

**Autor(id):** Tatjana Meister

**Küsimus:** Kas kasutada SAMA vs SABA vs SAMA/SABA kombinatsiooni stabiilses faasis KOK-i haige raviks juhul, kui ta saab ravi lühitoimeliste bronhilõõgastitega.

**Kontekst:**

**Bibliograafia:**

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)<sup>a</sup>**

7	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,b,c</sup>	suur <sup>d</sup>	väike	väike	puudub	1137	1111	-	MD <b>0.07</b>   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 <sup>1,b,c</sup>	väike	väike	väike	puudub	1115	1137	-	MD <b>0.12</b>   kõrgem (0.08 kõrgem kuni 0.16 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------	--------	------	------	---	--	---------------	------------

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

7	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,b,c</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	1137	1115	-	MD <b>0</b>   (0.03 madalam kuni 0.04 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	------	------	---	---	------------------	------------

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

7	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,b,c</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	1115	1137	-	MD <b>0.05</b>   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)<sup>a</sup>**

1	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1,2,f</sup>	väike	väike	väike	puudub	17/180 (9.4%)	7/177 (4.0%)	šansside suhe (OR) <b>0.42</b> (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<sup>a</sup>**

5	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,g</sup>	väike	suur <sup>h</sup>	väike	puudub	112/784 (14.3%)	86/807 (10.7%)	šansside suhe (OR) <b>0.69</b> (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. <sup>a</sup>**

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

**Sümptomite vähenemine (düsnoe hinnatuna CRQ abil). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 3 kuud)<sup>a</sup>**

5	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,k</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	766	740	-	MD <b>0.01 kõrgem</b> (0.06 madalam kuni 0.08 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

**Sümptomite vähenemine (vilistav hingamine). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 3 kuud)<sup>a</sup>**

6	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,l</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	920	942	-	MD <b>0.01 kõrgem</b> (0.07 madalam kuni 0.08 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

**Sümptomite vähenemine (köha). SAMA/SABA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 3 kuud)<sup>a</sup>**

6	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,l</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	920	942	-	MD <b>0</b> (0.05 madalam kuni 0.05 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

**Manustamisjärgne kopsufunktsiooni paranemine (peak FEV1, liitrites). SAMA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)<sup>m</sup>**

6	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,n</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	950	967	-	MD <b>0.1</b> (0.02 madalam kuni 0.01 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

**Manustamiseelne kopsufunktsiooni paranemine (baseline FEV1, liitrites). SAMA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)<sup>m</sup>**

8	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,o</sup>	väike	väike	suur <sup>p</sup>	puudub	1062	1086	-	MD <b>0.03 l kõrgem</b> (0 kuni 0.06 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	------	------	---	---	------------------	------------

**Manustamisjärgne kopsufunktsiooni paranemine (peak FVC, liitrites). SAMA vs SABA.<sup>m</sup>**

6	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,n</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	950	957	-	MD <b>0.01 l madalam</b> (0.06 madalam kuni 0.03 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	---	------------------	------------

**Manustamiseelne kopsufunktsiooni paranemine (baseline FVC, liitrites). SAMA vs SABA. (järelkontroll: keskmine 85 päeva)<sup>m</sup>**

8	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,o</sup>	väike	väike	väike	puudub	1062	1086	-	MD <b>0.07</b>   kõrgem (0.01 kõrgem kuni 0.14 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	------	------	---	--	---------------	------------

**Kõrvalmõjud. SAMa vs SABA.<sup>m</sup>**

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

**Sümptomite vähenemine (düspnoe hinnatuna CRQ abil). SAMa vs SABA<sup>m</sup>**

5	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,s</sup>	väike	väike	väike	puudub	755	774	-	MD <b>0.16 absolute score kõrgem</b> (0.09 kõrgem kuni 0.23 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	-----	-----	---	---	---------------	------------

**Iskute arv, kelle raviskeemi tuli lisada kortikosteroidi. SAMa vs SABA.<sup>m</sup>**

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

**Sümptomite vähenemine (vilistav hingamine). SAMa vs SABA.<sup>m</sup>**

5	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,s</sup>	väike	väike	suur <sup>e</sup>	puudub	757	776	-	MD <b>0.04 madalam</b> (0.13 madalam kuni 0.04 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

**Sümptomite vähenemine (köha); SAMa vs SABA<sup>mv</sup>**

5	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,s</sup>	väike	väike	väike	puudub	757	776	-	MD <b>0.08 madalam</b> (0.13 madalam kuni 0.03 madalam)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------	--------	-----	-----	---	---	---------------	------------

**Kopsufunktsiooni paranemine, manustamisjärgne FVC AUC. SAMa vs SABA (järelkontroll: keskmine 3 kuud)<sup>m</sup>**

7	randomiseeritud uuringud	väike <sup>1,w</sup>	väike	väike	väike	puudub	1040	1064	-	MD <b>0.28</b>   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)<sup>x</sup>**

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

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

12	randomiseeritud uuringud	väike <sup>3,ab</sup>	väike	suur <sup>ac</sup>	väike	puudub	31/6220 (0.5%)	57/6156 (0.9%)	suhteline risk (RR) <b>1.80</b> (1.17 kuni 2.77)	<b>7 rohkem / 1,000</b> (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)<sup>x</sup>**

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

**Manustamisjärgne FEV1. SABA (salbutamool, terbutaliin) vs kontroll**

4	randomiseeritud uuringud <sup>4,ae</sup>	väike	väike	väike	suur <sup>af</sup>	puudub	74	74	-	<b>MD 0.16 L kõrgem</b> (0.03 kõrgem kuni 0.29 kõrgem) <sup>ag</sup>	⊕⊕⊕⊖ 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.