

**Autor(id):** Viktoria Ivanova/Tatjana Meister

**Küsimus:** Kas KOKI diagnoosiga patsiendile esmaseks raviks määrata lühitoimelised vs pikatoimelised bronhilöögastid 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	lühitoimelised bronhilöögastid	pikatoimelised bronhilöögastid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
<b>Kopsufunktsiooni paranemine, trough FEV1. LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium). (järelkontroll: 3 kuud)<sup>a</sup></b>												
2	randomiseeritud uuringud <sup>1,b</sup>	väike	suur <sup>c</sup>	väike	väike <sup>d</sup>	puudub	347	689	-	MD <b>108.87 ml kõrgem</b> (80.37 kõrgem kuni 137.37 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
<b>Kopsufunktsiooni paranemine, trough FEV1. LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium). (järelkontroll: 12 kuud)<sup>a</sup></b>												
1	randomiseeritud uuringud <sup>1,e</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	179	356	-	MD <b>150 l kõrgem</b> (110.49 kõrgem kuni 189.51 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
<b>Vähemalt 1 pöördumine haiglasse (kõikidel põhjustel), LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: 12 nädalat)<sup>a</sup></b>												
2	randomiseeritud uuringud <sup>1,f</sup>	väike	väike	suur <sup>g</sup>	väike	puudub	15/178 (8.4%)	11/360 (3.1%)	<b>šansside suhe (OR) 0.34</b> (0.15 kuni 0.76)	<b>20 vähem / 1,000</b> (26 vähem kuni 7 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
<b>Üks või rohkem ägenemisi, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: vahemik 12 nädalat kuni 12 kuud)</b>												
2	randomiseeritud uuringud <sup>1,b</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	106/357 (29.7%)	168/716 (23.5%)	<b>šansside suhe (OR) 0.71</b> (0.52 kuni 0.95)	<b>56 vähem / 1,000</b> (97 vähem kuni 9 vähem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
<b>Vähemalt üks KOK-i ägenemine jälgimisperioodi jooksul, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium)</b>												
1	randomiseeritud uuringud <sup>1,e</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	85/179 (47.5%)	124/356 (34.8%)	<b>šansside suhe (OR) 0.59</b> (0.41 kuni 0.85)	<b>109 vähem / 1,000</b> (169 vähem kuni 36 vähem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
<b>Vähemalt 1 hospitaliseerimisega KOK-i ägenemine, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: vahemik 12 nädalat kuni 12 kuud)<sup>a</sup></b>												
2	randomiseeritud uuringud <sup>1,b</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	24/357 (6.7%)	28/716 (3.9%)	<b>šansside suhe (OR) 0.56</b> (0.31 kuni 0.99)	<b>17 vähem / 1,000</b> (27 vähem kuni 0 vähem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
<b>Vähemalt 1 tõsine kõrvaltoime, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: vahemik 12 nädalat kuni 12 kuud)<sup>a</sup></b>												

2	randomiseeritud uuringud <sup>1,b</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	63/357 (17.6%)	71/716 (9.9%)	šansside suhe (OR) <b>0.50</b> (0.34 kuni 0.73)	<b>47 vähem / 1,000</b> ( 63 vähem kuni 25 vähem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	OLULINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	----------------	---------------	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------	---------------	---------

**Suremus, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium).<sup>a</sup>**

2	randomiseeritud uuringud <sup>1,b</sup>	väike	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	4/357 (1.1%)	11/716 (1.5%)	šansside suhe (OR) <b>1.39</b> (0.44 kuni 4.39)	<b>6 rohkem / 1,000</b> ( 9 vähem kuni 49 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--------------	---------------	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------	------------------	------------

**Elukvaliteet hinnatuna SGRQ küsimustiku abil, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium). (järelkontroll: 12 kuud)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>1,e</sup>	väike	väike	väike	väike <sup>i</sup>	puudub	179	356	-	<b>MD 3.3 madalam</b> (0.97 madalam kuni 5.63 madalam)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	--------------------	--------	-----	-----	---	-----------------------------------------------------------	---------------	------------

**Ravist keeldumine, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) <sup>a</sup>**

2	randomiseeritud uuringud <sup>1,b</sup>	väike	väike	suur <sup>j</sup>	väike	puudub	69/357 (19.3%)	88/716 (12.3%)	šansside suhe (OR) <b>0.58</b> (0.41 kuni 0.83)	<b>48 vähem / 1,000</b> ( 69 vähem kuni 19 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	----------------	----------------	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------	------------------	------------

