

Autor(id): Kaarel Kisant

Küsimus: Kas kõigile ambulatoorsel ravil KOKi ägenemisega patsientidele määrata suukaudne antibiootikumravi vs mitte parema ravitulemuse saavutamiseks?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	suukaudset AB ravi	standardravi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
Ravi ebaõnnestumine (amoksitsilliin/klavulaanhape, sulfametoksasool/trimetoprim, oksütetratsükliin, amoksitsilliin/klotrimasool, doksütsükliin, tsiprofloksatsiin, amoksitsilliin) (järelkontroll: 4 nädalat)^a												
7 ^{1,b}	randomiseeritud uuringud	suur ^c	suur ^d	väike	väike	puudub	128/605 (21.2%)	173/586 (29.5%)	suhteline risk (RR) 0.72 (0.56 kuni 0.94)	83 vähem / 1,000 (130 vähem kuni 18 vähem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
Suremus kõikidel põhjustel (doksütsükliin)												
1 ^{1,2}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^e	puudub	10/150 (6.7%)	8/151 (5.3%)	šansside suhe (OR) 1.27 (0.49 kuni 3.30)	13 rohkem / 1,000 (26 vähem kuni 103 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
Uus ägenemine (amoksitsilliin-klavulaanhape vs platseebo) (järelkontroll: vahemik 2 nädalat kuni 6 nädalat)												
1 ¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	2/18 (11.1%)	1/17 (5.9%)	suhteline risk (RR) 1.89 (0.19 kuni 18.97)	52 rohkem / 1,000 (48 vähem kuni 1,000 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
Düspnoe taandumine CRQ alusel (amoksitsilliin-klavulaanhape vs platseebo) (järelkontroll: keskmine 28 päeva)^g												
1 ^{1,3}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	18	17	-	MD 0 (0.97 madalam kuni 0.97 kõrgem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
Tervisega seotud elukvaliteet CRQ alusel (amoksitsilliin-klavulaanhape vs platseebo) (järelkontroll: keskmine 28 päeva)^g												
1 ^{1,3}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	18	17	-	MD 0 (1.79 madalam kuni 1.79 kõrgem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
Hospitaliseerimise pikkus (antibiootikumid vs platseebo)												
3 ^{1,h}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ⁱ	puudub	167	133	-	MD 0.09 kõrgem (0.79 madalam kuni 0.96 kõrgem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE

"Haiguslehel" viibitud päevad (oksütetratsükliin vs platseebo) (järelkontroll: keskmine 17 päeva)

1 ^{1,4}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^j	puudub	42	46	-	MD 5.18 madalam (6.08 madalam kuni 4.28 madalam)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	--	------------------	------------

Edukas ravi (1. - rea antibiootikumid vs 2. rea AB) (järelkontroll: vahemik 1 päeva kuni 7 päeva)^{kl}

12	randomiseeritud uuringud ^{5,m}	väike	suur ⁿ	väike ^o	väike	puudub	549/601 (91.3%)	462/544 (84.9%)	šansside suhe (OR) 0.51 (0.34 kuni 0.75)	107 vähem / 1,000 (192 vähem kuni 41 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
----	---	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	--------------------	--------------------	---	---	------------------	------------

Suremus mis iganes põhjusel (1. - rea antibiootikumid vs 2. rea AB) (järelkontroll: vahemik 1 päeva kuni 7 päeva)^k

5	randomiseeritud uuringud ^{5,p}	väike	väike	väike ^o	suur ^q	puudub	7/698 (1.0%)	11/694 (1.6%)	šansside suhe (OR) 0.64 (0.25 kuni 1.66)	6 vähem / 1,000 (12 vähem kuni 10 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---	-------	-------	--------------------	-------------------	--------	--------------	------------------	---	---	------------------	------------

Edukas ravi (makroliidid vs fluorokinoloonid, ITT analüüs) (järelkontroll: vahemik 6 päeva kuni 21 päeva)^{lr}

4	randomiseeritud uuringud ^{6,s}	väike	väike	väike ^o	suur ^q	puudub	1349/1546 (87.3%)	1095/1276 (85.8%)	šansside suhe (OR) 1.01 (0.81 kuni 1.27)	1 rohkem / 1,000 (28 vähem kuni 27 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---	-------	-------	--------------------	-------------------	--------	----------------------	----------------------	---	--	------------------	------------

Edukas ravi (makroliidid vs fluorokinoloonid, kliinilist hindamist läbinud patsiendid) (järelkontroll: vahemik 6 päeva kuni 21 päeva)^{lr}

