

Autor(id): Viktoria Ivanova

Küsimus: Mukolüütikume võrreldes standardravi kõigil KOKi haigetel parema ravitulemuse saavutamiseks

Kontekst: Kas kõik KOKi diagnoosiga patsiendid peaksid kasutama mukolüütikume vs mitte?

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	mukolüütikume	standardravi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Ägenemiste vabad patsiendid (järelkontroll: keskmine 8.8 kuud)

26 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	väike	puudub	1703/3349 (50.9%)	1301/3374 (38.6%)	šansside suhe (OR) 1.73 (1.56 kuni 1.91)	135 rohkem / 1,000 (109 rohkem kuni 160 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	-------------------	-------------------	--	---	------------------	------------

subanalüüs: ägenemiste vabad patsiendid sõltudes uuringute dekaadist (enne 1990 aastat, ainult topeltpimendatud uuringud)

12 ^{1,d}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^e	suur ^f	väike	puudub	661/1160 (57.0%)	433/1144 (37.8%)	šansside suhe (OR) 2.34 (1.97 kuni 2.79)	209 rohkem / 1,000 (167 rohkem kuni 251 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ MADAL	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------	--------	------------------	------------------	--	---	---------------	------------

subanaüüs: ägenemiste vabad patsiendid sõltudes uuringute dekaadist (1990-1999 aasta, ainult topeltpimendatud uuringud)

5 ^{1,g}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike ^c	väike	puudub	365/541 (67.5%)	294/564 (52.1%)	šansside suhe (OR) 1.91 (1.50 kuni 2.44)	154 rohkem / 1,000 (99 rohkem kuni 205 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	--------------------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	--	---------------	------------

subanalüüs: ägenemiste vabad patsiendid sõltudes uuringute dekaadist (2000-2009 aasta, ainult topeltpimendatud uuringud)

5 ^{1,h}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike	väike	puudub	350/737 (47.5%)	314/740 (42.4%)	šansside suhe (OR) 1.24 (1.01 kuni 1.54)	53 rohkem / 1,000 (2 rohkem kuni 107 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	--	------------------	------------

subanalüüs: ägenemiste vabad patsiendid sõltudes uuringute dekaadist (2010-2019, topeltpimendatud uuringud)

4 ^{1,i}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^e	väike	väike	puudub	265/778 (34.1%)	231/796 (29.0%)	šansside suhe (OR) 1.28 (1.03 kuni 1.59)	53 rohkem / 1,000 (6 rohkem kuni 104 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	--	------------------	------------

Ägenemiste vabad patsiendid (ravi mukolüütikumidega ainult talvekuudel)

20 ^{1,j}	randomiseeritud uuringud	väike ^k	väike	väike ^c	väike	puudub	1159/1918 (60.4%)	824/1926 (42.8%)	šansside suhe (OR) 2.18 (1.91 kuni 2.49)	192 rohkem / 1,000 (160 rohkem kuni 223 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------	-------	--------------------	-------	--------	-------------------	------------------	--	---	---------------	------------

Ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul ravil NAC 400mg päevas

3 ^{1,l}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^f	suur ^m	puudub	187/362 (51.7%)	91/362 (25.1%)	šansside suhe (OR) 2.98 (2.20 kuni 4.03)	249 rohkem / 1,000 (173 rohkem kuni 324 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	--------------------	-------------------	---	---	---------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul ravil NAC 600mg päevas

9 ^{1,n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike ^c	väike	puudub	375/710 (52.8%)	292/710 (41.1%)	šansside suhe (OR) 1.76 (1.40 kuni 2.21)	140 rohkem / 1,000 (83 rohkem kuni 196 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	--------------------	-------	--------	--------------------	--------------------	---	--	---------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul ravil NAC 1200mg päevas

2 ^{1,o}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike ^c	suur ^{m,p}	puudub	64/117 (54.7%)	55/132 (41.7%)	šansside suhe (OR) 1.72 (1.04 kuni 2.84)	135 rohkem / 1,000 (10 rohkem kuni 253 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	--------------------	---------------------	--------	----------------	-------------------	---	--	------------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul ravil NAC 1800mg päevas

