

TABEL 1.3

Millist püsiravi kasutada järgmise sammuna?	
POPULATION:	astmaga täiskasvanud, kellel esmane ravi ei ole tulemust andnud
INTERVENTION:	püsiravi 1
COMPARISON:	püsiravi 2
MAIN OUTCOMES:	<p>ICS SUUR ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: ägenemised (vajavad OCS) ; ICS SUUR ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS SUUR ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: põletike esinemine (resp) ; ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: ägenemised (vajavad OCS-i) (järelkontroll: 1 aastat); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: hospitaliseerimine (follow-up 1 aastat); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: hooravi kasutamine - ravimivabad päevad (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: FEV1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: põletike esinemine (resp) ; LTRA + ICS VÄIKE ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: hooravi kasutamine (puffs/day, %) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA + ICS VÄIKE ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: FEV1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA + ICS VÄIKE ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA + ICS VÄIKE ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: põletike esinemine (resp) ; THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: ägenemised (vajavad OCS-i) ; THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS vs ICS VÄIKE ANNUS: põletike esinemine (resp) ; ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: astma kontroll (ACQ, 0-6- väiksem skoor on parem) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) ; ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS VÄIKE ANNUS: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS KESKMINE ANNUS: ägenemised (vajavad OCS-i) ; ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS KESKMINE ANNUS: Hospitaliseerimine (follow-up 6 kuud); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS KESKMINE ANNUS: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs ICS SUUR ANNUS: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA vs ICS SUUR ANNUS: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA vs ICS SUUR ANNUS: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS SUUR ANNUS+LABA vs ICS SUUR ANNUS: hooravi kasutamine (puffs/day) LISAOTSING; ICS SUUR ANNUS+LABA vs ICS SUUR ANNUS: hooravi vabad päevad LISAOTSING ; ICS SUUR ANNUS+LABA vs ICS SUUR ANNUS: astma sümptomite vabad päevad (%) LISAOTSING ; ICS SUUR ANNUS+LABA vs ICS SUUR ANNUS: ägenemised LISAOTSING (järelkontroll: 12 nädalat); LTRA vs THEOPHYLLINE: hooravi kasutamine (puffs/day) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA vs THEOPHYLLINE: FEV1(%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS SUUR ANNUS vs THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS: ägenemised (vajalik OCS) ; ICS SUUR ANNUS vs THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS SUUR ANNUS vs THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS: põletike esinemine (resp) ; ICS SUUR ANNUS vs THEOPHYLLINE: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS SUUR ANNUS vs THEOPHYLLINE: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: ägenemised (vajalik OCS) ; ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: elukvaliteet (AQLQ/miniAQLQ; skoor 1-7) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: elukvaliteet (EQ-5D, skoorid 0-1) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: astma kontroll (ACQ, skoor 0-6) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: hospitaliseerimised ; ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: hooravi kasutamine (puffs/night) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: hooravi kasutamine- hooravivabad päevad (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: hooravi kasutamine- hooravivabad päevad uuringu jooksul (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: FEV1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS + LTRA vs ICS VÄIKE ANNUS + LABA: põletike esinemine (resp) ; ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS: astma kontroll (ACT) LISAOTSING; ICS VÄIKE ANNUS + LABA vs THEOPHYLLINE + ICS VÄIKE ANNUS: elukvaliteet (AQLQ) LISAOTSING; ICS suur annus + LTRA vs ICS suur annus: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS suur annus + LTRA vs ICS suur annus: FEV1 (L) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS suur annus + LTRA vs ICS suur annus: PEF (L/min) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st ; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine + teofülliin: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine + teofülliin: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus + LABA: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus + LABA: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st ; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus + LABA: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st ; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus: elukvaliteet (AQLQ- suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st ; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS suur annus: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st ; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS suur annus: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st ; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus: elukvaliteet (AQLQ- suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) ; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus: hooravi kasutamine (%) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus: FEV 1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus: PEF (L/min) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING NICE-st; ICS+LABA+LTRA vs ICS+LABA: AQLQ (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) LISAOTSING; ICS+LABA+LTRA vs ICS+LABA: FEV1 (mL) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS+LABA+LTRA vs ICS+LABA: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust) (järelkontroll: keskmine 56 nädalat); ICS+LABA+LTRA vs ICS+LABA: ägenemiste esinemise langus (%) ;</p>
SETTING:	Kas astma diagnoosiga patsientidele (sh sõltuvalt astma kontrolli astmest) tuleb määrata hooravile lisaks püsiravi (hooravi või hooravi + püsiravi või hooravi asemel püsiravi)?

