

Autor(id): Viktoria Ivanova/Tatjana Meister

Küsimus: Kas KOKi diagnoosiga patsiendile esmaseks raviks määrata lühitoimelised vs pikatoimelised bronhilöögastid parema ravitulemuse saavutamiseks?

Kontekst:

Bibliograafia:

| 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) | | |

Kopsufunktsiooni paranemine, trough FEV1. LAMA (tiotroopium) vs SAMA (ipratroopium). (järelkontroll: 3 kuud)^a

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------------------|-------|--------------------|--------|-----|-----|---|--|------------------|-----------|
| 2 | randomiseeritud uuringud ^{1,b} | väike | suur ^c | väike | väike ^d | puudub | 347 | 689 | - | MD 108.87 ml kõrgem (80.37 kõrgem kuni 137.37 kõrgem) | ⊕⊕⊕⊖ KESKMINE | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------------------|-------|--------------------|--------|-----|-----|---|--|------------------|-----------|

Kopsufunktsiooni paranemine, trough FEV1. LAMA (tiotroopium) vs SAMA (ipratroopium). (järelkontroll: 12 kuud)^a

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|-----|-----|---|---|---------------|-----------|
| 1 | randomiseeritud uuringud ^{1,e} | väike | väike | väike | väike | puudub | 179 | 356 | - | MD 150 l kõrgem (110.49 kõrgem kuni 189.51 kõrgem) | ⊕⊕⊕⊕ KÕRGE | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|-----|-----|---|---|---------------|-----------|

Vähemalt 1 pöördumine haiglasse (kõikidel põhjustel), LAMA (tiotroopium) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: 12 nädalat)^a

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------------------|-------|--------|---------------|---------------|---|---|------------------|-----------|
| 2 | randomiseeritud uuringud ^{1,f} | väike | väike | suur ^g | väike | puudub | 15/178 (8.4%) | 11/360 (3.1%) | šansside suhe (OR) 0.34 (0.15 kuni 0.76) | 20 vähem / 1,000 (26 vähem kuni 7 vähem) | ⊕⊕⊕⊖ KESKMINE | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------|-------------------|-------|--------|---------------|---------------|---|---|------------------|-----------|

Üks või rohkem ägenemisi, LAMA (tiotroopim) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: vahemik 12 nädalat kuni 12 kuud)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|-----------------|-----------------|---|---|---------------|-----------|
| 2 | randomiseeritud uuringud ^{1,b} | väike | väike | väike | väike | puudub | 106/357 (29.7%) | 168/716 (23.5%) | šansside suhe (OR) 0.71 (0.52 kuni 0.95) | 56 vähem / 1,000 (97 vähem kuni 9 vähem) | ⊕⊕⊕⊕ KÕRGE | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|-----------------|-----------------|---|---|---------------|-----------|

Vähemalt üks KOKi ägenemine jälgimisperioodi jooksul, LAMA (tiotroopium) vs SAMA (ipratroopium)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|----------------|-----------------|---|--|---------------|-----------|
| 1 | randomiseeritud uuringud ^{1,e} | väike | väike | väike | väike | puudub | 85/179 (47.5%) | 124/356 (34.8%) | šansside suhe (OR) 0.59 (0.41 kuni 0.85) | 109 vähem / 1,000 (169 vähem kuni 36 vähem) | ⊕⊕⊕⊕ KÕRGE | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|----------------|-----------------|---|--|---------------|-----------|

Vähemalt 1 hospitaliseerimisega KOK-i ägenemine, LAMA (tiotroopim) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: vahemik 12 nädalat kuni 12 kuud)^a

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|---------------|---------------|---|---|---------------|-----------|
| 2 | randomiseeritud uuringud ^{1,b} | väike | väike | väike | väike | puudub | 24/357 (6.7%) | 28/716 (3.9%) | šansside suhe (OR) 0.56 (0.31 kuni 0.99) | 17 vähem / 1,000 (27 vähem kuni 0 vähem) | ⊕⊕⊕⊕ KÕRGE | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|---------------|---------------|---|---|---------------|-----------|

Vähemalt 1 tõsine kõrvaltoime, LAMA (tiotroopium) vs SAMA (ipratroopium) (järelkontroll: vahemik 12 nädalat kuni 12 kuud)^a

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

Suremus, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium).^a

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

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

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|--------------------|--------|-----|-----|---|---|---------------|------------|
| 1 | randomiseeritud uuringud ^{1,e} | väike | väike | väike | väike ⁱ | puudub | 179 | 356 | - | MD 3.3 madalam (0.97 madalam kuni 5.63 madalam) | ⊕⊕⊕⊕ KÕRGE | KRIITILINE |
|---|---|-------|-------|-------|--------------------|--------|-----|-----|---|---|---------------|------------|

Ravist keeldumine, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) ^a

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

Sümptomite vähenemine BDI (baseline dyspnoea index) alusel, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) ^a

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|---------------------|--------|-----|-----|---|---|------------------|------------|
| 1 | randomiseeritud uuringud ^{1,e} | väike | väike | väike | suur ^{h,k} | puudub | 179 | 356 | - | MD 0.28 madalam (0.74 madalam kuni 0.18 kõrgem) | ⊕⊕⊕⊖ KESKMINE | KRIITILINE |
|---|---|-------|-------|-------|---------------------|--------|-----|-----|---|---|------------------|------------|


Sümptomite vähenemine TDI (transition dyspnoea index) alusel, LAMA (tiotropium) vs SAMA (ipratroopium) ^a

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|--------------------|--------|-----|-----|---|--|---------------|------------|
| 1 | randomiseeritud uuringud ^{1,e} | väike | väike | väike | väike ^l | puudub | 179 | 356 | - | MD 0.9 kõrgem (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 ² | väike | väike | väike | väike | puudub | 194 | 192 | - | MD 23.8 L/min kõrgem (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 ² | väike | väike | suur ^g | 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 ³ | suur ^m | väike | väike | väga suur ⁿ | 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 ⁴ | väike | väike | väike | väga suur ⁿ | 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 ^{5.o} | väike | väike | väike | suur ^h | 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 ^{5,o} | väike | väike | väike | suur ^h | 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 ⁵ | väike | väike | suur ^g | suur ^h | puudub | 271 | 267 | - | MD 0.34 kõrgem (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 ^{5,o} | väike | suur ^c | väike | suur ^h | puudub | 78/271 (28.8%) | 66/267 (24.7%) | šansside suhe (OR) 1.23 (0.84 kuni 1.80) | 40 rohkem / 1,000 (31 vähem kuni 124 rohkem) | ⊕⊕⊕⊕ MADAL | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------------------|-------|-------------------|--------|----------------|----------------|---|---|---------------|-----------|

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

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

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

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|----|----|---|--|---------------|-----------|
| 1 | randomiseeritud uuringud ^{5,6} | väike | väike | väike | väike | puudub | 62 | 61 | - | MD 2.18 FEV1 % madalam (4.22 madalam kuni 0.14 madalam) | ⊕⊕⊕⊕ KÕRGE | KRIITLINE |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|----|----|---|--|---------------|-----------|

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

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|-------|-------|--------|--|--|--|---------------|-----------|
| 1 | randomiseeritud uuringud ^{2,5} | 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 formoterooli 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

- Mõõduka 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.