

Autor(id): Birgit Vatter; 10.06.2019

Küsimus: Kas kõik KOKi diagnoosiga patsiendid peaksid saama taastusravi vahetult pärast ägenemist 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	taastusravi peale ägenemist	taastusravi remissiooni perioodis	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Kehalise sooritus taseme paranemine hinnatuna "shuttle walking test" abil (PT alustatud 4 nädala jooksul hospitaliseerimisest; P=0,02)^{ab}

1 ^{1,2}	randomiseeritud uuringud	suur ^{c,d}	väike	väike	suur ^e	puudub	24	12	-	MD 42 kõrgem (5.37 kõrgem kuni 78.63 kõrgem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
------------------	--------------------------	---------------------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	---	---------------	----------

Korduvad hospitaliseerimised (PT alustatud 48h jooksul hospitaliseerimisest; P=0.4) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)^b

1 ³	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike ^f	suur ^g	puudub	122/196 (62.2%)	111/193 (57.5%)	riskitiheduste suhe (HR) 1.10 (0.86 kuni 1.43)	35 rohkem / 1,000 (54 vähem kuni 131 rohkem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	--------------------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	---	---	------------------	----------

Aeg (päevades) järgmise hospitaliseerimiseni (PT alustatud 48h jooksul hospitaliseerimisest; P=0.4) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)^b

1 ³	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike ^f	suur ^e	puudub	93	89	-	0 (0 kuni 0)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	--------------------	-------------------	--------	----	----	---	---------------------	------------------	----------

Suremus (PT alustatud 48h jooksul hospitaliseerimisest; P=0,03) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)^b

1 ³	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{c,h}	väike	väike ^f	väike	puudub	49/196 (25.0%)	31/193 (16.1%)	šansside suhe (OR) 1.74 (1.05 kuni 2.88)	89 rohkem / 1,000 (7 rohkem kuni 195 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------------	-------	--------------------	-------	--------	----------------	----------------	---	---	---------------	----------

Ägenemiste arv inimese kohta (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või ambulatoorselt 2 nädala jooksul hospitaliseerimisest; p=0,91) (järelkontroll: keskmine 18 kuud)

1 ⁴	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike	suur ^{e,g}	puudub	Randomiseeritud kontrollitud uuringus (N=19 ja N=17) patsiendid jagati kahte gruppi: interventsioonigrupp sai varajast pulmonaalset rehabilitatsiooni kahe nädala jooksul peale KOKi ägenemist algusega kas statsionaaris või ambulatoorselt (PR kestis 12 nädalat), kontrollgrupp sai pulmonaalset rehabilitatsiooni ainult remissiooni perioodis (6 kuud peale ägenemist). Jälgimisperioodi jooksul (18 kuud) ägenemiste arv ei erinenud oluliselt kahe grupi vahel - 2,61 (SD 2,96) inimese kohta vs 2,77(SD 3,41) inimese kohta; RR 0,96 (95%CI 0,48-1,94; p=0,91)				⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	---------------------	--------	--	--	--	--	------------------	----------

Düspnoe hinnatuna CRQ abil (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või ambulatoorselt 2 nädala jooksul hospitaliseerimisest; p=0.14) (järelkontroll: keskmine 6 kuud)^l

1 ⁴	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike	suur ^{e,j}	puudub	19	17	-	MD 0.83 kõrgem (0.29 madalam kuni 1.95 kõrgem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	---------------------	--------	----	----	---	---	------------------	----------

Düspnoe hinnatuna mMRC skaala abil (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või ambulatoorselt 2 nädala jooksul hospitaliseerimisest; p=0,028) (järelkontroll: keskmine 6 kuud)^k

1 ⁴	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike	suur ^e	puudub	19	17	-	MD 0.83 madalam (0.1 madalam kuni 1.57 madalam)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	---	------------------	----------

Düspnoe hinnatuna mMRC skaala abil ((PT alustatud hospitaliseerimise ajal või ambulatoorselt 2 nädala jooksul hospitaliseerimisest; p=0,45) (järelkontroll: keskmine 18 kuud)^k

1 ⁴	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike	suur ^{e,j}	puudub	19	17	-	MD 0.27 madalam (0.45 kõrgem kuni 1 madalam)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	---------------------	--------	----	----	---	--	------------------	----------

