

**Autor(id):** Viktoria Ivanova

**Küsimus:** Kas kõik KOKi diagnoosiga patsiendid peaksid kasutama pikatoimelisi metüülksantiini lisaks standardravile vs mitte parema ravitulemus saavutamiseks?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	pikatoimelisi metüülksantiini	standardravi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
<b>(trough) FEV1 paranemine (stabiilne KOK, teofülliin raviskeemis)</b>												
10 <sup>a</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	väike	väike	puudub	Molfino jt 2006 metaanalüüsi kaasati 10 randomiseeritud, pimendatud, platseebokontrollitud uuringut (Berry 1990, Broseghini 2005, Fink 1994, Guyatt 1987, Mahler 1985, Newman 1994, Nishimura 1993, Nishimura 1995, Rossi 2001, Tsukino 1998; N=704) ning hinnati teofülliooni mõju stabiilse KOK-ga patsientide kopsufunktsiooni. Metaanalüüsi tulemusena teofülliooni rühmas võrreldes platseboorühmaga täheldati (trough)FEV1 paranemine 108mL võrra võrreldes platseeboga (WMD 0.108L; 95% CI=0.05-0.16). Rossi et al 2002 on suurima valimiga uuring (N=400) ning selle alusel parannes trough FEV1 teofülliooni rühmas 90 mL võrra.		⊕⊕⊕⊖ KESKMINE		KRIITILINE	
<b>(peak) FEV1 paranemine (stabiilne KOK, teofülliin raviskeemis)</b>												
12 <sup>c</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	väike	väike	puudub	Molfino jt 2006 metaanalüüsi kaasati 12 randomiseeritud, pimendatud, platseebokontrollitud uuringut (Alexander 1980, Anderson 1982, Berry 1990, Chrystyn 1988, Dullinger 1986, Marvin 1983, Nishimura 1993, Rossi 2001, Schmidt 1997, Shivaram 1997, Thomas 1992, Tsukno 1998; N=800). Metaanalüüsi tulemusena teofülliooni rühmas võrreldes platseboorühmaga täheldati (peak) FEV1 paranemine 96mL võrra võrreldes kontrollrühmaga (WMD 0.096L; 95% CI=0.04-0.15). Rossi et al 2002 on suurima valimiga uuring (N=400) ning selle alusel peak FEV1 parannes teofülliooni rühmas 80 mL võrra.		⊕⊕⊕⊖ KESKMINE		KRIITILINE	
<b>(trough) FVC paranemine (stabiilne KOK, teofülliin raviskeemis)</b>												
6 <sup>d</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	Molfino jt 2006 metaanalüüsi kaasati 6 randomiseeritud, pimendatud, platseebokontrollitud uuringut (Berry 1990, Broseghini 2005, Fink 1994, Mahler 1985, Newman 1994, Nishimura 1993; N=166). Metaanalüüsi tulemusena teofülliooni rühmas täheldati (trough) FVC paranemine 186mL võrra võrreldes kontrollrühmaga (WMD 0.186L; 95% CI=0.04-0.34).		⊕⊕⊖⊖ MADAL		KRIITILINE	
<b>(peak) FVC paranemine (stabiilne KOK, teofülliin raviskeemis)</b>												
10 <sup>f</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>1</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	väike	väike	puudub	Molfino jt 2006 metaanalüüsi kaasati 10 randomiseeritud, pimendatud platseebokontrollitud uuringut (Alexander 1980, Anderson 1982, Berry 1990, Chrystyn 1988, Dullinger 1986, Marvin 1983, Nishimura 1993, Schmidt 1997, Shivaram 1997, Thomas 1992; N=358). Metaanalüüsi tulemusena teofülliooni rühmas täheldati (peak) FVC paranemine 242mL võrra võrreldes kontrollrühmaga (WMD 0.242L; 95% CI=0.11-0.37)		⊕⊕⊕⊖ KESKMINE		KRIITILINE	
<b>KOK-i ägenemise kulg (iv aminofülliin või po teofülliin KOKi ägenemise ajal)</b>												