HINNANG

Problem		
Is the problem a priority?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Oluline on määrata patsiendile sobiv püsiravi ja seepärast uuritakse, millised on teadusliku tõendusmaterjali põhjal parimad võimalused - mis hetkel tasub annust tõsta, mis hetkel ravimirühma muuta.</p> <p>Astma ravi eesmärgiks on saavutada ja säilitada hea kontroll astma üle. Astma on hästi kontrollitud, kui patsiendil ei ole astma päevaseid ega öiseid sümptomeid, kehalises tegevuses ei esine astmast tingitud piiranguid, hooravi vajadus on minimaalne, kopsufunktsiooni näitajad on normis ja ei esine tõsiseid astma ägenemisi (1)</p> <p>Astma püsiravi eesmärk on ennetada astma ägenemisi ja säilitada kopsufunktsioon. Oluline on määrata patsiendile sobiv püsiravi ja seepärast soovib tööühm teada, millised on selleks parimad võimalused -- millal ravimiannust tõsta, millal ravimirühma muuta. Soovitakse üle vaadata 2014. aastal valminud Eesti juhendis "Täiskasvanute astma käsitlus esmatasandil (RJ-J/3.1-2014)" antud ravisoovitused.</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Ravijuhendi koostamisel tuginegi NICE (ingl <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) 2017 aasta ja GINA (ingl <i>Global Initiative for Asthma</i>) 2019 aasta juhenditele (NICE, 2017, GINA, 2020). NICE kasutab ravijuhendi koostamisel Eestiga sarnaselt GRADE-metoodikat ja seepärast on olnud võimalik nende tõendusmaterjali kokkuvõtteid kasutada. NICE'i juhendisse olid kaasatud kuni kuupäevani 12.09.2016 avaldatud teemakohased uuringud, sh need, kus lisaks täiskasvanutele uuritavad alatest 12 eluaastast..</p> <p>Lisaks tehti tõendusmaterjali lisaotsing (kasutades NICE'i otsingustrateegiat) ajaperioodil 1.06.2016-16.03.2020 avaldatud teemakohaste teadusuuringute leidmiseks. Leitud uuringutest jäeti kõrvale need, millesse olid kaasatud alla 18-aastased uuritavad.</p> <p>Eesti ajakohastatava ravijuhendi kliiniline küsimus nr 1: "Kas astma diagnoosiga patsientidele (sh sõltuvalt astma kontrolli astmest) tuleb määrata hooravile lisaks püsiravi (hooravi või hooravi + püsiravi või hooravi asemel püsiravi)?" koosneb sisuliselt mitmest osast ja seepärast on küsimus jagatud neljaks alaküsimuseks.</p> <p>Siinses tabelis kajastatava kolmanda alaküsimuse puhul keskendutakse sellele, <u>milline püsiravi või püsiravi kombinatsiooni astmaga patsiendile määrata, kui eelnev ravi pole tulemust andnud</u>.</p> <p>Seepärast võrreldakse nii ühe ravimirühma piires erinevaid annuseid kui ka erinevaid ravimirühmi omavahel.</p> <p>Kõigis uuringutes on mõlemas uuringurühmas vajadusel lubatud hooravi.</p> <p>Uuringutes läbi viidud võrdlused (uuringurühmad):</p>	

ICS suur annus vs ICS väike annus

Uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi töörühma poolt oluliseks peetud tulemusnäitajate alusel ei nähtud:

- ägenemiste esinemine: RR=0,76 (0,33 kuni 1,73) (1 uuring, n=106; 6 kuud) (17);
- põletike esinemine: RR=0,76 (0,29 kuni 2,09) (1 uuring, n=93; 6 kuud) (17).