Düspnoe hinnatuna CRQ abil (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või ambulatoorselt 2 nädala jooksul hospitaliseerimisest; p=0.41) (järelkontroll: keskmine 18 kuud)ⁱ

1 ⁴	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike	suur ^{e,j}	puudub	19	17	-	MD 0.51 kõrgem (0.74 madalam kuni 1.77 kõrgem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	---------------------	--------	----	----	---	--	------------------	----------

Suremus (PR alustatud kohe pärast hospitaliseerimist; P=0,04) (järelkontroll: vahemik 2 kuud kuni 6 kuud)

4 ^{2,l}	randomiseeritud uuringud	suur ^m	väike	väike ⁿ	väike	puudub	18/163 (11.0%)	27/156 (17.3%)	suhteline risk (RR) 0.58 (0.35 kuni 0.98)	73 vähem / 1,000 (113 vähem kuni 3 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	CRITICAL
------------------	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	-------------------	-------------------	---	--	------------------	----------

Suremus (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või kohe peale hospitaliseerimist; P=0,02) (järelkontroll: mediaan 12 kuud)

6 ^{5,o}	randomiseeritud uuringud	suur ^p	suur ^q	väike ⁿ	suur ^g	puudub	59/347 (17.0%)	51/323 (15.8%)	šansside suhe (OR) 0.69 (0.26 kuni 1.86)	43 vähem / 1,000 (111 vähem kuni 101 rohkem)	⊕⊖⊖⊖ VÄGA MADAL	CRITICAL
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------------------	--------	-------------------	-------------------	--	---	--------------------	----------

Suremus (intensiivne rehabilitatsiooniprogramm; PT alustatud hospitaliseerimise ajal või kohe peale hospitaliseerimist P=0,045) (järelkontroll: mediaan 12 kuud)

5 ^{5,r}	randomiseeritud uuringud	suur ^p	väike	väike ⁿ	väike	puudub	18/178 (10.1%)	29/172 (16.9%)	šansside suhe (OR) 0.50 (0.26 kuni 0.99)	77 vähem / 1,000 (119 vähem kuni 1 vähem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	CRITICAL
------------------	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	-------------------	-------------------	--	--	------------------	----------

Suremus (vähem intensiivne rehabilitatsiooniprogramm; PT alustatud 48h jooksul hospitaliseerimisest; P=0,031) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)

1 ^{3,5}	randomiseeritud uuringud	suur ^{c,h}	väike	väike ⁿ	väike	puudub	41/169 (24.3%)	22/151 (14.6%)	šansside suhe (OR) 1.88 (1.06 kuni 3.33)	97 rohkem / 1,000 (7 rohkem kuni 217 rohkem)	⊕⊕⊕⊖ KESKMINE	CRITICAL
------------------	--------------------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	-------------------	-------------------	--	---	------------------	----------

Korduvate hospitaliseerimiste arv (intensiivne rehabilitatsiooniprogramm; PT alustatud hospitaliseerimise ajal või kohe pärast hospitaliseerimist; P=0,015)

5 ^{5,s}	randomiseeritud uuringud	suur ^t	suur ^q	väike ⁿ	väike	puudub	67/184 (36.4%)	107/183 (58.5%)	šansside suhe (OR) 0.28 (0.10 kuni 0.78)	302 vähem / 1,000 (461 vähem kuni 61 vähem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------	--------	-------------------	--------------------	---	---	---------------	----------

Korduvate hospitaliseerimiste arv (vähem intensiivne rehabilitatsiooniprogramm; PR alustatud hospitaliseerimise ajal või kohe peale hospitaliseerimist; P=0,83)

3 ^{5,u}	randomiseeritud uuringud	suur ^v	suur ^q	väike ⁿ	suur ^g	puudub	121/229 (52.8%)	104/214 (48.6%)	šansside suhe (OR) 0.92 (0.44 kuni 1.93)	21 vähem / 1,000 (192 vähem kuni 160 rohkem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------------------	--------	--------------------	--------------------	---	--	--------------------	----------

KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimise pikkus päevades (PT algusega 3-4 nädalat pärast haiglast väljakirjutamist, kestvusega 2 kuud; P=0,001) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)

