



RIZIV

Consensusvergadering - 11 mei 2017

## Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene



SAMENVATTING VAN HET  
LITERATUURONDERZOEK



Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de  
onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de  
volwassene

Systematisch onderzoek naar de  
gegevens in de  
wetenschappelijke literatuur:  
syntheserapport

**Consensusconferentie**

11 mei 2017

Auditorium Lippens (Koninklijke bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka en werd opgevolgd door een leescomité.

### **Onderzoekers**

Bérengère Couneson, *PharmD, vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, *vzw Farmaka asbl*

### **Leescomité**

Prof. Dr. Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi)

Prof. Dr. Corinne Bouüaert (ULg)

Dr. Jean-Pierre Sturtewagen

Prof. Dr. Johan Buffels (KUL)

### **Secretariaat en informatica**

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

### **Vertaling**

Marian & Alain Thysebaert - De Coene (FR)

vzw Farmaka (NL)

# Inhoudstafel

<b>INHOUDSTAFEL</b> .....	<b>1</b>
<b>1 AFKORTINGEN</b> .....	<b>5</b>
<b>2 NAMEN VAN COPD-STUDIES</b> .....	<b>6</b>
<b>3 METHODOLOGIE</b> .....	<b>7</b>
3.1 INLEIDING EN VRAAGSTELLING .....	7
3.1.1 <i>Juryvragen</i> .....	7
3.1.2 <i>Opdracht van de literatuurgroep</i> .....	9
3.2 ZOEKSTRATEGIE .....	14
3.2.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i> .....	14
3.2.2 <i>Details zoekstrategie</i> .....	15
3.3 SELECTIEPROCEDURE .....	17
3.4 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE .....	17
3.5 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN .....	21
<b>4 KRITISCHE REFLECTIES VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP</b> .....	<b>22</b>
4.1 ALGEMENE OPMERKINGEN .....	22
4.2 POPULATIE .....	22
4.3 VERGELIJKINGEN .....	24
4.4 EINDPUNTEN .....	24
4.5 ONGEWENSTE EFFECTEN .....	26
<b>5 RICHTLIJNEN</b> .....	<b>28</b>
5.1 ASTHMA .....	28
5.1.1 <i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i> .....	28
5.1.2 <i>Definities</i> .....	32
5.1.3 <i>Welke initiële chronische inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen; of moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet</i> .....	32
5.1.4 <i>Wat is de rol van LAMA in de behandeling van asthma?</i> .....	33
5.1.5 <i>Wat is de rol van een langdurige behandeling met macroliden bij asthma?</i> .....	33
5.1.6 <i>Wat is de rol van monoklonale anti-IgE-antilichamen in de behandeling van asthma?</i> .....	33
5.1.7 <i>Therapietrouw</i> .....	33
5.2 COPD .....	35
5.2.1 <i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i> .....	35
5.2.2 <i>Welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?</i> .....	38
5.2.3 <i>Welke rol spelen de combinaties van inhalatiebronchodilatoren (vaste en andere) in vergelijking met monotherapieën</i> .....	38
5.2.4 <i>Welke rol spelen de combinaties van een (van de) inhalatiebronchodilator(en) met een inhalatiecorticosteroïde (ICS) (LAMA, LABA of beide, + ICS, al dan niet in vaste combinaties)</i> .....	39
5.2.5 <i>Welke rol speelt een langdurige behandeling met azitromycine bij de behandeling van COPD?</i> ...	39
5.2.6 <i>Therapietrouw</i> .....	39
<b>6 COPD – SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE</b> .....	<b>40</b>
6.1 COMBINATIE VAN TWEE BRONCHODILATOREN .....	40

6.1.1	LABA +LAMA vs LABA .....	40
6.1.2	LABA +LAMA vs LAMA .....	48
6.1.3	LABA +LAMA vs LABA + ICS.....	57
6.1.4	LABA + LAMA vs andere LABA + LAMA.....	62
6.1.5	Ongewenste effecten uit RCT's.....	67
6.2	ENKELE BRONCHODILATOR + INHALATIECORTICOSTEROÏDE .....	69
6.2.1	LABA +ICS vs ICS .....	69
6.2.2	LABA + ICS vs LAMA.....	88
6.2.3	LABA + ICS vs LABA .....	93
6.2.4	LABA + ICS vs andere LABA + ICS .....	112
6.2.5	Ongewenste effecten uit RCT's.....	118
6.3	TRIPLE-THERAPIE: LABA + LAMA + ICS.....	120
6.3.1	Triple-therapie vs LABA .....	120
6.3.2	Triple-therapie vs LAMA .....	121
6.3.3	Triple-therapie vs LABA + LAMA.....	127
6.3.4	Triple-therapie vs LABA + ICS.....	128
6.3.5	Triple-therapie vs andere triple-therapie .....	135
6.3.6	Ongewenste effecten uit RCT's.....	137
6.4	AFBOUW VAN CORTICOSTEROÏDEN ALS INTERVENTIE .....	138
6.4.1	Afbouw van corticosteroiden als interventie.....	138
6.4.2	Ongewenste effecten uit RCT's.....	142
<b>7</b>	<b>ASTHMA – SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....</b>	<b>143</b>
7.1	ROL VAN LAMA's .....	143
7.1.1	LAMA + ICS vs ICS in dezelfde dosis .....	143
7.1.2	LAMA + ICS vs ICS in een hogere dosis.....	147
7.1.3	LAMA + ICS vs LABA + ICS .....	150
7.1.4	Triple-therapie vs LABA + ICS.....	155
7.1.5	Ongewenste effecten uit RCT's.....	159
7.2	MONOKLONALE ANTILICHAMEN.....	160
7.2.1	Mepolizumab vs placebo (+/- co-interventies).....	160
7.2.2	Omalizumab vs placebo (+/- ICS of OCS in een stabiele dosis) .....	165
7.2.3	Omalizumab vs placebo (+/- ICS of OCS in afbouw) .....	170
7.2.4	Omalizumab vs placebo (+/- ICS AND OCS in afbouw) .....	173
7.2.5	Ongewenste effecten uit RCT's.....	175
<b>8</b>	<b>VRAGEN BETREFFENDE ZOWEL ASTHMA ALS COPD – SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....</b>	<b>176</b>
8.1	LANGDURIGE PROFYLAXIE MET MACROLIDEN BIJ COPD .....	176
8.1.1	Azithromycine vs placebo .....	176
8.1.2	Erythromycine vs placebo.....	178
8.1.3	Clarithromycine vs placebo .....	180
8.1.4	Roxithromycine vs placebo .....	180
8.2	LANGDURIGE PROFYLAXIE MET MACROLIDEN BIJ ASTHMA.....	182
8.2.1	Macroliden vs placebo.....	182
8.3	ONGEWENSTE EFFECTEN UIT RCTS.....	186
8.3.1	Langdurige profylaxie met macroliden bij COPD.....	186
8.3.2	Langdurige profylaxie met macroliden bij asthma.....	186
<b>9</b>	<b>THERAPIETROUW (ADHERENCE) .....</b>	<b>187</b>
9.1	THERAPIETROUW BIJ ASTHMA .....	187

9.1.1	<i>Therapie-ontrouw detecteren</i> .....	187
9.1.2	<i>Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij asthma</i> .....	187
9.2	THERAPIETROUW BIJ COPD .....	188
9.2.1	<i>Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij COPD</i> .....	188
9.3	THERAPIETROUW – TYPE INHALATIESYSTEEM .....	189
<b>10</b>	<b>ERNSTIGE ONGEWENSTE EFFECTEN UIT RCT'S EN OBSERVATIONELE STUDIES</b> .....	<b>190</b>
10.1	ICS EN PNEUMONIE .....	190
10.2	CARDIOVASCULAIRE EVENTS EN INHALATIEBRONCHODILATOREN.....	191
10.3	MONOKLONALE ANTILICHAMEN.....	192
<b>11</b>	<b>ONGEWENSTE EFFECTEN UIT ANDERE BRONNEN</b> .....	<b>193</b>
11.1	INHALATIEMEDICATIE.....	193
11.1.1	<i>LABA</i> .....	193
11.1.2	<i>LAMA</i> .....	193
11.1.3	<i>ICS</i> .....	193
11.1.4	<i>Combinaties</i> .....	193
11.2	MONOKLONALE ANTILICHAMEN.....	193
11.3	MACROLIDEN.....	194
1.1.1	<i>Neomacroliden (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)</i> .....	194
<b>12</b>	<b>REFERENTIES</b> .....	<b>195</b>





## 1 Afkortingen

Afkorting	Betekenis
6MWT	6-minute walking test
ACQ	Asthma control questionnaire
AE	Adverse event
AQoL (or AQLQ)	Asthma Quality of Life Questionnaire
ARR	Absolute risk reduction
ASFD	Asthma symptom-free days questionnaire
ASUI	Asthma symptom utility index
CI	Confidence interval
CO	Crossover RCT
DB	Double blind
FEV1	Forced expiratory volume in one second
HR	Hazard ratio
ICS	Inhaled corticosteroid
ITT	Intention-to-treat analysis
LABA	Long-acting beta2-agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LRTI	Lower respiratory tract infection
LSM-TD	Least squares mean – treatment difference
MA	Meta-analysis
mab	Monoclonal antibody
MCID	Minimal clinically important difference
MD	Mean difference
MID	Minimally important difference
mMRC	Modified Medical Research Council dyspnea scale
MRMM	Mixed-effect Model Repeated Measure
n	Number of patients
N	Number of studies
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
NT	No statistical test
OCS	Oral corticosteroid
OL	Open label
PC	Placebo controlled
PG	Parallel group
PO	Primary outcome
SAE	Severe adverse event
SB	Single blind
SGRQ	St George respiratory questionnaire
SO	Secondary outcome
TDI	Transitional dyspnea index
UT	Urinary tract

Tabel 1

## 2 Namen van COPD-studies

Veel van de COPD studies hebben een afkorting of naam. Dit rapport identificeert een studie doorgaans als "Auteur - datum", gevolgd door het nummer van de referentie. We hebben de volgende lijst gemaakt om te verduidelijken welke verwijzingen overeenkomen met welke studienaam. Wanneer dit dubbelzinnig is, proberen we de studienaam, alsmede de naam van de auteur, de datum en het referentienummer te vermelden

Naam van de studie	Referentie
ACLIFORM COPD	Singh 2014 (1)
AFFIRM	Vogelmeier 2016 (2)
ANHELTO 1, ANHELTO 2	ZuWallack 2014 (3)
AUGMENT COPD	D'urzo 2014 (4)
BLAZE	Mahler 2012 (5)
FLAME	Wedzicha 2016 (6)
FLIGHT 1, FLIGHT 2	Mahler 2015 (7)
FORWARD	Wedzicha 2014 (8)
GLISTEN	Frith 2015 (9)
GLOW6	Vincken 2014 (10)
ILLUMINATE	Vogelmeier 2013 (11)
INSTEAD	Rossi 2014 (12)
LANTERN	Zhong 2015 (13)
OTEMTO 1, OTEMTO 2	Singh 2015 (14)
PINNACLE 1, PINNACLE 2	Martinez 2016 (15)
QUANTIFY	Buhl 2015 (16)
SHINE	Bateman 2013 (17)
SPARK	Wedzicha 2013 (18)
SPARK	Wedzicha 2013 (18)
SUMMIT	Vestbo 2016 (19)
TORCH	Calverley 2007 (20)
TRILOGY	Singh 2016 (21)
TRISTAN	Calverley 2003 (22)

Tabel 2

## 3 Methodologie

### 3.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering over “Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene” die zal plaatsvinden op 11 mei 2017.

#### 3.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

##### **VRAAG 1**

Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw  
Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd en verbeterd?  
Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?

##### **VRAAG 2**

Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw  
Wat is het belang van het soort inhalator voor de therapietrouw?

##### **VRAAG 3**

Voor astma:  
Welke rol spelen de LAMA's bij de behandeling van astma?  
Werkzaamheid, veiligheid.

##### **VRAAG 4**

Voor astma:  
Welke rol spelen de mab's (anti-IgE-monoklonale antilichamen - interleukine-5-neutraliserende stoffen) bij de behandeling van astma?  
Werkzaamheid, veiligheid, behandelingsduur.

##### **VRAAG 5**

Welke rol speelt een langdurige behandeling met azitromycine bij de behandeling van astma?  
Werkzaamheid, veiligheid.

##### **VRAAG 6**

Voor astma: welke initiële chronische inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen; of moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet?

##### **VRAAG 7**

COPD

Welke rol spelen de combinaties van inhalatiebronchodilatoren (vaste en andere) in vergelijking met monotherapieën?

#### **VRAAG 8**

COPD

Welke rol spelen de combinaties van een (van de) inhalatiebronchodilator(en) met een inhalatiecorticosteroïde (ICS) (LAMA, LABA of beide, + ICS, al dan niet in vaste combinaties).

#### **VRAAG 9**

Welke rol speelt een langdurige behandeling met azitromycine bij de behandeling van COPD? Werkzaamheid en veiligheid.

#### **VRAAG 10**

Voor COPD: welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?

#### **VRAAG 11**

Met betrekking tot astma en COPD: ongewenste bijwerkingen van inhalatiebehandelingen  
Welke zijn de ernstige ongewenste effecten en welke nieuwigheden zijn er op dat vlak de laatste 5 jaar te vermelden ?

De antwoorden op deze vragen zijn te vinden in de volgende hoofdstukken van dit document:

<b>Vraag</b>	<b>Hoofdstuk</b>
Vraag 1	Richtlijnen: 5.1.7 en 5.2.6 RCT's: 9
Vraag 2	9.3
Vraag 3	Richtlijnen: 5.1.4 RCT's: 7.1 Ongewenste effecten: 7.1.5; 10.2 en 11.1.2
Vraag 4	Richtlijnen: 5.1.6 RCT's: 7.2 Ongewenste effecten: 7.2.5; 10.3 en 11.2
Vraag 5	Richtlijnen: 5.1.5 RCT's: 8.2 Ongewenste effecten: 8.3 en 11.3
Vraag 6	Richtlijnen: 5.1.3
Vraag 7	Richtlijnen: 5.2.3 RCT's: 6.1 (LABA/LAMA); 6.2(LABA / ICS) 6.3 (triple therapie); 6.4(ICS afbouw) Ongewenste effecten: 6.1.5; 6.2.5; 6.3.6; 6.4.2 ;10.1;10.2 en 11.1
Vraag 8	Richtlijnen: RCT's: 6.2 (LABA+ICS); 6.3 (triple therapie); (ICS afbouw) Ongewenste effecten: 6.2.5; 6.3.6; 6.4.2; 10.1; 10.2 en 11.1
Vraag 9	Richtlijnen: 5.2.5 RCT's: 8.1 Ongewenste effecten: 8.3 en 11.3

Vraag 10	Richtlijnen: 5.2.2
Vraag 11	10

Tabel 3

### 3.1.2 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- Vraag 1:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
  - Het uitvoeren van een systematische search, de evidentie samenvatten en de kwaliteit ervan evalueren
- Vraag 2:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
  - Het uitvoeren van een systematische search, de evidentie samenvatten en de kwaliteit ervan evalueren
- Vraag 3:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
  - Het uitvoeren van een systematische search, de evidentie samenvatten en de kwaliteit ervan evalueren
- Vraag 4:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
- Vraag 5:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
  - Het uitvoeren van een systematische search, de evidentie samenvatten en de kwaliteit ervan evalueren
- Vraag 6:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
  - Het uitvoeren van een systematische search, de evidentie samenvatten en de kwaliteit ervan evalueren
- Vraag 7:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
  - Het uitvoeren van een systematische search, de evidentie samenvatten en de kwaliteit ervan evalueren
- Vraag 8:
  - Het bespreken van geselecteerde richtlijnen
- Vraag 9:
  - Omwille van tijdsgebrek: geen systematische search voor ongewenste effecten, wel het bespreken van evidentie over ongewenste effecten die door de andere systematische searches gevonden werden
  - Bespreken van artikels geselecteerd door het Organiserend Comité.
  - Selectie voorleggen aan de expert-spreker en andere door hem aanbevolen artikels toevoegen indien nodig.
  - Doorzoeken van Belgische EBM-bronnen zoals de Folia Pharmacotherapeutica en BCFI voor informatie over ongewenste effecten van de geselecteerde interventies

(zie hoofdstuk “Interventies” hieronder) voor de laatste 5 jaar (01/01/2011-31/12/2016).

- Vraag 10:
  - Bespreken van geselecteerde richtlijnen
  - Het uitvoeren van een systematische search en het samenvatten van de evidentie voor de twee specifieke vragen
  - Selectie voorleggen aan de expert-spreker en andere door hem aanbevolen artikels toevoegen indien nodig.

### 3.1.2.1 *Populaties*

De volgende populatie moet worden onderzocht:

Volwassenen met astma of COPD

Studies waarbij kinderen werden geïncludeerd moeten niet worden overwogen. Voor het onderwerp astma zullen studies die de *werkzaamheid* onderzoeken en die adolescenten (15 jaar en ouder) includeren, echter niet door ons worden geëxcludeerd. De populatiekenmerken zullen worden beschreven in de evidentietabellen. Studies die *therapietrouw* evalueren en die adolescenten includeren zullen wel geëxcludeerd worden omwille van het specifieke probleem van therapietrouw tijdens de adolescentie (zie hoofdstuk “Kritische reflecties”)

Zijn geëxcludeerd van het literatuuronderzoek:

- Personen met zowel astma en COPD (en ACOS)
- Zwangere vrouwen
- Kinderen <12 jaar

### 3.1.2.2 *Interventies en vergelijkingen*

De geselecteerde interventies zijn:

<b>Langwerkende anticholinergica (LAMA's)</b>
Acclidinium
Glycopyrronium
Tiotropium
Umeclidinium
<b>Langwerkende beta<sub>2</sub>-mimetica (LABA's)</b>
Formoterol
Indacaterol
Olodaterol
Salmeterol
Vilanterol (wanneer gecombineerd)
<b>Inhalatiecorticosteroïden (ICS)</b>
Beclomethason

Budesonide
Fluticason
Mometason (wanneer gecombineerd)
<b>Monoklonale antilichamen</b>
Omalizumab
Mepolizumab

Tabel 4

Alle mogelijke zouten werden geïncludeerd (bv. fluticasonfuroaat, fluticasonpropionaat, enz...). In de hoofdstukken over inhalatiemedicatie onderzoekt dit literatuuroverzicht combinaties van een aantal moleculen (soms in één enkele inhalator). Theoretisch kunnen alle combinaties van een LABA, LAMA en/of een ICS geselecteerd worden. Er zijn echter maar enkele combinaties op de markt en niet alle combinaties zijn onderzocht. Een **grijze cel** betekent dat de combinatie onderzocht is geweest en is geselecteerd in ons literatuuronderzoek. Indien de combinatie op de Belgische markt beschikbaar is in één enkele inhaler, wordt de commerciële naam ervan weergegeven.

LAMA en LABA-combinaties:

LAMA \ LABA	LAMA	Acclidium	Glycopyrronium	Tiotropium	Umeclidinium
Formoterol		Duaklir®			
Indacaterol			Ultibro®		
Olodaterol				Spiolto®	
Salmeterol					
Vilanterol*					Anoro®

Tabel 5

(\* zie "vergelijkingen" hieronder)

LABA en ICS-combinaties:

LAMA \ ICS	ICS	Beclomethason	Budesonide	Fluticason	Mometasone*
Formoterol		Inuvair®	Bufomix® Symbicort®	Flutiform®	
Indacaterol					
Olodaterol					
Salmeterol			Zephius®	Seretide® Salmeterol/flutic. Cipla®	
Vilanterol*				Relvar®	

Tabel 6

(\* zie "vergelijkingen" hieronder)

Werden geëxcludeerd als comparator:

- moleculen die op de Belgische markt beschikbaar zijn in een combinatiepreparaat maar niet individueel beschikbaar zijn als behandeling voor astma of COPD (zoals vilanterol of mometason).

- Comparators die enkel uit placebo bestaan (bijvoorbeeld zonder een achtergrondbehandeling met ICS)

### 3.1.2.3 *Eindpunten*

- COPD
  - SGRQ
  - dal-FEV1
  - Ziekenhuisopnames
  - Exacerbaties
  - Mortaliteit
- Asthma
  - AQoL
  - ACQ
  - Asthma Symptom Utility Index
  - dal-FEV1
  - Ziekenhuisopnames
  - Exacerbaties
  - Gebruik van orale corticosteroiden
- Eindpunten in verband met de veiligheid:
  - Voorkamerfibrillatie bij inhalatie-bronchodilatoren
  - Pneumonie bij ICS
  - Andere ernstige ongewenste effecten (bij alle onderzochten producten)
- Therapietrouw-interventie
  - Therapietrouw aan medicatie
  - Klinische eindpunten (zoals hierboven beschreven)

### 3.1.2.4 *Studiecriteria*

Om geïncludeerd te worden in ons literatuuroverzicht, moeten de geselecteerde studies voldoen aan bepaalde criteria.

- Meta-analyses en systematische reviews
  - Zoekvraag komt overeen met een zoekvraag voor deze literatuurstudie
  - Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
  - Systematische rapportering van resultaten
  - Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
  - Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenkomen met onze geselecteerde eindpunten)
  - Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerk-meta-analyses)

RCT's



- Er wordt de voorkeur gegeven aan geblindeerde studies, maar niet-geblindeerde studies zullen we niet excluseren
- Duur: minimale duur van 12 weken
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studie-arm. Voor studies met meerdere studie-armen, zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III trials (geen fase II trials)
- Post-hoc subgroep analyses volgens ernst van COPD

Andere bronnen voor veiligheid en dosering:

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Folia Pharmacotherapeutica
- De SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) wordt geconsulteerd indien bijkomende informatie nodig is

Sommige publicaties zullen om praktische redenen geëxcludeerd worden:

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.
- Ongepubliceerde studies

### 3.1.2.5 Richtlijnen

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité op basis van relevantie voor de Belgische situatie en op basis van bepaalde kwaliteitscriteria.

- publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2012 komen in aanmerking.
- kwaliteitsbeoordeling: Enkel richtlijnen die *Levels of evidence / Recommendation* geven moeten worden weerhouden.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische zoektocht en bespreking van de literatuur.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein “Rigour of Development” van de Agree II score. Meer informatie hierover kan gevonden worden op <http://www.agreetrust.org/>

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II score voor dit domein.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the

	recommendations.
<b>12</b>	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
<b>13</b>	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
<b>14</b>	A procedure for updating the guideline is provided

Tabel 7: Items beoordeeld door het domein 'Rigour of development' in de Agree II score

Domeinscores worden berekend door de score op elk individueel item op te tellen in één domein en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

## 3.2 Zoekstrategie

### 3.2.1 Principes van de systematische zoekstrategie

*Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews* werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, TRIPP database) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende elektronische databanken zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library (CDSR)

*Richtlijnen* zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) en op de website van CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Deze bevatten

links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

### 3.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische review werd geselecteerd als brondocument om te zoeken naar relevantie publicaties.

Voor de vergelijkingen LABA + LAMA vs LABA of vs LAMA bij COPD

Farne Hugo, A. and J. Cates Christopher (2015). "Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database of Systematic Reviews.

Voor de vergelijking LABA + ICS vs LABA bij COPD

Nannini Luis, J., J. Lasserson Toby and P. Poole (2012). "Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database of Systematic Reviews(9).

Voor de vergelijking LABA + ICS vs ICS bij COPD

Nannini Luis, J., P. Poole, J. Milan Stephen and A. Kesterton (2013). "Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database of Systematic Reviews(8).

Voor de vergelijking triple therapie vs LABA + LAMA bij COPD

Tan, D. J., et al. (2016). "Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database Syst Rev 11: Cd011600.

Voor de vergelijking triple therapie vs LAMA bij COPD

Rojas-Reyes, M. X., O. M. Garcia Morales, R. J. Dennis and C. Karner (2016). "Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database Syst Rev(6): Cd008532.

Voor de vergelijking LAMA + ICS vs ICS bij astma:

Anderson, D. E., K. M. Kew and A. C. Boyter (2015). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(8): Cd011397.

Voor de vergelijking LAMA + ICS vs hogere dosis ICS bij astma:

Evans, D. J., K. M. Kew, D. E. Anderson and A. C. Boyter (2015). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(7): Cd011437.

Voor de vergelijking LAMA + ICS vs LABA + ICS bij astma:

Kew, K. M., D. J. Evans, D. E. Allison and A. C. Boyter (2015). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(6): Cd011438.

Voor de vergelijking triple therapie vs LABA + ICS bij astma:

Kew, K. M. and K. Dahri (2016). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd011721.

Voor mepolizumab:

Powell, C., S. J. Milan, K. Dwan, L. Bax and N. Walters (2015). "Mepolizumab versus placebo for asthma." Cochrane Database Syst Rev(7): Cd010834.

Voor omalizumab:

Normansell, R., S. Walker, S. J. Milan, E. H. Walters and P. Nair (2014). "Omalizumab for asthma in adults and children." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd003559.

Voor langdurig profylactisch gebruik van macroliden bij COPD:

Herath, S. C. and P. Poole (2013). "Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." Cochrane Database Syst Rev(11): Cd009764.

Voor langdurig profylactisch gebruik van macroliden bij astma:

Kew, K. M., K. Undela, I. Kotortsi and G. Ferrara (2015). "Macrolides for chronic asthma." Cochrane Database Syst Rev(9): Cd002997.

Voor therapietrouw bij astma:

British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2016). "British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline."

Voor therapietrouw bij COPD:

Bryant, J., V. M. McDonald, A. Boyes, R. Sanson-Fisher, C. Paul and J. Melville (2013). "Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review." Respir Res 14: 109.

Voor veiligheid:

Cates, C. J., L. S. Wieland, M. Oleszczuk and K. M. Kew (2014). "Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews." Cochrane Database Syst Rev(2): Cd010314.

Kew, K. M. and A. Seniukovich (2014). "Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database Syst Rev(3): Cd010115.

Omwille van de hoge precisie en goed gedefinieerde vergelijking van de meeste van deze reviews, zijn een aantal gebruikt om de volledige verdere zoekstrategie op te stellen. Searches werden uitgevoerd vanaf de oudste zoekdatum.

Soms zijn brondocumenten vervangen door recentere of betere systematische reviews en meta-analyses die we in onze search vonden.

De details van de zoekstrategie kan u vinden in Appendix I van het volledige Engelstalige literatuurrapport.

### **3.3 Selectieprocedure**

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven over inclusie, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies kan u lezen in hoofdstuk 3.1.2 met de relevante populaties, interventies eindpunten en studiecriteria.

De lijst van geëxcludeerde studies kan u vinden in Appendix II van het volledige Engelstalige literatuurrapport.

### **3.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie**

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence. Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE systeem beoordeelt volgende items:

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tabel 8 Items die beoordeeld worden in het GRADE systeem

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

### **Study design**

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als 'high quality of evidence' (4 punten). Observationele studies starten als 'low quality of evidence' (2 punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als 'hoog risico van bias' worden beoordeeld.

### **Study quality**

*Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:*

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?
- **Afscherming van de toewijzing (*allocation concealment*):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

### **Toepassing in GRADE:**

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

### **Consistency**

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable).

Deze “consistency” is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd. Bijvoorbeeld, indien een statistisch significant resultaat werd vastgesteld in 3 studies, en niet in 2 andere studies, maar met een niet-significant resultaat die in dezelfde richting wijst als de andere studies, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Klinische relevantie: indien 3 studies een niet-significant resultaat vinden, terwijl een vierde studie wel een statistisch significant resultaat vindt dat niet klinisch relevant is, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

### **Directness**

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiestudiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

### **Imprecision**

Een punt wordt afgetrokken voor imprecision als het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel het punt van merkbaar nadeel als het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR 95%BI  $\leq 0.5$  tot  $\geq 1.5$ ).

### **Additional considerations for observational studies**

Bijkomende overwegingen voor observationele studies

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risk of bias in 1 van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere bias ons vertrouwen in het geschatte effect doet toenemen.

### **Toepassen van GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:**

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>



### 3.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies werden besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

## 4 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep

### 4.1 Algemene opmerkingen

Bij een nog steeds rokende COPD-patiënt is rookstop het belangrijkste aspect van de behandeling. In de meeste studies rookt een groot deel van de patiënten (meestal tussen 30 en 50%). Men kan zich afvragen of het nuttig is om een rokende COPD-patiënt te behandelen met doorgedreven medicamenteuze therapie. Een behandeling met bronchodilaterende of andere medicatie verandert het verloop van de ziekte niet.