**Sümptomite vähenemine BDI (baseline dyspnoea index) alusel, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) <sup>a</sup>**

1	randomiseeritud uuringud <sup>1,e</sup>	väike	väike	väike	suur <sup>h,k</sup>	puudub	179	356	-	<b>MD 0.28 madalam</b> (0.74 madalam kuni 0.18 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	KRIITILINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	---------------------	--------	-----	-----	---	-----------------------------------------------------------	------------------	------------


**Sümptomite vähenemine TDI (transition dyspnoea index) alusel, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) <sup>a</sup>**

1	randomiseeritud uuringud <sup>1,e</sup>	väike	väike	väike	väike <sup>l</sup>	puudub	179	356	-	<b>MD 0.9 kõrgem</b> (0.39 kõrgem kuni 1.41 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	--------------------	--------	-----	-----	---	--------------------------------------------------------	---------------	------------


**Kopsufunktsioon (PEF meetria alusel), LABA (formoterool 12 mcg x2) vs SAMA (IPB 40 mcg x4).**

1	randomiseeritud uuringud <sup>2</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	194	192	-	<b>MD 23.8 L/min kõrgem</b> (16.8 kõrgem kuni 30.8 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----	-----	---	---------------------------------------------------------------	---------------	------------


**SABA vajadus jälgimisperioodi jooksul (ägenemine), LABA (formoterool 12 mcg x2) vs SAMA (IPB 40 mcg x4).**

1	randomiseeritud uuringud <sup>2</sup>	väike	väike	suur <sup>g</sup>	väike	puudub	Randomiseeritud pimendatud kontrollitud uuringu (n=181, n=169, n=178) eesmärgiks oli hinnata pikatoimelise b agonisti (formoterool 12 mcgx1 ehk F12 , formoterool 12 mcgx2 ehk F24) vs ipratroopiumbromiidi ( 40 mcgx4) mõju KOKi sümptomitele. Uuritavate keskmine FEV1 oli 45% ja vanus 63 aastat. Lühitoimelise bronhilöögasti (salbutamool) vajadus oli oluliselt väiksem formoterooli rühmas (1,7x/päevas) vs IPB (2x/päevas), p ≤ 0.014. KOKi tõttu sai hospitaliseeritud 14 patsienti, nendest 2 F12 ja kaks F24 rühmast, 4 placebo rühmast ja 6 IPB rühmast.	 KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	------------


**Kopsufunktsioon, LABA(salmeterool) vs SAMA (IPB).**

1	randomiseeritud uuringud <sup>3</sup>	suur <sup>m</sup>	väike	väike	väga suur <sup>n</sup>	puudub	Randomiseeritud pimendatud uuring (Patakas 1998, n =15) oli tehtud eesmärgiga võrrelda LABA (salmeterool 50 mcg) vs IPB (120 mcg). Osalejate KOKi raskusastet ei ole täpsustatud. IPB FVC (l) manustamise eelselt oli 169 +/- 0.40 --> pärast 2.08 +/- 0.32, p<0,01; Salmeterool FVC (l) enne 1,69+/- 0.36--> pärast 2.06 +/- 0.31; p<0,01. IPB FEV1 (l) enne 0.91 +/- 0.25 --->1.12 +/- 0.35, p<0,05; Salmeterool FEV1 (l) enne 0.89 +/- 0.26 --->1.13 +/- 0.24, p<0,05. Nii salmeterool kui ka IPB tõstsid FVC ja FEV1 väärtust manustamise järgselt, nende kliiniline toime oli võrdlemisi ühesugune	 VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------------------	-------	-------	------------------------	--------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