Samuti ei esinenud statistiliselt olulisi erinevusi PEF (L/min) alusel.

ICS väike annus + LABA vs ICS väike annus

Töörühma huvitanud tulemusnäitajatest tulid ICS väike annus + LABA eelised välja järgmiste tulemusnäitajate põhjal:

- hooravi vabad päevad: MD=8,6 (4,21 kuni 12,99) (1 uuring, n=616; 12 nädalat) (18);
- hooravi kasutamine (puffs/day): MD=0,8 (1,28 kuni 0,32) (1 uuring, n=680, 12 nädalat) (19);
- ägenemiste esinemine: RR=0,57 (0,46 kuni 0,72) (1 uuring, n=638, 1 aastat) (20)

Samas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi hospitaliseerimiste ja põletike esinemise põhjal ei nähtud: vastavalt RR=0,55 (0,19 kuni 1,64) (1 uuring, n=1233, 1 aastat)(20) ning RR=1,11 (0,72 kuni 1,73) (1 uuring, n=616; 12 nädalat) (18).

Statistiliselt oluline erinevus ICS+LABA ilmnes aga muude tulemusnäitajate ehk FEV1(L) ja PEF (L/min) põhjal.

LTRA + ICS väike annus vs ICS väike annus

Töörühma huvitanud tulemusnäitajatest uuringurühmade vahel järgmiste näitajate põhjal statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud:

- hooravi kasutamine (muutus % puffs/day): MD=-11,55 (-25,59 kuni 2,49) (1 uuring, n=393; 16 nädalat) (21)
- põletike esinemine: RR=0,92 (0,71 kuni 1,18) (1 uuring, n=393; 16 nädalat) (21)

Muudest tulemusnäitajatest ei olnud uuringurühmade vaheline erinevus oluline ka FEV1(L) põhjal, samas PEF põhjal tulid välja LTRA+ICS väike annus eelised.

THEOPHYLLINE + ICS väike annus vs ICS väike annus

Töörühma huvitanud tulemusnäitajatest uuringurühmade vahel järgmiste näitajate põhjal statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud:

- põletike esinemine RR=0,69 (0,24 kuni 1,96) (1 uuring, n=103; 6 kuud) (17)

- ägenemiste esinemine RR=0,30 (0,09 kuni 1,01) (1 uuring, n=103; 6 kuud) (17)

Samuti ei nähtud selles uuringus theophylline + ICS väike annus eelis tulemusnäitaja PEF (L/min) põhjal.

ICS väike annus + LAMA (ingl *long-acting muscarinic antagonists*) vs ICS väike annus

Astma kontrolli (ACQ) põhjal hinnates uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei nähtud: MD=0,06 (-0,07 kuni 0,19) (1 uuring, n=306; 12 nädalat) (2).

Muudest tulemusnäitajatest tulid ICS väike annus + LAMA eelised välja PEF (L/min), kuid mitte FEV1(%) põhjal.

ICS väike annus + LABA vs ICS keskmine annus

ICS väike annus + LABA rühmas erines vähem haiguse ägenemisi, kuid uuringurühmade vaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline RR=0,89 (0,48 kuni 1,64) (1 uuring, n=426; 6 kuud) (6).

Kuigi ICS väike annus + LABA rühmas vajas rohkem uuritavaid, hospitaliseerimist, ei olnud uuringurühmade vaheline erinevus statistiliselt oluline OR=6,96 (0,12 kuni 350,27) (1 uuring, n=426; 6 kuud) (6).

Samas muudest tulemusnäitajatest PEF(L/min) põhjal tuli välja ICS väike annus + LABA statistiliselt oluline eelis ICS keskmine annus ees.