De meeste studies in dit rapport zijn gesponsord door de industrie.

De meeste studies zijn van een middellange duur. 12 weken was de minimale duur om in dit literatuuroverzicht geïnccludeerd te worden. Veel studies duurden 6 maanden, sommigen duurden een jaar. Enkele studies met mortaliteit als primair eindpunt duurden meerdere jaren. 12 weken of 6 maanden is voldoende voor de evaluatie van bepaalde eindpunten (bijvoorbeeld dal-FEV1), maar niet voor andere, zoals ziekenhuisopname of mortaliteit, waarbij het aantal gevallen veel lager ligt. Deze duur is ook te kort om het effect van antibioticagebruik op resistentie te meten, en om de risico's of ongewenste effecten van monoklonale antilichamen na te gaan.

De inhalatietechniek bij patiënten blijft ondermaats en is een van de eerste zaken die zouden moeten worden geëvalueerd wanneer een voorschrijver overweegt nog een molecule toe te voegen aan de behandeling. Incorrecte inhalatietechniek blijft zeer frequent (rond 40%) (23).

Sommige COPD-trials zijn "*twin trials*", twee studies met dezelfde inclusie- en exclusiecriteria, die dezelfde eindpunten evalueren en gelijktijdig worden uitgevoerd. Deze worden op vraag van de FDA uitgevoerd.

Salbutamol wordt in de Verenigde Staten albuterol genoemd.

Een belangrijke beperking in het gebruik van antibiotica is het probleem van resistentie. Recent publiceerde de WHO een lijst van twaalf antibiotica-resistente bacteriën die de gezondheid enorm bedreigen<sup>1</sup>. Het is moeilijk om de gevolgen van antibioticamisbruik in te schatten, maar de dag van vandaag doodt antibioticaresistentie reeds wereldwijd. Hier moet rekening mee gehouden worden bij het evalueren van de gerapporteerde resultaten over antibiotica.

### 4.2 Populatie

#### *COPD*

De meeste patiënten die geïnccludeerd zijn in de studies in dit literatuurrapport hebben matige tot ernstige COPD (afhankelijk van de versie van de GOLD-richtlijn: Stadium II of III patiënten, GOLD-

---

<sup>1</sup> <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>

categorie B of D). Zeer ernstig COPD, met meerdere exacerbaties in het voorgaande jaar, wordt meestal geëxcludeerd. Patiënten met een zeer milde vorm van COPD (categorie A), worden vaak geëxcludeerd en starten hun behandeling meestal niet met een dubbele bronchodilatatie, welke het onderwerp is van dit rapport. Deze patiënten worden meestal bij de huisarts behandeld (pneumologen zien meer ernstige patiënten dan de huisarts).

Over reversibiliteit dient het volgende te worden gezegd: de term reversibiliteit na bronchodilatatie impliceert een volledige of bijna volledige correctie van een obstructieve spirometrische afwijking. Dit wordt het meeste gezien bij patiënten die longfunctiewaarden hebben die dicht bij de voorspelde normale waarden zitten reeds vóórdat de medicatie werd toegediend, en niet bij patiënten met een ernstiger ziekte (indien dit wel het geval was, zou de patiënt als astmatisch beschouwd worden). Bij veel patiënten is er echter wel wat verbetering vast te stellen. Deze patiënten werden vaak geëxcludeerd uit de Europese studies, maar niet uit deze die in de Verenigde Staten werden uitgevoerd. Patiënten met hoge reversibiliteit hebben ook meer kans op een sterke verbetering met ICS. Er zijn problemen met verschillen in het protocol voor het testen van reversibiliteit (24).

In het algemeen vertegenwoordigen de studies in dit rapport dezelfde soort patiënt: een oudere man tussen 63 en 65 jaar, met  $\geq 10$  packyears en geen ernstige comorbiditeiten. Er worden minder vrouwen geïncludeerd; hier bestaat dus nog onzekerheid over. Er zijn ook minder patiënten met zeer ernstige COPD of milde COPD. Er bestaat ook veel onzekerheid over de werkzaamheid van de behandeling bij aanwezigheid van comorbiditeiten.

Veel grote trials recruterende patiënten uit verschillende centra over de hele wereld (het is niet ongebruikelijk om een gemengde populatie uit de VS, Oost-Europa, Afrika, Zuid-Amerika, Rusland, enz. te zien). Soms wordt de exacte geografische verdeling van patiënten gerapporteerd, maar vaak ook niet. Vaak wordt een protocol gebruikt om een goede kwaliteit te verzekeren, maar de externe validiteit kan nog steeds in vraag worden gesteld.

#### *Astma*

De meeste van onze brondocumenten voor astma includeerden volwassenen en adolescenten (vaak is de cut-off waarde  $\geq 12$  jaar). Voor eindpunten van werkzaamheid lijkt ons dit geen probleem, maar voor de studies die therapietrouw evalueerden hebben we de studies met adolescenten geëxcludeerd, aangezien zij een groep zijn met specifieke problemen van therapietrouw.

#### *Beide*

Sommige patiënten hebben symptomen van zowel astma als COPD. Zij worden geëxcludeerd uit alle gerapporteerde studies, dus wij hebben weinig tot geen informatie over het behandelen van deze patiënten.

Het *Hawthorne*-effect speelt wanneer patiënten in een studie betere resultaten hebben dan wat zou gezien worden in reële omstandigheden, juist doordat ze deelnamen aan een onderzoek. Dit kan komen door de hoge kwaliteit van de follow-up, door de meerdere studiebezoeken, door het feit dat studieverpleegkundigen veel tijd nemen om de juiste inhalatietechniek aan te leren,... dit moet in het achterhoofd worden gehouden bij de interpretatie van de klinische significantie van de resultaten.

### 4.3 Vergelijkingen

Vergelijkingen versus placebo zijn veelvoorkomend, ondanks het feit dat COPD meestal niet onbehandeld blijft. Veelal werden statistische tests enkel versus placebo berekend, welke niet de onderzochte vergelijking was van ons literatuurrapport. Als het aantonen van de werkzaamheid van een behandeling versus placebo het hoofddoel van een studie was, kan dit betekenen dat de studie onvoldoende *power* had voor een vergelijking versus controle, waar de verschillen meestal kleiner zijn. Ook is de studie-uitval meestal groter in de placebogroepen, waardoor het beeld nog meer vertekend raakt.

Er is een gebrek aan directe vergelijkingen tussen verschillende moleculen van dezelfde klasse, of tussen verschillende combinaties. De beschikbare informatie is vaak beperkt tot netwerkmeta-analyses, die met veel voorzichtigheid moeten worden benaderd, en die niet in dit literatuurrapport werden opgenomen.

Soms werden vergelijkingen geanalyseerd op het niveau van de specifieke combinatie, soms worden enkel klassen of moleculen vergeleken.

- In het geval van een bronchodilator + ICS-combinatie, wordt gesuggereerd dat verschillende ICS verschillende effecten kunnen hebben, waarvan het belangrijkste het vermoeden van een verschillend risico van pneumonie is. In dit geval werden de resultaten gepresenteerd per molecule.
- Voor de LABA en LAMA-combinaties, lijken er geen aanwijzingen te zijn van verschillende resultaten bij verschillende moleculen. Indirecte vergelijkingen vonden geen significante verschillen tussen combinaties van LAMA/LABA's op vlak van FEV1, TDI en SGRQ-scores (25).

Daarenboven rapporteren we veel studies waarbij de resultaten niet gepoold zijn, en met de informatie die in de tabellen worden weergegeven kan de lezer de specifieke combinatie isoleren die hen interesseert. Wanneer we een meta-analyse rapporteren, zijn de resultaten echter gepoold. We zijn ons bewust van het feit dat het poolen van heterogene studies in een meta-analyse een valse indruk kan geven van een algemeen klasse-effect. Bijna alle meta-analyses rapporteerden echter ook resultaten per combinatie, en we nodigen de lezer uit om deze te raadplegen indien zij meer details wensen.

Aangezien de juryvragen de rol van de combinatietherapieën in het algemeen bevroegen, en niet keuze van een specifieke molecule, verkozen wij om het rapport niet te overladen met informatie.

### 4.4 Eindpunten

Wanneer eindpunten worden geëvalueerd, moet men speciale aandacht schenken aan het verschil tussen een statistisch significant eindpunt en een klinisch significant resultaat: niet elk verschil dat statistisch significant is, zal ook een merkbaar verschil geven voor de patiënt.

De volgende tabel geeft een overzicht van de minimaal klinische verschillen voor de eindpunten die vaak worden gerapporteerd in ons literatuuronderzoek.

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
----------	------	---------------	------------

Asthma control questionnaire (ACQ)	0.5	Higher score indicates more impairment	Juniper 1999(26)
Asthma-related Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	0.5	Higher score indicates better quality of life	Juniper 1994(27)
6-minute walking test (6MWT)	35 meter	Longer distance corresponds to more exercise capacity	NHG COPD(28)
Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale	1	Higher score indicates more dyspnea	NHG COPD(28)
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD(28)
Transitional dyspnea index (TDI)	1	Higher score corresponds to less deterioration in severity of dyspnea	Witek 2003(29)
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005(30)

Tabel 9: MCID: *minimal clinically important difference*; *minimaal klinisch belangrijk verschil*

Exacerbatie-gerelateerde eindpunten zijn moeilijk te meten met traditionele RCT's. De patiënt wordt meestal nauwer opgevolgd dan in reële omstandigheden, en op die manier zou het kunnen dat exacerbaties die verergerd zouden zijn en tot een ziekenhuisopname zouden hebben geleid, vroeger worden opgemerkt en behandeld.

De manier waarop exacerbaties worden gerapporteerd kunnen ook voor bepaalde problemen zorgen. Het is niet voldoende om enkel het aantal exacerbaties per deelnemer per jaar te rapporteren. Sommige deelnemers hebben geen exacerbaties, sommige hebben er één, andere (meestal een kleine groep) hebben er meerdere. Wanneer alle exacerbaties samengeteld worden, en alle patiënten samengeteld worden voor de berekening (zonder rekening te houden met wie wel of geen exacerbaties had), geeft dit de verkeerde indruk. Bijvoorbeeld, indien twee patiënten geen exacerbaties hadden, één patiënt één exacerbatie had en een derde patiënt drie, zou deze rate-berekening (4 exacerbaties, 4 patiënten), onterecht doen vermoeden dat iedere patiënt een exacerbatie had.

Om resultaten op een duidelijke manier te interpreteren, moet men kijken naar hoeveel patiënten werkelijk een exacerbatie hadden, en of dit verschillend was tussen de actieve en de controlegroep; dit is de outcome "aantal patiënten met één of meer exacerbaties". Een bijkomend probleem met exacerbaties is dat niet alle patiënten die in de berekening opgenomen zijn, ook voor de volledige duur van de studie zijn opgevolgd. Bijvoorbeeld, een patiënt die slechts zes maanden werd opgevolgd gedurende een studie van een jaar, zou later wel nog een exacerbatie kunnen gehad hebben.

Men moet vooral voorzichtig zijn met de interpretatie van de NNT (of NNH), die berekend werd uit het aantal exacerbaties, omwille van de beperkingen die hierboven werden besproken. Een correcte NNT wordt berekend uit het percentage patiënten die een exacerbatie hebben gehad. De hierna geciteerde referenties bieden een diepgaandere bespreking van dit probleem(31, 32).

Ten slotte is het belangrijk op te merken dat het begrip “exacerbatie” niet altijd goed wordt gedefinieerd. Soms worden exacerbaties enkel meegerekend indien er een ziekenhuisopname of orale corticosteroïden noodzakelijk waren, soms wordt een exacerbatie beschreven als een verergering “met noodzaak aan antibiotica”

Het verband tussen FEV1, pulmonaire expansie, en een betere kwaliteit van leven is niet altijd vanzelfsprekend. De FEV1 kan verbeteren zonder dat de patiënt een groot verschil van kwaliteit van leven of dyspneu rapporteert (24).

Wanneer de werkzaamheid van een bronchodilator wordt geëvalueerd met spirometrie, kan men vele parameters rapporteren: FEV1, FVC, FEV1/FVC, RV. Elk van deze parameters kan op verschillende manieren gemeten worden. Men kan bijvoorbeeld de FEV1 24 uur na de laatste dosis meten (=dalwaarde) (voor een geneesmiddel dat eenmaal per dag wordt genomen), of er kan een oppervlakte onder de curve (AUC) worden berekend, nadat men herhaalde metingen doet kort na de toediening van het geneesmiddel. Deze herhaalde metingen zijn echter moeilijk uit te voeren, en worden daarom vaker gedaan bij kleinere populaties. Dit is één reden voor de keuze om in dit rapport de dalwaarde-FEV1 te rapporteren. AUC-metingen zijn nog steeds zeer nuttig voor de bepaling van het moment dat een geneesmiddel in werking treedt.

Bemerk ook dat COPD en astma chronische aandoeningen zijn, waarvoor soms levenslange behandelingen nodig zijn. Deze metingen van de snelheid van het instellen van het effect lijken minder belangrijk bij chronische medicatie (uiteraard in de veronderstelling dat de medicatie werkzaam is tot aan de volgende dosis). Dit is een andere reden waarom wij kozen de dalwaarde van FEV1 te rapporteren. De dal-FEV1 mag echter niet geïsoleerd worden overwogen, maar samen met levenskwaliteit, dyspnoe, exacerbaties, enz., dus eindpunten waarbij de patiënt centraal staat. Behandel de patiënt, niet de spirometrie.

## 4.5 Ongewenste effecten

Het is moeilijk om conclusies te trekken over ongewenste effecten die in RCT's gerapporteerd werden, aangezien de studies over het algemeen opgezet zijn om het aantal ongewenste effecten te minimaliseren.

Daarenboven zijn sommige ongewenste effecten erg zeldzaam. Hoe zeldzamer het ongewenste effect, hoe langer de studies moeten zijn om een verschil te kunnen identificeren tussen de actieve en de controlegroep.

In een aantal COPD-studies werden exacerbaties gerapporteerd als ongewenst effect, niet als een secundair eindpunt. In veel van de studies die exacerbaties als een ongewenst effect beschouwden, werd geen statistische test uitgevoerd. Ziekenhuisopname, dat voor ons een belangrijk eindpunt was, wordt ook vaak bij de ongewenste effecten ingedeeld. Vaak wordt dit omschreven als “ongewenst effect met ziekenhuisopname als gevolg”, welke veel andere oorzaken kan hebben behalve exacerbaties.

Wat als een ernstig ongewenst effect wordt beschouwd kan verschillen tussen studies en dit kan problematisch zijn bij het poolen van de gegevens.

Omwille van tijdsgebrek hebben we geen systematische search voor ongewenste effecten uitgevoerd. Hoe we voor evidentie zochten werd in het begin van het hoofdstuk “ongewenste effecten” beschreven.

De studies verminderen vaak het risico van bepaalde ongewenste effecten die op middellange termijn voorkomen zoals glaucoma of prostaatproblemen, door patiënten met een voorgeschiedenis van dergelijke problemen te excluderen.

## 5 Richtlijnen

### 5.1 Asthma

#### 5.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 5.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<b>ERS/ATS 2014(33)</b>	The European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force - International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma, 2014.
<b>GINA 2016(34)</b>	Global Initiative For Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.
<b>NHG ASTMA 2015(35)</b>	Nederlands Huisartsen Genootschap – NHG-Standaard Astma bij volwassenen, 2015.
<b>SIGN/BTS 2016(36)</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society – SIGN 153: British Guideline on the management of asthma, 2016.

Tabel 10: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport



### 5.1.1.2 Grades of recommendation

Grades of recommendation and levels of evidence as defined in each guideline, can be found in the tables below.

ERS/ATS 2014		
Grades of recommendation	Strong	“We recommend...”
	Conditional	“We suggest...”
Levels of evidence	High	According to GRADE (assessment of risk of bias, directness, consistency and precision of the estimates)
	Moderate	
	Low	
	Very Low	

Tabel 11: Levels of evidence van de ERS/ATS 2014 richtlijn

GINA 2016		
Levels of evidence	A	RCTs and meta-analyses. Rich body of data.
	B	RCTs and meta-analyses. Limited body of data.
	C	Nonrandomized trials. Observational studies.
	D	Panel consensus judgment.

Tabel 12: Levels of evidence van de GINA 2016 richtlijn

De NHG-richtlijnen wijzen niet expliciet *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan hun aanbevelingen. Ze voeren wel een GRADE-evaluatie uit van de geïncludeerde evidentie waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ze drukken ook de sterkte van de aanbeveling uit in de bewoording van de aanbeveling zelf (d.w.z. sterk of zwak aanbevolen). (zie [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf))

NHG ASTMA 2015		
Grades of recommendation:	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/
	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.
Levels of evidence	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tabel 13: Grades of recommendation en Level of evidence van de NHG ASTMA 2015 richtlijn.

SIGN/BTS 2016		
<b>Grades of recommendation:</b>	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	✓	Good practice points: Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
	<b>Levels of evidence</b>	1++
1+		Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-		Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++		High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+		Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-		Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3		Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4		Expert opinion

Tabel 14: Levels of evidence van de SIGN/BTS 2016 richtlijn

### 5.1.1.3 *Agree II score*

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling van de individuele items van de domeinscore door de literatuurgroep voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

<b>Rigour of development item</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>Total</b>	<b>Domain score (%)</b>
<b>ERS/ATS 2014</b>	7	4	7	2	7	7	1	5	<b>40</b>	<b>71</b>
<b>NHG ASTMA 2015</b>	5	4	4	1	6	6	5	3	<b>34</b>	<b>61</b>
<b>GINA 2016</b>	6	6	5	5	6	6	5	7	<b>46</b>	<b>82</b>
<b>BTS/SIGN 2016</b>	7	7	7	2	7	7	7	5	<b>49</b>	<b>88</b>

Tabel 15: AGREE score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”

### 5.1.1.4 *Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek*

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

## 5.1.2 Definities

“Ernstig” of “moeilijk” astma wordt in 3 richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) gedefinieerd als:

Astma waarvoor een behandeling met hoge-dosis-therapieën noodzakelijk is (bv. LABA + hoge dosis ICS) om te voorkomen dat deze ongecontroleerd wordt, of astma die “ongecontroleerd” blijft ondanks deze behandeling.

## 5.1.3 Welke initiële chronische inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen; of moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet

Drie richtlijnen bieden een stapsgewijze strategie aan voor het starten en intensifiëren van de behandeling (GINA 2016, NHG ASTMA 2015, SIGN/BTS 2016).

De eerste keuze in de *chronische* behandeling van astma is een ICS in lage dosis, volgens alle drie de richtlijnen.

Alle drie de richtlijnen zijn het erover eens dat de eerste step-up voor chronische behandeling van astma bestaat uit het toevoegen van een LABA aan de lage dosis ICS.

GINA 2016 en SIGN/BTS 2016 zijn het erover eens dat in de tweede en derde intensificatiestap, de dosis ICS geleidelijk kan worden verhoogd.

Voor stap 4, adviseert GINA 2016 het toevoegen van een monoklonaal antilichaam te overwegen, terwijl SIGN/BTS 2016 adviseert om eerst orale corticosteroiden te proberen.

In alle drie de richtlijnen verschilt het moment waarbij een verwijzing naar een specialist geadviseerd wordt.

Guideline	GINA 2016	NHG ASTMA 2015	SIGN/BTS 2016
<b>Initial treatment</b>	Low dose ICS	Low dose ICS	Low dose ICS
<b>Step-up 1</b>	Low dose ICS + LABA	Low dose ICS + LABA	Low dose ICS + LABA
<b>Step-up 2</b>	Medium dose ICS + LABA	Referral to specialist	Medium dose ICS + LABA
<b>Step-up 3</b>	High dose ICS + LABA	/	High dose ICS + LABA Referral advised
<b>Step-up 4</b>	Consider adding a different drug (e.g. monoclonal antibodies) Referral advised	/	Daily oral steroids Referral advised

Tabel 16: Eerste keuze van chronische onderhoudsmedicatie, volgens de richtlijnen

Alle drie de richtlijnen zijn het erover eens dat een step-down van medicatie zou moeten overwogen worden wanneer de astma gedurende 3 maanden onder controle is geweest.

#### 5.1.4 Wat is de rol van LAMA in de behandeling van asthma?

Eén richtlijn (ERS/ATS 2014) had geen aanbevelingen omtrent het gebruik van LAMA in (ernstig) astma.

Eén richtlijn (NHG ASTMA 2015) stelt dat LAMA geen rol hebben in de behandeling van astma in de eerste lijn.

Eén richtlijn (GINA 2016) beveelt aan tiotropium te overwegen als een aanvulling bij ICS/LABA, wanneer de astmacontrole onvoldoende is met een matige tot hoge dosis ICS/LABA.

Eén richtlijn (SIGN/BTS 2016) beveelt aan een LAMA te overwegen als de astmacontrole slecht blijft op een lage dosis ICS/LABA, ofwel als een derde medicatie toegevoegd aan ICS/LABA, ofwel in combinatie met ICS, zonder LABA.

#### 5.1.5 Wat is de rol van een langdurige behandeling met macroliden bij asthma?

Geen van de geselecteerde richtlijnen beveelt een langdurige behandeling met macroliden aan bij astma.

#### 5.1.6 Wat is de rol van monoklonale anti-IgE-antilichamen in de behandeling van asthma?

Monoklonale antilichamen kunnen overwogen worden, volgens twee richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016), bij patiënten met ernstig astma welke ongecontroleerd is ondanks een optimale behandeling. Volgens één richtlijn (SIGN/BTS 2016), kan het overwogen worden bij patiënten die zwaar belast worden met (orale) corticosteroïden.

In drie richtlijnen (GINA 2016, NHG ASTMA 2015, SIGN/BTS 2016) wordt aanbevolen de patiënt door te verwijzen naar een specialist wanneer het opstarten van een monoklonaal antilichaam bij astma wordt overwogen. De vierde geselecteerde richtlijn, de ERS/ATS 2014 richtlijn, is gericht naar pneumologen.

Omalizumab kan volgens drie richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016, NHG ASTMA 2015) overwogen worden bij patiënten met ernstig allergisch astma. Mepolizumab kan overwogen worden, volgens één richtlijn (GINA 2016), bij ernstige eosinofiele astma.

#### 5.1.7 Therapietrouw

Drie van de geselecteerde richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) bespreken strategieën om de mate van therapietrouw in te schatten, en om deze te verbeteren.

Mogelijke strategieën om therapie-ontrouw te identificeren:

- Een empathische, niet-beoordelende vraag
- Nagaan van de laatste datum van het voorschrift of de datum op de inhalator
- Een bevestiging van de apotheek dat de patiënt het voorschrift heeft opgehaald
- Het testen van biomarkers bij ernstig/moeilijk astma (FeNO of biochemische urinaire assays)

Mogelijke strategieën om therapietrouw te bevorderen:

- *Patient empowerment* (versterken van de positie van de patiënt), *shared decision making* (gezamenlijke besluitvorming door zorgverlener en patiënt)
- Houd rekening met de kosten
- Informatie
- Praktische ondersteuning: bv. een herinneringssysteem voor de inhaler
- Vereenvoudigen van dosisschema's: bv. ICS één maal per dag versus twee maal per dag
- Gedragsondersteuning: bv. therapie
- Huisbezoeken door een astmaverpleegkundige

## 5.2 COPD

### 5.2.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

#### 5.2.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<b>AECOPD 2015(37)</b>	American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society – Prevention of Acute Exacerbations of COPD, 2015.
<b>GOLD 2017(38)</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017.
<b>NHG COPD 2015(28)</b>	Nederlands Huisartsen Genootschap – NHG-Standaard COPD, 2015.
<b>VA/DoD 2014(39)</b>	The Department of Veterans Affairs/ the Department of Defense – VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014.

Tabel 17: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

### 5.2.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

AECOPD 2015		
<b>Grades of recommendation</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High-quality evidence: RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies
	B	Moderate-quality evidence: RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or very strong evidence from observational studies
	C	Low or very low-quality evidence: at least one critical outcome from observational studies, case series, or RCTs with serious flaws or indirect evidence
	Nongraded CB	Consensus based: insufficient evidence for a graded recommendation

Tabel 18: Levels of evidence van de AECOPD 2015 richtlijn

GOLD 2017		
<b>Levels of evidence</b>	A	Randomized controlled trials (RCTs). Rich body of high quality evidence without any significant limitation or bias.
	B	Randomized controlled trials (RCTs) with important limitations. Limited body of evidence.
	C	Nonrandomized trials. Observational studies.
	D	Panel consensus judgment.

Tabel 19: Levels of evidence van de GOLD 2017 richtlijn

De NHG-richtlijnen wijzen niet expliciet *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan hun aanbevelingen. Ze voeren wel een GRADE-evaluatie uit van de geïncludeerde evidentie waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ze drukken ook de sterkte van de aanbeveling uit in de bewoording van de aanbeveling zelf (d.w.z. sterk of zwak aanbevolen). (zie [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf))

NHG COPD 2015		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/
	Weak; Expressed in the wording of the	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical



	recommendation	professionals, together with their patient, make a choice from different options.
<b>Levels of evidence</b>	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tabel 20: Grades of recommendation en Level of evidence van de NHG COPD 2015 richtlijn.

VA/DoD 2014		
<b>Grades of recommendation/ Levels of evidence</b>	Strong For	"We recommend offering this option..."
	Weak For	"We suggest offering this option..."
	Weak Against	"We suggest not offering this option..."
	Strong against	"We recommend against offering this option..."

Tabel 21: Levels of evidence van de VA/DoD 2014 richtlijn

### 5.2.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk "Methodologie".

Een samenvatting van de beoordeling van de individuele items van de domeinscore door de literatuurgroep voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score (%)
AECOPD 2015	6	7	7	6	7	6	1	7	47	84
GOLD 2017	5	5	6	6	7	7	5	7	48	86
NHG COPD 2015	5	4	4	1	6	6	5	3	34	61
VA/DoD 2014	7	7	7	5	7	7	1	1	42	75

Tabel 22: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item "Rigour of development"

### 5.2.1.4 Geïnccludeerde populaties - interventies - outcomes - ontwikkelingsgroep - doelpubliek

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

## 5.2.2 Welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?

Drie van de geselecteerde richtlijnen (GOLD 2017, NHG COPD 2015, VA/DoD 2014) doen aanbevelingen over de initiële medicatiekeuze en bieden strategieën aan om de behandeling met inhalatiemedicatie in COPD te intensifiëren.

Alle drie de strategieën verschillen.

De GOLD 2017-richtlijn selecteert initiële en step-up inhalatiemedicatie op basis van de ziektelast (symptomen) en het exacerbatierisico van de patiënt.

De NHG COPD 2015-richtlijn beveelt aan te starten met een behandeling met eender welke kortwerkende bronchodilator of met een combinatie van kortwerkende bronchodilators, en om te verhogen naar eender welke langwerkende bronchodilator indien nodig.

De VA/DoD 2014-richtlijn maakt specifieke eerste keuzes voor de initiële behandeling en de step-up behandelingen.

Guidelines	GOLD 2017	NHG COPD 2015	VA/DoD 2014
<b>Initial treatment</b>	Group A : any bronchodilator Group B : LABA or LAMA Group C :LAMA Group D : LABA + LAMA	SABA or SAMA or SABA + SAMA	SABA
<b>Step-up 1</b>	Group A : continue, stop or try alternative class Group B : LABA + LAMA Group C : LAMA + LABA Group D : LABA + LAMA + ICS	LABA or LAMA	Tiotropium
<b>Step-up 2</b>	/	/	Tiotropium + LABA
<b>Step-up 3</b>	/	/	Tiotropium + LABA+ ICS

Tabel 23: Initiële keuze en verhogingsstrategie van inhalatiemedicatie, volgens de geselecteerde richtlijnen

## 5.2.3 Welke rol spelen de combinaties van inhalatiebronchodilatoren (vaste en andere) in vergelijking met monotherapieën

In de AECOPD 2015-richtlijn worden LABA + LAMA aanbevolen om exacerbaties te voorkomen, maar het is niet duidelijk in welke stap van de behandeling deze aanbeveling van toepassing is.