4 <sup>g</sup>	randomiseeritud uuringud <sup>2</sup>	suur <sup>h</sup>	väike <sup>i</sup>	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	Graham Barr jt 2003 metaanalüüsi kaasati 4 randomiseeritud platseebokontrollitud uuringut ( Seindenfield jt 1984, Rice jt 198, Wren 1991, Ramm 2000). MA eesmärgiks oli hinnata metüülksantiinide mõju KOKi ägenemise kulule lisaks standardravile. 2 tundi möödudes peale interventsiooni vaid ühes uuringus (Seindenfield 1984) täheldati positiivne, kuid kliiniliselt mitteoluline FEV1 muutus metüülksantiinide grupis (27%, 95% CI 3% kuni 51% vs 22%, 95%CI 13% kuni 31%, samas kui teine uuring (Wrenn 1991) näitas negatiivset kliiniliselt ebaolulist muutust metüülksantiinide rühmas (FEV1 suhteline muutus 28% vs 37% , 95% usaldusvahemikku ei olnud olemasolevate andmete põhjal võimalik hinnata). Üks uuring (Wrenn 1991) näitas hospitaliseerimise sageduse vähenemist metüülksantiinide rühmas, muutus oli kliiniliselt ebaoluline (OR 0,3; 95%CI 0,1-1,8). Kahes uuringus (Wrenn 1991, Seidenfeld 1984) täheldati korduva ägenemise sageduse tõusu jälgimisperioodi jooksul (7 päeva), mis oli kliiniliselt ebaoluline (OR 1,53, 95%CI 0,4-5,2). Üks uuring (Ram 2000) näitas kliiniliselt ebaolulist hospitaliseerimise pikkuse vähenemist metüülksantiinide rühmas (absolute difference – 1.4 päeva , 95% CI – 2.9 kuni 0.1). Kahes uuringus hinnati sümptomeid kolme päeva pärast: ühes uuringus (Ram 2000) täheldati kliiniliselt ebaoluline sümptomite paranemine (MD 0,52, 95%CI -0,04 - 1,09) ning teises uuringus (Rice 1987) täheldati kliiniliselt oluline sümptomite halvenemine (MD - 1,36; 95%CI -5,11 - 2,4) sümptomite skoori alusel.	⊕⊕⊖⊖ MADAL	KRIITILINE
----------------	---------------------------------------	-------------------	--------------------	-------	-------------------	--------	--	---------------	------------

**Kopsufunktsioon, düspnoe, ägenemiste arv (teofülliin+salmeterool kombinatsioon vs salmeterool vs teofülliin) (järelkontroll: 12 nädalat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Ühes randomiseeritud topeltblinditud platseebokontrollitud uuringus (ZuWallack jt 2001, N=1185) hinnati teofüllini ja salmeterooli kombinatsiooni kliinilist efektiivsust vs teofüllin vs salmeterool monoterapias. Uuritavateks olid ca 20 aastat suitsetanud KOKi haiged. 242/1185 ehk 20% uuritavatest katkestasid uuringus osalemise erinevate kõrvaltoimete tõttu, 44% uuritavatest katkestasid uuringus osalemise teofülliinist põhjustatud kõrvaltoimete tõttu (valdavalt GI kõrvaltoimed). Uuringu tulemusena annuse eelne FEV1 ehk trough FEV1 ja FVC oluliselt paranesid võrreldes uuringu eelse tasemega kõikides gruppides: SALM+THEO> SALM>THEO. 12 nädalase ravikuuri järel 95%CI annuse eelne FEV1 muutuse jaoks oli 0,04 -0,13 SALM+THEO vs SALM rühmas ja 0,07->0,16 SALMT+THEO vs THEO rühmas. FVC muutuse 95%CI oli vastavalt 0,04->0,21 ja 0,09->0,26. Salmeterool + teofüllini rühmas vs teofüllini või salmeterooli rühmas paranes märkimisväärselt (p ≤ 0,045) kopsufunktsioon, esines vähem sümptomeid (p ≤ 0,048), düspnoet (TDI skoor) ja oluliselt langes albuterooli vajadus; samas grupis esines oluliselt vähem KOK-i ägenemisi võrreldes teofüllini rühmaga (40 patsienti ja 48 ägenemist vs 62 patsienti ja 96 ägenemist, p = 0,023). Salmeterooli grupis vs teofülliiniga oli oluliselt vähem kõrvaltoimeid ( p ≤ 0,042) ja rahulolu raviga oli oluliselt parem (p < 0.028).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