ICS väike annus + LABA vs ICS suur annus

Muudest tulemusnäitajatest FEV1(%) põhjal tuli välja ICS väikse annuse + LABA kombinatsiooni eelis: MD=3,7 (1,35 kuni 6,05) (1 uuring, n=60; 6 kuud) (13)

LTRA vs ICS suur annus

Töörühma huvitanud tulemusnäitajatest hooravi kasutamise (puffs/day) alusel uuringurühmade vahel olulisi erinevuseid ei esinenud: MD=0 (-0,11 kuni 0,11) (1 uuring, n=50; 3 kuud) (3); samuti muudest tulemusnäitajatest FEV1(%) põhjal.

ICS suur annus + LABA vs ICS suur annus

Töörühma huvitanud tulemusnäitajatest nähti küll:

- hooravi kasutamine (puffs/day): ICS suur annus + LABA paremad tulemused (2,7 ja 2,9 alguses ning lõpus 1,4 ja 1,7);
- hooravi vabad päevad: ICS suur annus + LABA paremad tulemused (33,0 päevalt 54,5 päevani ja 29,4 päevalt 50,4 päevani);
- astma sümptomite vabad päevad: protsentuaalselt pisut suurem muutus ICS suure annuse rühmas 5,2% kuni 15,3% ja 4,7% kuni 16,1%);
- ägenemised: ICS suur annus + LABA rühmas esines vähem ägenemisi (4/6),

kuid ühelgi juhul ei osutunud uuringurühmade vaheline erinevus statistiliselt oluliseks. Kõik eeltoodud tulemused pärinevad ühest uuringust (n=376; järelkontroll 12 nädalal)(2).

LTRA vs THEOPHYLLINE

Selles võrdluses ei osutunud erinevused uuringurühmade vahel ühegi uuritud tulemusnäitaja alusel statistiliselt oluliseks:

- hooravi kasutamine (puffs/day): MD=0 (-0,09 kuni 0,09) (1 uuring, n=49; 3 kuud) (3);
- FEV1(%): MD=0,4 (-1,66 kuni 2,46) (1 uuring, n=49; 3 kuud) (3).

ICS suur annus vs THEOPHYLLINE + ICS väike annus

Selles võrdluses ei osutunud erinevused uuringurühmade vahel ühegi uuritud tulemusnäitaja alusel statistiliselt oluliseks:

- ägenemised RR=2,51 (0,71 kuni 8,93) (1 uuring, n=101; 6 kuud) (17);
- põletike esinemine RR=1,3 (0,37 kuni 3,47) (1 uuring, n=101; 6 kuud) (17);
- PEF (L/min) MD=-2,3 (22,92 kuni 18,32) (1 uuring, n=86; 6 kuud) (17)

ICS suur annus vs THEOPHYLLINE

Selles võrdluses ühe ravi eelised teise ees välja ei tulnud (1 uuring, n=49, 12 nädalat) (3):

- hooravi kasutamine (puffs/day): MD=0 (-0,09 kuni 0,09);
- FEV1(%) MD=0,4 (-1,66 kuni 2,46).

ICS väike annus + LTRA vs ICS väike annus + LABA

Töörühma huvitanud tulemusnäitajatest osutus ICS väike annus + LABA kombinatsioon mõjusamaks järgmiste näitajate põhjal:

- hooravi (puffs/day): MD 0,41 (0,39 kuni 0,44) (3 uuringut, n=2099; 12-104 nädalat) (7, 8, 9);
- hooravi vabad päevad: OR=0,77 (0,61 kuni 0,97) (1 uuring, n=725; 12 nädalat) (11).

Samas neid kaht kombinatsiooni (ICS väike annus + LTRA vs ICS väike annus + LABA) järgmiste näitajate alusel võrreldes uuringurühmade vahel olulisi erinevusi välja ei tulnud:

- hospitaliseerimised: OR=0,65 (0,31 kuni 1,37) (1 uuring, n=3287; 104 nädalat) (7, 8, 9);
- astma kontroll (ACQ) MD=-0,06 (-0,24 kuni 0,12) (1 uuring, n=296; 104 nädalat) (8);
- elukvaliteet (EQ-5D) MD=0,01 (-0,05 kuni 0,07) (1 uuring, n=330; 104 nädalat) (8);
- põletike esinemine: RR=0,89 (0,74 kuni 1,07) (2 uuringut, n=1157; 104 nädalat) (8, 11).

