:0.29, 0.76; I2 =72%).
- Colice 1996, Combivent 1994, Combivent 1997, Freidman 1996, Rennard 1996
- Colice 1996, Combivent 1994, Combivent 1997, Freidman 1996
- NNT of 15 (95% CI 12 to 28)
- negatiivne skoor rääib b-agonisti kasuks.
- Colice 1996, Combivent 1994, Combivent 1997, Freidman 1996, Gross 1998, Rennard 1996, Tashkin 1986
- Kontrollrühm - platseebo, b2-agonist või b2-agonist+inhaleeritav GKS
- Anthonisen 2002, Combivent Inhalation Aerosol Study Group 2002, MAhler 1999, GlaxoSmithKline SMS40314 study 2005
- Rühmadesse paigutamise strateegiat ei ole täpsustatud 3/4 uuringus, kaks uuringut sponseeritud ravimfirma poolt.
- Ipratropium näitas tõusnud KV sündmuste riski nii lühiajalistes uuringutes (RR 3.94, 95% CI 1.07-14.51), kui ka pikaajalistes uuringutes (RR 1.57, 95% CI 1.08-2.28)
- Anthonisen 2002, Casaburi 2002, Wedzicha 2008, Powrie 2007, Casaburi 2000, Brusasco 2003, Donohue 2002, Niewoehner 2005, Molta 2008, Voshaar 2008, Combivent 1994, GlaxoSmithKline 2008
- analüüsi kaasati nii pikatoimeliste (tiotropium) kui ka lühitoimeliste (ipratroopiumbromiid) bronhilõõgastite uuringud
- Enamikes uuringutes ei ole täpsustatud rühmadesse paigutamise strateegiat, 3 uuringut sponseeritud ravimfirma poolt

ae. Guyatt 1989, Shah 1983, Silins 1985, Tandon 1990
af. väike uuritavate arv
ag. p = 0.008

Viited

1. APPLETON, S., JONES, T., POOLE, P., PILOTTO, L., ADAMS, R., LASSERSON, T. J., SMITH, B. & MUHAMMAD, J. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 2006.
2. S., Campbell. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Archives Internal Medicine*; 1999.
3. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 2009.
4. Sestini P, Renzoni E, Robinson S et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*; 2003.