7	randomiseeritud uuringud ^{6,t}	väike	väike	väike ^o	suur ^q	puudub	1217/1354 (89.9%)	1110/1252 (88.7%)	šansside suhe (OR) 0.94 (0.73 kuni 1.21)	6 vähem / 1,000 (36 vähem kuni 18 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---	-------	-------	--------------------	-------------------	--------	----------------------	----------------------	---	---	------------------	------------

Edukas ravi (amoksitsilliin/klavulaanhape vs makroliidid; ITT populatsioon) (järelkontroll: vahemik 6 päeva kuni 21 päeva)^{lu}

5	randomiseeritud uuringud ^{6,v}	väike	suur ⁿ	väike ^o	suur ^q	puudub	389/457 (85.1%)	356/412 (86.4%)	šansside suhe (OR) 1.09 (0.41 kuni 2.95)	10 rohkem / 1,000 (141 vähem kuni 85 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ MADAL	KRIITILINE
---	---	-------	-------------------	--------------------	-------------------	--------	--------------------	--------------------	---	--	---------------	------------

Edukas ravi (amoksitsilliin/klavulaanhape vs makroliidid; kliinilist hindamist läbinud patsiendid) (järelkontroll: vahemik 6 päeva kuni 21 päeva)^{lu}

7	randomiseeritud uuringud ^{6,w}	väike	suur ⁿ	väike ^o	suur ^q	puudub	533/602 (88.5%)	537/578 (92.9%)	šansside suhe (OR) 1.70 (0.72 kuni 4.03)	28 rohkem / 1,000 (25 vähem kuni 52 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ MADAL	KRIITILINE
---	---	-------	-------------------	--------------------	-------------------	--------	--------------------	--------------------	---	---	---------------	------------

Edukas ravi (amoksitsilliin/klavulaanhape vs fluorokinoloonid; ITT populatsioon) (järelkontroll: vahemik 6 päeva kuni 21 päeva)^{lx}

1	randomiseeritud uuringud ^{6,7}	suur ^y	väike	väike ^o	väike	puudub	270/292 (92.5%)	241/283 (85.2%)	šansside suhe (OR) 0.47 (0.23 kuni 0.80)	122 vähem / 1,000 (283 vähem kuni 30 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	---	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	--------------------	--------------------	---	---	------------------	------------

Edukas ravi (amoksitsilliin/klavulaanhape vs fluorokinoloonid; kliinilise hindamise läbinud populatsioon) (järelkontroll: vahemik 6 päeva kuni 21 päeva)^k

4	randomiseeritud uuringud ^{6,z}	suur ^y	väike	väike ^o	suur ^q	puudub	663/724 (91.6%)	647/717 (90.2%)	šansside suhe (OR) 0.86 (0.55 kuni 1.34)	14 vähem / 1,000 (67 vähem kuni 23 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
---	---	-------------------	-------	--------------------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	--	---	---------------	------------

Edukas ravi (fluorokinoloonid vs tsefalosporiinid; ITT analüüs); hinnatud 11 päeva peale ravi lõpetamist^{aa}

1	randomiseeritud uuringud ⁸	suur ^y	väike	väike ^{ab}	suur ^q	puudub	273/289 (94.5%)	273/296 (92.2%)	suhteline risk (RR) 1.02 (0.98 kuni 1.07)	18 rohkem / 1,000 (18 vähem kuni 65 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------------------	-------	---------------------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	---	--	---------------	------------

Edukas ravi (fluorokinoloonid vs tsefalosporiinid; ITT analüüs) hinnatud 11 päeva peale ravi lõpetamist^{aa}

1	randomiseeritud uuringud ⁹	suur ^y	väike	väike ^{ab}	väga suur ^{j,q}	puudub	53/65 (81.5%)	58/72 (80.6%)	suhteline risk (RR) 1.01 (0.86 kuni 1.19)	8 rohkem / 1,000 (113 vähem kuni 153 rohkem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------------------	-------	---------------------	--------------------------	--------	---------------	---------------	---	---	--------------------	------------

Edukas ravi (penitsilliinid vs trimetoprim koos või ilma sulfametoksasooliga; ITT populatsioon) (järelkontroll: vahemik 6 päeva kuni 21 päeva)^{aci}

5	randomiseeritud uuringud ^{10,ad}	suur ^{ae}	väike	väike	suur ^q	puudub	111/133 (83.5%)	96/129 (74.4%)	šansside suhe (OR) 1.68 (0.91 kuni 3.09)	86 rohkem / 1,000 (18 vähem kuni 156 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
---	---	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------	----------------	--	---	---------------	------------

Kõrvaltoimete (diarröa, düspepsia, eksanteem, nahasügelus) esinemissagedus (antibiootikum vs platseebo; ambulatoorsed ja hospitaliseeritud KOK'i ägenemisega patsiendid)