Samuti ka mitte ICS väike annus + LABA vs ICS väike annus + LTRA võrdluses:

- elukvaliteet (AQLQ): MD=-0,08 (-0,15 kuni 0,01) (3 uuringut, n=3260; 48-104 nädalat) (7, 8, 9);
- ägenemiste esinemine: RR=1,09 (0,94 kuni 1,26) (3 uuringut, n=3294; 48-104 nädalat) (7, 9, 8);

- hooravi kasutamine (puffs/night): MD=0,06 (-0,24 kuni 0,36) (1 uuring, n=162); 104 nädalat) (8);
- hooravi vabad päevad (%): MD=-16,5 (-33,87 kuni 0,87) (1 uuring, n=66; 12 nädalat) (23).

Siiski tulid ICS+LABA kombinatsiooni eelised välja muudest tulemusnäitajatest FEV1(%) ja PEF põhjal (statistiliselt olulised erinevused rühmadevaheliselt). ICS+LABA eelis ei selgu ka FEV(L) põhjal.

ICS väike annus + LABA vs THEOPHYLLINE + ICS väike annus

Selles võrdluses ühe ravi eelised teise ees välja ei tulnud (1 uuring, n=44; 12 nädalat) (4):

- astma kontroll: ICS väike annus + LABA 16,24 +/-3,94 kuni 19,81 +/-4,37; theophylline + ICS väike annus 17,09 +/- 3,83 kuni 20,39 +/-3,43;
- elukvaliteet: ICS väike annus 122,52+/-31,35 kuni 139,71+/-27,21; theophylline + ICS väike annus 125,91+/-21,39 kuni 143,09+/-12,94.

Töörühma soovil koostas sekretariaat lisaotsingu leukotrieenireseptori antagonistiga (LTRA) lisamise kohta ICS+LABA kombinatsioonile. Taaskord mindi esmalt NICE tõendusmaterjali juurde, kuna see juhend annab soovitusel LTRA kasutamise kohta. Samuti vaadati üle eelnev tõendusmaterjali lisaotsing, kust algselt jäeti kolme ravimrühma uurivad artiklid välja.

Kuigi NICE tõendusmaterjal on kaudne, esitatakse tõendus, mille põhjal leiti:

ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus

Selles võrdluses ühe ravi eelised teise ees välja ei tulnud (1 uuring, n=625 (hooravi kasutamine n=3446; 16 nädalat) (10)

- elukvaliteet (AQLQ): MD=0,08 (-0,06 kuni 0,22)
- hooravi kasutamise vajadus (puffs/day): MD=-12,34 (-33,21 kuni 8,53)

Samuti hinnati antud uuringus näitajaid FEV1 ja PEF, kuid ka need tulemusnäitajad ei näita kahe uuringugrupivahelisi erinevusi.

ICS keskmine annus + LTRA vs ICS suur annus

Ka antud võrdluse põhjal ei ole võimalik ühte ravi viisi teisele eelistada.

- elukvaliteet (AQLQ): MD=0,08 (-0,05 kuni 0,21) (2 uuringut, n=964; 12 nädalat) (12)(14)
- hooravi kasutamine (puffs/day): MD=-0,03 (-0,11 kuni 0,05) (1 uuring, n=889; 12 nädalat) (14)

Samuti ei näita erisust tulemusnäitaja PEF.

ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus + LABA

Selles võrdluses tulid välja ICS keskmine annuse + LABA eelised ICS keskmise annuse ja LTRA ees hooravi kasutamise põhjal: MD=0,2 (0,14 kuni 0,25) (2 uuringut, n= 944; 12 nädalat) (15)(16).