1 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{m,q}	puudub	130/482 (27.0%)	122/482 (25.3%)	šansside suhe (OR) 1.09 (0.82 kuni 1.45)	17 rohkem / 1,000 (36 vähem kuni 76 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	--------------------	--------------------	---	---	---------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul ravil NAC 3200mg päevas

1 ³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{m,q}	puudub	16/23 (69.6%)	18/22 (81.8%)	šansside suhe (OR) 0.52 (0.14 kuni 2.01)	118 vähem / 1,000 (432 vähem kuni 82 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	---------------	------------------	---	--	---------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul ravil karbotsüsteiiniga

4 ^{1,r}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	väike	puudub	330/620 (53.2%)	283/631 (44.8%)	šansside suhe (OR) 1.41 (1.13 kuni 1.77)	86 rohkem / 1,000 (30 rohkem kuni 142 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	--------------------	--------------------	---	---	------------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul ravil muu mukolüütikumiga (ambroxol, erdosteine, letosteine, sobrerol, myrtol, cineol)

8 ^{1,s}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	väike	puudub	601/1035 (58.1%)	440/1037 (42.4%)	šansside suhe (OR) 1.97 (1.64 kuni 2.36)	168 rohkem / 1,000 (123 rohkem kuni 211 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	---------------------	---------------------	---	---	------------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul (uuringud kestvusega kuni 3 kuud)

5 ^{1,t}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	suur ^m	puudub	330/458 (72.1%)	247/445 (55.5%)	šansside suhe (OR) 2.14 (1.62 kuni 2.82)	172 rohkem / 1,000 (114 rohkem kuni 224 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------------------	--------	--------------------	--------------------	---	---	---------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul (uuringud kestvusega 3-12 kuud)

18 ^{1,u}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	väike	puudub	907/1630 (55.6%)	621/1648 (37.7%)	šansside suhe (OR) 2.20 (1.90 kuni 2.54)	194 rohkem / 1,000 (158 rohkem kuni 229 rohkem)	⊕⊕⊕○○ KESKMINE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	---------------------	---------------------	---	---	-------------------	------------

ägenemiste vabad patsiendid jälgimisperioodi jooksul (uuringud kestvusega üle 12 kuud)

5 ^{1,v}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^p	puudub	466/1261 (37.0%)	433/1281 (33.8%)	šansside suhe (OR) 1.16 (0.98 kuni 1.37)	34 rohkem / 1,000 (5 vähem kuni 74 rohkem)	⊕⊕⊕○○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---------------------	---------------------	---	--	-------------------	------------

elukvaliteet hinnatuna SGRQ (ingl. St George's Respiratory Questionnaire) abil (järelkontroll: keskmine 14,1 kuud)

7 ^{1,w}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike	suur ^p	puudub	1358	1363	-	MD 1.37 madalam (2.85 madalam kuni 0.11 kõrgem)	⊕⊕○○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	------	------	---	---	----------------	------------

kõrvaltoimed (järelkontroll: keskmine 8.2 kuud)

24 ^{1,x}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^e	väike ^c	väike ^y	puudub	749/3623 (20.7%)	854/3641 (23.5%)	šansside suhe (OR) 0.84 (0.74 kuni 0.94)	30 vähem / 1,000 (50 vähem kuni 11 vähem)	⊕⊕⊕○○ KESKMINE	OLULINE
-------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	--------------------	--------	---------------------	---------------------	---	---	-------------------	---------

hospitaliseerimine uuringu perioodi jooksul (järelkontroll: keskmine 16.6 kuud)

5 ^{1,z}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^e	väike	väike	puudub	126/911 (13.8%)	172/922 (18.7%)	šansside suhe (OR) 0.68 (0.52 kuni 0.89)	52 vähem / 1,000 (80 vähem kuni 17 vähem)	⊕⊕⊕○○ KESKMINE	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	--------------------	--------------------	---	---	-------------------	------------

töövõimetuse päevad inimese kohta ühes kuus (järelkontroll: keskmine 8.3 kuud)