1 ^{2,6}	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike ⁿ	väike	puudub	Ühes randomiseeritud kontrollitud uuringus (Ko, 2017, N = 180) leiti, et KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseeritud patsientide haiglas viibimise kestus vähenes varajase PR rakendamisel 4,59 +/- 7,16 päeva, tavaravi rakendamisel 8,86 +/- 10,24 päeva. Varane PR viis KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimise pikkuse statistiliselt olulisele vähenemisele 4,27 päeva võrra (95% CI: [-6,85...-1,69], p = <0,001.			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	CRITICAL
------------------	--------------------------	--------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	--	--	---------------	----------

Elukvaliteet SGRQ üldskoori alusel (intensiivne rehabilitatsiooni programm; PT alustatud hospitaliseerimise ajal või ambulatoorselt vahetult peale ägenemist; P=<0,00001)^{wx}

4 ^{5,y}	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike ⁿ	väike	puudub		342 ^z	-	MD 7.82 madalam (11.03 madalam kuni 4.61 madalam)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	CRITICAL
------------------	--------------------------	--------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	------------------	---	---	---------------	----------

Elukvaliteet SGRQ üldskoori alusel (vähem intensiivne rehabilitatsiooniprogramm; PT alustatud hospitaliseerimise ajal või ambulatoorselt vahetult peale ägenemist, P=0,084)^{wx}

4 ^{5,aa}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab}	suur ^q	väike ⁿ	suur ^g	puudub		504 ^z	-	MD 8.49 madalam (18.13 madalam kuni 1.15 kõrgem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
-------------------	--------------------------	--------------------	-------------------	--------------------	-------------------	--------	--	------------------	---	--	--------------------	----------

Kehalise soorituse taseme paranemine hinnatuna 6-minuti kõnnitesti alusel (PT alustatud hospitaliseerimise ajal; P=0,34)

2 ^{2,ac}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ad}	väga suur ^{ae}	väike ⁿ	suur ^g	puudub		128 ^z	-	MD 76.35 kõrgem (80.41 madalam kuni 233.11 kõrgem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
-------------------	--------------------------	--------------------	-------------------------	--------------------	-------------------	--------	--	------------------	---	--	--------------------	----------

Kehalise soorituse taseme paranemine hinnatuna 6-minuti kõnnitesti alusel (PT alustatud pärast haiglast lahkumist; P=<0,00001)

3 ²	randomiseeritud uuringud ^{af}	suur ^{ag}	väike	väike ⁿ	väike	puudub		190 ^z	-	MD 75.92 kõrgem (47.52 kõrgem kuni 104.31 kõrgem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--	--------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	------------------	---	---	------------------	----------

Kehalise soorituse taseme paranemine hinnatuna 6-minuti kõnnitesti alusel (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või pärast haiglast lahkumist, P=0,27) (järelkontroll: vahemik 3 kuud kuni 12 kuud)

3 ²	randomiseeritud uuringud ^{ah}	suur ^{ai}	suur ^{ae}	väike ⁿ	suur ^g	puudub		286 ^z	-	MD 90.27 kõrgem (69.53 madalam kuni 250.08 kõrgem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
----------------	--	--------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	--	------------------	---	--	--------------------	----------

Kehalise soorituse taseme paranemine hinnatuna 6-minuti kõnnitesti alusel (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või pärast hospitaliseerimist, intensiivne rehabilitatsiooniprogramm; P=0,00015)^{aj}

6 ^{5,ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	suur ^{ae}	väike ⁿ	väike	puudub		473 ^z	-	MD 65.5 kõrgem (31.71 kõrgem kuni 99.3 kõrgem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
-------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------	--------	--	------------------	---	--	---------------	----------

Kehalise soorituse taseme paranemine hinnatuna 6-minuti kõnnitesti alusel (PT alustatud hospitaliseerimise ajal või pärast hospitaliseerimist, vähem intensiivne rehabilitatsiooniprogramm; P=0,028)^{aj}

7 ^{5,am}	randomiseeritud uuringud	suur ^{an}	suur ^q	väike ⁿ	väike	puudub		346 ^z	-	MD 54.91 kõrgem (6.07 kõrgem kuni 103.74 kõrgem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
-------------------	--------------------------	--------------------	-------------------	--------------------	-------	--------	--	------------------	---	--	---------------	----------

CI: usaldusintervall; **MD:** keskmine erinevus; **HR:** ohumäär; **OR:** šansimäär; **RR:** riskimäär