**Suremus (teofülliin lisaks inhaleeritavatele bronhilöögastitele) (järelkontroll: vahemik 2 aastat kuni 5.5 aastat)**

6 j	jälgimisuuringud <sup>4</sup>	suur <sup>k</sup>	väike	väike	väike <sup>l</sup>	puudub	Horita jt 2016 metaanalüüsi kaasati 6 prospektiivset vaatlusuuringut (Fan jt 2003, Nizet jt 2005, Macie 2006 jt, Gudmundsson jt 2006, Lee jt 2006, Gershon jt 2011) mille eesmärgiks oli hinnata teofüllüüni mõju KOK-i patsientide suremusele. Uuritavate arv kohortides varieerus al 47 kuni 46403, kokku N=60692. Uuritavate raviskeemis oli veel SABA, LAMA või LABA või kaasuv ravi oli mainimata. Teofüllüüni saanud patsientide seas oli surma risk 7% kõrgem võrreldes kontrollrühmaga (HR 1,07, 95% CI 1,02-1,13, P=0.03).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----	-------------------------------	-------------------	-------	-------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

**Vähemalt 1 ägenemine (stabiilse KOK-ga patsiendid, sagedased ägenemised anamneesis; teofüllüün+IKS vs IKS) (järelkontroll: keskmine 1 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>5</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	633/772 (82.0%)	609/764 (79.7%)	<b>suhteline risk (RR) 0.99</b> (0.91 kuni 1.08)	<b>8 vähem / 1,000</b> (72 vähem kuni 64 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	------------

**vähemalt 1 ägenemine, mis vajas haiglaravi (stabiilse KOK-ga patsiendid, sagedased ägenemised anamneesis; teofüllüün+IKS vs IKS) p=0,074) (järelkontroll: keskmine 1 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>5</sup>	suur <sup>m</sup>	väike	väike	väike	puudub	106/772 (13.7%)	134/764 (17.5%)	<b>suhteline risk (RR) 0.72</b> (0.55 kuni 0.94)	<b>49 vähem / 1,000</b> (79 vähem kuni 11 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKLINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	------------------	------------

**Aeg esimese ägenemiseni ja ägenemiste sagedus (stabiilse KOK-ga patsiendid, sagedased ägenemised anamneesis; teofüllüün+IKS vs IKS) (järelkontroll: keskmine 1 aastat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>5</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus (Devereux 2019, N=1509) hinnati teofüllüüni mõju lisatuna standardravile (IKS) ägenemiste sagedusele ning ägenemistevaba perioodi pikkusele. Uuritavateks KOKi haiged, kellel baasravis IKS ja kel oli vähemalt kaks ägenemist eelmise aasta jooksul. Jälgimisperiood 1 aasta. Teofüllüüni rühmas keskmine vahe järgmise ägenemiseni olnud 219 päeva ja kontrollrühmas 227 päeva, HR 1.01 (95% CI 0.90 to 1.13). Keskmine ägenemiste arv oli 2.24 (SD 1.99) teofüllüüni rühmas [95% CI, 2.10-2.38] vs 2.23 (SD 1.97) kontrollrühmas [95% CI, 2.09-2.37]. Korrigeerimata keskmine erinevus 2 sekkumise vahel on 0,01 [95% CI, -0,19 kuni 0,21]; kohandamata esinemissageduse suhe [IRR], 1,00 [95% CI, 0,92-1,09]; korrigeeritud IRR, 0,99 [95% CI, 0,91-1,08]). Analüüsi tulemusena teofüllüüni lisamine IKSle ei vähenda ägenemiste arvu.	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär; HR: ohumäär