**Kopsufunktsioon, LABA (formoterool) vs SABA (salbutamool).**

1	randomiseeritud uuringud <sup>4</sup>	väike	väike	väike	väga suur <sup>n</sup>	puudub	Randomiseeritud pimendatud uuringus võrreldi LABA (formoterool kokku 24x4 mcg) vs SABA (salbutamool kokku 600x4 mcg) mõju kopsufunktsioonile ja kõrvaltoimete esinemist ning ravi taluvust. Osalejaks olid suitsetavad KOKi haiged, FEV1 predicted 35-75%, ravimid manustati 3 järjesikuse päeva jooksul. Väljalülitamise kriteerimid: astma, hapnikravi, ägenemine eelmise kuu jooksul. Keskmine max FEV1 oli 2,6 mõlemas rühmas (p=0,624). Keskmine AUC FEV1 esimesel päeval formoterool vs salbutamool oli 51,4 vs 47,7, p<0,05. Kaks patsienti formoterooli rühmas ja üks patsient salbutamooli rühmas kogesid peavalu, käte treemor oli ühel patsiendil salbutamooli rühmas. Hüpokaleemia esine 4 pt formoterooli rühmas ja 6 pt salbutamooli rühmas. Kerge mööduv veresuhkru tõus oli jälgitav kõikidel patsientidel. QT >=460 ms oli ühel pt formoterooli rühmas ja 1 pt salbutamooli rühmas. Järeldus: kõrged formoterooli annused on hästi taluavad ja seda võib kasutada vajadusel salbutamooli asemel (nt ägenemise ravis).	 MADAL	KRIITILINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	------------

**Kopsufunktsioon, LABA (salmeerool) vs SAMA (IPB). (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)**

2	randomiseeritud uuringud <sup>5.o</sup>	väike	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	Metaanalüüsi kaasati 2 RCT eesmärgiga võrrelda IPB (n=237) ja salmeterooli (n=221) mõju kopsufunktsioonile. Kahe grupi vahel ei olnud kliiniliselt olulist vahet kopsufunktsiooni paranemise osas 12 nädalat kestnud ravimite manustamise järel - salmeterool vs IPB FEV1 MD (mean difference) = -0,06 (95%CI -0.11 - 0,00), väiksem väärtus räägib salmeterooli kasuks; FEV1 AUC 812 t) MD = -0,28 (95%CI -0,88 - 0,32); FVC MD = 0,00 (-0.13 - 0.12); FVC AUC (12 t) MD = 0,64 (95% CI - 0,63 - 1,91).	 KESKMINE	KRIITILINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

**Elukvaliteet ja sümptomid, LABA (salmeterool) vs SAMA (IPB). (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)**

2	randomiseeritud uuringud <sup>5,o</sup>	väike	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	Metaanalüüsi tulemusena ei erinenud oluliselt CRQ üldine skoor ja düspnoe skoor kahe grupi vahel. CRQ total score MD - 0,58 (95% CI -3,5 - 2,35), väiksem väärtus räägib salmeterooli kasuks; CRQ düspnoe skoor MD 0,85 (95% CI -0,15 - 1,85); Kliiniliselt ega statistiliselt olulist erinevust kahe grupi vahel ei esinenud ka päevaste sümptomite osas - köha (p=0,45), hingamise lühenemine (p=0,46), pinge rindkeres (p=0,96) ja öiste sümptomite osas - hingamise lõhenemine (p=0,13), köha (p=0,76), pinge rindkeres (p=0,96), öised ärkamised (p=0,19).			⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITLINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	------------------	-----------

**SABA vajadus (ägenemine). LABA (salmeterool) vs SAMA (IPB).**

2	randomiseeritud uuringud <sup>5</sup>	väike	väike	suur <sup>g</sup>	suur <sup>h</sup>	puudub	271	267	-	MD <b>0.34 kõrgem</b> (0.2 madalam kuni 0.88 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ MADAL	KRIITLINE
---	---------------------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	-----	-----	---	------------------------------------------------------	---------------	-----------

**Patsientide arv, kellel oli vähemalt 1 ägenemine jälgimisperioodi jooksul. LABA (salmeterool) vs SAMA (IPB).**

2	randomiseeritud uuringud <sup>5,o</sup>	väike	suur <sup>c</sup>	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	78/271 (28.8%)	66/267 (24.7%)	<b>šansside suhe (OR) 1.23</b> (0.84 kuni 1.80)	<b>40 rohkem / 1,000</b> (31 vähem kuni 124 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ MADAL	KRIITLINE
---	-----------------------------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	-------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	---------------	-----------

**Uuringust väljalangenute arv sekkumisega seotud kõrvaltoimete tõttu. LAMA (salmeterool) vs SAMA (IPB).**

4	randomiseeritud uuringud <sup>5,p</sup>	väike	väike	väike <sup>j</sup>	suur <sup>h</sup>	puudub	30/682 (4.4%)	21/683 (3.1%)	<b>šansside suhe (OR) 1.44</b> (0.82 kuni 2.52)	<b>13 rohkem / 1,000</b> (5 vähem kuni 43 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITLINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	--------------------	-------------------	--------	---------------	---------------	-------------------------------------------------	---------------------------------------------------	------------------	-----------