In de GOLD 2017-richtlijn worden LABA+ LAMA aanbevolen als een eerste en initiële keuze voor patiënten van groep D (hoog risico van exacerbatie en hoge ziektelast), en als een step-up-behandeling voor patiënten in groep B (hoge ziektelast, laag risico van exacerbatie) en groep C (hoog risico van exacerbatie, lage ziektelast), die niet onder controle zijn met monotherapie.

In de VA/DoD 2014-richtlijn wordt LABA + LAMA aanbevolen als een step-up-behandeling voor patiënten die persisterende symptomen hebben met monotherapie.

In de NHG COPD 2015-richtlijn worden LABA + LAMA gepresenteerd als een mogelijke keuze indien monotherapie onvoldoende is, maar deze keuze wordt niet actief aanbevolen.

#### **5.2.4 Welke rol spelen de combinaties van een (van de) inhalatiebronchodilator(en) met een inhalatiecorticosteroïde (ICS) (LAMA, LABA of beide, + ICS, al dan niet in vaste combinaties).**

De AECOPD 2015-richtlijn beveelt de combinatie van LABA + ICS en ook triple therapie (LABA + LAMA + ICS) aan als behandeling om exacerbaties te voorkomen. Echter, aangezien de AECOPD 2015-richtlijn geen behandelingsstrategie bespreekt, is het niet duidelijk in welke stap van de behandeling deze combinaties zouden moeten worden gebruikt.

De GOLD 2017-richtlijn beveelt triple therapie (LAMA + LABA + ICS) aan als een eerste keuze step-up-behandeling bij groep D patiënten (hoge ziektelast en hoog exacerbatierisico), die niet gecontroleerd zijn met LABA + LAMA. De combinatie van LABA + ICS wordt gepresenteerd als een mogelijk alternatief, maar niet als eerste keuze, bij groep C (lage ziektelast, hoog exacerbatierisico) en groep D patiënten die niet gecontroleerd zijn met de initiële therapie.

De NHG COPD 2015-richtlijn stelt dat het toevoegen van ICS gedurende één jaar kan overwogen worden als een step-up behandeling bij patiënten met twee of meer ernstige exacerbaties ondanks onderhoudsbehandeling met een LABA of LAMA. De NHG-richtlijn beveelt aan om een onderhoudsbehandeling met ICS niet in de eerste lijn op te starten.

De VA/DoD 2014-richtlijn beveelt triple therapie (LAMA + LABA + ICS) aan als een step-up therapie bij COPD-patiënten die niet gecontroleerd zijn met LABA + LAMA.

#### **5.2.5 Welke rol speelt een langdurige behandeling met azitromycine bij de behandeling van COPD?**

Twee richtlijnen (AECOPD 2015, GOLD 2017) bevelen aan een langdurige behandeling met macroliden te overwegen bij COPD-patiënten die ex-rokers zijn en exacerbaties hebben ondanks een optimale inhalatietherapie.

Chronisch gebruik van macroliden wordt niet aanbevolen in de eerste lijn door twee andere richtlijnen (NHG COPD 2015, VA/DoD 2014).

#### **5.2.6 Therapietrouw**

Geen van de geselecteerde richtlijnen hadden aanbevelingen over het opsporen van therapie-ontrouw of over strategieën om therapietrouw bij COPD te verbeteren.

## 6 COPD – Samenvatting van de evidentie

### 6.1 Combinatie van twee bronchodilatoren

#### 6.1.1 LABA +LAMA vs LABA

##### LABA & LAMA vs LABA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015 (40)	N= 4 n = 3378 (Buhl 2015a & 2015b (16), Vogelmeier 2008 (41), Hoshino 2014 (42))	16 weeks to 52 weeks	LABA (different molecules) + Tiotropium  vs  LABA	COPD  mostly older, predominantly male	- 2 studies by Buhl had more drop out in monotherapy arms  - in almost all studies a large amount of participants were on ICS and could continue the ICS therapy.

Tabel 24

Bibliography of included studies							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks*)	GOLD cat.	%ICS	methodological remarks
Bateman 2013 (17) [ref]	2144 (902 in comp. of interest)	26 weeks	IND+GLY 150/50µg vs IND 150µg	COPD older males  FEV1% pred.: 55.5% reversib. : 20%	stage II or III	57.5% cont.	
Celli 2014 (43)	1439 (807 in comp.)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg vs VI 25µg	COPD mean age:63 y FEV1% pred.: 48.2% reversib.: 13.2%	St II: 47% St III: 45% St IV: 8%	47%, cont	
Decramer 2014 (44)	1141 (844)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg  UMEC+VI 62.5/25 µg  vs VI 25µg	COPD mean age: 63y mostly male  FEV1% pred.: ±47.5% revers.:±14%	Trial 1: St II: 47% St III: 42% St IV: 11% Trial 2: St II: 44% St III: 43% St IV: 12%	Trial 1: 44%  Trial 2: 52%	- twin trials - analysis on each trial, results not pooled - through FEV LABA+LAMA vs LABA only analysed on one trial

Donohue 2013 (45)	1536 (834)	24 weeks	UMEC+VI 62.5/25µg vs VI 25µg	COPD older males  FEV1% pred.: 47.4% reversib.: 15%	St II: 46% St III: 43% St IV: 11%	50% cont.	
Donohue 2016 (46)	590 (590)	52 weeks	ACL+FOR 400/12 µg vs FOR 12µg	COPD mean age: 65y 55% male  FEV1% pred: 52.2% reversib.: NR	St II: 52.2% St III: 46.4%	35% cont.	high dropout: ±32% in both groups
D'urzo 2014 (4)	1692 (1000)	24 weeks	ACL+FOR 400/12 µg & ACL+FOR 400/6 µg vs FOR 12µg	COPD mean age: 64y 53% male  FEV1% pred.: 53.5% Reversib: 15%	moderate 57%  severe: 42%	NR cont.	Around 18% drop out in both groups  Unclear randomization and blinding
Mahler 2015 (7)	2038 (1021)	12 weeks	IND+GLY 27.5/15.6 µg vs IND 27.5 µg	COPD mean age: 63y 63% male  FEV1% pred: 54.6% Reversib: 22.8%	GOLD B: 57.2% GOLD D: 42.1%	46% cont.	Article reports on Flight1 and Flight2 studies. The analyses were done on pooled results
Singh 2014 (1)	1729 (1150)	24 weeks	ACL/FOR 400/12 µg & ACL/FOR 400/6 µg vs FOR 12µg	COPD mean age 63y 68% male  FEV1% pred: 54% reversib: 32.8%	moderate 60% severe 40%	19.8% cont	highly reversible population
Vincken 2014 (10)	449	12 weeks	IND+GLY 150/50 µg vs IND 150µg	COPD mean age 63 82% males FEV1% pred: 55% reversib: 19.5%	moderate : 64%  severe: 36%	63% cont	- 63% took ICS at inclusion, continued during study
* FEV1% predicted reported here are always post-bronchodilator							

Tabel 25

De **meta-analyse** van Farne et al. zocht naar alle studies waarbij een LABA en tiotropium vergeleken werden met ofwel dezelfde LABA in monotherapie of tiotropium in monotherapie. 4 studies werden vermeld voor de in dit literatuurrapport onderzochte eindpunten. De LABA's die in de studies werden gebruikt waren olodaterol, indacaterol en formoterol.

In bijna alle studies gebruikten ongeveer 50% van de deelnemers ICS en mochten zij deze verder gebruiken tijdens de studie. Soms was de randomisatie gestratificeerd volgens gebruik van ICS, maar niet altijd. Dit betekent dat een bepaald percentage patiënten triple therapie kreeg en dat een bepaald percentage van de controlegroep een combinatie van LABA en ICS kreeg. Een uitzondering is Hoshino 2014, die nieuw gediagnosticeerde patiënten includeerde die nog geen medicatie namen.

De meeste patiënten hadden een FEV1 van ongeveer 50% van de voorspelde waarde. Bij Hoshino 2014, die pas gediagnosticeerde patiënten includeerde, hadden de meeste patiënten een post-bronchodilatatie FEV1 van ongeveer 65% van de voorspelde waarde.

De **andere studies** die ook LABA + LAMA vs LABA evalueerden, werden ook gerapporteerd. De LABA's die in de studies werden gebruikt waren indacaterol, formoterol en vilanterol.

9 RCT's met een duur van 12 tot 52 weken werden gevonden.

Deze studies hebben een gelijkaardige populatie: de meeste zijn oudere mannen en de gemiddelde leeftijd is meestal rond 60-65 jaar. De gemiddelde FEV1 is ook meestal gelijkaardig, met een range van FEV1 van 47.5% tot 55.5% van de voorspelde waarde. De ernst van de COPD is ook gelijkaardig tussen studies, met meer patiënten met matige COPD .

Aan de andere kant verschillen ze in het percentage reversibiliteit na bronchodilatatie, bij sommige studies is dit tot 32.8% maar bij andere is dit rond 15-20%. Het percentage patiënten die ICS gebruikt bij inclusie is ook verschillend. Voor sommige studies zijn de cijfers nog hoger dan in de meta-analyse met ongeveer 60% van de patiënten die ICS nemen bij inclusie (Bateman 2013 and Vincken 2014). In andere studies is dat cijfer lager. Bij Singh 2014 gebruikte maar 19.8% van de patiënten ICS en bij Donohue 2016 was dat 35%, maar deze laatste studie rapporteerde maar één door ons onderzocht eindpunt. In alle studies konden patiënten die op een stabiele en niet te hoge dosis ICS stonden, deze doornemen (de definitie verschilde maar meestal minstens één maand een stabiele dosis van  $\leq 1000\text{mcg/d}$ ).

Mahler 2015 en Decramer 2014 rapporteerden de resultaten van "*twin trials*". Mahler 2015 voerde zijn statistische analyses uit op de gepoolde resultaten van de twee trials. Decramer 2014 deed dit niet en rapporteerde twee aparte resultaten en betrouwbaarheidsintervallen. Decramer vergeleek ook twee verschillende doses van formoterol (toegevoegd aan een LAMA) met formoterol 12 mcg alleen, maar deed dit bij slechts één van de twee *twin trials*.

Endpoint: Through FEV	
(n= 9473 (MA) + 7597)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok

duration : 12 to 52 weeks		Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: ok
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Hoshino 2014, Vogelmeier 2008)	MD: 0.070L (0.060L to 0.09)	<b>SS</b> <b>favours LABA+LAMA</b>
Bateman 2013	0.070L (noCI)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>favours LABA+LAMA</b>
Celli 2014	0.114L (0.081 to 0.148)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>
Decramer 2014	UMEC125µg+VI vs VI: MD: 0.088 (0.036 to 0.140)  UMEC 62.5µg+VI vs VI: MD: 0.090 (0.039 to 0.142)	<b>SS</b> <b>p=0.001</b>  <b>SS</b> <b>p=0.0006</b>
Donohue 2013	MD: 0.095L (0.060 to 0.130)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>
Donohue 2016	MD: 0.0815L (0.0125 to 0.1505L)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.05</b>
D'Urzo 2014	ACL/FOR12µg vs FOR12µg MD: 0.045L (no 95% CI)  ACL/FOR 6µg vs FOR12µg: MD: 0.026L (no 95% CI)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.01</b>  NS
Mahler 2015	MD: 0.079L (0.051 to 0.107)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>
Singh 2014	ACL/FOR 12µg vs FOR 12µg: 85 ml (no CI)  ACL/FOR 6µg vs FOR 12µg: 53mL (no CI)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>  <b>SS</b> <b>p&lt;0.01</b>
Vincken 2014	0.064L (95% CI: 0.028 to 0.099)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>

Tabel 26

Vincken 2014 rapporteerde ook subgroepanalyses volgens COPD-ernst:

- Matige COPD of beter: 0.045 (95% CI: 0.001–0.089) SS; p<0.047
- Ernstige COPD of slechter: 0.098 (95% CI: 0.039–0.157), SS; p<0.001

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA+LAMA in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze meta-analyse en voor deze reeks studies,

waren bijna alle resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: TDI focal score		
(n= 3955) 12 to 24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
Celli 2014	LSMD: 0.5 (0.1 to 1.0)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.05</b>
Decramer 2014	LSMD: 0.8 (0.2 to 1.5)	<b>SS</b> <b>p=0.0126</b>
Donohue 2013	LSMD: 0.4 (-1.0 to 0.8)	NS
Mahler 2015	LSMD: 0.78 (0.43 to 1.13)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>
Vincken 2014	0.494 (95% CI: 0.030 to 0.958)	<b>SS</b> <b>p=0.037</b>

Tabel 27

De resultaten van deze studies suggereren dat de TDI-focal score toegenomen is met LABA+LAMA in vergelijking met LABA.

D'Urzo 2014 rapporteerde ook dat de resultaten voor TDI focal score numeriek groter waren voor de LABA+ LAMA-groep maar voerde geen statistische test uit. Singh 2014 rapporteerde vergelijkbare cijfers maar rapporteerde enkel een statistische test versus placebo.

Voor deze reeks studies,  
 Waren de meesten resultaten statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: SGRQ	
(n= 3378 (MA) + 3111) 12 weeks to 24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: -1, wide CI



Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Hoshino 2014, Vogelmeier 2008)	MD: -1.03 (-2.36 to 0.30)	<b>SS</b> <b>Favours LABA + LAMA</b>
Celli 2014	MD: -2.72 (-4.59 to -0.86)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.01</b>
Donohue 2013	MD: -0.32 (-2.41 to 1.78)	NS
Mahler 2015	MD: -1.7 (-3.1 to -0.3)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.05</b>
Vincken 2014	LSMD: -1.47 (-3.42 to 0.48)	NS

Tabel 28

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ totale score afgenomen is met LABA+LAMA in vergelijking met LABA.

Voor deze reeks studies,  
Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Mortality		
(n= 3514 (MA))  duration: 12 weeks to 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, most studies too short to correctly assess mortality Consistency: n/a Directness: -1, for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 1.15 (0.62 to 2.13)	NS

Tabel 29

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting van LABA + LAMA vs LABA alleen op mortaliteit.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Andere studies rapporteerden numerieke waarden voor mortaliteit (Bateman 2013, Singh 2014, Vincken 2014). Het aantal gevallen is zeer laag (0, 1 of 2). Er werd daarbij geen statistische test uitgevoerd.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. *GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations		
(n= 3514 ) 12 weeks to 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1, see below Directness: -1 for ICs use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0.80 (0.69 to 0.93)	NS

Tabel 30

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor LABA + LAMA vs LABA alleen op exacerbaties.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Exacerbaties werden echter frequent gerapporteerd in de andere gevonden RCT's. In de studie van Bateman 2013 had ongeveer 30% van de patiënten een exacerbatie, maar er werd geen statistische test gerapporteerd. Decramer 2014 rapporteerde dat maar 5 tot 8% van de patiënten in verschillende groepen exacerbaties hadden. Donohue 2013 rapporteerde enkel de vergelijking met placebo, en Donohue 2016 rapporteerde ook een percentage tussen 27 en 30% maar voerde geen statistische test uit. Omwille van de uiteenlopende resultaten en cijfers, hebben wij de grading met één punt verminderd voor de algemene beoordeling van het effect van LABA + LAMA op exacerbaties.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. *GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Hospital admissions (all causes)		
(n= 3514 ) 12 weeks to 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0.93 (0.76 to 1.14)	NS

Tabel 31

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Geen enkele andere studie rapporteerde dit eindpunt.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 6.1.2 LABA +LAMA vs LAMA

### Lab & Lama vs LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015 (40)	N= 10 (articles: 7) n = 9633  (Aaron 2007(47), Buhl 2015a & Buhl 2015b (16), Hoshino 2014 (42), Mahler 2010a & 2010b, (48), Tashkin 2009a (49), Vogelemeier 2008 (41), ZuWallack 2014a & 2014b (3)	12 weeks to 52 weeks	Lab & (different molecules) + Tiotropium  vs  same dose tiotropium	COPD  mostly older, predominantly male	- 2 studies by Buhl had more drop out in monotherapy arms  - in almost all studies a large amount of participants were on ICS and could continue the ICS therapy.

Tabel 32

Bibliography of included RCTs							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD cat.	%ICS	methodological remarks
Bateman 2013 (SHINE) (17)	2144 (950)	26 weeks	IND+GLY 150/50µg vs GLY 50µg	COPD older males  FEV1% pred.: 55.5% reversib. : 20%	stage II or III	57.5% cont.	
Celli 2014 (43)	1439 (810)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg vs TIO 18µg	COPD mean age:63 y FEV1% pred.: 48.2% reversib.: 13.2%	St II: 47% St III: 45% St IV: 8%	47%, cont	
Decramer 2014 (44)	2332 (1825)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg  UMEC+VI	COPD mean age: 63y mostly male	Trial 1: St II: 47% St III: 42% St IV: 11%	Trial 1: 44%	- twin trials - analysis on each trial, results not

			62.5/25 µg  vs TIO 18 µg	FEV1% pred.: ±47.5% revers.:±14%	Trial 2: St II: 44% St III: 43% St IV: 12%	Trial 2: 52%	pooled
Donohue 2013 (45)	1536 (831)	24 weeks	UMEC+VI 62.5/25µ g  vs UMEC 62.5 µg	COPD older males  FEV1% pred.: 47.4% reversib.: 15%	St II: 46% St III: 43% St IV: 11%	50% cont.	
Mahler 2012 (5)	1134 (1134)	12 weeks	IND+TIO 150/18µg vs TIO 18µg	COP older males (59.5%) FEV1% pred: 48.6% Reversib: 17%	moderate : 47% severe or very severe: 53%	48%	- FEV1 65% of predicted, was chosen as the upper limit to target a more 'severe' GOLD II patient population - twin trials, analyzed separately
Mahler 2015 (7)	2038 (1022)	12 weeks	IND+GLY 27.5/15.6 µg (2x/d) vs GLY 15.6 µg (2x/d)	COPD mean age:63y 63% male  FEV1% pred: 54.6% Reversib: 22.8%	GOLD B: 57.2% GOLD D: 42.1%	46% cont.	Article reports on Flight1 and Flight2 studies. The analyses were done on pooled results
Maleki- Yazdi 2014 (50)	905 (905)	24 weeks	UMEC+VI 62.5/25µ g vs TIO 18µg	COPD older males FEV1 46.4% predicted % reversibility to salbutamol : 29% %reversibility to salbutamol & ipratropium: 53.5%	Stage II: 41.5% Stage III: 46% Stage IV: 13%	53.5 % cont.	no run in
Singh 2015 (14)	814 (814)	12 weeks	TIO+OLO 5/5 µg & TIO+OLO5 /2.5µg vs	COPD older males  FEV1 55.4% predicted Reversibility:	cat 1: 0% cat 2: 65% cat 3: 34% cat 4:	38.3 %, conti nued	- twin trial, results are given for each trial alone and for pooled trials (not on

			TIO 5µg	NR	0.5%		all endpoints)
Wedzicha 2013 (SPARK) (18)	2224 (2224)	64 weeks	IND+GLY 110/50 µg vs GLY 50µg vs TIO 18µg	COPD older males FEV1 37.2% predicted 18.3% reversib.	Severe: 79% Very severe: 21%	75%	drop-out and exclusions of 25%  all patients had had an exacerbation in the previous year
*FEV1% predicted reported here are always post-bronchodilator							

Tabel 33

De **meta-analyse** van Farne et al. zocht naar alle studies waar een LABA en tiotropium vergeleken werden met ofwel de LABA in monotherapie of tiotropium in monotherapie. 8 studies werden vermeld voor de in dit literatuurrapport onderzochte eindpunten. De LABA's die in de studies werden gebruikt waren salmeterol, olodaterol, indacaterol, en formoterol. De LAMA in de controlegroep was niet altijd dezelfde als deze in de actieve groep.

In bijna alle studies gebruikten ongeveer 50% van de deelnemers ICS en mochten zij deze verder gebruiken tijdens de studie (In Tashkin 2009 gebruikten maar 27% ICS). Soms was de randomisatie gestratificeerd volgens gebruik van ICS, maar niet altijd. Dit betekent dat een bepaald percentage patiënten triple therapie kreeg en dat een bepaald percentage van de controlegroep een combinatie van LAMA en ICS kreeg. Uitzonderingen waren Aaron 2007, waarbij ICS werden stopgezet, en Hoshino 2014, die nieuw gediagnosticeerde patiënten includeerde die nog geen medicatie namen.

De meeste patiënten hadden een FEV1 van ongeveer 50% van de voorspelde waarde. Uitzonderingen zijn Aaron 2007, waarbij de post-bronchodilatatie-FEV1 ongeveer 38% van de voorspelde waarde was, en Hoshino 2014, die pas gediagnosticeerde patiënten includeerde, waarbij de meeste patiënten een post-bronchodilatatie FEV1 hadden van ongeveer 65% van de voorspelde waarde.

De tweede tabel lijst de **andere studies** op die ook LABA & LAMA vs LAMA hadden onderzocht. Er werden 9 RCT's gevonden die 12 tot 64 weken duurden.

Deze studies hebben een gelijkaardige populatie: de meeste deelnemers zijn oudere mannen en de gemiddelde leeftijd is meestal rond 60-65 jaar. De studies includeerden patiënten met matige, ernstige of zeer ernstige COPD. Vijf van de negen studies includeerden patiënten met zeer ernstige COPD (ongeveer 10% van de geïncludeerde patiënten), en in één studie had 21% van de patiënten zeer ernstige COPD. Twee studies hebben licht verschillende kenmerken: de patiënten in Singh 2015 hebben een meer matige vorm van COPD, en in Wedzicha 2013 hebben zij een ernstigere vorm (dit toont zich ook in het percentage patiënten onder ICS: 75%!).

Wanneer dit gerapporteerd werd, was de reversibiliteit tussen 15 en 20%. Uitzonderingen niet inbegrepen, namen ongeveer de helft van de patiënten ICS, welke konden worden doorgenomen op voorwaarde dat de dosis stabiel en niet te hoog was.

Er waren 4 *twin trials*. Eén rapporteerde zowel de gepoolde als de aparte resultaten, één gaf gepoolde resultaten, en twee analyseerden de beide trials apart. Decramer vergeleek twee verschillende dosissen formoterol (toegevoegd aan een LAMA) met formoterol 12 mcg alleen, maar deed dit maar in één van de twee *twin trials*.

Endpoint: Trough FEV1		
(n= 9573 (MA) + 10515)  duration: 12 weeks to 64 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1, some trials SS and clinically sign., some only SS significant, some barely significant, some NS Directness: -1, some heterogeneity present in Farne 2015, differences in trial analysis for others, in trial conception, % ICS users, etc Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Hoshino 2014, Mahler 2010a & 2010b, Buhl 2015a & 2015b, ZuWallack 2014a & 2014b)	MD: 0.06 (0.05 to 0.07)	<b>SS</b>  (Favours LABA + LAMA)
Bateman 2013	MD: 0.090L (no 95% CI)	<b>SS</b> p<0.001 <b>Favours LABA+LAMA</b>
Celli 2014	MD: 0.079L (0.046 to 0.112)	<b>SS</b> p<0.001 <b>Favours LABA+LAMA</b>
Decramer 2014	Study 1: - UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.088L (0.036 to 0.140) - UMEC 62.5µg + VI vs TIO 18µg MD: 0.090L (0.039 to 0.141)	<b>SS</b> p=0.001, favours combination  <b>SS</b> p = 0.001, favours combination
	Study 2: - UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.074L (0.025 to 0.123) - UMEC 62.5µg + VI vs TIO MD: 0.060L (0.010 to 0.109)	<b>SS</b> p = 0.0031 <b>SS</b> p=0.0182
	- UMEC 125µg+VI vs UMEC 125µg MD: 0.037 (-0.012 to 0.087)	NS
	- UMEC 62.5µg + VI vs UMEC 125µg MD: 0.022L (-0.027 to 0.072)	NS
Donohue 2013	MD: 0.052 (0.017 to 0.087)	<b>SS</b> p≤0.001
Mahler 2012	MD: 0.080L (0.050 to 0.100)	<b>SS</b> p<0.001
	MD: 0.070L (0.050 to 0.090)	<b>SS</b> p<0.01
Mahler 2015	MD: 0.098L (0.071 to 0.126)	<b>SS</b>

		<b>p&lt;0.001</b>
Maleki-Yazdi 2014	MD: 0.112L (0.081 to 0.144)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>
Singh 2015*	Otemto1: - TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: MD: 0.028L (-0.009 to 0.066) - TIO/OLO 2.5/5 µg vs TIO 5µg MD: 0.017 (-0.021 to 0.054)	NS NS
	Otemto2: - TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: MD: 0.039L (0.002 to 0.076) - TIO/OLO 2.5/5 µg vs TIO 5µg MD: 0.042 L (0.005 to 0.079)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.05</b> <b>SS</b> <b>p&lt;0.05</b>
Wedzicha 2013	IND/GLY vs GLY: 70-80mL†	<b>SS</b> <b>p&lt;0.0001</b>
	IND/GLY vs TIO: 60-80mL†	<b>SS</b> <b>p&lt;0.0001</b>
* For some outcomes the results on pooled population are given, however not on trough FEV1 † Numbers given as range, this is not a 95% CI		

Tabel 34

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA+ LAMA in vergelijking met LAMA alleen.

Mahler 2012 voorzag een geprespecificeerde subgroepanalyse volgens COPD-ernst:

Voor studie 1:

- Matige COPD: MD: 90 mL (50 tot 130ml), SS
- Ernstige COPD: MD: 70 mL (30 tot 110ml), SS

Voor studie 2:

- Matige COPD: MD: 90 mL (60 tot 120 mL), SS
- Ernstige COPD: MD: 60 mL (30 tot 90 mL), SS

Voor deze reeks studies,

Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

<b>Endpoint: TDI focal score</b>	
(n= 5302)	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1, some trials SS, some NS, and effect direction not consistent Directness: -1, % ICS users Imprecision: -1, take into account that the MCI difference is 1, a CI of
duration: 12 to 24 weeks	



		>MCID happens quite often
Studies	Results	
Celli 2014	MD: 0.6 (0.2 to 1.0)	<b>SS</b>
Decramer 2014	- UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.5 (-0.2 to 1.1)	NS
	- UMEC 62.5µg + VI vs TIO MD: -0.1 (-0.7 to 0.5)	NS
	- UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.3 (0.4 to 1.0)	<b>SS</b>
	- UMEC 62.5µg + VI vs TIO 18µg MD: 0.2 (-0.5 to 0.9)	NS
Decramer 2014	- UMEC 125µg+VI vs UMEC 125µg MD: 0.5 (-0.2 to 1.2)	NS
	- UMEC 62.5µg + VI vs UMEC 125µg MD: 0.4 (-0.3 to 1.1)	NS
Donohue 2013	MD: 0.3 (-0.2 to 0.7)	NS
Mahler 2015	MD: 0.73 (0.39 to 1.08)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>
Singh 2015	TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: MD: 0.59 (0.22 to 0.97)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.01</b>
	TIO/OLO 5/2.5µg vs TIO 5µg: MD: 0.58 (0.21 to 0.96)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.01</b>

Tabel 35

We kunnen geen uitspraak doen over de richting van het effect.

De interpretatie wordt bemoeilijkt omwille van het feit dat niet alle resultaten SS waren, en niet alle resultaten een ondubbelzinnige toe-of afname toonden. Sommige vergelijkingen wijken af, bijvoorbeeld met tiotropium 5 mcg (vaker gebruikte dosis is 18 mcg). Mahler 2015 en Singh 2015 hebben een populatie met een betere gemiddelde FEV1 % van voorspelde waarde (ongeveer 55%), in vergelijking met Celli 2014 en Decramer 2014 (47-48% van de voorspelde waarde).