Selgitused

- Hinnatud programmi lõpus
- PT - pulmonaalne taastusravi
- Sekkumise iseloomu tõttu ei olnud võimalik uuritavate pimendamine.
- Puudub randomiseerimise protsessi kirjeldus, esineb valikulise tulemuste avalikustamise risk (uuringu eesmärgiks oli hinnata muuhulgas uuringutes osalenute patsientide elukvaliteeti sekkumise järgselt, elukvaliteeti ei ole tulemustes kirjeldatud).
- Väike valim.
- Hospitaliseerimise põhjuseks oli respiratoorse haiguse ägenemine, KOKi haiged moodustasid 82% uuringus osalenutest.
- Usaldusvahemik lai ja läbib väärtust '1', sekkumisel puudub kliiniliselt oluline mõju.
- Enamus programmist toimus ilma järelvalveta, võimalik oluline režiimi rikkumine. 12-kuuse jälgimisperioodi lõpus selgus, et vaid keskmiselt 57,5% uuritavatest oli programmi lõpetanud, suur katkestajate osakaal. Väljalangemise põhjuseid täpsustatud ei ole. Uuringusse kaasatud patsiendid olid suurema haiguskoormusega, rohkemate kaasuvate haigustega, väiksema lihaskõndluse ja füüsilise koormustaluvusega kui varasemates sarnastes uuringutes.
- Kõrgem skoor näitab paremat tulemust
- Usaldusvahemik lai.
- Madalam skoor näitab paremat tulemust
- Ko 2011, Ko 2017, Puhan 2012, Troosters 2000
- Ühes uuringus (Troosters 2000) jäi ebaselgeks randomiseerimise süsteem. Kahes uuringus (Ko 2011, Troosters 2000) jäi ebaselgeks see, kas uuringus osalejate randomiseerimine toimus varjatud kujul. Kolmes uuringus (Ko 2017, Puhan 2012, Troosters 2000) jäi ebaselgeks, kas uuringutulemuste hindajad olid pimendatud. Ühes uuringus (Ko 2011) oli kõrge risk uuringutulemuste valikulisele raporteerimisele.
- Võrdlusrühma patsiendid said tavaravi (medikamentoosne ravi, füsioteraapia või muu ravi, v.a pulmonaalne taastusravi).
- Behnke 2000, Greening 2014, Ko 2011, Ko 2016, Man 2004, Troosters 2002
- Kahes uuringus (Behnke 2000, Troosters 2002) jäi ebaselgeks randomiseerimise süsteem ja see, kas uuringus osalejate randomiseerimine toimus varjatud kujul. Kahes uuringus (Man 2004, Troosters 2002) jäi ebaselgeks, kas uuringutulemused olid valikuliselt raporteeritud. Kahes uuringus (Ko 2011, Ko 2016) oli ebaselge 'muu nihe' (other bias).
- Esineb oluline statistiline heterogeensus
- Ko 2011, Troosters 2002, Man 2004, Ko 2016, Behnke 2000
- Behnke 2000, Ko 2011, Ko 2016, Man 2004, Seymour 2010
- Ühes uuringus (Behnke 2000) jäid ebaselgeks randomiseerimise süsteem ja see, kas patsientide jaotamine gruppidesse on toimunud varjatult. Ühes uuringus (Man 2004) on võimalik uuringutulemuste valikuline raporteerimine. Kahes uuringus (Ko 2011, Ko 2016) oli ebaselge 'other bias'. Uuringuosaliste pimendamine ei olnud sekkumise iseloomu tõttu võimalik.
- Eaton 2009, Greening 2014, Murphy 2005
- Ühes uuringus (Murphy 2005) ebaselge randomiseerimise süsteem. Ühes uuringus (Man 2004) võimalik uuringutulemuste valikuline raporteerimine. Sekkumise iseloomu tõttu ei olnud võimalik uuringuosaliste pimendamine.
- Madalam skoor näitab paremat tulemust; MID=4;
- SGRQ - ingl. St George's Respiratory Questionnaire, haiguspetsiifiline enesehinnanguline küsimustik elukvaliteedi hindamiseks; madalamad skoorid näitavad paremat tulemust; MID (ingl. minimal important difference) = 4
- Ko 2011, Ko 2016, Man 2004, Seymour 2010
- Uuritavate üldarv
- Borges 2014, Deepak 2014, Greening 2014, Murphy 2005
- Kahes uuringus (Deepak 2014, Seymour 2010) ebaselge randomiseerimise süsteem. Deepak 2014 jäi ebaselgeks see, kas patsientide gruppidesse jaotamine oli toimunud varjatult, lisaks ei raporteeritud uuringust väljakukkujate arvu (kõrge attrition bias) ning on võimalik, et uuringutulemusi oli esitatud valikuliselt (ebaselge reporting bias). Uuringutulemuste valikulist esitamist ei saanud

väljastada ka uuringus Murphy 2005. Kõigis kasutatud uuringutes oli kõrge pimendamise risk, kuid sekkumise iseloomu tõttu ei ole uuritavate pimendamine võimalik.