5	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^{af}	puudub	114/784 (14.5%)	98/760 (12.9%)	šansside suhe (OR) 1.20 (0.89 kuni 1.63)	22 rohkem / 1,000 (13 vähem kuni 65 rohkem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	OLULINE
---	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------	--------	-----------------	----------------	--	--	------------------	---------

Edukas ravi (<6 vs >7 päeva AB ravi) (järelkontroll: keskmine 6 päeva)

5	randomiseeritud uuringud ^{11,ag}	väike	väike	väike	väike	puudub	1117/1370 (81.5%)	1120/1380 (81.2%)	suhteline risk (RR) 1.00 (0.96 kuni 1.03)	0 vähem / 1,000 (32 vähem kuni 24 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---	-------	-------	-------	-------	--------	-------------------	-------------------	---	--	---------------	------------

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

Selgitused

- Sümptomaatika püsimine või süvenemine või surm uuringus dokumenteeritud ägenemise ajal, rakendatud ravi foonil. Ravikuuri pikendamine püsiva sümptomaatika tõttu või ravimi vahetus efekti puudumise tõttu.
- Anthonisen 1987, Brusse-Kelzer 2009, Hassan 2015, Jurgensen 1992, Llor 2012, Sachs 1995, van Velzen 2017
- Ühe uuringu (Allegra et al. 1991) puhul puudus osade tulemite kohta informatsioon (attrition bias).
- I²=31% ei ole küll kõrge, ent uuringute tulemused on kohati vastukäivad, esineb ebatäpsusi meetodikas.
- Lai 95% usaldusvahemik (RR 1.27, 95% CI 0.49 - 3.30); toetub vaid ühele väikesemahulisele uuringule.
- Väga väike osalejate arv uuringus ja väga suur usaldusvahemik
- CRQ - ing. Chronic Respiratory Disease Questionnaire
- Wang 2016, Mannesa 1987, Alonso Martinez 1992
- Lai usaldusvahemik
- Väike uuringus osalejate arv.
1. rea antibiootikumid: amoksitsilliin 500 mg 3x päevas (7- või 10-päevane ravikuur), ampitsilliin 250 mg või 500 mg 3 või 4x päevas (7 kuni 14-päevane ravikuur), pivampitsilliin/pivmetsillinaam 250/200

mg 2x päevas (10-päevane ravikuur), trimetoprim/sulfametoksasool 80/400 mg 1x päevas (7-päevane ravikuur) JA doksütsükliin 200 mg 1x päevas (7- kuni 14-päevane ravikuur); 2. rea antibiootikumid: amoksitsilliin/klavulaanhape 250/125 mg 3x päevas (10-päevane ravikuur), makroliidid [asitromütsiin 250 mg või 500 mg 1x päevas (3-päevane ravikuur); klaritromütsiin 250 mg 2x päevas (7- kuni 14-päevane ravikuur); roksitromütsiin 300 mg 1x päevas (7- kuni 14-päevane ravikuur)], tsefalosporiinid [tsefaklo(o)r 500 mg 3x päevas (7-päevane ravikuur)] JA flurokinoloonid [fleroksatsiin 400 mg 1x päevas (7-päevane ravikuur)].

l. Edukas ravi - sümptomaatika taandumine või positiivne dünaamika

m. Schouenbourg 2000, Chodosh 1993, Ulmer 1993, e Vlieger 1992, Guay and Craft 1992, Mertens 1992, Aldons 1991, Bachand 1991, Trigg 1991, McGhie 1986, Law 1983, Anderson 1981

n. l2 >50%

o. Metaanalüüsi kaasati kroonilise bronhiidi ägenemisega patsiendid

p. Ulmer 1993, Bachand 1991, Trigg 1991, McGhie 1986, Anderson 1981

q. Usaldusvahemik lai ja läbib 1; puudub kliiniliselt oluline erinevus kahe grupi vahel

r. Makroliidid: asitromütsiin 1. päev 500 mg x1, järgnevad 4 päeva 250 mg x1; klaritromütsiin 500 mg 2x päevas, 7- kuni 10-päevase kuurina. Flurokinoloonid: levofloksatsiin 500 mg või 750 mg, 1x päevas, 3 kuni 7 päeva; moksifloksatsiin 400 mg, 1x päevas, 5 päeva; gemifloksatsiin 320 mg, 1x päevas, 5 päeva.