Voor deze reeks studies,

Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: SGRQ	
(n= 6709 (MA) + 7556)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b>
duration: 12 weeks	

		⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 for %ICS users Imprecision: ok
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a, Buhl 2015b, ZuWallack 2014a)	MD: -1.34 [-1.87 to -0.70]	<b>SS</b> <b>(favours LABA+LAMA)</b>
Bateman 2013	LSMD: -1.84 (no 95% CI)	<b>SS</b> <b>p=0.020</b>
Celli 2014	MD: -3.29 (-5.13 to -1.44)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b>
Donohue 2013	MD: -0.82 (-2.90 to 1.27)	NS
Mahler 2015	MD: -1.5 (-3.0 to -0.3)	NS
Maleki-Yazdi 2014	MD: -2.1 (-3.61 to -0.59)	<b>SS</b> <b>p = 0.006</b>
Singh 2015	Otemto1&2: TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: -2.1 (-3.47 to -0.72) TIO/OLO 2.5/5µg vs TIO 5µg: -1.27 (-2.65 to 0.10)	<b>p&lt;0.01</b> <b>SS</b> NS
	Otemto 1 TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: -2.49 (-4.47 to -0.51) TIO/OLO 2.5/5µg vs TIO 5µg: -1.72 (-3.70 to 0.26)	<b>p&lt;0.05</b> <b>SS</b> NS
	Otemto 2 TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: -1.72 (-3.63 to 0.19) TIO/OLO 2.5/5µg vs TIO 5µg: -0.82 (-2.74 to 1.10)	NS NS
Wedzicha 2013	IND/GLY vs GLY: "difference ranged from -1.9 to -2.8"  IND/GLY vs TIO: "differences ranged from -1.7 to -3.1"	"all were p<0.01"  "all were p<0.05"

Tabel 36

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score afgenomen is met LABA+LAMA in vergelijking met LAMA.

Voor deze reeks studies,

Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: LOW quality of evidence**

<b>Endpoint: Mortality</b>		
(n= 9633 (MA ) duration: 12 weeks to 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, most studies too short to correctly assess mortality Consistency: n/a Directness: -1, for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Mahler 2010a, Mahler 2010b, Buhl 2015a, Buhl 2015b, ZuWallack 2014a)	OR: 1.24 (0.81 to 1.90)	NS

Tabel 37

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor mortaliteit.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: LOW quality of evidence**

<b>Endpoint: Exacerbations</b>		
(n= 6391(MA) + 905 ) duration: 12 to 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: -1, unclear CI	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a & Buhl 2015b, ZuWallack 2014a & ZuWallack 2014b)	OR: 0.94 (0.79 to 1.11)	NS
Maleki-Yazdi 2014	(time to first exacerbation) HR: 0.5 (0.3 to 1.0*)	SS p = 0.044* favours combination
* We double checked these numbers and this is how they are reported in the article supplements, we suppose the HR = 1.0 (which would be NS) is because of rounding up.		

Tabel 38

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor exacerbaties van LAMA/LABA vs LAMA. Omdat van het aantal patiënten in de meta-analyse vele malen groter is, omdat het betrouwbaarheidsinterval van het resultaat zowel afgenomen als toegenomen risico bevat, en omwille van de onzekerheid over het betrouwbaarheidsinterval van Maleki-Yazdi 2014, concludeerden we dat er waarschijnlijk geen effect is.

Voor deze meta-analyse en studie,  
was het resultaat van de studie statistisch significant maar zou het met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden, en was het resultaat van de meta-analyse niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Hospitalizations (all causes)		
(n= 4856 ) duration: 12 to 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a, Buhl 2015b)	OR: 1.01 (0.86 to 1.19)	NS

Tabel 39

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 6.1.3 LABA +LAMA vs LABA + ICS

Bibliography summary RCTs							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Donohue 2015 (51)	706	12 weeks	UMEC/VI 62.5/ 25µg vs FP/SAL 250 /50 µg	Mean age: 62.8y % females: 30% currently smoking: 43%  Baseline FEV1:49.4% predicted % reversibility: 11.3%	GOLD 2014 Stage II: 49% Stage III: 51%	6%	Twin trials  patients with ≥1 exacerbations the year before screening excluded
Singh_2015 (52)	717	12 w	UMEC/VI 62.5/25 µg vs FP/SAL 250/50 µg	Mean age: 61.8 % fem.: 28% currently smoking: 59%  Baseline FEV1 50.6% predicted 10.8% reversibility	Stage B: 55% Stage D: 45%	NR	patients with ≥1 exacerbations the year before screening excluded
Vogelmeier 2013_121 (ILLUMINATE) (11)	523	26w	IND/GLY 110/50µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 63.3 % females: 29.1 currently smoking: 47.9%  Baseline FEV1 50.9% predicted % reversibility to salbutamol : 20.4%	GOLD (2009)-classification of patients: moderate: 80.25% severe: 19.75%	35%	dropout of around 17% for both groups
Vogelmeier 2016 (2)	933	24 w	ACL/FOR 400/12 µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 63.4 % females: 34.9% currently smoking: NR	GOLD (2015)-classification of patients: Gold B:55.85% Gold D:44.15%	38.3 %	unclear randomisation and allocation concealment approx. 15% dropout, power

				Baseline FEV1 53.3% predicted % reversibility to salbutamol : 11.8%			calculation allowed for 10% all medications except study medication discontinued the night before randomization visit
Wedzicha 2016 (FLAME) (6)	3362	52 w	IND/GLY 110/50 µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 64.6 % females: 23.9 currently smoking: 39.6% Baseline FEV1 44.1% predicted % reversibility to salbutamol : 22.4%	GOLD (2015)- classification of patients: Group B: 24.4% Group C: 0.1% Group D: 74.8%	56.3 %	- noninferiority study (with a 15% margin)  - patients had to have at least one exacerbation in the previous year to be included
Zhong 2015 (LANTERN) (13)	744	26 weeks	IND/GLY 110/50 µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 65.05 y % females: 9.3% currently smoking: 25.9%  Baseline FEV1 51.8% predicted % reversibility to salbutamol : 24.05%	GOLD (2014)- classification of patients: GOLD B: 53% GOLD D: 47%	54.8 %	- non- inferiority and superiority study - patients excluded if >1 exacerbation in the year before screening visit

Tabel 40

Er werd geen meta-analyse of systematische review gevonden voor deze vergelijking, alle 6 de geselecteerde studies zijn RCT's.

Alle trials hadden een run-in periode. Alle trials waren gesponsord door de industrie.

Ze verschillen in studie-design: twee studies waren non-inferioriteitsstudies, waarbij ook superioriteit werd berekend in één studie. In sommige studies was er een hoog percentage reversibiliteit na bronchodilatatie. De proportie patiënten in verschillende COPD-categorieën verschilde ook.

Wedzicha 2016 (FLAME) includeerde personen die minstens één exacerbatie hadden in het voorbije jaar, welke een exclusie criterium was voor andere studies.

Er was ook een grote variatie van het percentage patiënten die corticosteroïden namen bij inclusie. Deze werden telkens stopgezet vóór of tijdens de run-in-periode.

Donohue 2015 rapporteerde twee *twin trials*. De resultaten die hieronder gerapporteerd zijn, komen telkens van de gepoolde trials.

Wij konden geen heterogeniteitstest uitvoeren, maar er zou rekening moeten worden gehouden met de verschillen tussen de geïncludeerde populaties.

Endpoint: Trough FEV1		
Studies	Results	
n=6985 duration: 12 – 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1, ≥1 exacerbation in the previous year sometimes inclusion, sometimes exclusion criteria, % of patients on ICS before study differs a lot between certain studies Imprecision: ok	
Donohue 2015	LSM Difference: 0.082 L † (0.045 to 0.119)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b> favours UMEC/VI
Singh 2015	LSMD: 0.090 L 95% CI: 0.055 to 0.125 L	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b> favours UMEC/VI
Vogelmeier 2013	LSMD: 0.103L 95% CI: 0.065 to 0.141 L	<b>SS</b> <b>p&lt;0.0001</b> in favour of IND/GLY
Vogelmeier 2016	figures not given	NS p = 0.3635
Wedzicha 2016	Difference: 0.062 L (0.048 to 0.077)	<b>p&lt;0.001</b> <b>SS</b> favours IND/GLY
Zhong 2015	D: 0.075L* 95% CI: 0.044 to 0.107 L	<b>p&lt;0.001</b> <b>SS</b> IND/GLY superior* to SAL/FLU
†pooled results of twin trials *figures of superiority analysis reported		

Tabel 41

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA+LAMA in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze reeks studies,

Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE quality of evidence**

Endpoint: TDI focal score		
(n=2906 ) duration: 12 -26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0.3 (-0.2 to 0.7)	p = 0.246 NS
Vogelmeier 2013	LSMD: 0.76 (0.26 to 1.26)	<b>SS</b> <b>p = 0.0031</b> favours IND/GLY
Vogelmeier 2016	LSMD: -0.001 (-0.46 to 0.46)	NS
Zhong 2015	LSMD: 0.13 (-0.20 to 0.47)	NS

Tabel 42

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
 Waren de meesten resultaten niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE quality of evidence**

Endpoint: SGRQ		
(n=6985 ) duration: 12 – 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1, see trough FEV1 Imprecision: ok	
Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0.10 (-1.46-1.67)	NS
Singh 2015	LSMD: 1.11 (-0.30 to 2.75 )	NS
Vogelmeier 2013	LSMD: -1.24 (-3.33 to 0.85)	NS
Vogelmeier 2016	<i>figures not given</i>	NS
Wedzicha 2016	LSMD: -1.3 (-2.1 to -0.4)	<b>SS</b> p = 0.003 favours IND/GLY
Zhong 2015	LSMD: -0.69 (-2.38 to 1.00)	NS

Tabel 43



De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,

Waren de meesten resultaten niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: exacerbation rates		
(n= 4106) duration: 26-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok, CI even if not SS shows decrease Directness: -1 for difference in populations Imprecision: ok	
Studies	Results	
Wedzicha 2016	Rate ratio: 0.88 (95% CI: 0.82 to 0.94)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>favours IND/GLY</b>
Zhong 2015	RR: 0.79 ( 0.58 to 1.07)	NS

Tabel 44

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA/LAMA in vergelijking met LABA/ICS.

Voor deze reeks studies,

Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet.

Het is nuttig op te merken dat Wedzicha 2016 (FLAME) een populatie selecteerde die een hoger risico had van exacerbaties dan andere trials. De studie is ook groter dan de andere twee (vertegenwoordigt 81% van de patiënten voor dit eindpunt) en langer (52 weken).

Daarenboven heeft Wedzicha een geprespecificeerde subgroepanalyse uitgevoerd volgens COPD-ernst:

- Rate Ratio Groep B: 0.98 (0.85 tot 1.14), NS
- Rate Ratio Groep D: 0.85 (0.78 tot 0.92), **SS**

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 6.1.4 LABA + LAMA vs andere LABA + LAMA

### 6.1.4.1 Indacaterol + glycopyrronium vs tiotropium + formoterol

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	%ICS	methodological remarks
Buhl 2015(16)	934	26 weeks	Indacaterol/ glycopyrronium 110/50 mcg 1x/d  Vs  Tiotropium 18 mcg 1x/d + formoterol 12 mcg 2x/d	Mean age: 63y Females: 34% Current smoker: 49%	II-III	41	not all outcome data reported

Tabel 45

Deze dubbelblinde RCT vergeleek een combinatie van indacaterol en glycopyrronium met tiotropium en formoterol bij 934 patiënten met matige tot ernstige COPD.

De duur van deze RCT was 26 weken.

De RCT rapporteerde niet alle resultaten volledig.

Endpoint: Trough FEV1		
n=934 26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	<b>Difference 68 mL (95%CI 37 to 100)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of</b> <b>indacaterol/glycopyrronium</b>

Tabel 46

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met indacaterol/glycopyrronium in vergelijking met tiotropium+ formoterol.

Voor deze studie,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE quality of evidence**

Endpoint: SGRQ-C		
n=934 26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	Difference -0.69 (95%CI -2.31 to 0.92)	NS

Tabel 47

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE quality of evidence**

Endpoint: TDI total score		
n=934 26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	Difference -0.38 (95%CI -0.06 to 0.82)	NS

Tabel 48

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE quality of evidence**

Endpoint: Rate of moderate and severe COPD exacerbations		
n=934 26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	RR 0.85 (95%CI 0.62 to 1.17)	NS

Tabel 49

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 6.1.4.2 Umeclidinium + vilanterol vs tiotropium + indacaterol

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	%ICS	methodological remarks
Kalberg 2016(53)	967	12 weeks	Umeclidinium/ vilanterol 62.5/25 mcg 1x/d  Vs  Tiotropium 18 mcg 1x/d+ indacaterol 150 mcg 1x/d	Mean age: 64y % females: 28% Current smoker: 43%	II: 43% III: 46% IV: 11%	53%	No remarks

Tabel 50

Deze dubbelblinde RCT vergeleek een combinatie van umeclidinium en vilanterol met tiotropium en indacaterol bij 967 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD.

De duur van deze RCT was 12 weken.

Er zijn geen methodologische opmerkingen over deze studie.

Endpoint: trough FEV1		
n=967 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: - short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kalberg 2016	LS MD 1 mL (95%CI -29 to 30)	Umeclidinium/vilanterol non-inferior to tiotropium + indacaterol

Tabel 51

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

**Endpoint: Transition Dyspnea Index (TDI) focal score**

n=967 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: - short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kalberg 2016	LS MD -0.30 (95%CI -0.65 to 0.05)	NS

Tabel 52

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: SGRQ total score		
n=967 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: - short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kalberg 2016	LS MD 0.08 (95%CI -1.52 to 1.67)	NS

Tabel 53

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 6.1.5 Ongewenste effecten uit RCT's

### 6.1.5.1 LABA + LAMA vs LABA

De meta-analyse van Farne 2015 (40) vond **geen statistisch significant verschil van ernstige ongewenste effecten** tussen een LABA/LAMA-combinatie en LABA (OR: 0.94 (95% CI: 0.77 to 1.14)). Andere studies rapporteerde ook geen verschil in ernstige ongewenste effecten.

**Mortaliteit** en **exacerbaties** werden gerapporteerd als eindpunten in de conclusie, aangezien Farne 2015 een statistische analyse uitvoerde. Veel studies rapporteerde deze events numeriek maar testten ze niet statistisch. Er werden geen verschillen gezien.

**Voorkamerfibrillatie** werd zelden op deze manier gerapporteerd. In sommige studies kreeg een subset van patiënten een 12-lead/24-uurs-Holtermonitoring. Celli 2014 deed dit en rapporteerde geen verschillen.

**Pneumonie** werd opnieuw het vaakst gerapporteerd als ongewenst effect, en enkel numeriek. Eén studie, Donohue 2016, vermeldde dat de frequentie van pneumonie groter was bij patiënten die acilidium en formoterol namen versus formoterol, maar de helft van de patiënten kreeg ook ICS. Het grote percentage patiënten die ICS nam is een probleem bij het evalueren van het risico van pneumonie voor deze vergelijking.

### 6.1.5.2 LABA + LAMA vs LAMA

De meta-analyse van Farne 2015 (40) **vond geen statistisch verschil van ernstige ongewenste effecten** tussen een LABA/LAMA-combinatie en een LAMA (OR: 1.07 (95% CI: 0.54 to 2.13)). Andere studies rapporteerden ook geen verschil van ernstige ongewenste effecten.

**Mortaliteit** en **exacerbaties** werden gerapporteerd als eindpunten in de conclusie, aangezien Farne 2015 een statistische test had uitgevoerd.

Sommige studies rapporteerden cijfers voor **mortaliteit**. Ze zijn altijd laag. Donohue 2013 lijst 9 fatale ongewenste effecten op, Mahler 2012 rapporteerde 2 doden in studie 1, en 3 in studie 2, allen niet gerelateerd aan de studiebehandeling.

Twee studies rapporteerden **exacerbaties** numeriek, als ongewenste effecten. Mahler 2012 rapporteerde 1.1% en 1.6% voor de indacaterol/tiotropium groepen (twin trials) en 2.1% en 1.6% voor de tiotropium groepen. Mahler 2015 rapporteerde "**verslechtering van COPD**", maar hier zagen we een numeriek verschil: 15.2% van de patiënten in de indacaterol/glycopyrroniumgroep versus 17.4%. Echter, aangezien geen statistische test werd uitgevoerd, weten we niet of dit verschil statistisch significant is.

**Voorkamerfibrillatie** werd niet gerapporteerd. Sommige studies vermelden “ongewenste cardiovasculaire effecten” (Mahler 2015) of “cardiale aritmie” (Maleki-Yazdi 2014), zonder verschil tussen groepen.

**Pneumonie** werd niet vermeld.

### 6.1.5.3 LABA + LAMA vs LABA + ICS

Twee studies rapporteerden **cardiale aritmie** (Donohue 2015 (51) en Singh 2015 (52)), maar enkel numeriek. Er waren erg weinig gevallen (2 of 3 ten meeste in elke groep) en er was geen verschil tussen groepen. Eén studie rapporteerde **voorkamerfibrillatie** (Vogelmeier 2013 (11)), met maar 1 geval in de indacaterol/glycopyrronium-groep en geen in de andere.

Alle zes geïncludeerde studies rapporteerden **pneumonie**, maar enkel numeriek; geen enkele studie rapporteerde een statistische test. Meestal is het cijfer hoger in de ICS-groep, maar we weten niet of dit statistisch significant is. Er waren meestal maar enkele gevallen, met uitzondering van Wedzicha 2016 (6) (53 pneumonieën in de indacaterol/glycopyrroniumgroep, 80 in de fluticason/salmeterolgroep).

Twee studies rapporteerden **exacerbaties** als ongewenste effecten: Vogelmeier 2016(2) testte dit statistisch: het verschil was niet significant.

Ten slotte rapporteerde Zhong 2015(13) **ziekenhuisopnames**. Het aantal is hoger voor salmeterol/fluticason (51), in vergelijking met de indacaterol/glycopyrroniumgroep (24), maar opnieuw weten we niet of dit verschil statistisch significant is.

### 6.1.5.4 LABA+ LAMA vs andere LABA + LAMA

#### 6.1.5.4.1 Indacaterol/ glycopyrronium Vs tiotropium + formoterol

Eén RCT (Buhl 2015(16)) vond een **statistisch significante vermindering van pneumonie** met indacaterol + glycopyrronium, in vergelijking met formoterol+ tiotropium.

Er waren geen statistisch significante verschillen van patiënten met ernstige ongewenste effecten of van mortaliteit tussen de groepen voor deze vergelijking.

#### 6.1.5.4.2 Umeclidinium/ vilanterol vs tiotropium + indacaterol

Eén RCT (Kalberg 2016(53)) vond vergelijkbare aantallen **niet-fatale ernstige ongewenste effecten** en **fatale ongewenste effecten** voor umeclidinium + vilanterol versus tiotropium + indacaterol, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.



## 6.2 Enkele bronchodilator + inhalatiecorticosteroïde

### 6.2.1 LABA +ICS vs ICS

#### 6.2.1.1 *Fluticasone + salmeterol vs fluticasone*

##### Fluticasone + salmeterol vs fluticasone

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013 (54)	N= 7 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT 00358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN)	4 weeks to 3 years (most studies 24 or 52 weeks)	LABA/ICS vs ICS  broken down into: - FLU/SAL vs FLU (N = 6) - BUD/FOR vs BUD (N = 4) - MOM/FOR vs MOM (N = 2)	COPD  poorly reversible mostly	- PO from TORCH was mortality - aside from Sin 2008 (4 w study), all included studies had high dropout rates ( $\pm 20\%$ )

Tabel 54

Deze meta-analyse zocht naar studies die een combinatie van LABA en ICS vergeleek met dezelfde ICS. Dit zijn de resultaten voor de studies die specifiek fluticasone en salmeterol vergeleken met fluticasone.

Er werden 7 RCT's met een duur van 4 weken (Sin 2008) tot 3 jaar (TORCH) gevonden.

De studies hebben een gelijkaardige populatie; de gemiddelde FEV1 was ongeveer 45% van de voorspelde waarde en soms was reversibiliteit na bronchodilatatie een exclusiecriteria. Wanneer dit gerapporteerd was, waren de studies gesponsord door de industrie en hadden zij een run-in-periode.

Bijna alle studies hadden veel studie-uitval. Bij de TORCH-studie was dit tot 38% in de ICS-arm. Het primaire eindpunt van TORCH was mortaliteit en zij registreerden data voor dit eindpunt bij alle patiënten, welke het risico voor onvolledige resultaten verminderde. Voor andere eindpunten was de uitval echter wel een probleem. In de meeste studies was het aantal in de ICS-groep numeriek hoger dan het aantal in de LABA/ICS groep.

Maar één studie (TRISTAN) specificeerde dat patiënten een exacerbatie moesten gehad hebben in het voorbije jaar om geïnccludeerd te worden.

<b>Endpoint: trough FEV1</b>
Not reported

Tabel 55

<b>Endpoint: Exacerbation rates (per participant per year)</b>		
(n= 3824 )  duration: 52 weeks – 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (TORCH, TRISTAN)	OR: 0.88 (0.80 to 0.98)	<b>SS</b> (Favours LABA + ICS)

Tabel 56

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA+ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<b>Endpoint: amount of patients with one or more exacerbation</b>		
(n=1876)  4 weeks – 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN)	OR: 1.0 (0.76 to 1.31)	NS

Tabel 57

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<b>Endpoint: hospitalization due to COPD exacerbation</b>
---

n= 4784 duration 24w – 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN)	OR: 0.93 (0.79 to 1.10)	NS

Tabel 58

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<b>Endpoint: mortality (all causes)</b>		
(n=4836) 12 weeks – 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, large dropouts Consistency: -1, difference in statistical significance when TORCH removed Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.78 (0.64 to 0.94)	<b>SS</b> <b>favours combination</b>
<i>Nannini 2013</i> Sensitivity analysis Idem as above, without TORCH trial	not reported	NS

Tabel 59

Sommige resultaten van de studies suggeren een afname van mortaliteit met LABA +ICS, andere suggereren dat er geen effect is.

TORCH was de enige trial in Nannini 2013 waarbij mortaliteit het primaire eindpunt was, en deze toonde een afname van mortaliteit (8554 patiënten gerandomiseerd, 3067 voor onze vergelijking).

Later in dit literatuurrapport wordt TORCH vergeleken met SUMMIT (Vestbo 2016), een andere trial met mortaliteit als primair eindpunt.

Voor deze meta-analyse,

Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet .

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Pneumonia		
(n= 5044) duration: 4 weeks to 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT 00358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN)	OR: 1.08 (0.91 to 1.28)	NS

Tabel 60

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,

was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 6.2.1.2 Fluticason + vilanterol vs fluticason

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rodrigo 2016 (55)	N = 6	24 weeks to 3 years and 6 weeks	Fluticasone furoate / vilanterol  vs fluticasone furoate	COPD - patients were included only if previous CV incident in 2 studies  - in some studies almost all patients had an exacerbation in the previous year (Dransfield 2013), some few ( $\pm 20\%$ ) (Kerwin 2013 and Martinez 2013)	- $I^2$ for pooling of Trough FEV1 outcome = 59% (other outcomes $I^2=0\%$ )  - PO from SUMMIT (Vestbo 2016) was mortality

Tabel 61

De systematische review en meta-analyse zocht naar studies die fluticason en vilanterol vergeleken met fluticason alleen (of vilanterol alleen, hier niet gerapporteerd).

6 RCT's werden geïnccludeerd in de meta-analyse. Van deze 6, is er één een ongepubliceerde studie, en zijn er twee *twin trials*.

De duur is minstens 24 weken, en bij één studie is deze 3 jaar (SUMMIT/Vestbo 2016).

Twee trials includeerden specifiek personen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (SUMMIT/Vestbo 2016 en een ongepubliceerde trial). Wanneer dit was gerapporteerd, waren de studies gesponsord door de industrie.

De definitie van "exacerbatie" waren voor het grootste deel gelijklopend (ziekenhuisopname en/of orale corticosteroïden noodzakelijk omwille van een verslechtering van de symptomen). Sommige studies beschreven ook de nood aan een behandeling met antibiotica als criterium voor een exacerbatie.

Endpoint: Trough FEV1	
(n= 574)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for high $I^2$ Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
24 weeks	

Studies	Results	
<i>Rodrigo 2016</i> (Kerwin 2013, Martinez 2013)	Mean difference: 100 mL (40 to 160 mL)	<b>SS</b> <b>p&lt;0.001</b> Favours LABA+ICS

Tabel 62

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met fluticason+vilanterol in vergelijking met fluticason.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De populatie die in de twee studies werd geselecteerd, had weinig exacerbaties gehad in het voorgaande jaar.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<b>Endpoint: Patients with at least one moderate to severe COPD exacerbation</b>		
(n = 9117)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1, other studies of LABA/ICS vs ICS or FLU/SAL vs FLU are NS Directness: ok Imprecision: ok	
24 weeks – 3 years		
Studies	Results	
FLU+VIL vs FLU <i>Rodrigo 2016</i> (Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	RR: 0.84 (0.78 to 0.90)	<b>SS</b> p<0.000001 <b>Favours FLU + VIL</b>

Tabel 63

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met minstens één matige tot ernstige exacerbatie afgenomen is met fluticason+vilanterol in vergelijking met fluticason.

De populatie die in de drie studies van Rodrigo 2016 werd geselecteerd had weinig exacerbaties gehad in het voorgaande jaar.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies in Rodrigo 2016 het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<b>Endpoint: Mortality (all cause)</b>	
(n= 16594)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>

12 weeks – 3 years	Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for differences in previous exacerbations and CV history Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Rodrigo 2016</i>  (NCT01336608, Dransfield 2013 trial 1, Dransfield 2013 trial 2, Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	Risk difference: 0.00 (-0.01 to 0.01)	NS

Tabel 64

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting op mortaliteit met fluticason + vilanterol vs fluticason.

SUMMIT (Vestbo 2016) is de grootste trial, met de langste studieduur van alle geïnccludeerde trials, en met mortaliteit als primair eindpunt. Het randomiseerde 16590 patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit, van wie 8256 werden geïnccludeerd in deze analyses.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Pneumonia		
(n = 9117)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
6 mo weeks to 3 years		
Studies	Results	
<i>Rodrigo 2016</i>  (Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	Risk difference: 0.00 (-0.01 to 0.01)	NS

Tabel 65

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

De populatie die in de drie studies werd geselecteerd, had weinig exacerbaties gehad in het voorgaande jaar.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*



### 6.2.1.3 Budesonide + formoterol vs budesonide

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 4 n = 1777 (Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	24 w – 52 weeks	budesonide & formoterol vs budesonide	COPD poorly reversible ≥1 exacerbation in the previous year	- high dropout rates overall, slightly better for Tashkin 2008 (up to 22%), worse for Szafranski 2003 (up to 31% in one group) - unclear randomisation and blinding for Calverley 2003 - Tashkin 2008 had patients continue ICS during run-in and then switched to study medication without washout

Tabel 66

Deze systematische review en meta-analyse zocht studies die een combinatie van LABA en ICS vergeleek met dezelfde ICS. Dit zijn de resultaten voor de studies die budesonide en formoterol vergeleken met budesonide.

Er werden 4 RCT's gevonden met een duur van 6 maanden tot 1 jaar.

De studiepopulaties in deze studies zijn gelijkaardig: all studies includeerden patiënten met ≥1 exacerbaties gedurende het voorgaande jaar. Geen studie had een merkkelijk grotere studiepopulatie dan andere (range van 308 patiënten (Zhong 2012) tot 511 (Calverley 2003)).

Er zijn methodologische problemen met de hoge studie-uitval, de ongelijke uitval tussen LABA/ICS- en ICS-groepen, en met de verschillende opzet van de *run-in*-periodes.

Endpoint: trough FEV1
Not reported

Tabel 67

Endpoint: Exacerbation rates (per participant per year)		
(n=1652 ) duration: 6 mo to 1 y	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: - 1, high dropout rates, lack of wash-out in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Szafranski	OR: 0.84 (0.73 to 0.97)	<b>SS</b> (Favours BUD + FOR)

2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)		
---------------------------------	--	--

Tabel 68

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met budesonide + formoterol in vergelijking met budesonide.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: hospitalization due to COPD exacerbation		
(n= 1371) duration: 6 mo – 1 year	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: - 1, high dropout rates, lack of wash-out in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 0.85 (0.60 to 1.20)	NS

Tabel 69

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Mortality		
(n= 1777 ) duration: 6 months – 1 year	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 1.13 (0.54 to 2.37)	NS

Tabel 70

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,

was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Pneumonia		
(n= 1371) duration : 24 to 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 1.11 (0.47 to 2.63)	NS

Tabel 71

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 6.2.1.4 Mometason + formoterol vs mometasone

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 2 n= 905 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	26-52 weeks	mometasone & formoterol  vs mometasone	copd,  poorly reversible	- high drop outs (around 20%)

Tabel 72

Deze meta-analyse zocht naar studies die een combinatie van LABA en ICS vergeleken met dezelfde ICS. Dit zijn de resultaten voor de studies die mometason en formoterol vergeleken met mometason.