	<p>Eelis ei tulnud välja tulemusnäitajate FEV1 ega PEF põhjal.</p> <p>ICS keskmine annus + LTRA vs ICS keskmine annus + teofülliin Selles võrdluses tuli välja teofülliooni ja ICS keskmise annuse eelis LTRA lisamise ees:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hooravi kasutamine (puffs/day): MD=0,1 (0,04 kuni 0,16) (1 uuring, n=39; 12 nädalat) (16) põhjal, kui mitte FEV1 tulemusnäitaja osas. <p>ICS suur annus + LTRA vs ICS suur annus Selle võrdluse põhjal saab eelistada LTRA lisamist kombinatsioonile ühe tulemusnäitaja põhjal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 (L): MD=0,17 (0,8 kuni 0,25) (1 uuring, n=21; 12 nädalat) (22) <p>Olulist erinevust ei tulnud välja hooravi kasutamise vajaduse ega tulemusnäitaja PEF põhjal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • hooravi kasutamine (puffs/day): MD=-0,8 (1,53 kuni -0,07) (1 uuring, n=21; 12 nädalat) (22) • PEF (L/min): MD -14,8 (26,62 kuni -2,98) (1 uuring, n=21; 12 nädalat) (22) <p>Lisaotsingu põhjal leidis üks allikas, mis hindas teisese uurimistulemusena ICS+LABA+LTRA vs ICS+LABA (1 uuring, n=58) (5) ning tulemusnäitajate põhjal selgub LTRA lisamise eelis nendele patsientidele, kellele eelnev ravi pole tulmust andnud.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AQLQ (sümptomite skoori erinevus enne ja pärast): LTRA+ICS+LABA= 0.5 (1.0) _____ ; ICS+LABA= 0.2 (0,9), p=0,030 • FEV1 (mL): LTRA+ICS+LABA=98,0 (15,5), ICS+LABA 24.6 (19.8), p=0.047 • FEV1 (%): LTRA+ICS+LABA= 5.4 (3.7) _____ , ICS+LABA= 0.6 (3.3), p=0.028 • ägenemiste esinemise langus (%): ICS+LABA+LTRA 34%...20% (p < 0.05), ICS+ LABA 37%... muutust ei olnud 	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>SOOVIMATU MÕJU: Erinevate ravimite/ravimikombinatsioonide võrdluses ravimite ebasoovitava mõju osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei nähtud.</p>	
---	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>Antud kliinilise (ala)küsimuse kontekstis varieerus tõendusmaterjali kvaliteet väga madalast kõrgeni. Kokkuvõtvalt hinnati tõendatuse aste väga madalaks.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>Eraldi uuringuid patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta ei otsitud, kuid osas kaasatud uuringuist oli hinnatud patsientide elukvaliteeti kolme erineva mõõdikuga abil: ACQ (ingl <i>Asthma Control Questionnaire</i>), AQLQ (ingl <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>), EQ-5D (ingl <i>EuroQol-5D</i>). Vastavad tulemused esitatud tabelis soovitud/soovimatu mõju all.</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Valides patsiendile temale sobiva püsiravi kaalub ravist saadav kasu üles võimalikud kõrvaltoimed.</p>	
--	---	--

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Uuringutes käsitletud ravimid on Eesti turul kasutuses, täiendavat lisakulu ühe või teise ravimi(kombinatsiooni) soovimine ei tekita.</p>	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>n/a</p>	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favors the comparison<input type="radio"/> Probably favors the comparison<input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison<input type="radio"/> Probably favors the intervention<input type="radio"/> Favors the intervention<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> No included studies	n/a	

Equity

What would be the impact on health equity?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Reduced<input type="radio"/> Probably reduced<input type="radio"/> Probably no impact<input type="radio"/> Probably increased<input type="radio"/> Increased<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know	n/a	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input type="radio"/> Probably yes<input type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know	n/a	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input type="radio"/> Probably yes<input type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies	n/a	

o Don't know		
--------------	--	--

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

SOOVITUSE LIIK

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

JÄRELDUSED

Soovitused

Püsiva astmaga patsiendile, kellel astma ei ole esmase püsiraviga kontrolli alla saadud, suurendage inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-agonisti kombinatsioonis inhaleeritava glükokortikosteroidi annust.