9 ^{1,aa}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	väike	puudub	1124	1135	-	MD 0.43 madalam (0.56 madalam kuni 0.3 madalam)	⊕⊕⊕○○ KESKMINE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	------	------	---	---	-------------------	------------

suremus (järelkontroll: keskmine 13.3 kuud)

11 ^{1,ab}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike ^c	suur ^q	puudub	18/1752 (1.0%)	19/1775 (1.1%)	šansside suhe (OR) 0.98 (0.51 kuni 1.87)	0 vähem / 1,000 (5 vähem kuni 9 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------	--------------------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	---	------------------	------------

Ägenemiste vabad patsiendid (FEV > 50% predicted)

24 ^{1,ac}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	väike	puudub	1490/2662 (56.0%)	1132/2690 (42.1%)	suhteline risk (RR) 1.81 (1.62 kuni 2.03)	341 rohkem / 1,000 (261 rohkem kuni 433 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	-------------------	-------------------	--	---	------------------	------------

Ägenemiste vabad patsiendid (FEV < 50% predicted)

4 ^{1,ad}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^b	väike ^c	väike	puudub	213/687 (31.0%)	169/684 (24.7%)	suhteline risk (RR) 1.38 (1.08 kuni 1.75)	94 rohkem / 1,000 (20 rohkem kuni 185 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	---	------------------	------------

kopsufunktsioon (FEV1 L uuringu lõpus) (järelkontroll: keskmine 14,5 kuud)

14 ^{1,ae}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^{af,b}	väike ^c	suur ^{ag}	puudub	1728	1745	-	MD 0.04 kõrgem (0.01 kõrgem kuni 0.07 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ MADAL	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	----------------------	--------------------	--------------------	--------	------	------	---	---	---------------	------------

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

Selgitused

- a. Society 1985, Rasmussen 1998, Bach 2007, Pela 1999, Zheng 2008, Worth 2009, Tse Hn 2013, Schermer 2009, Olivieri 1987, Nowak 1999, Moretti 2014, Meister 1999, Malerba 2004, Johnson 2016, Jackson 1984, Hansen 1994, Grillage 1985, Grassi 1994, Dal Negro 2015, Calverley 2017, Calverley 2018, Cremonini 1986, Castiglioni 1986, Borgia 1981, Boman 1983, Babolini 1980, Allegra 1996
- b. Uuringutes esineb oluline statistiline heterogeensus (I² > 50%)
- c. Analüüsi kaasati nii KOKI, kui ka kroonilise bronhiidi ägenemisega patsiendid
- d. Society 1985, Olivieri 1987, Meister 1986, Jackson 1984, Grillage 1985, Cremonini 1986, Castiglioni 1986, Borgia 1981, Boman 1983, Babolini 1980
- e. Uuringutes esineb mõõdukas statistiline heterogeensus (I²=30-50%)
- f. Analüüsi kaasati ainult kroonilise bronhiidi ägenemisega patsiendid
- g. Nowak 1999, Meister 1999, Hansen 1994, Grassi 1994, Allegra 1996
- h. Zheng 2014, Worth 2009, Schermer 2009, Moretti 2004, Malerba 2004
- i. Tse HN 2013, Zheng 2014, Johnson 2016, Dal Negro 2015
- j. Society 1985, Rasmussen 1998, Pela 1999, Worth 2009, Olivieri 1987, Nowak 1999, Moretti 2004, Meister 1999, Malerba 2004, Jackson 1984, Hansen 1984, Grillage 1985, Grassi 1994, Cremonini 1986, Castiglioni 1986, Borgia 1981, Boman 1983, Babolini 1980, Allegra 1996
- k. Kõik metaanalüüsi uuringud tehtud enne aasta 2010, valdav osa enne aasta 2000.
- l. Borgia 1981, Boman 1983, Babolini 1980,
- m. Väike valimi suurus
- n. Society 1985, Rasmussen 1988, Bach 2007, Pela 1999, Schermer 2009, Nowak 1999, Meister 1999, Jackson 1984
- o. Tse HN 2013, Hansen 1994
- p. Esineb ebakindlus sekkumise mõju suuruse või suuna osas
- q. Usaldusvahemik hõlmab endas väärtust 1, viidates asjaolule, et käsitletavast aspektist pole kummagi sekkumise tulemuslikkusel olulist erinevust.
- r. Zheng 2009, Grillage 1985, Grassi 1994, Allegra 1996
- s. Dal Negro 2017, Worth 2009, Olivieri 1987, Moretti 2004, Meister 1986, Malerba 2004, Cremonini 1986, Castiglioni 1986
- t. Johnson 2016, Jackson 1984, Grassi 1994, Cremonini 1986, Castiglioni 1986
- u. Society 1985, Rasmussen 1988, Bach 2007, Pela 1999, Worth 2009, Tse HN 2013, Olivieri 1987, Nowak 1999, Moretti 2004, Meister 1999, Meister 1986, Hansen 1994, Grillage 1985, Boman 1983, Babolini 1980, Allegra 1996
- v. Dal Negro 2017, Zheng 2014, Zheng 2008, Schermer 2009, Malerba 2004
- w. Decramer 2005, Dal Negro 2017, Zheng 2014, Zheng 2008, Worth 2009, Tse HN 2013, Johnson 2016
- x. Society 1985, Dal Negro 2017, Bach 2007, Pela 1999, zheng 2008, Olivieri 1987, Nowak 1999, Moretti 2004, Meister 1986, Johnson 2016, Jackson 1984, Grillage 1985, Castiglioni 1986, Boman 1983, Babolini 1980, Allegra 1996
- y. Kui tulemuste interpreetimises kasutati juhuslike efektide mudeli, siis usaldusvahemik hõlmas endas väärtust 1, viidates asjaolule, et olulist erinevust sekkumiste vahel ei ole (OR 0,83, 95% CI 0,69 kuni 1,00).
- z. Decramer 2005, Zheng 2014, Tse HN 2013, Moretti 2004, Johnson 2016