Er werden 2 RCT's gevonden, een van 6 maanden, en een van 1 jaar.

Deze studies includeerden een vergelijkbaar aantal patiënten en een gelijkaardige populatie. In vergelijking met andere studies van Nannini 2013, is het % van de voorspelde FEV1-waarde aan de lage kant (38-40%), alsook de selectiecriteria (de post-bronchodilatatie FEV1 moest <60% zijn voor beide studies).

Er waren methodologische problemen met de studie-uitval.

Endpoint: trough FEV1
Not reported

Tabel 73

Endpoint: Exacerbation rates
Not reported

Tabel 74

Endpoint: amount of participants with one or more exacerbations		
(n=905)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: -1, pooled LABA/ICS vs ICS and other LABA/ICS combinations are not SS Directness: ok Imprecision: ok	
24 weeks-52 weeks		
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i>  (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.67 (0.45 to 0.98)	<b>SS</b> <b>Favours MOM + FOR</b>

Tabel 75

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met een of meer exacerbaties afgenomen is met LABA/ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Hospitalizations due to exacerbation		
(n= 905 ) duration: 6 mo – 1 y	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 for large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1.46 (0.66 to 3.21)	NS

Tabel 76

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting op ziekenhuisopname omwille van exacerbaties voor mometason en formoterol vs mometason.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Mortality		
(n= 905) duration: 6 mo – 1 year	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 for large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Doherty 2012, Tashkin 2012)	0.89 (0.27 to 2.91)	NS

Tabel 77

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor mortaliteit.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Pneumonia		
(n= 905) duration: 6 mo – 1 year	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 for large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1.92 (0.66 to 5.57)	NS

Tabel 78

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor pneumonie.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 6.2.1.5 LABA + ICS vs ICS (alle vergelijkingen)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013 (54)	N= 12 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	4 weeks to 3 years  (most studies 24 or 52 weeks)	LABA/ICS vs ICS  broken down into: - FLU/SAL vs FLU (N = 6) - BUD/FOR vs BUD (N = 4) - MOM/FOR vs MOM (N = 2)	COPD  poorly reversible mostly	- 10 out of 12 studies reported high drop-out rates (around 20% usually but one even up to 38% dropout in one arm)  - PO from TORCH was mortality

Tabel 79

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar studies die een LABA en een ICS vergeleek met dezelfde ICS.

In Nannini 2013 werden 12 RCT's met een duur van 4 weken (1 RCT) tot 3 jaar gevonden. Twee ervan waren ongepubliceerde studies.

De studies die geselecteerd waren in Nannini hebben vaak het volgende profiel: gemiddeld % van de voorspelde FEV1 in Nannini 2013 is ongeveer 40-45% (wanneer deze werd gerapporteerd). De studies geselecteerd in Nannini 2013 hadden vaak een hoge studie-uitval. Bijna alle studies rapporteerden rond 20% uitval, en bij sommigen was dit veel hoger. Numeriek was de uitval in de ICS-groep steeds hoger.

Waar dit gerapporteerd werd, waren de trials telkens door de industrie gesponsord.

Endpoint: Exacerbation rates (per participant per year)		
(n= 5601)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
24 weeks – 3 years		
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin	OR: 0.87 (0.80 to 0.94)	<b>SS</b> (Favours LABA + ICS)

2008, Zhong 2012)		
-------------------	--	--

Tabel 80

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA+ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: amount of patients with one or more exacerbation		
(n=2781 for pooled analysis)	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
4 weeks – 52 weeks		
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.87 (0.70 to 1.09)	NS

Tabel 81

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met minstens een matige tot ernstige exacerbatie afgenomen is met LABA+ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze reeks studies,  
was de odds ratio voor de studies die mometason + formoterol vs mometason onderzoeken statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: hospitalization due to COPD exacerbation		
(n= 7060 )	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
24 weeks – 52 weeks		
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN,	OR: 0.93 (0.80 to 1.07)	NS



Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)		
---	--	--

Tabel 82

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Mortality (all cause)		
(n= 16594)  12 weeks – 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, large dropouts Consistency: -1, see explanation below Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i>  (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.78 (0.64 to 0.94)	<b>SS</b> <b>favours combination</b>
<i>Nannini 2013</i>  Idem as above, without TORCH trial	not reported	NS

Tabel 83

De resultaten van deze studies suggereren dat de mortaliteit afgenomen is met LABA+ICS in vergelijking met ICS.

TORCH was de enige trial in Nannini 203 waarbij mortaliteit het primaire eindpunt was en deze toonde een afname van mortaliteit (8554 patiënten gerandomiseerd, 3067 voor onze vergelijking). Andere resultaten in Nannini 2013 toonden geen effect.

Een andere grote trial had mortaliteit als primair eindpunt, en werd gepubliceerd na deze meta-analyse (en werd elders gerapporteerd als deel van een meta-analyse van Rodrigo 2016). Deze trial was de SUMMIT (Vestbo 2016), die een andere combinatie van LABA en ICS gebruikte: fluticason en vilanterol. Het randomiseerde 16590 patiënten met cardiovasculaire comorbiditeiten, waarvan er 8256 werden geïnculdeerd in de analyses van Rodrigo 2016. Deze toonde geen effect op mortaliteit, ook niet wanneer deze werden gepoold met andere resultaten. Deze twee grote trials, die het meeste gewicht geven aan de analyses, duurden 3 jaar. Omwille hiervan verminderden we de grading met 1 punt voor inconsistentie.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Pneumonia		
(n = 7320) (n = 9117 Rodrigo)  4 weeks to 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i>  (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT0358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1.08 (0.91 to 1.28)	NS

Tabel 84

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
 waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence**

## 6.2.2 LABA + ICS vs LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Welsh 2013(56)	N=2 (INSPIRE(57), SCO40034(58))	12-104 weeks	LABA +ICS v vs tiotropium  (both RCTs studies fluticasone/ salmeterol vs tiotropium)	COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>High and unbalanced dropout in one RCT (INSPIRE)</li> </ul>

Tabel 85

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Covelli 2016(Covelli, 2016 #151)	623	12 weeks	Fluticasone/ vilanterol 100/25 mcg 1x/d  Vs  tiotropium 18 mcg 1x/d	Mean age: 62 y % females: 35.5% Smoking: current 52%  CVD history or current smoker + CVD risk factor	II-III	NR	unbalanced dropout: more in tiotropium group

Tabel 86

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die een LABA/ICS-combinatie vergeleken met tiotropium, bij volwassenen met een diagnose van COPD.

Twee RCT's met een duur van 12 tot 104 weken werden gevonden. Beide vergeleken fluticasone/salmeterol met tiotropium.

Bij één van beide RCT's was de studie-uitval groot (>30%) en ongelijk tussen groepen (meer uitval in de tiotropium-groep). Dit kan tot bias leiden en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek fluticasone/vilanterol versus tiotropium bij COPD-patiënten met matige tot ernstige COPD en met een hoger cardiovasculair risico.

De duur van deze RCT was 12 weken.

Bij deze RCT was er een ongelijke studie-uitval tussen groepen met een hogere uitval in de tiotropiumgroep. Dit zou tot bias kunnen leiden, zelfs al bedroeg de uitval <20%.

Endpoint: Mortality		
n=1448 12-104 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE, SCO40034) n= 1448	<b>Peto OR: 0.55 (0.33 to 0.93)*</b>	<b>SS</b> <b>Favours fluticasone/salmeterol</b>

Tabel 87

De resultaten van deze studies suggereren dat de mortaliteit afgenomen is met fluticason/salmeterol in vergelijking met tiotropium

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: FEV1		
n=1946 12- 104 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	MD -0.02L (-0.05 to 0.01)	NS
Covelli 2016 n=623	LS MD 0.005 L (95%CI -0.029 to 0.039)	NS

Tabel 88

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,

waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE quality of evidence**

Endpoint: SGRQ		
n=1946 12- 104 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	<b>MD -2.07 (-4.02 to -0.12)</b>	<b>SS</b> <b>Favours fluticasone/salmeterol</b>
Covelli 2016 n=623	LS MD -1.38 (95%CI -3.38 to 0.62)	NS

Tabel 89

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score afgenomen is met fluticasone/salmeterol in vergelijking met tiotropium.

Voor deze reeks studies,

Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

**GRADE: LOW quality of evidence**

Endpoint: Exacerbations (number of patients experiencing one or more exacerbations over 2 years)		
n=1323 104 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	OR 1.13 (0.91 to 1.41)	NS

Tabel 90

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,

was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations (mean number of exacerbations per patient per year)		
n=1323 104 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	Rate ratio 0.97 (0.84 to 1.12)	NS

Tabel 91

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Hospital admissions		
n= 1448 12-104 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	<b>Peto OR: 1.32 (1.04 to 1.67)</b>	<b>SS Favours tiotropium</b>
Welsh 2013 (SCO40034) n= 125	Peto OR: 0.53 (0.05 to 5.22)	NS

Tabel 92

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal ziekenhuisopnames toegenomen is met fluticason/salmeterol in vergelijking met tiotropium.

Voor deze reeks studies,  
 Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*





## 6.2.3 LABA + ICS vs LABA

### 6.2.3.1 Fluticason + salmeterol vs salmeterol

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012(59)	N=9 (TORCH(20), SCO 100470(60), TRISTAN(22), Kardos 2007(61), Ferguson 2008(62), Anzueto 2009(63), Mahler 2002(64), Hanania 2003(65), O'Donnell 2006(66))	8weeks -3 years	fluticasone and salmeterol versus salmeterol	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One RCT did not meet our inclusion criterium for duration (O'Donnel 2006)</li> <li>• 5 RCTs had unclear allocation concealment (SCO100470, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003)</li> <li>• 3 RCTs had an unclear randomization method (SCO100470, Mahler 2002, Hanania 2003)</li> <li>• 1 RCT had an unclear blinding method (Ferguson 2008)</li> <li>• 7 RCTs had high drop-out (&gt;20%, often unbalanced) (TORCH, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003)</li> <li>• 6 RCTs reported selectively (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003)</li> </ul>

Tabel 93

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	%ICS	methodological remarks
Ohar 2014(67)	639	26 weeks	Fluticasone/ salmeterol 250/50 mcg 2x/d  Vs  Salmeterol 50	Mean age: 63y % females: 46% Smoking: NR  INCLUSION CRITERIUM : Recent (≤14 days) history	FEV1 ≤70% predicted	NR	high dropout: 33% (salmeterol 35%; combination 31%)

			mcg 2x/d	of exacerbation requiring hospitalization, emergency room observation $\geq 24$ h during which OCS was administered or physician's office or emergency room visit of <24 hours with OCS treatment PLUS 6-month history of exacerbation-related hospitalization			
--	--	--	----------	--	--	--	--

Tabel 94

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met een combinatie van fluticason en salmeterol vergeleek met salmeterol alleen, bij volwassen COPD-patiënten die gedurende de maand vóór inclusie geen exacerbaties gehad hadden.

Er werden 9 RCT's met een duur van 8 tot 156 weken (3 jaar) gevonden.

Eén van de 9 RCT's voldeed niet aan onze inclusiecriteria voor duur. Bij 5 RCT's was de *allocation concealment* onduidelijk beschreven, bij 3 RCT's was de randomisatiemethode onduidelijk, bij 1 RCT was de blinderingsmethode onduidelijk. Bij 7 RCT's was er hoge studie-uitval, tussen 28% en 39%. Deze uitval was vaak ongelijk tussen groepen. Bij 6 RCT's werd selectief gerapporteerd. Deze methodologische opmerkingen beperken ons vertrouwen in de resultaten in hoge mate.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook een combinatie van fluticason en salmeterol versus salmeterol alleen bij 539 volwassen COPD patiënten. In tegenstelling tot de RCT's in de systematische review, includeerde deze RCT specifiek patiënten die recent (<14 dagen geleden) een exacerbatie doormaakten die een ziekenhuisopname behoefde.

De duur van deze RCT was 26 weken.

Zoals bij de RCT's die geïnccludeerd waren in de systematische review, was er ook bij deze RCT een hoge studie-uitval (33% van alle gerandomiseerde deelnemers). Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

**Endpoint: Mortality**

n=6868 24 weeks – 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 6868	OR 0.93 (95%CI 0.76 to 1.13)	NS

Tabel 95

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Trough FEV1		
n= 3029 8 weeks – 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 2390	<b>0.07 L (95%CI 0.05 to 0.10)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of fluticasone + salmeterol</b>
Ohar 2014 n=639	<b>LS MD: 0.10 (95%CI 0.04 to 0.16)</b>	<b>SS</b> <b>in favour of fluticasone/salmeterol</b>

Tabel 96

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met fluticasone/salmeterol in vergelijking met salmeterol alleen.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

GRADE: LOW quality of evidence

Endpoint: SGRQ- total score		
n= 7441 24 weeks – 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 7441	<b>-1.58 (95%CI -2.15 to -1.01)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of fluticasone+ salmeterol</b>

Tabel 97

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ totale score afgenomen is met fluticason/salmeterol in vergelijking met salmeterol alleen.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
GRADE: LOW quality of evidence

Endpoint: TDI		
n=677 24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: -1 ( $I^2 > 70\%$ ) Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003) n= 677	MD 0.61 (-0.47 to 1.68)	NS

Tabel 98

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Moderate/severe exacerbations (mean annualized rates)		
n=639 26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 very high dropout (>30%) Consistency: NA Directness: -1 only COPD patients with very recent hospitalization for exacerbation Imprecision: ok	
Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Ratio: 0.82 (95%CI 0.64 to 1.06)	NS

Tabel 99

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations (requiring oral steroids)		
n=5397 1-3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 5397	<b>Rate ratio: 0.71 (95%CI 0.62 to 0.81)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of fluticasone + salmeterol</b>

Tabel 100

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, afgenomen is met fluticason/salmeterol in vergelijking met salmeterol alleen.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

Endpoint: severe exacerbations (requiring hospitalisation)		
n= 5518 1-3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: -1 ( $I^2=70\%$ ) Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Kardos 2007, TORCH, Anzueto 2009) n= 4879	Rate ratio: 0.79 (95%CI 0.55 to 1.13)	NS
Ohar 2014 n=639	Rate Ratio: 0.92 (95%CI 0.58 to 1.45)	NS

Tabel 101

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
 waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

### 6.2.3.2 Budesonide + formoterol vs formoterol

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012(59)	N=4 (Calverley 2003(68), Rennard 2009(69), Szafranski 2003(70), Tashkin 2008(71))	6-12 months	Budesonide & formoterol  Vs  formoterol	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 RCTs had unclear allocation concealment (Calverley 2003, Rennard 2009, Tashkin 2008)</li> <li>• 2 RCTs had unclear randomization method (Calverley 2003, Rennard 2009)</li> <li>• 3 RCTs had high dropout (&gt;20%) (Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003)</li> <li>• All RCTs had unclear or high risk of selective reporting</li> </ul>

Tabel 102

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Fukuchi 2013(72)	1293	12 weeks	Budesonide/ formoterol 2x 160/4.5 mcg 2x/day  Vs  formoterol 2x 4.5 mcg 2x/day	Mean age: 65y % females: 11% Smoking: Current: 34% Former:66%	II to III	NR	Unclear randomization and allocation concealment  Not all outcome data reported
Sharafkhaneh 2012(73)	1219	12 months	Budesonide/ formoterol 2x 320/9 mcg 2x/d  OR  Budesonide/ formoterol 2x 160/9 mcg 2x/d  Vs	Mean age: 63y % females: 38% Smoking: Current smoker: 36% Ex-smoker: 64%	≥III	28%	high drop-out: lower in the combination groups (29%) than in the formoterol group (33%)  SELECTIVE REPORTING: yes; not all outcome data provided

			Formoterol 2x 9 mcg 2x/d				
--	--	--	--------------------------------	--	--	--	--

Tabel 103

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die een behandeling met budesonide en formoterol vergeleek met formoterol alleen, bij volwassen COPD-patiënten die geen exacerbatie hadden doorgemaakt gedurende de maand voor inclusie.

Er werden 4 RCT's gevonden met een duur van 6 tot 12 weken.

Bij 3 RCT's was de *allocation concealment* onduidelijk, bij 2 RCT's was er een onduidelijke randomisatiemethode en bij 3 RCT's was er een hoge studie-uitval (>20%). Bij alle RCT's was er een onduidelijk of hoog risico van selectief rapporteren. Deze methodologische opmerkingen beperken ons vertrouwen in de resultaten in sterke mate.

Twee bijkomende RCT's, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook een combinatie van budesonide en formoterol versus formoterol alleen bij COPD-patiënten.

Eén RCT duurde 12 weken, de andere 12 maanden.

Er was onduidelijk rapporteren van de *allocation concealment* en randomisatiemethode bij één RCT. De studie-uitval in de langere RCT was hoog. Beide RCT's rapporteerden selectief.

Endpoint: Trough FEV1		
n= 3715 12- 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment, selective reporting, high dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Tashkin 2008, Rennard 2009) n= 1203	MD 0.05 L (95%CI 0.00 to 0.009)	NS
Fukuchi 2013 n=1293	<b>ratio 1.032 (95%CI 1.013 to 1.052)</b>	<b>SS in favour of formoterol/budesonide</b>
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/FORM 320/9: 0.07 L BUD/FORM 160/9: 0.07 L FORM: 0.04 L <b>P&lt; 0.05</b>	<b>SS in favour of BUD/FORM</b>

Tabel 104



De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met budesonide/formoterol in vergelijking met formoterol alleen.

Voor deze reeks studies,  
Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: SGRQ		
n= 5954 12-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear random and allocation concealment, selective reporting, high dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008) n= 3442	<b>-2.69 (95%CI -3.82 to -1.55)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of budesonide + formoterol</b>
Fukuchi 2013 n=1293	<b>-1.60 (95%CI -3.08 to -0.11)</b>	<b>SS</b> <b>in favour of formoterol/budesonide</b>
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/FORM 320/9: -7.2 BUD/FORM 160/9: -5.5 FORM: -5.9	NS

Tabel 105

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ afgenomen is met budesonide/formoterol in vergelijking met formoterol alleen.

Voor deze reeks studies,  
Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations (number of exacerbations)	
n= 2512 12 -52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear random and allocation concealment, selective reporting, high dropout Consistency: ok Directness: ok

Imprecision: ok		
Studies	Results	
Fukuchi 2013 n=1293	Formoterol/budesonide: 93 formoterol: 151  <b>p=0.0006</b>	<b>SS in favour of formoterol/budesonide</b>
Sharafkhaneh 2012 n=1219	<u>BUD/FORM 320/9 vs FORM</u> <b>Ratio 0.654 (95%CI 0.535 to 0.798)</b>  <u>BUD/FORM 160/9 vs FORM</u> <b>Ratio 0.741 (95%CI 0.610 to 0.899)</b>	<b>SS and p&lt;0.001 In favour of BUD/FORM 320/9</b>  <b>SS and p=0.002 In favour of BUD/FORM 160/9</b>

Tabel 106

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met budesonide/formoterol in vergelijking met formoterol alleen.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 6.2.3.3 LABA + ICS vs LABA (alle vergelijkingen)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012(59)	N=13 (Anzueto 2009(63), Calverley 2003(68), Ferguson 2008(62), Hanania 2003(65), Kardos 2007(61), Mahler 2002(64), O'Donnell 2006(66), Rennard 2009(69), SCO 100470(60), Szafranski 2003(70), Tashkin 2008(71), TORCH(20), TRISTAN(22))	8 weeks – 3 years	LABA + ICS  Vs  LABA	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One RCT did not meet our inclusion criterium for duration (O'Donnell 2006)</li> <li>• 8 RCTs had unclear allocation concealment (SCO100470, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003, Rennard 2009, Tashkin 2008))</li> <li>• 5 RCTs had an unclear randomization method (SCO100470, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverly 2003, Rennard 2009)</li> <li>• 1 RCT had an unclear blinding method (Ferguson 2008)</li> <li>• 10 RCTs had high drop-out (&gt;20%, often unbalanced) (TORCH, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003)</li> <li>• 10 RCTs had</li> </ul>

						unclear or high risk of selective reporting (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008)
--	--	--	--	--	--	--

Tabel 107

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Rossi 2014(12)	581	26 weeks	Fluticasone/salmeterol 500/50 mcg 2x/d  Vs  Indacaterol 150 mcg/d	Mean age: 66y % females: 31% Smoking: 36% current smokers 74% ex-smokers	II	100% taking fluticasone/salmeterol combination was an inclusion criterium	No remarks
Wedzicha 2014(8)	1199	48 weeks	Beclomethasone/formoterol 2x 100/6 mcg 2x/d  Vs  formoterol 12 mcg 1x/d	Mean age: 64y % females: 32% Current smokers: 39	III	NR	Unclear allocation concealment and randomization  Not all outcome data reported
Ohar 2014(67)	639	26 weeks	Fluticasone/salmeterol 250/50 mcg 2x/d  Vs  Salmeterol 50 mcg 2x/d	Mean age: 63y % females: 46% Smoking: NR  INCLUSION CRITERIUM : Recent ( $\leq$ 14 days) history	FEV1 $\leq$ 70% predicted	NR	high dropout: 33% (salmeterol 35%; combination 31%)

				of exacerbation requiring hospitalization, emergency room observation ≥24h during which OCS was administered or physician's office or emergency room visit of <24 hours with OCS treatment PLUS 6-month history of exacerbation-related hospitalization			
Fukuchi 2013(72)	1293	12 weeks	Budesonide/formoterol 2x 160/4.5 mcg 2x/day  Vs  formoterol 2x 4.5 mcg 2x/day	Mean age: 65y % females: 11% Smoking: Current: 34% Former:66%	II to III	NR	Unclear randomization and allocation concealment  Not all outcome data reported
Sharafkhan eh 2012(73)	1219	12 months	Budesonide/formoterol 2x 320/9 mcg 2x/d  OR  Budesonide/formoterol 2x 160/9 mcg 2x/d  Vs	Mean age: 63y % females: 38% Smoking: Current smoker: 36% Ex-smoker: 64%	≥III	28%	high drop-out: lower in the combination groups (29%) than in the formoterol group (33%)  SELECTIVE REPORTING: yes; not all outcome

			Formoterol 2x 9 mcg 2x/d				data provided
--	--	--	-----------------------------	--	--	--	------------------

Tabel 108

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met een combinatie van LABA en ICS vergeleek met LABA alleen, bij volwassen COPD-patiënten die geen exacerbatie hadden doorgemaakt gedurende de maand voor inclusie.

Er werden 13 RCT's met een duur van 8 weken tot 3 jaar gevonden.

Alle RCT's vergeleken ofwel fluticason en salmeterol met salmeterol alleen, of budesonide en formoterol met formoterol alleen.

Eén RCT voldeed niet aan onze inclusiecriteria voor studieduur. Bij 8 RCT's was er onduidelijke *allocation concealment*, bij 5 RCT's was er een onduidelijke randomisatiemethode, en bij 1 RCT was de blinderingsmethode onduidelijk. Bij 10 RCT's was er een hoge studie-uitval (>20%, vaak ongelijk tussen groepen), en bij 10 RCT's was er een onduidelijk of hoog risico van selectief rapporteren. Deze problemen beperken ons vertrouwen in de resultaten in sterke mate.

Vijf bijkomende RCT's, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleken ook een combinatie van een LABA en ICS versus LABA alleen bij COPD-patiënten.

De duur van deze RCT's varieerden tussen 12 tot 52 weken.

Twee RCT's vergeleken budesonide en formoterol met formoterol alleen, één vergeleek fluticason en salmeterol met salmeterol. Eén RCT vergeleek beclomethason en formoterol met formoterol alleen. Eén RCT vergeleek fluticason en salmeterol met indacaterol alleen.

Er was onduidelijk rapporteren van *allocation concealment* en randomisatiemethode in twee RCT's. Bij twee RCT's was er een hoge studie-uitval (>20%). Drie RCT's rapporteerden selectief. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Endpoint: Mortality		
n= 10681 median 1 year	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 high dropout, high risk of selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: ok Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Calverley 2003, Szafranski	OR: 0.92 (95%CI 0.76 to 1.11)	NS

2003, Tashkin 2008, Rennard 2009) n= 10681		
---	--	--

Tabel 109

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Trough FEV1		
n= 4931 12 – 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: ok Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1199 endpoint at 12 weeks	<b>Adj. MD: 0.069 L (95%CI 0.043 to 0.095)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LABA +ICS</b>
Rossi 2014 n=581	LS MD -0.008 (95%CI -0.045 to 0.028)	NS
Ohar 2014 n=639	<b>LS MD: 0.10 (95%CI 0.04 to 0.16)</b>	<b>SS</b> <b>in favour of LABA +ICS</b>
Fukuchi 2013 n=1293	<b>ratio 1.032 (95%CI 1.013 to 1.052)</b>	<b>SS in favour of LABA +ICS</b>
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/FORM 320/9: 0.07 L BUD/FORM 160/9: 0.07 L FORM: 0.04 L <b>P&lt; 0.05</b>	<b>SS in favour of LABA +ICS</b>

Tabel 110

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA+ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze reeks studies,  
Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

Endpoint: SGRQ total score		
n= 4292 12- 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: -1 Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1199	<b>Adj. MD: -2.78 (95%CI -4.51 to -1.05)</b>	<b>SS In favour of LABA +ICS</b>
Rossi 2014 n=581	Difference -0.40 (95%CI -2.5 to 1.6)	NS
Fukuchi 2013 n=1293	<b>-1.60 (95%CI -3.08 to -0.11)</b>	<b>SS in favour of LABA+ICS</b>
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/FORM 320/9: -7.2 BUD/FORM 160/9: -5.5 FORM: -5.9	NS

Tabel 111

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score afgenomen is met LABA+ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze reeks studies,

Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Endpoint: TDI total score		
n=581 26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rossi 2014 n=581	Difference -0.12 (95%CI -0.71 to 0.48)	NS

Tabel 112

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,



was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Hospitalisations		
n=4879 1-3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high dropout, selective reporting Consistency: -1 ( $I^2 = 70\%$ ) Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, Kardos 2007, Anzueto 2009) n= 4879	Rate ratio: 0.79 (95%CI 0.55 to 1.13)	NS

Tabel 113

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Number of patients with an exacerbation		
n= 3357 median 1 year	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method, short duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 3357	<b>OR: 0.83 (95%CI 0.70 to 0.98)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LABA + ICS</b>

Tabel 114

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met een exacerbatie afgenomen is met LABA+ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: LOW quality of evidence**

Endpoint: Exacerbations rates		
n= 14852 12 weeks – 3 years	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: -1 Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Szafranski 2003, Calverley 2003, Tashkin 2008, Rennard 2009) n= 9921	<b>Rate ratio: 0.77 (95%CI 0.66 to 0.89)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LABA + ICS</b>
Wedzicha 2014 n=1199	<b>Adj. rate ratio: 0.719 (95%CI 0.619 to 0.837)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LABA +ICS</b>
Rossi 2014 n=581	Rate ratio: 0.86 (95%CI 0.62 to 1.20)	NS
Ohar 2014 n=639	Ratio: 0.82 (95%CI 0.64 to 1.06)	NS
Fukuchi 2013 n=1293	Formoterol/budesonide: 93 formoterol: 151  <b>p=0.0006</b>	<b>SS</b> <b>in favour of LABA +ICS</b>
Sharafkhaneh 2012 n=1219	<u>BUD/FORM 320/9 vs FORM</u> <b>Ratio 0.654 (95%CI 0.535 to 0.798)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LABA +ICS</b>
	<u>BUD/FORM 160/9 vs FORM</u> <b>Ratio 0.741 (95%CI 0.610 to 0.899)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LABA +ICS</b>

Tabel 115

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA+ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze reeks studies,  
 Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Endpoint: Severe exacerbations		
n=639 26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 high dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Rate Ratio: 0.92 (95%CI 0.58 to 1.45)	NS

Tabel 116

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
GRADE: MODERATE quality of evidence

## 6.2.4 LABA + ICS vs andere LABA + ICS

### 6.2.4.1 Beclomethason + formoterol vs fluticason + salmeterol

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Singh 2014(74)	419	12 weeks	Extrafine beclomethasone/formoterol 2x 100/6 mcg 2x/d  Vs  Fluticasone/salmeterol 500/50 mcg 2x/d	Mean age: 64y % females: 29% Current smokers: 54%	≥II	74%	higher % dropout in fluticasone/salmeterol group (12% vs 8.5%)  not all outcome data reported

Tabel 117

Deze dubbelblinde RCT vergeleek een combinatie van beclomethason en formoterol met fluticason en salmeterol bij 419 patiënten met COPD (FEV1 <60% van de voorspelde waarde).