**Kopsufunktsioon (FEV1 paranemine). LABA (formoterool) vs SAMA (IPB). (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>5,6</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	62	61	-	MD <b>2.18 FEV1 % madalam</b> (4.22 madalam kuni 0.14 madalam)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITLINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	----	----	---	----------------------------------------------------------------	---------------	-----------

**Elukvaliteet ja sümptomid. LABA(formoterool) vs SAMA (IPB). (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)**

1	randomiseeritud uuringud <sup>2,5</sup>	väike	väike	väike	väike	puudub	Dahl jt 2001 RCT näitas, et formoterool 12 mcg (n=169) vs IPB (n=178) on seotud parema elukvaliteediga - SGRQ üldine skoor MD -5.50 [ -9.08, -1.92 ], sümptomid -5.20 [ -9.51, -0.89 ], aktiivsus -6.20 [ -10.64, -1.76 ], mõju -5.10 [ -8.91, -1.29 ]. Suurema formotrooli annuse (24 mcg) ja IPB vahel ei olnud kliiniliselt olulist vahet mõju osas elukvaliteedile (SGRQ total MD -3.70 [ -7.62, 0.22 ], sümptomid 3.30 [ -7.79, 1.19 ], aktiivsus -4.30 [ -8.92, 0.32 ], mõju -3.20 [ -7.53, 1.13 ])			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITLINE
---	-----------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------	-----------

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

**Selgitused**

- Mööduka kuni raske püsiobstruktsiooniga KOKi haiged stabiilses faasis
- Vincken jt 2002, Voshaar jt 2008
- Uuringutes esineb kõrge heterogeensus (üle 60%)
- Minimaalne kliiniliselt oluline erinevus trough FEV1 jaoks on 150mL

- e. Voshaar jt 2008
- f. Vincken jt 2002
- g. Tegemist surrogaatnäitajaga, haiglasse pöördumise või SABA manustamise põhjuseks võib olla KOK-i ägenemine
- h. Lai usaldusvahemik, puudub kliiniliselt oluline erinevus kahe grupi vahel
- i. SGRQ skaalal saab maksimaalselt 100 punkti. Väiksem punktide arv näitab paremat elukvaliteeti. Minimaalne kliiniliselt oluline erinevus SGRQ küsimustiku jaoks on 4 punkti.
- j. Tegemist surrogaatnäitajaga (ravisostumus).
- k. BDI skaalal saab maksimaalselt 12 punkti, kus madalam tulemus (0) näitab halvenenud üldseisundit. Minimaalne kliiniliselt oluline erinevus pole eraldi arvatav, arvutatakse TDI jaoks.
- l. TDI arvutatakse BDI alusel. Skaala -9 punktist + 9 punktini, kus madalam tulemus näitab halvenenud üldseisundit. Minimaalne kliiniliselt oluline erinevus TDI jaoks on 1 punkt.
- m. randmiseerimise ja pimendamise meetodit ei ole täpsustatud, uuringus osalejate KOKi raskusastet ei ole täpsustatud
- n. Väga väike osalejate arv
- o. Mahler 1999, Rennard 2001
- p. Mahler 1999, Rennard 2001, SMS40314, SMS40315

#### Viited

1. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2015.
2. RONALD DAHL, LOUIS A. P. M. GREEFHORST, DARIUSZ NOWAK, VLADIMIR NONIKOV, AIDAN M. BYRNE, MOIRA H. THOMSON, DENISE TILL, and GIOVANNI DELLA CIOPPA. Inhaled Formoterol Dry Powder Versus Ipratropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med; 2001.
3. D.PATAKAS, D. ANDREADIS, E.MAVROFRIDIS, AND P. ARGYROPOULOU. Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Resp med; 1998.
4. Rosenkranz B1, Rouzier R, Kruse M, Dobson C, Ayre G, Horowitz A, Fitoussi S.. Safety and tolerability of high-dose formoterol (via Aerolizer) and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease.. Resp Med; 2006.
5. 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.
6. Stahl E, Wadbo M, Bengtsson T, Strom K, Lofdahl C-G.. Health-related quality of life, symptoms, exercise capacity and lung function during treatment for moderate to severe COPD.. Journal of Drug Assessment; 2002.