aa. Society 1985, Rasmussen 1988, Pela 1999, Zheng 2014, Worth 2009, Olivieri 1987, Cremonini 1986, Allegra 1996
ab. Xu X G 2014, Decramer 2005, Dal Negro 2017, Pela 1999, Zheng 2014, Zheng 2008, Tse HN 2013, Zchermer 2009, Johnson 2016, Jackson 1984, Grillage 1985
ac. Rasmussen 1988, Grassi 1976, Dal Negro 2017, Bach 2007, Pela 1999, Zheng 2008, Worth 2009, Tse HN 2013, Zchermer 2009, Nowak 1999, Moretti 2004, Meister 1999, Meister 1986, Malerba 2004, Jackson 1984, Hansen 1994, Grillage 1985, Grassi 1994, Creminini 1986, Castiglioni 1986, Borgia 1981, Boman 1983, Babolini 1980, Allegra 1996
ad. Society 1985, Zheng 2014, Olivieri 1987, Johnson 2016
ae. Society 1985, Bontognali 1991, Cegla 1988, Decramer 2005, Dal Negro 2017, Zheng 2014, Worth 2009, Tse HN 2013, Schermer 2009, Olivieri 1987, Moretti 2004, Borgia 1981
af. Ainult ühes metaanalüüsi kaasatud uuringus (Moretti 2004) mükolüütikumide rühmas kopsude funktsioon (FEV1) paranes oluliselt võrreldes platsebo rühmaga; sama uuringu interventsiooni rühmas kopsude algfunktsioon (ingl. baseline FEV1) oli platsebo rühmast kõrgem. Kui antud uuring kõrvaldada metaanalüüsist, siis uuringute heterogeensus langeb.
ag. Metaanalüüsi autorite arvamusel minimaalne kliiniliselt oluline erinevus (MCID) FEV1 jaoks on 0,1l., seega käsitlevast aspektist pole sekkumise tulemuslikkusel olulisust.

Viited

1. Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; 2019.
2. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al.. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. . Lancet; 2014.
3. Johnson K, McEvoy CE, Naqvi S, Wendt C, Reilkoff RA, Kunisaki KM, et al.. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial.. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ; 2016.