De duur van deze RCT was 12 weken.

Deze RCT rapporteerde niet alle resultaten volledig. Er was een hoger percentage studie-uitval in de fluticason/salmeterolgroep in vergelijking met de beclomethason/formoterolgroep. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Endpoint: trough FEV1		
n=419 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Singh 2014	beclomethasone/formoterol: 0.08L Fluticasone/salmeterol: 0.06L  Between-group p value 0.58	NS

Tabel 118

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,

was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: TDI score		
n=419 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Singh 2014	MD 0.17 (-0.39 to 0.72)	Beclomethasone/formoterol is equivalent to fluticasone/salmeterol

Tabel 119

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: SGRQ		
n=419 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Singh 2014	beclomethasone/formoterol: -5.92 Fluticasone/salmeterol: -3.80 Between-group p value 0.08	NS

Tabel 120

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: 6MWT		
n=419 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Singh 2014	beclomethasone/formoterol: 31.62 Fluticasone/salmeterol: 22.23  Between-group p value 0.33	NS

Tabel 121

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 6.2.4.2 Fluticason + vilanterol vs fluticason + salmeterol

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Agusti 2014 (75)	528	12 weeks	Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 1x/d  Vs  Fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mcg 2x/d	Mean age: 63 y females: 18% Smoking: NR	FEV1 ≤70% predicted	18% taking fluticasone propionate; other ICS unknown	No remarks
Dransfield 2014(76)	828	12 weeks	Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 1x/d  Vs  Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg 2x/d	Mean age: 61y % females: 28% Current smoker: 58%	FEV1 ≤70% predicted	NR	This study was part of a triple trial; however, only one trial had a prespecified outcome of interest for this report. We will not report the results of the other two trials.  SELECTIVE REPORTING: yes; pooled data of three trials for outcome “trough FEV1” presented in table (SS difference); yet in text explained that this was only a prespecified

							endpoint in trial 3 (NS)
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------

Tabel 122

Er werden twee dubbelblinde RCT's gevonden die een combinatie van fluticason en vilanterol vergeleken met fluticason en salmeterol bij COPD-patiënten met een FEV1 <70% van de voorspelde waarde.

De duur van beide RCT's was 12 weken.

Er waren geen methodologische bemerkingen bij 1 RCT. Er waren aanwijzingen van selectief rapporteren in de andere RCT.

Endpoint: Trough FEV1		
n= 1356 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 selective reporting Consistency: ok Directness: -1 short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LS MD 23 mL (95%CI -20 to 66)	NS
Dransfield 2014 n= 828	LS MD 30 mL (95%CI-5 to 65)	NS

Tabel 123

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: SGRQ total score		
n=528 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LS MD -1.3 (95%CI -3.5 to 0.8)	NS

Tabel 124

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.



Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 6.2.5 Ongewenste effecten uit RCT's

### 6.2.5.1 LABA + ICS vs ICS

#### 6.2.5.1.1 Fluticason/salmeterol vs fluticason

Een meta-analyse van 7 RCT's (Nannini 2013 (54)) vond een **statistisch significant verschil van mortaliteit** tussen fluticason + salmeterol versus fluticason, in het voordeel van de combinatie. Het vond **geen** statistisch significant verschil van pneumonie, exacerbaties of ziekenhuisopnames omwille van exacerbaties.

#### 6.2.5.1.2 Fluticason / vilanterol vs fluticason

Een meta-analyse van 6 RCT's (Rodrigo 2016 (55)) vond **geen** statistisch significant verschil van **mortaliteit** en **pneumonie** tussen fluticason en vilanterol versus fluticason.

#### 6.2.5.1.3 Budesonide/formoterol vs budesonide

Een meta-analyse van 4 RCT's (Nannini 2013 (54)) vond **geen** statistisch significant verschil van **ziekenhuisopname** omwille van COPD exacerbaties, van **mortaliteit** of **pneumonie**.

#### 6.2.5.1.4 Mometasone / formoterol vs mometasone

Een meta-analyse van 2 RCT's (Nannini 2013 (54)) vond **geen** statistisch significant verschil van **ziekenhuisopname** omwille van COPD-exacerbaties, van **mortaliteit** of **pneumonie**.

#### 6.2.5.1.5 LABA/ICS vs ICS (alle vergelijkingen)

Een meta-analyse van 12 RCT's (Nannini 2013 (54)) vond een **statistisch significant verschil van mortaliteit** tussen LABA + ICS versus ICS, in het voordeel van de combinatie. Er was **geen** verschil voor **pneumonie** of **ziekenhuisopname** omwille van COPD-exacerbaties.

### 6.2.5.2 LABA + ICS vs LAMA

#### 6.2.5.2.1 fluticason/ salmeterol vs tiotropium

Eén RCT (INSPIRE (57)) vond een **statistisch significante toename van ernstige ongewenste effecten** met LABA + ICS versus tiotropium, terwijl een andere RCT SCO40034(58) geen verschil vond.

Eén RCT (INSPIRE (57)) vond een **statistisch significante toename van pneumonie** met LABA + ICS versus tiotropium.

### 6.2.5.3 LABA + ICS vs LABA

Een meta-analyse van 12 RCT's (Nannini 2012 (59)) vond een **statistisch significante toename van pneumonie** met LABA + ICS versus LABA alleen.

#### 6.2.5.3.1 Fluticason & salmeterol Vs salmeterol

Een meta-analyse van 9 RCT's (Nannini 2012 (59)) vond een **statistisch significante toename van pneumonie** met fluticason+ salmeterol versus salmeterol alleen.

#### 6.2.5.3.2 Budesonide & formoterol Vs formoterol

Een meta-analyse van 4 RCT's (Nannini 2012 (59)) vond **geen** verschil van **ernstige ongewenste effecten** tussen budesonide+formoterol versus formoterol alleen.

#### 6.2.5.4 *LABA + ICS vs andere LABA + ICS*

##### 6.2.5.4.1 Fluticason + vilanterol vs fluticason + salmeterol

Eén RCT (Agusti 2014 (75)) evalueerde **ernstige ongewenste effecten, voorkamerfibrillatie** en **pneumonie** bij fluticason + vilanterol versus fluticason + salmeterol. De aantallen van deze eindpunten waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

## 6.3 Triple-therapie: LABA + LAMA + ICS

### 6.3.1 Triple-therapie vs LABA

Voor deze vergelijking vonden we geen systematische reviews of RCT's die voldeden aan onze inclusiecriteria.

### 6.3.2 Triple-therapie vs LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rojas-Rejes 2016(77)	N=6 (Aaron 2007(47), Hanania 2011(78), Hoshino 2011(79), Jung 2012(80), Aaron 2007(47), Welte 2009(81))	12-52 weeks	ICS +LABA + tiotropium  versus  tiotropium alone	COPD patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 RCTs did not meet our inclusion criteria (sample size) (Cazzola 2007, Hoshino 2011)</li> <li>• 1 RCT with unclear allocation concealment (Hanania 2011)</li> <li>• 1 RCT with unclear blinding</li> <li>• 1 RCT with unbalanced dropout (Aaron 2007)</li> <li>• 1 RCT with high dropout rate (Hanania 2011)</li> </ul>

Tabel 125

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Lee 2016(82)	57	12 weeks	Tiotropium 18 mcg once daily + budesonide/formoterol 160/4.5 mcg 2 inhalations twice daily  Vs  Tiotropium 18 mcg once daily	Mean age: 66.8 % females: 4.3% Smoking: NR	II: 7.5% III : 74.4% IV: 18.2%	NR	unclear randomization and allocation concealment  open-label trial  not all outcome data reported

Tabel 126

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met ICS+ LABA+ tiotropium vergeleek met tiotropium alleen, bij COPD-patiënten .

6 RCT's met een duur van 12 tot 52 weken werden gevonden.

Twee van deze RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria omwille van een kleine studiepopulatie. Bij één RCT was er een onduidelijke *allocation concealment*. Bij één RCT was er onduidelijke blinding. Bij één RCT was de studie-uitval ongelijk tussen groepen, en één RCT had een hoge studie-uitval. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook tiotropium + LABA/ICS versus tiotropium alleen bij COPD-patiënten.

De duur van deze RCT was 12 weken.

Bij deze RCT was er onduidelijke rapportering van de *allocation concealment* en de randomisatie. Er werd niet geblindeerd. De resultaten werden onvolledig gerapporteerd. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten in ernstige mate.

Endpoint: Mortality		
n=961 12-24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 wide CI	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	OR:1.80(95%CI 0.55 to 5.91)	NS

Tabel 127

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Trough FEV1 (at 3-6 months)		
n=2255 12-24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 unbalanced dropout, small sample size, one study with severe limitations (open label, unclear rando and alloc conc., selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Cazzola 2007, Jung 2012, Welte 2009,	<b>MD: 0.06 L (95%CI 0.04 to 0.08)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple treatment</b>

Aaron 2007) n= 1678		
Lee 2016 n= 577	<b>TD: 4.4 %difference (1.9 to 6.9) (absolute difference: 0.04L)</b>	<b>SS In favour of triple treatment</b>

Tabel 128

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Trough FEV1 (at 12 months)		
n=449 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Aaron 2007) n= 449	MD: 0.06 L(95%CI 0.00 to 0.12)	NS

Tabel 129

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: SGRQ-C total score		
n= 2195 12-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unbalanced dropout, small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016(Hoshino 2011, Jung 2012, Aaron 2007, Welte 2009)	<b>MD: -3.46 (95%CI -5.05 to -1.87)</b>	<b>SS In favour of triple treatment</b>

n= 1618		
Lee 2016 n= 577	<b>LS MD -5.20 (-8.03 to -2.38)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple treatment</b>

Tabel 130

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-totale score afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<b>Endpoint: Proportion of patients with at least one COPD exacerbation</b>		
n=577 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 open-label, unclear random and allocation concealment, selective reporting, only study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Lee 2016 n= 577	<b>HR: 0.61 (0.41 to 0.92)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple therapy</b>

Tabel 131

De resultaten van deze studies suggereren dat de proportie patiënten met minstens één COPD-exacerbatie afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze studie,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

<b>Endpoint: Number of exacerbations at 3 months</b>		
n=660 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016(Welte 2009) n= 660	<b>OR: 0.36 (95%CI 0.22 to 0.60)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple treatment</b>



Tabel 132

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties op 3 maanden afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Number of exacerbations at 6 months		
n=455 24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016(Jung 2012) n= 455	OR:0.83 (95%CI 0.52 to 1.34)	NS

Tabel 133

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Number of exacerbations at 12 months		
n=301 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016(Aaron 2007) n= 301	OR: 0.89 (95%CI 0.56 to 1.41)	NS

Tabel 134

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Hospital admission		
n=961 12-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unbalanced dropout Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	<b>OR:0.60(95%CI 0.40 to 0.92)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple treatment</b>

Tabel 135

De resultaten van deze studies suggereren dat ziekenhuisopnames afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 6.3.3 Triple-therapie vs LABA + LAMA

Een systematische review (Tan 2016(83)) zocht naar RCT's die een LABA/LAMA –combinatie-inhalator plus ICS vergeleken met de LABA/LAMA-combinatie-inhalator zonder ICS, en vond geen RCT's die voldeden aan hun inclusiecriteria.

De RCT's die LAMA+ LABA + ICS vergeleken met LABA+ LAMA die werden geëxcludeerd uit deze review omdat er geen LAMA/LABA- combinatie-inhalator werd gebruikt, werden verder door ons geëvalueerd, maar deze voldeden niet aan onze inclusiecriteria omwille van een te kleine studiepopulatie.

### 6.3.4 Triple-therapie vs LABA + ICS

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Frith 2015(9) GLISTEN	773	12 weeks	<p><b>Glycopyrronium</b> 50 mcg 1x/d + Salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p> <p>Vs</p> <p><b>Placebo</b> 1x/d + Salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p>	<p>Mean age: 68y</p> <p>% females: 35.6%</p> <p>Current: 36%</p> <p>Ex-smoker: 64%</p> <p>% taking ICS at inclusion: 66%</p>	<p>II: 68%</p> <p>III: 32%</p>	66	<p>unclear randomization and allocation concealment</p> <p>Trial described as “blinded”; not clear if personnel and assessors were aware of allocation</p> <p>higher % of patients discontinued in placebo arm (22%) compared to glycopyrronium arm (11%), and tiotropium arm (12%); p&lt;0.00012</p> <p>not all outcome data was fully reported</p>
Siler 2015a(84) NCT01957163	619	12 weeks	<p><b>Umeclidinium 62.5 mcg</b> + open-label fluticasone/vilanterol 100/25 mcg</p> <p>OR</p> <p><b>Umeclidinium 125 mcg</b> + open-label</p>	<p>Mean age: 64.5</p> <p>% females: 34</p> <p>Smoking: current: 42%</p>	<p>II: 40%</p> <p>III: 46%</p> <p>IV: 14%</p>	63	unclear allocation concealment

			fluticasone/vilantero l 100/25 mcg  Vs  <b>Placebo</b> + open-label fluticasone/vilantero l 100/25 mcg				
Siler 2015b(84) NCT021192 86	620	12 weeks	<b>Umeclidinium 62.5 mcg</b> + open-label fluticasone/vilantero l 100/25 mcg  OR  <b>Umeclidinium 125 mcg</b> + open-label fluticasone/vilantero l 100/25 mcg  Vs  <b>Placebo</b> + open-label fluticasone/vilantero l 100/25 mcg	Mean age: 62.9 % females: 37 Smoking: current: 57%	II: 48% III: 41% IV: 11%	46	unclear allocation concealment  higher % drop-out in placebo group vs umeclidiniu m groups
Siler 2016a(85) NCT017721 34	617	12 weeks	<b>Umeclidinium 62.5 mcg</b> + open-label fluticasone/salmeter ol 250/25 mcg  OR  <b>Umeclidinium 125 mcg</b> + open-label fluticasone/salmeter ol 250/25 mcg  Vs  <b>Placebo</b> + open-label fluticasone/salmeter ol 250/25 mcg	Mean age: 63 % females: 34 Smoking: current: 54%	II: 45% III: 43% IV:11%	51	higher % dropout in placebo arm vs umeclidiniu m arms  not all outcome data reported
Siler	608	12	<b>Umeclidinium 62.5</b>	Mean age:	II: 39%	58	not all

2016b(85) NCT017721 47		weeks	<b>m</b> cg + open- label fluticasone/salmeter ol 250/25 mcg  OR  <b>Umeclidinium 125</b> <b>m</b> cg + open- label fluticasone/salmeter ol 250/25 mcg  Vs  <b>Placebo</b> + open- label fluticasone/salmeter ol 250/25 mcg	65 % females: 37 Smoking: current: 38%	III: 47% IV: 12%		outcome data reported
Singh 2016(21) TRILOGY	1368	52 weeks	Glycopyrronium bromide 12.5 mcg + beclometasone/form oterol 100/6 mcg Vs  beclometasone/form oterol 100/6 mcg	Mean age: 63.5y % females: 24% Smoking: current: 47%; ex: 53%	III: 77% IV: 23%	74	not all outcome data reported

Tabel 136

Een systematische review en meta-analyse (Rojas-Reyes 2016(77)) zocht naar RCT's die behandeling met LABA+ICS+ tiotropium vergeleek met tiotropium + ICS.

Voor de vergelijking LABA + ICS+ tiotropium versus tiotropium + ICS werd maar één RCT gevonden. Wij hebben deze niet gerapporteerd omdat niet werd voldaan aan onze inclusiecriteria (n=30 per studie-arm).

Zes bijkomende RCT's, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleken ook triple therapie met behandeling met LABA + ICS.

De gemiddelde leeftijd en het percentage vrouwen was vergelijkbaar in de studies. Deelnemers met matige tot zeer ernstige COPD (in twee studies) werden geïnccludeerd.

5 RCT's duurden 12 weken terwijl één RCT 52 weken duurde.

In 5 RCT's was het gebruikte ICS fluticason, in één RCT beclomethason.

In 3 RCT's was het gebruikte LABA salmeterol, in twee RCT's vilanterol en in één RCT formoterol.

In 2 RCT's was het gebruikte LAMA glycopyrronium, in vier RCT's was het umeclidinium.

Bij drie RCT's was er een onduidelijke rapportering van *allocation concealment*. Bij één RCT was er een onduidelijk rapporteren van randomisatie en blinderingsmethode. De studie-uitval was groot of ongelijk tussen groepen bij drie RCT's. Er was selectief rapporteren van resultaten in vier studies. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten in hoge mate.

Endpoint: Trough FEV1		
n=4605 12-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 unclear rando, alloc concealment, blinding, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Frith 2015 n=773	<b>LSM TD 101 mL</b>	<b>SS</b> In favour of triple therapy
Siler 2015a n=619	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> Difference: <b>0.124(95%CI 0.093 to 0.154)</b>  <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: <b>0.128 (95%CI 0.098 to 0.159)</b>	<b>SS</b> In favour of triple therapy  <b>SS</b> In favour of triple therapy
Siler 2015b n=620	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> Difference: <b>0.122(95%CI 0.091 to 0.152)</b>  <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: <b>0.111 (95%CI 0.081 to 0.141)</b>	<b>SS</b> In favour of triple therapy  <b>SS</b> In favour of triple therapy
Siler 2016a n= 617	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: <b>0.147(95%CI 0.107 to 0.187)</b>  <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: <b>0.138 (95%CI 0.098 7 to 0.178)</b>	<b>SS</b> In favour of triple therapy  <b>SS</b> In favour of triple therapy
Siler 2016b n=608	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: <b>0.127 (95%CI 0.089 to 0.164)</b>  <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: <b>0.148 (95%CI 0.111 to 0.185)</b>	<b>SS</b> In favour of triple therapy  <b>SS</b> In favour of triple therapy
Singh 2016	<b>Adj. Mean diff 0.063 (95%CI</b>	<b>SS</b>

n=1368	<b>0.032 to 0.094)</b>	<b>In favour of triple therapy</b>
--------	------------------------	------------------------------------

Tabel 137

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met triple therapie in vergelijking met LABA+ICS.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: SGRQ-total score		
n=4605 12-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 unclear rando, alloc concealment, blinding, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: -1 NS and SS Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Frith 2015 n=773	<b>LSM TD -2.15 (95%CI -3.972 to -0.336)</b>	<b>SS In favour of triple therapy</b>
Siler 2015a n=619	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> Difference: -0.82(95%CI -2.76 to 1.12)  <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: 0.46 (95%CI -1.49 to 2.41)	NS  NS
Siler 2015b n=620	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> <b>Difference: -2.16(95%CI -3.83 to -0.49)</b>  <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: -1.63 (95%CI -3.29 to 0.02)	<b>SS In favour of triple therapy</b>  NS
Siler 2016a n= 617	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: -1.32 (95%CI -3.27 to 0.64)  <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: -0.51 (95%CI -2.47 to 1.44)	NS  NS
Siler 2016b n=608	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: -1.99	NS



	(95%CI -4.14to 0.16) <b>Ume 125 mcg vs placebo</b> <b>Difference: -3.04 (95%CI -5.19 to -0.89)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple therapy</b>
Singh 2016 n=1368	<b>Mean diff -1.69 (95%CI -3.20 to -0.17)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple therapy</b>

Tabel 138

We kunnen geen uitspraak doen over de richting van het effect van triple therapie versus LABA+ ICS op de totale SGRQ-score.

Voor deze reeks studies,

Waren de meesten resultaten niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations (number of patients with moderate or severe exacerbations)		
n=3366 12-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 unclear rando, alloc concealment, blinding, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: NA without statistical testing Directness: ok Imprecision: -1 no statistical testing	
Studies	Results	
Frith 2015 n=773	NR	NS
Siler 2016a n= 617	Ume 62.5mcg: 9/204 Ume 125 mcg: 7/205 Placebo: 13/205	NT
Siler 2016b n=608	Ume 62.5mcg: 10/203 Ume 125 mcg: 8/202 Placebo: 20/201	NT
Singh 2016 n=1368	triple: 31% beclo/formo: 35%	NT

Tabel 139

We kunnen geen uitspraak doen over de richting van het effect van triple therapie versus LABA+ ICS op het aantal patiënten met matige of ernstige exacerbaties.

De meeste studies hebben geen statistische test uitgevoerd.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations (number of moderate or severe exacerbations)		
n=2607 12-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 unclear alloc conceal, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: -1 more exacerbations with triple in Siler 2015a Directness: ok Imprecision: -1 no statistical testing	
Studies	Results	
Siler 2015a n=619	Ume 62.5mcg: 6/206 Ume 125 mcg: 14/206 Placebo: 7/206	NT
Siler 2015b n=620	Ume 62.5mcg: 6/206 Ume 125 mcg: 4/206 Placebo: 17/206	NT
Singh 2016 n=1368	<b>Rate ratio 0.77 (95%CI 0.65 to 0.92)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of triple therapy</b>

Tabel 140

We kunnen geen uitspraak doen over de richting van het effect van triple therapie versus LABA+ ICS op het aantal matige of ernstige exacerbaties.

De meeste studies hebben geen statistische test uitgevoerd.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 6.3.5 Triple-therapie vs andere triple-therapie

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Frith 2015(9) GLISTEN	773	12 weeks	<p><b>Glycopyrronium</b> 50 mcg 1x/d + Salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p> <p>Vs</p> <p><b>Tiotropium</b> 18 mcg 1x/d + salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p>	<p>Mean age: 68y</p> <p>% females: 35.6%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Smoking :</li> <li>Current: 36%</li> </ul> <p>Ex-smoker: 64%</p> <p>% taking ICS at inclusion: 66%</p>	<p>II: 68%</p> <p>III: 32%</p>	66%	<p>unclear randomization and allocation concealment</p> <p>Trial described as “blinded”; not clear if personnel and assessors were aware of allocation</p> <p>not all outcome data was fully reported</p>

Tabel 141

Een blinde parallelgroep-RCT vergeleek triple therapie met glycopyrronium 50 mcg 1x/d + salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d met triple therapie met tiotropium 18 mcg 1x/d + salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d bij 773 patiënten met matige tot ernstige COPD.

De duur van deze RCT was 12 weken.

Bij deze RCT was er onduidelijk rapporteren van randomisatie en *allocation concealment*. Het was niet duidelijk of de onderzoekers die de eindpunten beoordeelden geblindeerd waren. Het rapporteren van de resultaten was onvolledig. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten in hoge mate.

Endpoint: Trough FEV1		
n=773 12 weeks	<p><b>GRADING</b></p> <p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b></p> <p>Study quality: -2 unclear randomization, allocation concealment and blinding; selective reporting</p> <p>Consistency: NA</p> <p>Directness: ok</p> <p>Imprecision: ok</p>	
Studies	Results	
Frith 2015	LSM TD -7 mL (97.16%CI -45 to 31 mL)	Glycopyrronium non-inferior to tiotropium

Tabel 142

De resultaten van deze studies suggereren dat triple therapie met glycopyrronium/salmeterol/fluticason non-inferior is aan triple therapie met tiotropium/salmeterol/fluticason voor dal-FEV1.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: SGRQ		
n=773 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 unclear randomization, allocation concealment and blinding; selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Frith 2015	TD -1.1 (-0.719 to 2.911)	NS

Tabel 143

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Number of patients experiencing a moderate or severe COPD exacerbation		
n=773 12 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 unclear randomization, allocation concealment and blinding; selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Frith 2015	Glycopyrronium: 29/257 Tiotropium: 24/258	NS

Tabel 144

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

## 6.3.6 Ongewenste effecten uit RCT's

### 6.3.6.1 Triple-therapie vs LAMA

Een meta-analyse van 4 RCT's (Rojas-Rejes 2016(77)) vond geen verschil van **ernstige ongewenste effecten** met triple therapie versus tiotropium alleen.

Een meta-analyse van 4 RCT's (Rojas-Rejes 2016(77)) vond geen verschil van **pneumonie** met triple therapie versus tiotropium alleen.

### 6.3.6.2 Triple-therapie vs LABA + ICS

**Pneumonie** werd geëvalueerd in 6 RCT's (Singh 2016(21), Siler 2016a(85), Siler 2016b(85), Siler 2015a(84), Siler 2015b(84), Frith 2015(9)) die triple therapie vergeleken met LABA+ICS. Aantallen waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

**Voorkamerfibrillatie/aritmie** werd geëvalueerd in 4 RCT's (Frith 2015(9), Siler 2015a(84), Siler 2015b(84), Singh 2016(21)) die triple therapie vergeleken met LABA + ICS. Aantallen waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

**Fatale ongewenste effecten** werden geëvalueerd in 5 RCT's (Siler 2015a(84), Siler 2015b(84), Siler 2016a(85), Siler 2016b(85), Singh 2016(21)) die triple therapie vergeleken met LABA+ ICS. Aantallen waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

### 6.3.6.3 Triple-therapie vs andere triple-therapie

In één RCT (Frith 2015(9)), waar triple therapie met glycopyrronium + salmeterol/fluticason werd vergeleken met tiotropium + salmeterol/fluticason, werden vergelijkbare aantallen van **voorkamerfibrillatie** en **pneumonie** gezien. Er werd geen statistische test uitgevoerd voor deze resultaten.

## 6.4 Afbouw van corticosteroiden als interventie

### 6.4.1 Afbouw van corticosteroiden als interventie

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Magnussen 2014(86)(WISDOM)	2485	52 weeks	<p>During 6-week run-in, all patients received triple therapy with tiotropium 18 mcg 1x/day + salmeterol 50 mcg 2x/day + fluticasone 500 mcg 2x/day, then randomised to :</p> <p><b>continued triple therapy</b></p> <p>Vs</p> <p><b>withdrawal fluticasone in three steps over 12-week period</b> (dose reduction every 6 weeks from 1000</p>	<p>Mean age: 63.8y % females: 17.5% former smoker:66.6%</p>	<p>III: 61.2% IV: 38.1%</p>	69.9%	unclear randomization, selective reporting

			mcg to 500 mcg to 200 mcg, to placebo)				
--	--	--	--	--	--	--	--

Tabel 145

Een dubbelblinde parallelgroep-RCT vergeleek het afbouwen van ICS in drie stappen gedurende een periode van 12 week met doorgezette triple therapie, nadat alle patiënten tijdens een *run-in* van 6 week triple therapie gekregen hadden.

De duur van deze RCT was 52 weken.

Bij deze RCT werd de randomisatie onduidelijk gerapporteerd. Het rapporteren van de resultaten was onvolledig. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een bijkomende **observationale** follow-up (Kunz 2015(87)) van 5 jaar van de deelnemers van de GLUCOLD1-studie (Lapperre 2009(88)), evalueerde FEV1 en QoL bij patiënten die vroeger gerandomiseerd waren geweest naar een behandeling van 6 of 30 maanden met fluticasone, een behandeling van 30 maanden met fluticasone en salmeterol, of naar placebo.

Patiënten die gealloceerd waren naar ICS gedurende het interventionele deel van de studie, hadden een significant versnelde jaarlijkse afname van de FEV1 indien zij ICS stopten gedurende de observationele opvolging (= ICS-gebruik gedurende 0-50% van de tijd), in vergelijking met het interventionele deel van de studie.

Dit is een observationele studie met een zeer kleine studiepopulatie (79 patiënten startten en 58 patiënten vervolledigden de studie). Omwillen van deze redenen hebben we zeer weinig vertrouwen dat de resultaten het werkelijke effect reflecteren.

Endpoint: Trough FEV1		
n=2485 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	<b>Adj. MD 43 mL</b>	<b>SS in favour of triple therapy</b>

Tabel 146

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 afgenomen is met het afbouwen van ICS in vergelijking met het doorzetten van triple therapie.

Voor deze studie,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: LOW quality of evidence**

Endpoint: SGRQ		
n=2485 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	triple: -0.07 ICS withdrawal: 1.15  <b>p=0.047</b>	<b>SS</b> <b>in favour of triple therapy</b>

Tabel 147

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score toegenomen is met het afbouwen van ICS in vergelijking met het doorzetten van triple therapie.

Voor deze studie,  
 was het resultaat statistisch significant.