s. Wilson 2002, Chodosh 2000, DeAbate 2000, Wilson 1999

t. Martinez 2005, Amsden 2003, Weiss 2002, Wilson 2002, Chodosh 2000, DeAbate 2000, Wilson 1999

u. Amoksitsilliin/klavulaanhape: 500/125 mg või 875/125 mg, 5 kuni 14 päeva. Makroliidid: klaritromütsiin 500 mg või 1000 mg x1, 7 päeva; asitromütsiin 250 mg või 500mg 1-2x päevas, 3 päeva; diritromütsiin 500 mg x1, 5 päeva; roksitromütsiin 150 mg x2, 14 päeva.

v. Anzueto 2001, Martinot 2001, Biebuyck 1996, Beghi 1995, Dautzenberg 1992

w. Anzueto 2001, Martinot 2001, Hoepelman 1997, Van Royen 1997, Gris 1996, Beghi 1995, Dautzenberg 1992

x. Amoksitsilliin/klavulaanhape: 500 mg/125 mg või 875 mg/125 mg 2-3x päevas, 7 kuni 10 päeva. Flurokinoloonid: moksifloksatsiin 400 mg x1, 5 päeva, levofloksatsiin 750 mg x1, 5 päeva; gemifloksatsiin 320 mg x1, 5 päeva.

y. Uuring polnud osalejatele pimedatud.

z. Martinez 2005, Starakis 2004, Schaberg 2001, File 2000

aa. Levofloksatsiin 500 mg x1, 7 kuni 10 päeva. Tsefuroksiim 250 mg x2, 7 kuni 10 päeva.

ab. uuringusse kaasati kroonilise bronhiidi ägenemisega patsiendid

ac. Penitsilliinid: amoksitsilliin 250 mg või 500 mg 3-4x päevas, 7 kuni 10 päeva; pivampitsilliin 375 mg koos pivmetsillinaam'iga 300 mg x2, 10 päeva. Trimetoprim 200 mg x2, 7 päeva;

trimetoprim/sulfametoksasool 160/800 mg või 240/1200 mg 2 või 3x päevas, 7 kuni 10 päeva; trimetoprim/sulfadiazin 150/450 mg x2, 7 päeva.

ad. Sachs 1995, Gove and Cayton 1985, Lal 1984, Leone 1984, Pines 1977

ae. 2/5 uuringutest pimedamata osalejatele

af. 95% usaldusvahemiku alumine piirväärtus ületab 1.0 piiri.

ag. Chodosh 2000, Langan 1999, Lorenz 1998, Masterton 2001, Sethi 2005

Viited

1. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhon MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.. Cochrane Database Syst Rev; 2018.
2. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, Baars JJ, van den Berg BTJ, van den Berg JWK. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial.. Lancet Respiratory Medicine; 2017.
3. Brusse-Keizer M, Vander Valk P, Hendrix R, Kerstjens H, van der Palen J. Necessity of amoxicillin clavulanic acid in addition to prednisolone in mild-to-moderate COPD exacerbations.. BMJ Open Respiratory Research 2014; 2009.
4. Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AA. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. British Medical Journal 1957; 1957.
5. George Dimopoulos, MD, FCCP, Ilias I. Siempos, MD, Ioanna P. Korbila, MD, Katerina G. Manta, MD, and Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc. Comparison of First-Line With Second-Line Antibiotics for Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. CHEST; 2007.
6. I.I. Siempos*, G. Dimopoulos*, #, I.P. Korbila*, K. Manta* and M.E. Falagas*. Macrolides, quinolones and amoxicillin/ clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. Eur Respir J; 2007.
7. Schaberg T, Ballin I, Huchon G, et al.. A multinational, multicentre, non-blinded, randomized study of moxifloxacin oral tablets compared with co-amoxiclav oral tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis.. 2001; J Int Med Res.
8. Petitpretz Patrick, Chone Claudie, Tremolieres Francois, Investigator Study, and Group. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. International journal of antimicrobial agents; 2007.
9. Yoon Ho Ji, Lee Chang-Hoon, Kim Deog Kyeom, Park Geun Min, Lee Sang-Min, Yim Jae-Joon, Kim Jae-Yeol, Lee Jae Ho, Lee Choon-Taek, Chung Hee Soon, Kim Young Whan, Han Sung Koo, and Yoo Chul-Gyu. Efficacy of levofloxacin versus cefuroxime in treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. International journal of chronic obstructive pulmonary disease; 2013.
10. Korbila Ioanna P, Manta Katerina G, Siempos Ilias I, Dimopoulos George, and Falagas Matthew E (2009). Penicillins vs trimethoprim-based regimens for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: meta-analysis of randomized controlled trials.. Canadian family physician Medecin de famille canadien; 2009.
11. Stolbrink M1, Amiry J2, Blakey JD3,. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review.. Chron Respir Dis; 2018.