**Selgitused**

- a. Berry 1990, Broseghini 2005, Fink 1994, Guyatt 1987, Mahler 1985, Newman 1994, Nishimura 1993, Nishimura 1995, Rossi 2001, Tsukino 1998;
- b. Metaanalüüsi kaasatud uuringutes on erinevad teofüllüüni annused; mõnedes uuringutes teofüllüüni annust ei ole täpsustatud, selle asemel mõõdeti teofüllüüni kontsentratsioon veres.
- c. Alexander 1980, Anderson 1982, Berry 1990, Chrystyn 1988, Dullinger 1986, Marvin 1983, Nishimura 1993, Rossi 2001, Schmidt 1997, Shivaram 1997, Thomas 1992, Tsukno 1998;
- d. Berry 1990, Broseghini 2005, Fink 1994, Mahler 1985, Newman 1994, Nishimura 1993
- e. Uuritavate arv kõigis neljas uuringus oli suhteliselt väike ning usaldusvahemik lai.
- f. Alexander 1980, Anderson 1982, Berry 1990, Chrystyn 1988, Dullinger 1986, Marvin 1983, Nishimura 1993, Schmidt 1997, Shivaram 1997, Thomas 1992
- g. Seindenfield jt 1984, Rice jt 198, Wren 1991, Ramm 2000
- h. Puudulik randomiseerimise ja pimendamise strateegia kirjeldus; metaanalüüsi kaasati nii randomiseeritud, kuid ka mitterandomiseeritud kohortuuringud; doksofüllüüni manustati nii po kui iv
- i. Wren jt 1991 uuringusse kaasati nii KOKi, kui ka astma haiged; uuringute tulemused heterogeensed.
- j. Fan jt 2003, Nizet jt 2005, Macie 2006 jt, Gudmundsson jt 2006, Lee jt 2006, Gershon jt 2011
- k. Puudub informatsioon teofüllüüni annustamise kohta, teofüllüüni kontsentratsioon veres määramata. Uuritavate raviskeemid erinesid inhaleeritavate ravimite ja nende annuste poolest (inhaleeritavad bronhilõõgastid, inhaeeritavad glükokortikosteroidid)
- l. Metaanalüüsi kaasatud kohortide suurused varieerusid olulisel määral, nt Nizet jt 2006 N=47 ja Gershon jt 2011 N=46403. Uuritavate koguarv on piisavalt suur ja CI jääb üle 1, seega tegemist on piisavalt täpse tulemusega.
- m. Kontrollrühmas vs teofüllüüni rühmaga esines oluliselt rohkem neid patsiente, kel esines 3 või rohkem haiglaravi vajavat ägenemist jälgimisperioodi jooksul (13 patsienti vs 3 patsienti). Teofüllüüni positiivne mõju hospitaliseerimist nõudvate ägenemiste arvule võib olla seotud patsientide rühmadesse paigutamise nihkega.

## Viited

1. Néstor A Molino, Peter Zhang. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. International Journal of COPD; 2006.
2. Graham Barr, Brian H Rowe, Carlos A Camargo Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. BMJ; 2003.
3. Richard L. ZuWallack, MD; Donald A. Mahler, MD, FCCP, Reilly, Donna, Nina Church, MS, Amanda Emmett, MS, Kathleen Rickard, MD, Katharine Knobil, MD. Salmeterol Plus Theophylline Combination Therapy in the Treatment of COPD. CHEST; 2001.
4. Nobuyuki Horita, Naoki Miyazawa, Ryota Kojima, Miyo Inoue, Yoshiaki Ishigatsubo, Takeshi Kaneko. Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis. Arch Bronconeumol; 2016.
5. Graham Devereux, Seonaidh Cotton, Shona Fielding, Nicola McMeekin, Peter J Barnes, Andy Briggs, Graham Burns, Rekha Chaudhuri, Henry Chrystyn, Lisa Davies, Anthony De Soya, Simon Gompertz, John Haughney, Karen Innes, Joanna Kaniewska, Amanda Lee, Alyn Morice, John Norrie, Anita Sullivan, Andrew Wilson and David Price. Low-dose oral theophylline combined with inhaled corticosteroids for people with chronic obstructive pulmonary disease and high risk of exacerbations: a RCT. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT; 2019.