Wij refereren naar Tabel 9 (Tabel 3 in het hoofdstuk kritische reflecties op pagina 25), voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: LOW quality of evidence**

Endpoint: Dyspnea (mMRC)		
n=2485 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	triple: 0.035 ICS withdrawal: -0.028  <b>p=0.06</b>	NS

Tabel 148

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,



was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Time to first moderate or severe COPD exacerbation		
n=2485 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	HR:1.06 (95%CI 0.94 to 1.19)	non-inferiority of ICS withdrawal compared to continued triple therapy

**Tabel 149**

De resultaten van deze studies suggereren dat het afbouwen van ICS non-inferieur is aan doorgezette triple therapie voor de tijd tot de eerste matige of ernstige COPD-exacerbatie.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 6.4.2 Ongewenste effecten uit RCT's

In één RCT (Magnussen 2014(86)) waar het afbouwen van corticosteroiden werd vergeleken met doorgezette triple therapie, werden ernstige **ongewenste effecten, mortaliteit, pneumonie** en **majeure ongewenste cardiale events** gerapporteerd. Aantallen tussen groepen waren vergelijkbaar, maar er werd geen statistische test op uitgevoerd.

## 7 Asthma – Samenvatting van de evidentie

### 7.1 Rol van LAMA's

#### 7.1.1 LAMA + ICS vs ICS in dezelfde dosis

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Anderson 2015(89)	N=5 (Ohta 2015, Paggiaro 2014, Bateman 2011, Kerstjens 2015b, Kerstjens 2015a)	12-52 weeks	LAMA + ICS  vs  ICS alone at the same dose	adults >18 years, whose asthma was not well controlled by ICS alone	No remarks

Tabel 150

Bibliography summary						
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	methodological remarks
Paggiaro 2016(90)	465	15 weeks	Tiotropium 2.5 mcg once daily  And  Tiotropium 5 mcg once daily  Vs  Placebo  As add-on to low-to medium dose ICS	Mean age: 43 %female: 61% Smoking: 0% (never 82%, ex-smoker: 18%) Asthma severity: mean FEV1 78% of predicted	FEV1≥60% and ≤90% of predicted normal  Asthma mild and symptomatic despite current maintenance with low-to medium dose ICS (200-400 mcg budesonide or equivalent)	Allocation concealment unclear

Tabel 151

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met een LAMA + ICS vergeleek met behandeling met een ICS alleen in dezelfde dosis, bij volwassenen wiens astma onvoldoende gecontroleerd was met ICS alleen.

Er werden vijf RCT's gevonden, met een duur van 12-52 weken.

Er waren geen methodologische bemerkingen bij deze RCT's.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de finale zoekdatum van de systematische review die hierboven werd beschreven, vergeleek ook een behandeling met een LAMA + ICS met een behandeling met ICS alleen in dezelfde dosis, bij 465 volwassen astmapatiënten die symptomatisch waren ondanks een onderhoudsbehandeling met lage tot gemiddelde dosis ICS.

De duur van deze RCT was 15 weken.

Bij deze RCT werd de *allocation concealment* onduidelijk gerapporteerd.

Endpoint: Trough FEV1		
12-52 weeks n=3014	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Ohta 2015, Paggiaro 2014, Bateman 2011, Kerstjens 2015b, Kerstjens 2015a) n= 2459	<b>MD: 0.14 L (0.10; 0.17)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LAMA + ICS</b>
Paggiaro 2016 n=465	<b>Tio 2.5 mcg +ICS vs ICS</b> <b>Adj. MD 110 mL (95%CI 38 to 182)</b>  <b>Tio 5 mcg+ ICS vs ICS</b> <b>Adj. MD 122 mL (95%CI 49 to 194)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of LAMA+ICS</b>

Tabel 152

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met ICS alleen.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: ACQ	
12-24weeks n= 2381	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok

Imprecision: ok	
Studies	Results
Anderson 2015 (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014) n= 1916	MD -0.08 (-0.19 to 0.03) NS
Paggiaro 2016 n=465	Tio 2.5 mcg vs placebo Adj. MD 0.061 (95%CI -0.071 to 0.194)  Tio 5 mcg vs placebo Adj. MD 0.014 (95%CI -0.118 to 0.146) NS

Tabel 153

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: AQLQ	
16-24 weeks n= 1713	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Studies	Results
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 1713	MD: 0.05 (-0.03; 0.12) NS

Tabel 154

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations requiring oral corticoids	
12-24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok

n= 2277	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Paggiaro 2014) n= 2277	<b>OR: 0.65 (0.46; 0.93)</b>	<b>SS Favours LAMA + ICS</b>

Tabel 155

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor orale corticoïden noodzakelijk was, afgenomen is met LAMA+ICS in vergelijking met ICS alleen.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission		
12-52 weeks n= 2562	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014, Ohta 2015) n= 2562	OR: 0.42 (0.12; 1.47)	NS

Tabel 156

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 7.1.2 LAMA + ICS vs ICS in een hogere dosis

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Evans 2015(91)“	N=1 (Peters 2010)	14 weeks	LAMA + ICS vs higher dose ICS	>18 years old, asthma not well controlled on ICS alone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cross-over study: carryover effect seen for asthma control days</li> </ul>

Tabel 157

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die LAMA + ICS vergeleek met ICS alleen in een hogere dosis, , bij volwassenen wiens astma onvoldoende gecontroleerd was met ICS alleen.

Er werd enkel een *crossover*-RCT gevonden met een duur van 14 weken ( en een *washout*-periode van 2 weken).

Er werd een *carry-over* effect waargenomen voor het eindpunt “aantal dagen waarop de astma onder controle was”.

Endpoint: trough FEV1		
14 weeks n= 210	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: ok	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	<b>MD 0.10L (0.03 to 0.17)</b>	<b>SS Favours LAMA + ICS</b>

Tabel 158

De resultaten van deze studies suggereren dat dal-FEV1 toegenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met ICS alleen in een hogere dosis.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: MODERATE quality of evidence**

Endpoint: ACQ	
14 weeks n= 210	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 possible carryover effect Consistency: NA

	Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: ok	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	<b>MD -0.18 (-0.34 to -0.02)</b>	<b>SS Favours LAMA + ICS</b>

Tabel 159

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score is afgenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met ICS alleen in een hogere dosis.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: AQLQ		
14 weeks n= 210	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 possible carryover effect Consistency: NA Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: ok	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD 0.10 (-0.07 to 0.27)	NS

Tabel 160

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations		
14 weeks n= 210	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	OR 0.49 (0.09 to 2.77)	NS

Tabel 161

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,



was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 7.1.3 LAMA + ICS vs LABA + ICS

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2015(92)	4 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b)	14-24 weeks	LAMA + ICS  Vs  LABA + ICS	18 years and older, asthma not well controlled with ICS alone	No remarks

Tabel 162

Bibliography summary						
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	methodological remarks
Wechsler 2015(93) (BELT)	1070	12 months	Tiotropium 18 mcg once daily  Vs  LABA (salmeterol 50 mcg or formoterol 9 mcg)  On top of baseline ICS dose	Black patients  Mean age: 45 %female: 76% Smoking: 0% Asthma severity: FEV1% predicted: <60: 15% 60-79: 37% ≥80: 48% Phenotyping: Y  Arg/Arg: 24% Gly/Gly: 25% Arg/Gly: 51%	Receiving combination LABA+ICS or taking ICS and having an ACQ >1.25	open label limited  reporting of numerical results

Tabel 163

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die LAMA + ICS vergeleek met LABA+ ICS, bij volwassenen wiens astma onvoldoende gecontroleerd was met ICS alleen.

Er werden vier RCT's met een duur van 14-24 weken gevonden.

Er waren geen methodologische opmerkingen bij deze RCT's.

Een bijkomende RCT die gepubliceerd werd na de laatste zoekdatum van de systematische review hierboven beschreven, vergeleek ook LAMA + ICS versus LAB + ICS bij volwassenen met astma die onvoldoende onder controle was met ICS alleen.

De duur van deze RCT was 12 maanden.

Deze RCT was niet geblindeerd, en rapporteerde niet alle resultaten numeriek. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Endpoint: Trough FEV1		
n=3096 14-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: -1 Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2026	<b>MD: 0.05L (0.01 to 0.09)</b>	<b>SS Favours LAMA + ICS</b>
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	Between-group difference: 0.020L (-0.021 to 0.061)	NS

Tabel 164

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met LABA+ ICS.

Voor deze reeks studies,  
Waren de meeste resultaten statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: ACQ		
n=2834 14-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Peters 2010) n= 1764	0.06 (0.00 to 0.13)	NS
Wechsler 2015 (BELT)	Between-group difference: 0.04	NS

n= 1070	(-0.011 to 0.20)	
---------	------------------	--

Tabel 165

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

GRADE: *LOW quality of evidence*

Endpoint: AQLQ		
n=3096 14-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 open label, selective reporting Consistency: -1 Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2026	<b>MD: -0.12 (-0.18 to -0.05)</b>	<b>SS Favours LABA + ICS</b>
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	<i>figures not reported</i>	NS

Tabel 166

We kunnen geen uitspraak doen over de richting van het effect van LAMA + ICS versus LABA + ICS op de AQLQ-score.

Voor deze reeks studies,  
Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Number of exacerbations (requiring oral corticosteroid)		
n=2068 14-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Peters 2010, Kerstjens 2015a) n= 998	OR: 1.05 (0.50 to 2.18)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	Rate ratio: 0.90 (0.73 to 1.11)	NS

Tabel 167

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission		
n=3096 14-52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 open label, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 study with only black patients Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Kew 2015 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2026	OR: 0.72 (0.18 to 2.92)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	<i>figures not reported</i>	NS

Tabel 168

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies,  
waren geen van de resultaten statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: proportion of patients with at least one exacerbation		
n=1070 52 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	difference: 1.8% (-3.1% to 6.8%)	NS

Tabel 169

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 7.1.4 Triple-therapie vs LABA + ICS

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2016(94)	N= 3 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014)	48-52 weeks	LAMA + LABA + ICS  vs  LABA + ICS	18 years or older, asthma, taking LABA/ICS combination therapy	No remarks

Tabel 170

Bibliography summary						
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	methodological remarks
Ohta 2015(95)	285	55 weeks	tiotropium (2.5 mcg daily)+ ICS+/- LABA  vs  tiotropium (5 mcg daily) + ICS +/- LABA  vs  Placebo + ICS (medium dose) +/- LABA	Mean age: 44.5 %female: 62 Never smoker 75% Ex-smoker: 25% Asthma severity: Mean FEV1: 80% predicted	FEV1 60-90% of predicted normal at visit 1  symptomatic despite low doses of ICS	No remarks

Tabel 171

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met LABA+ LAMA+ ICS (triple therapie) vergeleek met LABA + ICS, bij volwassenen die reeds op onderhoudsbehandeling stonden met LABA + ICS.

Drie RCT's met een duur van 48-52 weken werden gevonden.

Er waren geen methodologische opmerkingen op deze RCT's.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook LABA + LAMA + ICS (triple therapie) versus LABA + ICS bij volwassenen die symptomatisch waren ondanks lage doses ICS.

De duur van deze RCT was 55 weken.

Er waren geen methodologische opmerkingen bij deze RCT.

Endpoint: Trough FEV1		
	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1191	<b>MD 0.07L (0.02 to 0.13)</b>	<b>SS Favours LAMA + LABA+ICS</b>
Ohta 2015{ n=285	<b>Tiotropium 5 mcg vs placebo</b> <b>Adj. MD: 112 mL (95%CI 18 to 207)</b>  Tiotropium 2.5 mcg vs placebo Adj. MD: 12 mL (95%CI -82 to 106)	<b>SS Favours tiotropium 5 mcg</b>  NS for tiotropium 2.5 mcg

Tabel 172

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met triple therapie in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze reeks studies,

Waren de meesten resultaten statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: ACQ		
	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	<b>MD -0.13 (-0.23 to -0.02)</b>	<b>SS Favours LAMA + LABA+ ICS</b>

Tabel 173

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze meta-analyse,

was het resultaat statistisch significant.



Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: HIGH quality of evidence**

Endpoint: AQLQ		
	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016(Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	MD: 0.09 (-0.03 to 0.20)	NS

Tabel 174

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: HIGH quality of evidence**

Endpoint: Number of patients with at least one exacerbation (requiring oral corticosteroids)		
	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016(Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	OR: 0.76 (0.57 to 1.02)	NS

Tabel 175

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
**GRADE: HIGH quality of evidence**

Endpoint: Number of exacerbations (requiring oral corticosteroids) per patient
--

	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	Rate ratio: 0.79 (0.53 to 1.17)	NS

Tabel 176

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission		
	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1191	Risk difference: -0.01 (-0.04 to 0.01)	NS

Tabel 177

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

## 7.1.5 Ongewenste effecten uit RCT's

### 7.1.5.1 *LAMA + ICS vs ICS in dezelfde dosis*

Een meta-analyse van vijf RCT's ( Anderson 2015(89)) vond geen verschil van **ernstige ongewenste effecten** bij LAMA + ICS versus dezelfde dosis ICS.

### 7.1.5.2 *LAMA + ICS vs ICs in een hogere dosis*

Eén RCT (Peters 2010(96)) vond geen verschil van **ernstige ongewenste effecten** bij LAMA + ICS versus een hogere dosis ICS.

### 7.1.5.3 *Triple-therapie vs LABA + ICS*

Een meta-analyse van 3 RCT's (Kew 2016(94)) vond geen verschil van **ernstige ongewenste effecten** met triple therapie versus LABA + ICS bij astmapatiënten.

## 7.2 Monoklonale antilichamen

### 7.2.1 Mepolizumab vs placebo (+/- co-interventies)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Powell 2015(97)	N= 1 (Ortega 2014(98))	32 weeks	Mepolizumab 100mg SC vs placebo	adults and children with asthma diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>No remarks</li> </ul>

Tabel 178

Table 1

	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	methodological remarks
RCT Bel 2014(99)	135	32 weeks	Mepolizumab 100mg SC vs placebo	Mean age: 50y %female: 45% in placebo group and 64% in mepolizumab group Asthma severity: Placebo: 57.8% predicted, mepolizumab: 59.6% predicted	Treated with high-dose inhaled glucocorticoids and an additional controller and at least a 6-month history of maintenance treatment with systemic glycocorticoids (5-35 mg per day of prednisone or its equivalent)	Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported

Tabel 179

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met subcutane mepolizumab vergeleek met placebo, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van astma.

Er werd maar één RCT met een duur van 32 gevonden.

Er waren geen methodologische opmerkingen op deze RCT's.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook subcutane mepolizumab met placebo bij 616 astmapatiënten die behandeld waren met zowel een hoge dosis ICS en een bijkomende onderhoudsbehandeling, als met OCS.

De duur van deze RCT was 32 weken.

Deze RCT rapporteerde de *allocation concealment* onduidelijke. Het rapporteren van eindpunten was niet volledig. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Endpoint: Trough FEV1		
n=520 32 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	<b>MD 0.10L (0.02 to 0.18)</b>	<b>SS</b> <b>Favours mepolizumab</b>
Bel 2014 n= 135	114 mL (95%CI NR)	NS

Tabel 180

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze reeks studies,

Waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Health-related quality of life (As assessed by SGRQ)		
n=520 32 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	<b>MD -7.00 (-10.19 to -3.81)</b>	<b>SS</b> <b>Favours mepolizumab</b>
Bel 2014 n= 135	<b>MD -5.8 (95%CI -10.6 to -1.0)</b>	<b>SS in favour of mepolizumab</b>

Tabel 181

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Asthma symptoms - ACQ		
n=520 32 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	<b>MD -0.44 (-0.64 to -0.24)</b>	<b>SS</b> <b>Favours mepolizumab</b>
Bel 2014 n= 135	<b>MD -0.52 (95%CI -0.87 to -0.17)</b>	<b>SS in favour of mepolizumab</b>

Tabel 182

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze reeks studies,  
waren alle resultaten statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission		
n=3851 32 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 3851	<b>RR 0.31 (0.11 to 0.91)</b>	<b>SS</b> <b>Favours mepolizumab</b>

Tabel 183

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk was, afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,

was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Clinically significant exacerbations		
n=385 32 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	<b>RR 0.47 (0.35 to 0.63)</b>	<b>SS</b> <b>Favours mepolizumab</b>

Tabel 184

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal klinisch significante exacerbaties afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Annualized rate of exacerbations		
n=135 32 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	<b>Rate ratio: 0.68 (95%CI 0.47 to 0.99)</b>	<b>SS</b> <b>Favours mepolizumab</b>

Tabel 185

De resultaten van deze studies suggereren dat het jaarlijks aantal exacerbaties afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze studie,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Degree of reduction in oral glucocorticoid dose		
n=135 32 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear allocation conc., selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	<b>OR: 2.39 (95%CI 1.25 to 4.56)</b>	<b>SS</b> <b>Favours mepolizumab</b>

Tabel 186

De resultaten van deze studies suggereren dat het gebruik van orale corticosteroïden afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze reeks studies,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*



## 7.2.2 Omalizumab vs placebo (+/- ICS of OCS in een stabiele dosis)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014(100)“	N= 15 (Bardelas 2012(101) Busse 2001(102) Chanez 2010(103) Hanania 2011(104) Holgate 2004a(105) Holgate 2004b(105) INNOVATE(106) Lanier 2009(107) Massanari 2010(108) Milgrom 2001(109) NCT00096954(110) NCT01007149(111) Ohta 2009(112) Solèr 2001(113) SOLAR(114))	24-60 weeks	SC omalizumab + ICS or OCS versus placebo + ICS or OCS (stable steroid)	adults and children with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 RCTs did not meet our inclusion criteria (Chanez 2010, Lanier, Milgrom 2001, NCT01007149)</li> <li>• 7 RCTs with unclear reporting of allocation concealment (Ohta, SOLAR, Massanari, NCT00096954, Bardelas, Busse, INNOVATE)</li> <li>• 5 RCTs with unclear reporting of randomization method (Massanari, NCT00096954, Bardelas, INNOVATE, SOLAR)</li> <li>• 2 RCTs with unbalanced withdrawal (Massanari, Ohta)</li> <li>• 3 RCTs with selective reporting (Bardelas, Ohta, Solèr)</li> </ul>

Tabel 187

RCT	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	methodological remarks
-----	---	----------	------------------	------------------------	-------------------------	------------------------

Li 2016(115)	616	24 weeks	Omalizumab (≥0.016 mg/kg/IgE- IU/mL every 4 weeks)  Vs  Placebo	Mean age: 46.5y %female: 54% Smoking: NR Asthma severity: FEV1 % predicted • Omalizumab: 63.5% • Placebo: 63.0%	Moderate-to severe persistent allergic asthma	Unclear randomization and allocation concealment; Incomplete reporting of outcome data
-----------------	-----	-------------	---	---	---	--

Tabel 188

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met subcutane omalizumab vergeleek met placebo, bovenop een stabiele dosis inhalatie- of orale corticosteroïden, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van chronisch astma.

Er werden vijftien RCT's met een duur van 24 tot 52 weken gevonden.

4 van de vijftien RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria, bij 7 RCT's was de rapportering van *allocation concealment* onduidelijk, bij 5 RCT's was het rapporteren van de methode van randomisatie onduidelijk, bij 2 RCT's was er ongelijke studie-uitval tussen groepen en bij 3 RCT's was er selectief rapporteren. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook subcutaan omalizumab met placebo, boven op een stabiele dosis inhalatie- of orale corticosteroïden, bij 616 kinderen en volwassenen met een diagnose van matig tot ernstig allergisch astma.

De RCT had een duur van 24 weken.

Bij deze RCT was het rapporteren van randomisatie en *allocation concealment* onduidelijk. Het rapporteren van de resultaten was onvolledig. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Endpoint: Trough FEV1	
n=1463 24-28 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando, unclear alloc conc, selective reporting Consistency: -1 ( $I^2=71\%$ ) Directness: ok Imprecision: ok

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Ohta 2009, SOLAR, Bardelas 2012, INNOVATE, NCT01007149) n= 1463	<b>MD 56.39mL (16.82 to 95.96)</b>	<b>SS In favour of omalizumab</b>

Tabel 189

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: ACQ		
n=616 24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Unclear randomization and allocation concealment; Incomplete reporting of outcome data Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI reported	
Studies	Results	
RCT Li 2016	<b>LSM-TD 0.17 (95%CI NR) P= 0.002</b>	<b>SS In favour of omalizumab</b>

Tabel 190

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze studie,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: AQLQ		
n=246 44 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	<b>MD: 0.26 (0.05 to 0.47)</b>	<b>SS</b> <b>Favours omalizumab</b>

Tabel 191

De resultaten van deze studies suggereren dat de AQLQ-score toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Hospitalisations		
n=1824 28-60 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 unclear rando, allocation conc Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Busse 2011, Milgrom 2001, Solèr 2001) n= 1824	<b>OR: 0.16 (0.06 to 0.42)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of omalizumab</b>

Tabel 192

De resultaten van deze studies suggereren dat ziekenhuisopnames afgenomen zijn met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Number of participants with at least one exacerbation		
n=3261 16-60 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 unclear randomization and allocation concealment	

	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Busse 2011, Milgrom 2001, NCT00096954, Ohta 2009, SOLAR, Solèr 2001, Chanez 2010, Holgate 2004a, Holgate 2004b) n= 3261	<b>OR: 0.55 (0.46 to 0.65)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of omalizumab</b>

Tabel 193

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met minstens één exacerbatie afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Asthma exacerbation (rate of exacerbations)		
n=616 24 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 (Unclear randomization and allocation concealment; Incomplete reporting of outcome data) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
RCT Li 2016 N=616	<b>Rate ratio: 0.61 (95%CI NR)</b> <b>P= 0.097</b>	<b>SS</b> <b>In favour of omalizumab</b>

Tabel 194

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal astma-exacerbaties afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze studie,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

### 7.2.3 Omalizumab vs placebo (+/- ICS of OCS in afbouw)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014(100)	N= 5 (Busse 2001(102), Milgrom 2001(109), Solèr 2001(113), Holgate 2004a(105), Holgate 2004b(105))	28-44 weeks	SC omalizumab + ICS or OCS versus placebo + ICS or OCS (steroid reduction)	adults and children with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One RCT included only children (Milgrom 2001)</li> <li>• One RCT with unclear allocation concealment (Busse 2001)</li> <li>• One RCT with selective outcome reporting (Solèr)</li> </ul>

Tabel 195

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die subcutaan omalizumab vergeleek met placebo, bovenop inhalatie- of orale corticosteroïden die gedurende de studie werden afgebouwd, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van chronisch astma.

Er werden vijf RCT's met een duur van 28 tot 44 weken gevonden.

Een van de vijf RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria, bij één was de *allocation concealment* onduidelijk gerapporteerd en bij één RCT was er selectief rapporteren. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Endpoint: AQLQ		
n=246 44 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	<b>MD 0.42 (0.17 to 0.67)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of omalizumab</b>

Tabel 196

De resultaten van deze studies suggereren dat de AQLQ-score toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Endpoint: Number of participants with exacerbation		
n=1726 28-44 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear allocation concealment, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 one RCT included only children Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Milgrom 2001, Solèr 2001, Holgate 2004a, Holgate 2004b) n= 1726	<b>OR 0.49 (0.39 to 0.62)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of omalizumab</b>

Tabel 197

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met een exacerbatie afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission		
n=246 44 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	<b>OR 0.11 (0.03 to 0.48)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of omalizumab</b>

Tabel 198

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was, afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
 was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*



## 7.2.4 Omalizumab vs placebo (+/- ICS AND OCS in afbouw)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014(100)“	N= 6 (Busse 2001(102), SOLAR(114), Solèr 2001(113), Hanania 2011(104), Holgate 2004a(105), Holgate 2004b(105), INNOVATE(106))	28-48 weeks	SC omalizumab + ICS + OCS versus placebo + ICS + OCS (steroid reduction)	adults and children with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 RCT with unclear randomization (SOLAR, INNOVATE)</li> <li>• 3 RCTs with unclear allocation concealment (Busse 2001, SOLAR, INNOVATE)</li> <li>• One RCT with selective outcome reporting (Solèr)</li> </ul>

Tabel 199

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met subcutaan omalizumab vergeleek met placebo, bovenop inhalatie- én orale corticosteroiden die tijdens de studie werden afgebouwd, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van chronisch astma.

Er werden zes RCT's met een duur van 28 tot 48 weken gevonden.

Bij twee van de zes RCT's was er onduidelijk rapporteren van de randomisatiemethode, bij drie was de *allocation concealment* onduidelijk en bij één RCT werd er selectief gerapporteerd. Dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Endpoint: AQLQ score		
n=2964 28-48 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization, alloc concealment; selective outcome reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, SOLAR, Solèr 2001, Hanania 2011, Holgate 2004a, INNOVATE) n= 2964	<b>MD 0.31 (0.23 to 0.39)</b>	<b>SS</b> <b>In favour of omalizumab</b>

Tabel 200

De resultaten van deze studies suggereren dat de AQLQ-score toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Number of participants with exacerbation		
n=92 44 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0.88 (0.38 to 2.01)	NS

Tabel 201

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Numbers of participants achieving complete oral steroid withdrawal		
n=92 44 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0.99 (0.44 to 2.24)	NS

Tabel 202

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 7.2.5 Ongewenste effecten uit RCT's

### 7.2.5.1 *Omalizumab vs placebo (+/- ICS of OCS in een stabiele dosis)*

Een meta-analyse van 15 RCT's vond een **statistisch significante vermindering van ernstige ongewenste effecten** met omalizumab, in vergelijking met placebo.

## 8 Vragen betreffende zowel asthma als COPD – Samenvatting van de evidentie

### 8.1 Langdurige profylaxie met macroliden bij COPD

#### 8.1.1 Azithromycine vs placebo

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Ni 2015(116)	N= 4 (Berkhof 2013(117), Uzun 2014(118), Albert 2011(119), Blasi 2010(120))	3-12 months	Long-term azithromycin vs placebo	adults >18y with a diagnosis of stable COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One RCT with loss to follow-up of 20% (Albert 2011)</li> <li>• one small RCT n=22 (Blasi 2010)</li> </ul>

Tabel 203

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die langdurige behandeling met azithromycine vergeleek met placebo bij volwassenen met een diagnose van stabiele COPD.

Er werden vier RCT's gevonden, met een duur van 3 tot 12 maanden.

Eén RCT had een *loss to follow-up* van 20%, en de studiepopulatie van één van de geïncludeerde RCT's was zeer klein.

Endpoint: exacerbations 3 months		
(n=84) 3 months	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 small sample size Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Berkhof 2013)	RR: 0.46 ( 0.18 to 1.18)	NS

Tabel 204

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: exacerbations 6-12 months		
(n= 1209) 6-12 months	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high loss to follow-up Consistency: -1 high clinical heterogeneity Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Uzun 2014, Albert 2011)	<b>RR: 0.82 ( 0.76 to 0.90)</b>	<b>SS and p &lt;0.01</b> <b>In favour of azithromycin 6-12 months</b>

Tabel 205

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties na 6 tot 12 maanden afgenomen is met azithromycine in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: rate of exacerbations per patient per year		
(n=1231) 6-12 months	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high loss to follow-up, small study Consistency: -1 high clinical heterogeneity Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Uzun 2014, Albert 2011, Blasi 2010)	<b>RR: 0.59 ( 0.37 to 0.93)</b>	<b>SS and p =0.02</b> <b>In favour of azithromycin 6-12 months</b>

Tabel 206

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties per patiënt per jaar afgenomen is met azithromycine in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 8.1.2 Erythromycine vs placebo

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Ni 2015(116)	N= 3 (Suzuki 2001(121), Seemungal 2008(122), He 2010(123))	6-12 months	Long-term erythromycin vs placebo	adults >18y with a diagnosis of stable COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>unblinded study (Suzuki 2001)</li> <li>one small RCT n=36 (He 2010)</li> </ul>

Tabel 207

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die langdurige behandeling met erythromycine vergeleek met placebo bij volwassenen met een diagnose van stabiele COPD.

3 RCT's met een duur van 6-12 maanden werden gevonden.

Eén RCT was niet geblindeerd en één van de geïncludeerde RCT's had een zeer kleine studiepopulatie.