Püsiva astmaga patsiendile, kellel inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-agonistiga ei ole saavutatud astma kontroll, lisage raviskeemi leukotrieenireseptorite antagonist.

Astma ravi alustamisel või selle muutmisel hinnake nelja nädala pärast patsiendi inhalatsioonitehnikat ja tehke astma kontrolli test. (praktiline soovitus)

29. Püsiva astmaga patsient, kellel inhaleeritava glükokortikosteroidi, pikatoimelise β 2-agonisti ning leukotrieenireseptorite antagonistiga ei ole saavutatud astma kontroll, suunake kopsuarsti konsultatsioonile.

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Haigekassa, . Kliinilise auditi „Astma käsitus esmatasandil“ kokkuvõte. 2017.
2. Paggiaro, Pierluigi, Corradi, Massimo, Latorre, Manuela, Raptis, Helene, Muraro, Annamaria, Gessner, Christian, Siergiejko, Zenon, Scuri, Mario, Petruzzelli, Stefano. High strength extrafine pMDI beclometasone/formoterol (200/6 µg) is effective in asthma patients not adequately controlled on medium-high dose of inhaled corticosteroids. *BMC Pulmonary Medicine*; 12/2016.
3. Yurdakul AS, Taci N, Eren A, Sipit T.. Comparative efficacy of once-daily therapy with inhaled corticosteroid, leukotriene antagonist or sustained-release theophylline in patients with mild persistent asthma. . *Respiratory Medicine*; 2003.
4. Wang, Yan, Chen, Ping, Dai, Anna, Shang, Shengyun, Kong, Lingfei. Intervention Studies of Inhaled Corticosteroids Combined with Long-acting Theophylline or Long-acting β₂-agonists in Patients with Moderate to Severe Asthma: A Randomized, Controlled Study. *Clinical Therapeutics*; 12/2016.
5. Hoshino, M., Akitsu, K., Ohtawa, J.. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β₂-agonist in for patients with asthma. *J Asthma*; 2019.
6. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G.. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid.. *Lancet*; 1994.
7. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T et al.. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. . *BMJ*; 2003.
8. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF et al.. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. . *New England Journal of Medicine*; 2011.
9. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM et al.. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study.. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology.*; 2004.
10. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V et al.. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. . *Thorax*; 2003.
11. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M et al.. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respiratory Medicine.*; 2003.
12. Barnes N, Laviolette M, Allen D, Flood-Page P, Hargreave F, Corris P et al.. Effects of montelukast compared to double dose budesonide on airway inflammation and asthma control. *Respiratory Medicine*; 2007.
13. Nabil NM, Elessawy AF, Hosny KM, Ramadan SM.. The effect of adding long acting beta 2 agonists to inhaled corticosteroids versus increasing dose of inhaled corticosteroids in improving asthma control. . *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.*; 2014.
14. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG et al.. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*; 2003.
15. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW et al.. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest.*; 2001.
16. Yurdakul AS, Calisir HC, Tunctan B, Ogretensoy M.. Comparison of second controller medications in addition to inhaled corticosteroid in patients with moderate asthma. *Respiratory Medicine*; 2002.
17. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ.. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice.. *Thorax*; 2000.
18. Kuna P, Creemers JP, Vondra V, Black PN, Lindqvist A, Nihlen U et al.. Once-daily dosing with budesonide/formoterol compared with twice-daily budesonide/formoterol and once-daily budesonide in adults with mild to moderate asthma. . *Respiratory Medicine*; 2006.
19. Baraniuk J, Murray JJ, Nathan RA, Berger WE, Johnson M, Edwards LD et al.. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone in asthma.. *Chest.*; 1999.
20. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y et al.. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma.. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*; 2005.
21. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I et al.. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Montelukast/Beclomethasone Additivity Group.*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*; 1999.
22. Reid DW, Misso NL, Aggarwal S, Thompson PJ, Johns DP, Walters EH.. Tolerance and rebound with zafirlukast in patients with persistent asthma.. *Journal of Negative Results in Biomedicine*; 2008.
23. Pavord I, Woodcock A, Parker D, Rice L, group Ss.. Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma.. *Respiratory Research*; 2007.