ac. Eaton 2009, Kirsten 1998

ad. Uuringus Kirsten 1998 jäi ebaselgeks randomiseerimise süsteem ning see, kas uuritavad jagati rühmadesse varjatult. Uuringus Eaton 2009 oli samuti ebaselge, kuidas uuritavad uuringurühmadesse jaotati. Pimendamise risk mõlema uuringu puhul olemas, kuid sekkumise iseloomu arvestades ei olnudki uuritavate pimendamine võimalik.

ae. Uuringutes esineb väga kõrge statistiline heterogeensus

af. Daabis 2017, Deepak 2014, Troosters 2000

ag. Enamustes uuringutes jäi ebaselgeks randomiseerimise süsteem ja uuritavate rühmadesse jaotamise meetodika, kahes uuringus (Daabis 2017 ja Deepak 2014) ei raporteeritud uuringust väljakukkujate arvu. Sekkumise iseloomu tõttu ei olnud võimalik uuritavate pimendamine.

ah. Behnke 2000, Ko 2011, Ko 2017

ai. Ühes uuringus (Behnke 2000) jäi ebaselgeks randomiseerimise süsteem ning ei raporteeritud uuringust väljakukkujate arvu, võimalik et ka uuringutulemusi raporteeriti valikuliselt. Uuringus Ko 2011 raporteeriti uuringutulemusi valikuliselt, ka uuritavate gruppidesse jaotamise meetodika jäi ebaselgeks. Uuritavate pimendamine ei olnud sekkumise iseloomu arvestades võimalik.

aj. MID >30m

ak. Behnke 2000, He 2015, Ko 2011, Ko 2016, Nava 1998, Troosters 2002

al. Kahes uuringus (Behnke 2000, Troosters 2002) jäi ebaselgeks randomiseerimise süsteem. Kolmes uuringus (Behnke 2000, Troosters 2002, Nava 1998) jäi ebaselgeks see, kuidas uuritavaid on gruppidesse jagatud (kas see on toimunud varjatult). Uuritavate pimendamine ei olnud sekkumise iseloomu arvestades võimalik. Ühes uuringus (Nava 1998) jäi ebaselgeks, kui palju patsiente jälgimisperioodi jooksul ära kadus. Kahes uuringus (Nava 1998, Troosters 2002) ei saa väljastada tulemuste selektiivset raporteerimist.

am. Borges 2014, Carr 2009, Deepak 2014, Eaton 2009, Kirsten 1998, Liao 2015, Troosters 2010

an. Neljas uuringus (Carr 2009, Deepak 2014, Kirsten 1998, Troosters 2010) ei täpsustatud randomiseerimise süsteemi. Samades uuringutes, lisaks Liao 2015, jäi ebaselgeks, kas uuritavate gruppidesse jaotamine oli toimunud varjatult (Troosters 2010 see risk tegelikult kõrge). Uuritavate pimendamine ei olnud sekkumise iseloomu tõttu võimalik. Viies uuringus (Deepak 2014, He 2015, Kirsten 1998, Nava 1998, Troosters 2010) ei raporteeritud korrektselt uuringust väljakukkunute arvu. Kuues uuringus (Carr 2009, Deepak 2014, He 2015, Kirsten 1998, Nava 1998, Troosters 2002) on võimalik, et uuringutulemusi raporteeriti valikuliselt.

Viited

1. Olivia Revitt, Louise Sewell, Sally Singh. Early versus delayed pulmonary rehabilitation: A randomized controlled trial – Can we do it?. *Chronic Respiratory Disease*; 2018.
2. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM et al.. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*; 2018.
3. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al.. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *ERJ*; 2014.
4. Puhan MA, Spaar A, Frey M, Turk A, Brändli O, Ritscher D, et al.. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration*; 2012.
5. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2016.
6. Ko FWS, Cheung NK, Rainer TH, et al.. Comprehensive care programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMJ Thorax*; 2017.