Endpoint: Exacerbations (number of patients)		
n= 254 6-12 months	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unblinded study, small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Suzuki 2001, Seemungal 2008, He 2010)	<b>RR: 0.49 ( 0.26 to 0.91)</b>	<b>SS and p =0.02 In favour of erythromycin</b>

Tabel 208

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met een exacerbatie afgenomen is met erythromycine in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Endpoint: Rate of exacerbations per patient per year	
	<b>GRADING</b>

n= 254 6-12 months	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 unblinded study, small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Suzuki 2001, Seemungal 2008, He 2010)	<b>RR: 0.53( 0.43 to 0.83)</b>	<b>SS and p =0.01 In favour of erythromycin</b>

Tabel 209

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties per patiënt per jaar afgenomen is met erythromycine in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 8.1.3 Clarithromycine vs placebo

SR/MA Ni 2015(116) vond één RCT die langdurig clarithromycine vergeleek met placebo bij COPD-patiënten. Deze RCT voldeed echter niet aan onze inclusiecriteria (n=67).

### 8.1.4 Roxithromycine vs placebo

Bibliography summary							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / astma categories	%ICS	methodological remarks
Shafuddin 2015(124)	292	12 weeks intervention + 48 weeks follow-up	Roxithromycin 300mg/d Vs Placebo	Mean age: 67 % females: 21 Baseline FEV1 : 34.9% predicted	≥II	NR	Unclear method of randomization and allocation concealment

Tabel 210

Deze RCT vergeleek roxithromycine versus placebo bij 292 COPD-patiënten.

De interventie duurde 12 weken, met een bijkomende follow-up van 48 weken.

Bij deze RCT werd de randomisatiemethode en de *allocation concealment* niet duidelijk beschreven, welke ons vertrouwen in de resultaten beperkt.

Endpoint: Number of moderate and severe exacerbations		
n=292 48 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no numerical result for between-group differences	
Studies	Results	
Shafuddin 2015  n=292 48 weeks	Roxithromycin: 2.69 per patient year (2.26 to 3.21)  Placebo: 2.50 per patient year (2.08 to 3.03)	NS

Tabel 211

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.



Voor deze studie,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 8.2 Langdurige profylaxie met macroliden bij asthma

### 8.2.1 Macroliden vs placebo

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Kew 2015(125)	N= 15 (Amayasu 2000(126), Brusselle 2013(127), Cameron 2012(128), Hahn 2006(129), Hahn 2012(130), He 2009(123), Kamada 1993(131), Kostadima 2004(132), Kraft 2002(133), Shoji 1999(134), Strunk 2008(135), Sutherland 2010(136), Wang 2014(137), Xiao 2013(138), Yan 2008(139))	12-26 weeks	Azithromycin vs placebo (7)  Clarithromycin vs placebo (3)  Roxithromycin vs placebo (3)  Troleandomycin vs placebo (1)	children and adults with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12/15 RCTs did not meet our inclusion criteria (sample size &lt;40/arm) (Amayasu 2000, Cameron 2012, Hahn 2012, He 2009, Kamada 1993, Kostadima 2004, Kraft 2002, Shoji 1999, Strunk 2008, Wang 2014, Yan 2008)</li> <li>• One RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting (Sutherland 2010)</li> <li>• One RCT unclear information (unpublished data taken from a different review) (Xiao 2013)</li> </ul>

Tabel 212

Deze systematische review en meta-analyses zocht naar RCT's die langdurige profylaxie met macroliden vergeleken met placebo bij volwassenen en kinderen met een diagnose van chronisch astma.

Vijftien RCT's met een duur van 12-26 weken werden gevonden. Zeven RCT's vergeleken azithromycine met placebo, drie vergeleken clarithromycine met placebo, drie vergeleken roxithromycine met placebo, en één RCT vergeleek troleandomycine (niet beschikbaar op de Belgische markt) met placebo.

Twaalf van de vijftien RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria omwille van een erg kleine studiepopulatie. Van de drie overblijvende RCT's, was er bij één een ongelijke studie-uitval tussen groepen, onduidelijke randomisatie en *allocation concealment*, en was er selectief rapporteren. We hadden weinig informatie over een andere, ongepubliceerde RCT. Deze problemen beperken ons vertrouwen in de resultaten in sterke mate.

Aangezien er erg weinig evidentie was, hebben we de vergelijking van de verschillende antibiotica niet apart gerapporteerd.

Endpoint: Exacerbations requiring hospitalisation		
n= 143 12-26 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: -1 (wide confidence interval)	
Studies	Results	
Kew 2015 (Amayasu 2000, Brusselle 2013)	OR: 0.98 (0.13 to 7.23)	NS

Tabel 213

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Endpoint: Exacerbations (severe- requiring at least OCS)		
n= 290 mean 18 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 small sample size of included studies Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: -1 (wide confidence interval)	
Studies	Results	
Kew 2015 (Amayasu 2000, Brusselle 2013, Hahn 2006, Kostadima 2004, Strunk 2008)	OR: 0.82 (0.43 to 1.57)	NS

Tabel 214

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: Asthma control questionnaire		
n= 353 mean 17 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 small sample size of included studies; larger RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2012, Sutherland 2010)	Std. MD -0.05 (-0.26 to 0.15)	NS

Tabel 215

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Endpoint: AQLQ		
n= 389 mean 16 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 small sample size of included studies; larger RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2006, Hahn 2012, Sutherland 2010)	MD 0.06 (-0.12 to 0.24)	NS

Tabel 216

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat niet statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

<b>Endpoint: FEV1 (Unclear whether trough or peak)</b>		
n= 631 mean 15 weeks	<b>GRADING</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 small sample size of included studies; larger RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Amayasu 2000, Cameron 2012, He 2009, Kraft 2002, Shoji 1999, Sutherland 2010, Wang 2014, Xiao 2013, Yan 2008)	<b>MD 0.08 L (0.02 to 0.14)</b>	<b>SS Favours macrolide</b>

Tabel 217

De resultaten van deze studies suggereren dat de FEV1 toegenomen is met macroliden in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse,  
was het resultaat statistisch significant.

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 8.3 Ongewenste effecten uit RCTs

### 8.3.1 Langdurige profylaxie met macroliden bij COPD

Een meta-analyse (116) van drie studies (die erythromycine en azithromycine vergeleken met placebo) in 212 patiënten, rapporteerde 4 cardiovasculaire events in de interventiegroep en 2 in de placebogroep. Dit verschil was statistisch significant ( $p=0.43$ ).

Eén RCT (Albert 2011(119)) vond geen significant verschil van mortaliteit door cardiovasculaire of respiratoire events, of van ernstige ongewenste effecten die studie-uitval veroorzaakten, tussen azithromycine en placebo.

### 8.3.2 Langdurige profylaxie met macroliden bij asthma

Een meta-analyse van 7 RCT's vond geen statistisch significant verschil van **ernstige ongewenste effecten** met het langdurig profylactisch gebruik van macroliden bij astmapatiënten, in vergelijking met placebo.

## 9 Therapietrouw (*adherence*)

### 9.1 Therapietrouw bij asthma

#### 9.1.1 Therapie-ontrouw detecteren

Zie hoofdstuk “richtlijnen” voor details.

#### 9.1.2 Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij asthma

Er zijn verschillende manieren om therapietrouw te meten in een klinische setting (Zie hoofdstuk Richtlijnen). Verschillende interventies om therapietrouw aan astmamedicatie te verbeteren werden bestudeerd. Deze interventies betreffen verschillende geneesmiddelen.

De meeste interventies om therapietrouw te verbeteren zijn **multifacetair**: ze richten zich op verschillende aspecten van het astmabeleid en kunnen educationele en gedragscomponenten bevatten. Een betere therapietrouw wordt meestal vastgesteld, maar wordt niet altijd vergezeld door een meetbare klinische verbetering. (140), (141).

**Sommige (mobiele) applicaties om zelfmanagement te verbeteren**, kunnen astma-eindpunten en kwaliteit van leven verbeteren. We weten niet of ze therapietrouw verbeteren. Aangezien iedere studie een verschillende (multifactoriële) interventie toepaste, en niet alle studies statistisch significante verbeteringen constateerde, blijft het onduidelijk welke factoren bijdragen tot het succes (142), (143).

**Herinneringssystemen voor patiënten, bijvoorbeeld via SMS of geautomatiseerd bellen**, verbeteren de therapietrouw. We weten niet of ze klinische eindpunten verbeteren (144), (145), (146).

Er is onvoldoende evidentie over de rol van **cognitieve gedragstherapie** voor het verbeteren van de therapietrouw aan medicatie bij astma (147).

**Een interventie geleid door de apotheker** zou nuttig kunnen zijn om de inhalatietechniek te verbeteren. Er zijn meer studies nodig om de impact op klinische eindpunten en therapietrouw te evalueren (148), (149), (150).

## 9.2 Therapietrouw bij COPD

### 9.2.1 Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij COPD

Gebaseerd op volgende referenties: Bryant 2013 (151), Pinnock 2013(152), Leiva-Fernandez 2014(153), Tommelein 2014 (154), Wei 2014 (155),

De meeste interventies om therapietrouw aan medicatie bij COPD te verbeteren waren **multifacettair**: (ziekte-educatie, inhalatoren, ondersteuning bij therapietrouw...).

In 5 RCT's werden de interventies uitgevoerd door een **apotheker**, in 1 RCT door een eerstelijnssteam (vaak een verpleegkundige) en in 1 RCT werd niet gespecificeerd wie de interventie uitvoerde. De meeste interventies bereikten **betere therapietrouw aan medicatie** in vergelijking met de gebruikelijke zorg, soms resulterend in minder hospitalisaties voor exacerbaties (maar in de meeste studies werd dit niet gemeten).

2 RCT's voerden een interventie uit met een elektronisch inhalatietoestel dat therapietrouw mat. Deze wordt niet in een klinische setting gebruikt.



### 9.3 Therapietrouw – Type inhalatiesysteem

Gebaseerd op de volgende referenties: (156), (157), (158, 159).

Er zijn verschillende inhalatiesystemen op de markt, die allen een verschillende techniek vereisen om ze correct te gebruiken.

De keuze voor het inhalatiesysteem zou gebaseerd moeten zijn op patiëntenkenmerken (coördinatie, inspiratoire flow). Elke patiënt zou adequate instructies moeten ontvangen over de correcte inhalatietechniek en deze zou regelmatig moeten worden nagegaan en herhaald. Dit betekent dat de zorgprofessional voldoende kennis zou moeten hebben over de inhalatoren om het gepaste device te kiezen en (belangrijk) om het gebruik van de inhalator correct aan te leren.

Een inhalator die verschillende geneesmiddelen combineert of hetzelfde type van inhalator voor verschillende geneesmiddelen, zou therapietrouw kunnen bevorderen en fouten kunnen verminderen.

## 10 Ernstige ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies

Dit hoofdstuk is gebaseerd op informatie van RCT's en observationele (cohort-) studies. Omwille van tijdsgebrek konden wij geen systematische search uitvoeren.

Voor deze vraag hebben wij:

De laatste vijf jaar (vanaf 2011) van de Folia Pharmacotherapeutica doorzocht voor relevante informatie over ernstige ongewenste effecten van de geneesmiddelen die in dit literatuuronderzoek worden beoordeeld.

Gezocht naar grote observationele studies (die gezondheidszorg-databases gebruikten) uitgevoerd door Suissa S. en collega's over pneumonie bij ICS-gebruik en cardiovasculaire ongewenste effecten bij inhalatiebronchodilators, op aanraden van het Organiserend Comité.

Wij voerden geen GRADE-evaluatie uit van de eindpunten, aangezien het onduidelijk is of onze selectie alle relevante evidentie omvat.

### 10.1 ICS en pneumonie

De huidige evidentie(160) vindt een **verhoogd risico van pneumonie**, die consistent is bij gerandomiseerde en observationele data, bij het gebruik van **ICS in COPD**.

Er is te weinig evidentie om zich uit te spreken over een risicoverschil tussen verschillende inhalatiecorticosteroïden, over of het risico dosisdependent is, en over of er een invloed is van de gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen (bv. LABA) op het risico van pneumonie.

Een bijkomende grote cohortstudie(161) vond een vermindering van het verhoogde risico van ernstige pneumonie, die geassocieerd was met het afbouwen van ICS bij COPD-patiënten. Het is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat.

## 10.2 Cardiovasculaire events en inhalatiebronchodilatoren

Een meta-analyse van 5 RCT's(162) vond een statistisch significante stijging van **mortaliteit** met tiotropium via een Respimat® inhalator. Een daarop volgende RCT(163) vond geen verschil van **mortaliteit of majeure cardiovasculaire events** tussen tiotropium via Respimat® of tiotropium via Handihaler®.

Het blijft onduidelijk of er een hoger risico van mortaliteit of cardiovasculaire events is met tiotropium versus placebo, versus andere LAMA's of versus LABA's.

In twee cohortstudies(164, 165) was een nieuw gebruik van LABA's geassocieerd met een verhoogd risico van **cardiale aritmie**. In één cohortstudie(166) was er geen verschil van **cardiovasculaire events** tussen een nieuw gebruik van tiotropium en een nieuw gebruik van LABA's. Het is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat voor deze associaties.

### 10.3 Monoklonale antilichamen

Een cohortstudie(167) met 5 jaar follow-up vond meer **cardiovasculaire of cerebrovasculaire events** bij patiënten met matig tot ernstig astma die met omalizumab werden behandeld, in vergelijking met patiënten die geen omalizumab kregen. Het is niet duidelijk of dit een causaal verband is.

## 11 Ongewenste effecten uit andere bronnen

### 11.1 Inhalatiemedicatie

#### 11.1.1 LABA

- De ongewenste effecten van de verschillende  $\beta$ 2-mimetica zijn vergelijkbaar.<sup>2</sup>
- Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren, tachycardie.<sup>2</sup>
- Cardiale stimulatie en hypokaliëmie bij hoge doses.<sup>2</sup>
- Aanwijzingen van bronchospasme en oversterfte door gebruik van langwerkende  $\beta$ 2-mimetica bij astma wanneer ze niet in associatie met inhalatiecorticosteroiden gebruikt worden.<sup>2</sup>

#### 11.1.2 LAMA

- Monddroogte, vooral in het begin van de behandeling; dysgeusie, dysfagie, orale candidose.
- Hartkloppingen; obstipatie; moeilijke mictie, urineretentie.<sup>2</sup>
- Zelden: verhoogde intra-oculaire druk, neusbloeding, gastro-oesofageale reflux, bronchospasmen, overgevoelighedsreacties.<sup>2</sup>
- Vermoeden van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten met tiotropium in doseeraerosol. Recent onderzoek vond geen verschil in risico tussen doseeraerosol en poederinhalatie [zie Folia januari 2012 en maart 2014]. Voor aclidinium, glycopyrronium en umeclidinium is het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten niet bekend.<sup>2</sup>

#### 11.1.3 ICS

- Systemische ongewenste effecten (o.a. door inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses.<sup>2</sup>
- Orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch. Dit risico kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.<sup>2</sup>
- Heesheid.<sup>2</sup>
- Vermoeden van verhoogd risico van pneumonie bij langdurig gebruik bij COPD.<sup>2</sup>

#### 11.1.4 Combinaties

Voor de ongewenste effecten van combinaties, refereert het bcfi naar de ongewenste effecten van de individuele componenten.

### 11.2 Monoklonale antilichamen

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.<sup>2</sup>
- Hoofdpijn, gewrichtspijn.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) (consulted 16/02/2017)

- Zelden: lokale en systemische allergische reacties die tot 24 uur (of zelfs meer) na injectie kunnen optreden, idiopathische trombocytopenie, allergische granulomateuze vasculitis, serumziekte.<sup>2</sup>
- De FDA schat een incidentie van (mogelijk late) anafylactische reacties met omalizumab van minstens 1 op 1,000 behandelde patiënten.<sup>3</sup>

## 11.3 Macroliden

- Maaglast, buikpijn.<sup>2</sup>
- Allergische reacties: zelden.<sup>2</sup>
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.<sup>2</sup>
- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.<sup>2</sup>
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).<sup>2</sup>
- QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral bij te snelle intraveneuze inspuiting van erythromycine<sup>2</sup>

### 1.1.1 Neomacroliden (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)

- De ongewenste effecten van de neomacroliden lijken op deze van erythromycine maar de gastro-intestinale ongewenste effecten zijn minder uitgesproken.<sup>2</sup>
- Verlenging van het QT-interval en torsades de pointes werden beschreven met clarithromycine, en kunnen niet uitgesloten worden voor de andere neomacroliden<sup>2</sup>
- Een cohortstudie evalueerde het risico van cardiovasculaire mortaliteit bij gebruik van clarithromycine en van roxithromycine. Ten opzichte van penicilline V (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar) was er een significant verhoogd risico van cardiovasculaire mortaliteit met clarithromycine (5,3 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar), maar niet met roxithromycine (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar). Gezien het geringe aantal cardiale overlijdens in deze studie, zijn deze resultaten moeilijk te interpreteren.<sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> Folia Pharmacotherapeutica, June 2007

<sup>4</sup> Folia Pharmacotherapeutica, October 2014.

## 12 Referenties

1. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:178.
2. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *The European respiratory journal* 2016;48:1030-9.
3. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat((R)) and tiotropium HandiHaler((R)) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:1133-44.
4. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respiratory research* 2014;15:123.
5. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *The New England journal of medicine* 2016;374:2222-34.
7. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;192:1068-79.
8. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, Paggiaro PL, Jones PW, Bonnet-Gonod F, et al. Extradine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respiratory medicine* 2014;108:1153-62.
9. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-27.
10. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:215-28.
11. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:51-60.
12. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *The European respiratory journal* 2014;44:1548-56.
13. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015;10:1015-26.

14. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Gronke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory medicine* 2015;109:1312-9.
15. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Fabbri LM, Rennard S, Feldman GJ, et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol MDI Formulated using Co-Suspension Delivery Technology in Patients with COPD. *Chest* 2016.
16. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, Foerster K, Sieder C, Hiltl S, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 2015;70:311-9.
17. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *The European respiratory journal* 2013;42:1484-94.
18. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:199-209.
19. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;387:1817-26.
20. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2007;356:775-89.
21. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;388:963-73.
22. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2003;361:449-56.
23. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016;150:394-406.
24. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:564-73.
25. DTB. An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *Drug and therapeutics bulletin* 2017;55:2-5.
26. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal* 1999;14:902-7.
27. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of clinical epidemiology* 1994;47:81-7.
28. Snoeck-Stroband J, Schermer T, Van Schayck C, Muris J, Van der Molen T, In 't Veen J, et al. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:198-211.
29. Witek TJ, Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *The European respiratory journal* 2003;21:267-72.
30. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *Copd* 2005;2:111-24.
31. Chevalier P. L'estimation du NST: pièges. *Minerva* 2013;12:1.
32. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.
33. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014;43:343-73.



34. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016.
35. Smeele I, Barnhoorn M, Broekhuizen B, Chavannes N, In 't Veen J, Van der Molen T, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (Derde herziening). 2015.
36. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline. 2016.
37. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147:894-942.
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -2017 Report. 2017.
39. The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.
40. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd008989.
41. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respiratory medicine* 2008;102:1511-20.
42. Hoshino M, Ohtawa J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology (Carlton, Vic)* 2014;19:403-10.
43. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg C, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014;145:981-91.
44. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2:472-86.
45. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory medicine* 2013;107:1538-46.
46. Donohue JF, Soong W, Wu X, Shrestha P, Lei A. Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: Results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. *Respiratory medicine* 2016;116:41-8.
47. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146:545-55.
48. Balkissoon R. Journal Club: A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2012;9:439-41.
49. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *Copd* 2009;6:17-25.
50. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respiratory medicine* 2014;108:1752-60.
51. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with

- moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respiratory medicine* 2015;109:870-81.
52. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC pulmonary medicine* 2015;15:91.
  53. Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, Newlands A, Fahy WA. Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drugs in R&D* 2016;16:217-27.
  54. Nannini Luis J, Poole P, Milan Stephen J, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
  55. Rodrigo GJ, Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2016.
  56. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013: Cd007891.
  57. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:19-26.
  58. GSK. A multicentre, randomised, double-blind, double dummy, parallel group 12-week exploratory study to compare the effect of the fluticasone/salmeterol propionate combination product (SERETIDE™) 50/500mcg bd via the DISKUS™/ACCUHALER™ inhaler with tiotropium bromide 18 mcg od via the Handihaler inhalation device on efficacy and safety in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
  59. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012: Cd006829.
  60. GSK. SCO100470. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, 24-week study to compare the effect of the salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250mcg, with salmeterol 50mcg both delivered twice daily via the DISKUS/ACCUHALER inhaler on lung function and dyspnoea in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *GlaxoSmithKline Clinical Trials Register* (<http://ctr.gsk.com>) 2006.
  61. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:144-9.
  62. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respiratory medicine* 2008;102:1099-108.
  63. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *Copd* 2009;6:320-9.
  64. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1084-91.
  65. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
  66. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.

67. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiratory research* 2014;15:105.
68. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2003;22:912-9.
69. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-65.
70. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2003;21:74-81.
71. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68:1975-2000.
72. Fukuchi Y, Samoro R, Fassakhov R, Taniguchi H, Ekelund J, Carlsson LG, et al. Budesonide/formoterol via Turbuhaler(R) versus formoterol via Turbuhaler(R) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: phase III multinational study results. *Respirology (Carlton, Vic)* 2013;18:866-73.
73. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respiratory medicine* 2012;106:257-68.
74. Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D, Kampschulte J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:43.
75. Agusti A, de Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *The European respiratory journal* 2014;43:763-72.
76. Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, LaForce CF, Locantore N, Pistolesi M, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respiratory medicine* 2014;108:1171-9.
77. Rojas-Reyes MX, Garcia Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd008532.
78. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respiratory medicine* 2012;106:91-101.
79. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic)* 2011;16:95-101.
80. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respiratory medicine* 2012;106:382-9.
81. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:741-50.
82. Lee SD, Xie CM, Yunus F, Itoh Y, Ling X, Yu WC, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with

- severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology* (Carlton, Vic) 2016;21:119-27.
83. Tan DJ, White CJ, Walters JA, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;11:Cd011600.
84. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respiratory medicine* 2015;109:1155-63.
85. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *Copd* 2016;13:1-10.
86. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2014;371:1285-94.
87. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.
88. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2009;151:517-27.
89. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011397.
90. Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova Z, et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2016;4:104-13.e2.
91. Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011437.
92. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011438.
93. Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, Pace WD, Pencina MJ, Doros G, et al. Anticholinergic vs Long-Acting beta-Agonist in Combination With Inhaled Corticosteroids in Black Adults With Asthma: The BELT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:1720-30.
94. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd011721.
95. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat(R) Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PloS one* 2015;10:e0124109.
96. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2010;363:1715-26.
97. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd010834.
98. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014;371:1198-207.

99. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014;371:1189-97.
100. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd003559.
101. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2012;49:144-52.
102. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;108:184-90.
103. Chanez. Omalizumab-induced decrease of FcRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine* 2010.
104. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-82.
105. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2004;34:632-8.
106. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
107. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:1210-6.
108. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;125:383-9.
109. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *The New England journal of medicine* 1999;341:1966-73.
110. Unknown. NCT00096954. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of Omalizumab (Xolair) in Atopic Asthmatics With Good Lung Capacity Who Remain Difficult to Treat (EXACT).
111. Unknown. NCT01007149. A 16-Week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Effect of Omalizumab on the Expression of Fc $\epsilon$ RI Receptors of Blood Basophils and Dendritic Cells in Patients With Severe Persistent Non-Atopic Asthma, Uncontrolled Despite Optimal Therapy.
112. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, Study G. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology (Carlton, Vic)* 2009;14:1156-65.
113. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *The European respiratory journal* 2001;18:254-61.
114. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
115. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy, asthma & immunology research* 2016;8:319-28.

116. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS one* 2015;10:e0121257.
117. Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respiratory research* 2013;14:125.
118. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:361-8.
119. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2011;365:689-98.
120. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2010;23:200-7.
121. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;120:730-3.
122. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:1139-47.
123. He J. Clinical impacts of azithromycin on lung function and cytokines for asthmatic patients. *Fudan University Journal of Medical Science* 2009;36:719-22.
124. Shafuddin E, Mills GD, Holmes MD, Poole PJ, Mullins PR, Black PN. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of roxithromycin and doxycycline combination, roxithromycin alone, or matching placebo for 12 weeks in adults with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of negative results in biomedicine* 2015;14:15.
125. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd002997.
126. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2000;84:594-8.
127. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
128. Cameron E. Effects of azithromycin on asthma control, airway inflammation and bacterial colonisation in smokers with asthma: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:3965.
129. Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS clinical trials* 2006;1:e11.
130. Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2012;25:442-59.
131. Kamada AK, Hill MR, Ikle DN, Brenner AM, Szeffler SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1993;91:873-82.
132. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *The European respiratory journal* 2004;23:714-7.
133. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-8.
134. Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, Hasegawa H, Nakagawa H, Amayasu H. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clinical and*

experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 1999;29:950-6.

135. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;122:1138-44.e4.
136. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:747-53.
137. Wang T. Clinical impacts of low-dose azithromycin on lung function and fraction of exhaled nitric oxide concentration in bronchial asthma. *Medical Innovation China* 2014;11:122-4.
138. Xiao K. The study on effect of roxithromycin combined with budesonide in therapy in patients with asthma. *Guide of Chinese Medicine* 2013 11:119-20.
139. Yan X. Clinical study on efficacy of roxithromycin combined with inhaled budesonide dry powder inhalation on asthma. *Chinese Journal of Pharmacology and Therapeutics* 2008;13:184-7.
140. Moulec G, Gour-Provencal G, Bacon SL, Campbell TS, Lavoie KL. Efficacy of interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in adult asthmatics: Impact of using components of the chronic care model. *Respiratory medicine*;106:1211-25.
141. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respiratory care* 2015;60:455-68.
142. Hui CY, Walton R, McKinstry B, Jackson T, Parker R, Pinnock H. The use of mobile applications to support self-management for people with asthma: a systematic review of controlled studies to identify features associated with clinical effectiveness and adherence. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA* 2016.
143. Ahmed S, Ernst P, Bartlett SJ, Valois MF, Zaihra T, Pare G, et al. The Effectiveness of Web-Based Asthma Self-Management System, My Asthma Portal (MAP): A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research* 2016;18:e313.
144. Tran N, Coffman JM, Sumino K, Cabana MD. Patient reminder systems and asthma medication adherence: a systematic review. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2014;51:536-43.
145. Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014;134:1260-8 e3.
146. Yasmin F, Banu B, Zakir SM, Sauerborn R, Ali L, Soares A. Positive influence of short message service and voice call interventions on adherence and health outcomes in case of chronic disease care: a systematic review. *BMC medical informatics and decision making* 2016;16:46.
147. Kew KM, Nashed M, Dulay V, Yorke J. Cognitive behavioural therapy (CBT) for adults and adolescents with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;9:CD011818.
148. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD010398.
149. Benavides S, Rodriguez JC, Maniscalco-Feichtl M. Pharmacist involvement in improving asthma outcomes in various healthcare settings: 1997 to present. *The Annals of pharmacotherapy* 2009;43:85-97.
150. Olivera CM, Vianna EO, Bonizio RC, de Menezes MB, Ferraz E, Cetlin AA, et al. Asthma self-management model: randomized controlled trial. *Health education research* 2016;31:639-52.
151. Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respiratory research* 2013;14:109.
152. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation

- of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;347:f6070.
153. Leiva-Fernandez J, Leiva-Fernandez F, Garcia-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of a multifactorial intervention on therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled trial. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:70.
154. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *British journal of clinical pharmacology* 2014;77:756-66.
155. Wei L, Yang X, Li J, Liu L, Luo H, Zheng Z, et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *Journal of thoracic disease* 2014;6:656-62.
156. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW. The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2009;18:76-82.
157. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2010;19:10-20.
158. Broeders ME, Vincken W, Corbetta L, Group AW. The ADMIT series--Issues in Inhalation Therapy. 7. Ways to improve pharmacological management of COPD: the importance of inhaler choice and inhalation technique. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2011;20:338-43.
159. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *The European respiratory journal* 2011;37:1308-31.
160. European Medicines Agency. Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data - Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016.
161. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83.
162. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342:d3215.
163. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *The New England journal of medicine* 2013;369:1491-501.
164. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012;142:298-304.
165. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305-11.
166. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events: A Population-Based Comparative Safety Study. *Chest* 2017;151:60-7.
167. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study of moderate-to-severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016.





Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,  
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV