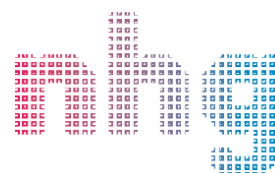


Totstandkoming en methoden

NHG-Standaard COPD (M26)

Versie 5.2
juli 2025

© Nederlands Huisartsen Genootschap,
Cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap



Nederlands
Huisartsen
Genootschap

Inhoudsopgave

1 Samenstelling werkgroep	4
2 Inleiding	5
2.1 Doel van de standaard	5
2.2 Afbakening van het onderwerp	5
2.3 Werkwijze	5
2.4 Gebruikers van de richtlijn	5
2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties	5
2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers	5
2.7 Presentatie	5
2.8 Implementatie	6
2.9 Juridische status van richtlijnen	6
Inbreng van de patiënt	6
Afweging door de huisarts	6
2.10 Delegeren van taken	6
2.11 Belangenverstrengeling	6
2.12 Financiering	7
3 Methoden	8
3.1 Ontwikkelp proces	8
Knelpuntenanalyse	8
Opstellen van uitgangsvragen	8
Zoekstrategie en selectie van literatuur	8
Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs	9
Meta-analyse	9
Doelmatigheid	9
Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen	9
3.2 Commentaar- en autorisatiefase	10
3.3 Procedure voor herziening	11
4 Zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag	12
4.1 Geeft verhoogde blootstelling aan fijnstof een verhoogd risico op het ontwikkelen van COPD?	12
4.2 Is e-health aan te bevelen bij COPD?/Is e-health niet slechter dan gebruikelijke zorg bij COPD?	12
4.3 Wat is de effectiviteit van inhalatiemedicatie bij COPD?	12
a Monotherapie langwerkend	13
b Duotherapie zonder ICS	14
c Duotherapie met ICS	15
d Tripletherapie	15
4.4 Hoe kun je patiënten het beste laten stoppen met ICS: afbouwen of direct staken?	17
4.5 Verbeterd regelmatige monitoring bij patiënten met lichte ziektelast de uitkomsten voor de patiënt op langere termijn?	17
4.6 Is een korte prednis(ol)onkuur van 5-7 dagen even effectief als een langere kuur van 10-14 dagen bij een longaanval COPD in de eerste lijn?	17

BIJLAGEN	18
Bijlage 1 Uitgangsvragen	18
Bijlage 2 Zoekstrategieën	19
Bijlage 3 GRADE-tabellen	24

1 Samenstelling werkgroep

Werkgroeplid	Affiliatie/instelling
Dr. L. Broekhuizen	Huisarts te Zutphen
Dr. S. van Vugt	Huisarts te Doorn en onderzoeker UMC Utrecht
Dr. J.C.C.M in 't Veen	Longarts St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam, namens de NVALT
J. Snoeck-Stroband	Huisarts en kaderarts Astma/COPD, Den Haag, namens de CAHAG
C. Hallensleben	Praktijkondersteuner te Capelle aan den IJssel en onderzoeker LUMC te Leiden, namens de V&VN
M. Wagenaar	Patiënt-ervaringsdeskundige, namens het Longfonds
J. Donkers	Patiënt-ervaringsdeskundige, namens het Longfonds
Dr. E. Bischoff	Huisarts en kaderarts Astma/COPD, senior-onderzoeker Radboud UMC Nijmegen, namens de CAHAG
dr. J. de Jong	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p., epidemioloog
dr. M. Bouma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.

De werkgroep werd ondersteund door de volgende medewerkers van het NHG:

- L. Hielkema en C. Sloof, medisch informatiespecialisten, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- Z. Damen, senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- dr. A. Schep, epidemioloog, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- M. Oud, epidemioloog, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- V. Pigmans, huisarts, wetenschappelijk medewerker, cluster Implementatie
- M. van der Zwan, secretaresse, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap

2 Inleiding

2.1 Doel van de standaard

Deze standaard beoogt aanbevelingen te geven voor de huisarts voor de diagnostiek en behandeling van volwassenen met COPD en heeft als doel om de ziektelast ten gevolge van COPD terug te dringen.

2.2 Afbakening van het onderwerp

De NHG-Standaard COPD richt zich op de diagnostiek en behandeling van volwassenen met COPD. De standaard bevat tevens een onderdeel praktijkvoeringsaspecten en de landelijke transmurale afspraak (LTA).

2.3 Werkwijze

De ontwikkeling van de standaard is gestart in 2018. In negen werkgroepvergaderingen heeft de werkgroep een conceptstandaard opgesteld. Daarbij vatten de betrokken NHG-medewerkers (Jip de Jong en Annemieke Schep) het bewijs systematisch samen en bereidden de werkgroepleden de conceptaanbevelingen voor ter bespreking tijdens de vergaderingen. De NHG-medewerkers (Jip de Jong en Margriet Bouma) leidden per toerbeurt de vergaderingen, zonder dat er sprake was van een formeel voorzitterschap. Na de in- en externe commentaarronde zijn er in totaal nog twee vergaderingen geweest.

2.4 Gebruikers van de richtlijn

In de praktijk is een groot deel van de COPD-zorg gedelegeerd aan onder meer de praktijkondersteuner (POH) (zie 2.10). De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen die bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met volwassenen met COPD betrokken zijn.

2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties

Een aantal beroepsorganisaties is betrokken geweest bij de knelpuntanalyse en in de commentaarfase. Zie hiervoor de desbetreffende paragrafen.

2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers

In de werkgroep zaten twee ervaringsdeskundige COPD-patiënten namens het Longfonds. Zij becommentarieerden de stukken en namen deel aan de werkgroepbijeenkomsten.

2.7 Presentatie

Deze versie van de richtlijn betreft naast een inhoudelijke herziening van de tekst van de standaard ook een nieuwe vorm van presentatie met als doel om transparant en expliciet te zijn over de wijze waarop de aanbevelingen tot stand zijn gekomen.

In deze standaard is uitgegaan van uitgangsvragen die de werkgroep aan het begin van het traject heeft vastgesteld. De uitkomsten van het literatuuronderzoek en de vertaling daarvan naar aanbevelingen voor de praktijk zijn zichtbaar gemaakt door een modulaire presentatie. Bijkomend voordeel hiervan is dat toekomstige partiële herzieningen worden vereenvoudigd.

2.8 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

2.9 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie kan beredeneerd afwijken van het beschreven beleid rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

2.10 Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, -ondersteuner of -verpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

2.11 Belangenverstrengeling

Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Geen van de werkgroepleden heeft belangenverstrengeling gemeld. Alle volledige belangenverklaringen zijn in te zien bij de webversie van deze standaard op richtlijnen.nhg.org.

2.12 Financiering

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd.

3 Methoden

3.1 Ontwikkelproces

Het proces van het ontwikkelen van de standaard heeft plaatsgevonden volgens de [Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden](#).

Knelpuntenanalyse

Bij de start van het traject zijn knelpunten geïnventariseerd door:

- COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG)
- Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)
- HAweb ledenforum
- Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Geneesmiddel Informatie Centrum (KNMP GIC)
- Longfonds
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- NHG-Adviesraad Standaarden (NAS)
- NHG-medewerkers, cluster Implementatie
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Opstellen van uitgangsvragen

Op basis van de knelpuntenanalyse zijn uitgangsvragen geformuleerd volgens het PICO-format (*patient, intervention, control, outcome*). Een overzicht van de uitgangsvragen is opgenomen in **[hoofdstuk 4]**.

Aan het begin van het traject stelde de werkgroep voor de uitgangsvragen patiëntrelevante uitkomstmaten vast. Deze werden onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke uitkomstmaten aan de hand van een scoresysteem. In **[hoofdstuk 4]** zijn per uitgangsvraag de cruciale uitkomstmaten gepresenteerd. Voor meer informatie over de procedure wordt verwezen naar de [Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden](#).

Zoekstrategie en selectie van literatuur

Voor elke uitgangsvraag voerde een informatiespecialist van het NHG een literatuursearch uit. De kwaliteit van hierbij gevonden systematische reviews (SR's) of van de evidencesamenvattingen die onderdeel uitmaakten van een richtlijn werd beoordeeld met de AMSTAR-criteria (www.amstar.ca). Indien voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR. Ook voerde het NHG een nieuwe zoekactie uit naar primaire studies vanaf het verschijnen van de vorige versie van deze standaard (2015). De wetenschappelijk medewerkers (Jip de Jong en Annemieke Schep) selecteerden de gevonden literatuur eerst volgens de selectiecriteria op basis van titel en abstract. Vervolgens werd de kwaliteit en relevantie voor de standaard nagegaan.

Zie **[hoofdstuk 4]** voor een specifieke toelichting op de gehanteerde aanpak per uitgangsvraag en een specifieke beschrijving van de zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag.

Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. Voor uitgangsvragen gericht op interventies is, indien mogelijk, een GRADE-profiel opgesteld op basis van een bestaande SR. Zie de [Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden](#) voor een uitvoerigere beschrijving van het beoordelen en graderen van het wetenschappelijke bewijs. Bij het beoordelen van het verschil in effectiviteit tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies.¹

Meta-analyse

Indien meerdere onderzoeken dezelfde uitkomst hebben gemeten, kunnen deze worden samengevat in een gepoold effect. In twee gevallen was er geen meta-analyse gepubliceerd en is deze door het NHG verricht (Matthijs Oud). Deze meta-analyses werden uitgevoerd in Review Manager (RevMan) 5.3. De effecten werden berekend met behulp van een *random effects model* en gewogen door de inverse van variantie in individuele trials. Voor continue resultaten werd bij gebruik van precies dezelfde meetmethode (bijvoorbeeld type vragenlijst) het gemiddelde verschil tussen groepen berekend. Indien er tussen onderzoeken verschillende meetmethoden werden gebruikt voor dezelfde uitkomstmaat, werd het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) tussen groepen berekend. Voor dichotome uitkomsten werd het relatieve risico (RR) berekend; dit is klinisch beter te interpreteren dan de odds ratio (OR). Alle resultaten werden gerapporteerd met een betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95%. Statistische heterogeniteit werd uitgedrukt in de I²-statistiek (percentage waargenomen heterogeniteit in resultaten tussen studies dat niet door het toeval zou worden verwacht).

Doelmatigheid

In deze NHG-Standaard wordt aandacht besteed aan de doelmatigheid van de verschillende interventies. Er is een uitgebreide analyse gedaan van de kosten van verschillende toedieningsvormen van inhalatiemedicatie (Zamire Damen).

De werkgroep weegt bij het proces van bewijs naar aanbeveling kosten mee. Er zijn geen kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses gedaan.

Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De literatuur werd door de wetenschappelijk medewerker (Jip de Jong) samengevat en beoordeeld. Vervolgens werd in samenwerking met de senior wetenschappelijk medewerker (Margriet Bouma) en een of meer werkgroepleden een concepttekst geschreven, waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die uit de literatuur werden getrokken, vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. De wetenschappelijk medewerker (Jip de Jong) deed daarvoor een voorzet, die tijdens de werkgroepvergadering werd besproken. Op basis van discussies binnen de werkgroep werden vervolgens aanpassingen gemaakt. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

¹ Een klinisch relevant verschil wordt in de internationale literatuur ook wel aangeduid als *Minimal (clinically) Important Difference (MID)*.

3.2 Commentaar- en autorisatiefase

In juni 2020 werd de ontwerpstandaard voor commentaar aan een focusgroep met huisartsen voorgelegd. Daarnaast werd commentaar gevraagd aan een aantal referenten namens de volgende organisaties/verenigingen:

- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
- COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG)
- Domus Medica België
- Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)
- Geneesmiddelenbulletin
- Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Geneesmiddel Informatie Centrum (KNMP GIC)
- Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)
- Longalliantie Nederland (LAN)
- Longfonds
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)
- NHG-Adviesraad Standaarden (NAS)
- NHG-medewerkers, cluster Implementatie
- NHG-redacteur H&W
- Patiëntenfederatie Nederland
- Pharos
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- Verenso
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Zorginstituut Nederland, Farmacotherapeutisch Kompas (ZiNL)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Naamsvermelding betekent overigens niet dat de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschreven wordt. Leden van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) hebben tijdens de commentaarronde beoordeeld of de conceptstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. Het verzamelde commentaar werd door de voltallige werkgroep beoordeeld en leidde, waar nodig, tot aanpassing van de ontwerpstandaard.

Naar aanleiding van de commentaarronde zijn aanbevelingen omtrent fysiotherapie nader afgestemd met vertegenwoordigers van de werkgroep van de KNGF-richtlijn COPD.

Op 16 december 2020 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC).

3.3 Procedure voor herziening

Deze standaard wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2023 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de standaard te herzien. De geldigheid van deze standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

4 Zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag

In dit hoofdstuk wordt per uitgangsvraag een specifieke toelichting op de gehanteerde aanpak voor de beantwoording gegeven, waaronder een beschrijving van de zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag. De zoekstrategieën per uitgangsvraag zijn te vinden in [bijlage 1].

4.1 Geeft verhoogde blootstelling aan fijnstof een verhoogd risico op het ontwikkelen van COPD?

Tabel 1a Selectiecriteria

Type studies	- Observatieel, etiologisch, cohortonderzoek
Type patiënten	- Patiënten met COPD
Type indextest	- Fijnstof
Type referentietest	- Niet van toepassing
Type uitkomstmaten	- Klachten, longaanvallen, nieuwe ziekten, versnelde vermindering longfunctie
Type setting	- Algemene bevolking

4.2 Is e-health aan te bevelen bij COPD?/Is e-health niet slechter dan gebruikelijke zorg bij COPD?

Tabel 2a Selectiecriteria

Type studies	- Observatieel, etiologisch, cohortonderzoek
Type patiënten	- Patiënten met COPD
Type indextest	- Gebruik e-health, telemedicine, telemonitoring
Type referentietest	- Geen e-health, care as usual
Type uitkomstmaten	- Aantal face-to-face afspraken, tevredenheid patiënt en arts, gevoel van regie, longaanvallen, klachten/symptomen
Type setting	- Huisartsenpraktijk

4.3 Wat is de effectiviteit van inhalatiemedicatie bij COPD?

- a Monotherapie langwerkend: LAMA of LABA (de vergelijkingen: LAMA versus placebo, LABA versus placebo en LAMA versus LABA)
- b Duo therapie: LAMA met LABA zonder ICS (de vergelijkingen: LAMA+LABA versus mono (LAMA of LABA))
- c Duo therapie: LAMA of LABA met ICS (de vergelijkingen: LAMA+ICS versus LAMA en LABA+ICS versus LABA)

- d Tripletherapie: LAMA met LABA met ICS (de vergelijkingen: triple versus mono (LAMA of LABA) of duo (LAMA+ICS, LABA+ICS, LAMA+LABA))

Dit resulteerde in de volgende vergelijkingen.

- a Monotherapie langwerkend (LAMA of LABA) **(detail 33)**
 - 1 LAMA versus placebo
 - 2 LABA versus placebo
 - 3 LAMA versus LABA
- b Duotherapie (LAMA en LABA) **(detail 34)**
 - 1 LAMA+LABA versus LAMA
 - 2 LAMA+LABA versus LABA
 - 3 LAMA+LABA versus LAMA+ICS
 - 4 LAMA+LABA versus LABA+ICS
- c Duotherapie (LAMA of LABA met ICS) **(detail 35)**
 - 1 LAMA+ICS versus LAMA
 - 2 LABA+ICS versus LABA
- d Tripletherapie (LAMA + LABA + ICS) **(detail 36)**
 - 1 Triple versus LAMA
 - 2 Triple versus LABA
 - 3 Triple versus LAMA+ICS
 - 4 Triple versus LABA+ICS
 - 5 Triple versus LAMA+LABA

a Monotherapie langwerkend

Tabel 3a Selectiecriteria vergelijking a1 LAMA versus placebo

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LAMA
Vergelijking	Placebo
Uitkomstmaten <i>Cruciaal</i>	Ziektebelasting Milde longaanvallen met antibiotica of orale steroïden prescriptie Dyspneu Ziekenhuisopname door ernstige longaanvallen Mortaliteit (Ernstige) bijwerkingen

Tabel 3b Selectiecriteria vergelijking a2 LABA versus placebo

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LABA
Vergelijking	Placebo
Uitkomstmaten <i>Cruciaal</i>	Ziektebelasting Milde longaanvallen met antibiotica of orale steroïden prescriptie Ziekenhuisopname door ernstige longaanvallen Dyspneu Mortaliteit (Ernstige) bijwerkingen

Tabel 3c Selectiecriteria vergelijking a3 LAMA versus LABA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LAMA
Vergelijking	LABA

Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
	Dyspneu
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

b Duotherapie zonder ICS

Tabel 4a Selectiecriteria vergelijking b1 LAMA+LABA versus LAMA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LAMA+LABA
Vergelijking	LAMA
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
	Dyspneu
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

Tabel 4b Selectiecriteria vergelijking b2 LAMA+LABA versus LABA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LAMA+LABA
Vergelijking	LABA
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
	Dyspneu
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

Tabel 4c Selectiecriteria vergelijking b3 LAMA+LABA versus LAMA+ICS

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LAMA+LABA
Vergelijking	LAMA+ICS
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
	Dyspneu
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

Tabel 4d Selectiecriteria vergelijking b4 LAMA+LABA versus LABA+ICS

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LAMA+LABA

Vergelijking	LABA+ICS
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
	Dyspneu
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

c Duotherapie met ICS

Tabel 5a Selectiecriteria vergelijking c1 LAMA+ICS versus LAMA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LAMA+ICS
Vergelijking	LAMA
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
	Dyspneu
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

Tabel 5b Selectiecriteria vergelijking c2 LABA+ICS versus LABA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	LABA+ICS
Vergelijking	LABA
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
<i>Belangrijk</i>	Dyspneu
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

d Tripletherapie

Tabel 6a Selectiecriteria vergelijking d1 Tripletherapie versus LAMA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	Tripletherapie
Vergelijking	LAMA
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig)
	Longaanvallen (ernstig)
	Dyspneu (<i>niet gevonden</i>)
	Mortaliteit
	(Ernstige) bijwerkingen

Tabel 6b Selectiecriteria vergelijking d2 Tripletherapie versus LABA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	Tripletherapie
Vergelijking	LABA
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig) (<i>niet gevonden</i>) Longaanvallen (ernstig) (<i>niet gevonden</i>) Dyspneu (<i>niet gevonden</i>) Mortaliteit (<i>niet gevonden</i>) (Ernstige) bijwerkingen (<i>niet gevonden</i>) FEV ₁

Tabel 6c Selectiecriteria vergelijking d3 Tripletherapie versus LAMA+ICS

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	Tripletherapie
Vergelijking	LAMA+ICS
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig) Longaanvallen (ernstig) / ziekenhuisopname Dyspneu Mortaliteit (Ernstige) bijwerkingen

Tabel 6d Selectiecriteria vergelijking d4 Tripletherapie versus LABA+ICS

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	Tripletherapie
Vergelijking	LABA+ICS
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig) Longaanvallen (ernstig) Dyspneu (<i>niet gevonden</i>) Mortaliteit (Ernstige) bijwerkingen

Tabel 6e Selectiecriteria vergelijking d5 Tripletherapie versus LAMA+LABA

Patiënten	COPD-patiënten in de eerste lijn
Interventie	Tripletherapie
Vergelijking	LAMA+LABA
Uitkomstmaten	Ziektelast
<i>Cruciaal</i>	Longaanvallen (mild – ernstig) Dyspneu (<i>niet gevonden</i>) Bijwerkingen (alle) (Ernstige) bijwerkingen

4.4 Hoe kun je patiënten het beste laten stoppen met ICS: afbouwen of direct staken?

Tabel 7 Selectiecriteria

Patiënten	Patiënten met COPD
Interventie	Afbouwen ICS
Vergelijking	Direct staken ICS?
Uitkomstmaten	Succespercentage stoppen, recidief klachten

4.5 Verbetert regelmatige monitoring bij patiënten met lichte ziektelast de uitkomsten voor de patiënt op langere termijn?

Tabel 8 Selectiecriteria

Patiënten	Patiënten met COPD met lichte ziektelast
Interventie	Regelmatige monitoring (meestal ≥ 1 keer per jaar?)
Vergelijking	Alleen contact bij (toename) klachten
Uitkomstmaten	longaanvallen, klachten/symptomen COPD, ziektelast

4.6 Is een korte prednis(ol)onkuur van 5-7 dagen even effectief als een langere kuur van 10-14 dagen bij een longaanval COPD in de eerste lijn?

Tabel 9 Selectiecriteria

Type studies	- Observatieel, etiologisch, cohortonderzoek
Type patiënten	- Patiënten met COPD
Type indextest	- Prednis(ol)onkuur van 5-7 dagen
Type referentietest	- Prednis(ol)onkuur van 10-14 dagen
Type uitkomstmaten	- Behandelfalen (noodzaak van ziekenhuisopname of extra behandeling, respiratoire insufficiëntie) - Recidief longaanval na afloop van de behandeling - Longfunctie - Dyspneu - Mortaliteit - Bijwerkingen; hypertensie, hyperglycemie, bijnierschorsinsufficiëntie, oedeem

BIJLAGEN

Bijlage 1 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag			Cruciale uitkomstmaten (O)
1	Detail 9	Geeft verhoogde blootstelling aan fijnstof een verhoogd risico op het ontwikkelen van COPD?	
2	Detail 24	Is e-health aan te bevelen bij COPD?/Is e-health niet slechter dan gebruikelijke zorg bij COPD?	
3-6	Detail 31	Wat is de effectiviteit van inhalatiemedicatie bij COPD?	
3	Detail 33	a Monotherapie langwerkend: LAMA of LABA (de vergelijkingen: LAMA versus placebo, LABA versus placebo en LAMA versus LABA)	
4	Detail 34	b Duotherapie zonder ICS: LAMA met LABA zonder ICS (de vergelijkingen: LAMA+LABA versus mono (LAMA (+ICS) of LABA (+ICS)))	
5	Detail 35	c Duotherapie met ICS: LAMA of LABA met ICS (de vergelijkingen: LAMA+ICS versus LAMA en LABA+ICS versus LABA)	
6	Detail 36	d Tripletherapie: LAMA met LABA met ICS (de vergelijkingen: triple versus mono (LAMA of LABA) of duo (LAMA+ICS, LABA+ICS, LAMA+LABA)	
7	Detail 37	Hoe kun je patiënten het beste laten stoppen met ICS: afbouwen of direct staken?	
8	Detail 42	Verbetert regelmatige monitoring bij patiënten met lichte ziektelast de uitkomsten voor de patiënt op langere termijn?	
9	Detail 45	Is een korte prednis(ol)onkuur van 5-7 dagen even effectief als een langere kuur van 10-14 dagen bij een longaanval COPD in de eerste lijn?	

Bijlage 2 Zoekstrategieën

Uitgangsvraag 1	Geeft verhoogde blootstelling aan fijnstof een verhoogd risico op het ontwikkelen van COPD?
Zoekdatum	17-05-2018
Database	PubMed (105 resultaten)
Zoektermen	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[mj] OR COPD[tiab]) AND (air pollution/adverse effects[mj] OR air pollutants/toxicity[mh] OR air pollution[tiab] OR airborne particulates[tiab] OR dust exposure[tiab] OR respirable dust[tiab] OR organic dust[tiab] OR fine dust[tiab] OR particulate matter[tiab]) AND (case-control studies[mh] OR case-control[tiab] OR cohort studies[mh] OR cohort[tiab]) <i>filters: abstract, from 2010/01/01, Dutch/English</i>

Uitgangsvraag 2	Is e-health aan te bevelen bij COPD?/Is e-health niet slechter dan gebruikelijke zorg bij COPD?
Zoekdatum	24-05-2018
Database	PubMed (98 resultaten)
Zoektermen	(Pulmonary disease, chronic obstructive[mj] OR COPD[tiab]) AND (eHealth[tiab] OR mHealth[tiab] OR mobile health[tiab] OR mobile app*[tiab] OR telemedicine[tiab] OR mobile technology[tiab] OR digital health[tiab] OR mobile device*[tiab] OR telemonitoring[tiab] OR telehealth[tiab] OR smartphone*[tiab] OR mobile phone*[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab]) NOT (child[ti] OR children[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[tiab]) <i>filters: abstract, from 2013/01/01, Dutch/English</i>

Uitgangsvraag 3	Monotherapie langwerkend: LAMA of LABA (de vergelijkingen: LAMA versus placebo, LABA versus placebo en LAMA versus LABA)
Zoekdatum	25-01-2019
Database	PubMed (58 resultaten)
Zoektermen	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy[Mesh] OR COPD[tiab]) AND ((LAMA[tiab] OR long-acting muscarinic antagonist*[tiab] OR aclidinium[tiab] OR umeclidinium[tiab] OR tiotropium[tiab]) OR (LABA[tiab] OR long-acting beta-agonist*[tiab] OR formoterol[tiab])) AND (placebos[mh] OR placebo[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort[tiab] OR cohort studies[mh]) <i>filters: abstract, from 2013/01/01, Dutch/English</i>
Uitgangsvraag 4	Duotherapie zonder ICS: LAMA met LABA zonder ICS (de vergelijkingen: LAMA+LABA versus mono (LAMA of LABA))
Zoekdatum	28-05-2018
Database	PubMed (50 resultaten)
Zoektermen	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy[Mesh] OR COPD[tiab]) AND (LAMA[tiab] OR long-acting muscarinic antagonist*[tiab]) AND (LABA[tiab] OR long-acting beta-agonist*[tiab]) AND (versus[tiab] OR compared[tiab] OR comparison[tiab] OR comparative[tiab]) AND exacerbation*[tiab] AND (systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort[tiab] OR cohort studies[mh]) <i>filters: abstract, from 2013/01/01, Dutch/English</i>

Uitgangsvraag 5	Duotherapie met ICS: LAMA of LABA met ICS (de vergelijkingen: LAMA+ICS versus LAMA en LABA+ICS versus LABA)
Zoekdatum	18-02-2019
Database	PubMed
Zoektermen A. (78 resultaten)	((LABA*[tiab] AND ICS[tiab]) AND versus[tiab] AND LABA*[tiab]) AND COPD[tiab] <i>filters: Abstract, English/Dutch</i>
Zoektermen B. (37 resultaten)	((LAMA*[tiab] AND ICS[tiab]) AND versus[tiab] AND LAMA*[tiab]) AND COPD[tiab] <i>filters: Abstract, English/Dutch</i>
Zoekdatum	21-02-2019
Database	Embase
Zoektermen A. (19 resultaten)	((laba NEAR/1 ics):ti,ab) AND ((laba NEAR/1 monotherapy):ti,ab) AND copd:ti,ab
Zoektermen B. (2 resultataen)	((lama NEAR/1 ics):ti,ab) AND ((lama NEAR/1 monotherapy):ti,ab) AND copd:ti,ab
Uitgangsvraag 6	Tripletherapie: LAMA met LABA met ICS (de vergelijkingen: triple versus mono (LAMA of LABA) of duo (LAMA+ICS, LABA+ICS, LAMA+LABA)
Zoekdatum	17-01-2019
Database	PubMed (156 resultaten)
Zoektermen	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[mj] OR COPD[tiab]) AND (triple therapy[tiab] OR ((LAMA*[tiab] OR long-acting muscarinic antagonist*[tiab] OR aclidinium[tiab] OR umeclidinium[tiab]) AND (LABA*[tiab] OR long-acting beta 2-agonist*[tiab] OR formoterol[tiab]) AND (ICS*[tiab] OR inhaled steroid*[tiab] OR inhaled corticosteroid*[tiab]))) AND (systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort[tiab] OR cohort studies[mh]) <i>filters: abstract, from 2010/01/01, English/Dutch</i>

Uitgangsvraag 7	Hoe kun je patiënten het beste laten stoppen met ICS: afbouwen of direct staken?
Zoekdatum	23-05-2018
Database	PubMed (44 resultaten)
Zoektermen	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[mh] OR COPD[tiab]) AND (ICS[tiab] OR inhaled corticosteroid*[tiab] OR budesonide[tiab] OR fluticasone[tiab] OR beclomethasone[tiab] OR ciclesonide[tiab]) AND (withdrawal[tiab] OR stepwise decrease*[tiab] OR phase out[tiab] OR stepping down[tiab] OR de-escalation[tiab] OR stopping[tiab] OR discontinuation*[tiab]) AND (systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR guideline*[tiab]) <i>filters: abstract, from 2010/01/01, English/Dutch</i>

Uitgangsvraag 8	Verbetert regelmatige monitoring bij patiënten met lichte ziektelast de uitkomsten voor de patiënt op langere termijn?
Zoekdatum	24-05-2018
Database	PubMed (24 resultaten)
Zoektermen	(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[mh] OR COPD[tiab]) AND (monitoring visit*[tiab] OR monitoring[ti] OR follow-up visit*[tiab] OR routine monitoring[tiab] OR routine visit*[tiab] OR integrated disease management[tiab]) AND (burden of illness[mh] OR burden[tiab] OR long-term[tiab] OR time factors[mh]) AND (systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort[tiab] OR cohort studies[mh]) <i>filters: abstract, from 2010/01/01, English/Dutch</i>
Uitgangsvraag 9	Is een korte prednis(ol)onkuur van 5-7 dagen even effectief als een langere kuur van 10-14 dagen bij een longaanval COPD in de eerste lijn?
Zoekdatum	04-10-2018
Database	PubMed (53 resultaten)
Zoektermen	(pulmonary disease, chronic obstructive/drug therapy[mh] OR COPD[tiab] OR chronic obstructive pulmonary disease[tiab]) AND exacerbation*[tiab] AND (prednisone[tiab] OR prednisolone[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR glucocorticoids/administration and dosage[mh]) AND (optimal[tiab] OR duration*[tiab] OR short-term[tiab] OR short-course[tiab] OR short-burst[tiab] OR five days[tiab]) AND (systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab]) <i>filters: abstract, from 2013/01/01, English/Dutch</i>

Bijlage 3 GRADE-tabellen

Vraag 2 Is e-health aan te bevelen bij COPD?/Is e-health niet slechter dan gebruikelijke zorg bij COPD?

E-health versus gebruikelijke zorg voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** e-health (dagelijks doorgeven klachten via smartphone, wekelijks telefoontje, stimulatie gezond gedrag via app)/**Controle:** gebruikelijke zorg

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (נוס-האפקט)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met gebruikelijke zorg	Risico met e-health				
QoL bij e-health interventie stimuleren gezond gedrag (uit McCabe 2017) Vastgesteld met: CCQ of SGRQ Follow-up: 6 maanden	-	De gestandaardiseerde gemiddelde QoL (op basis van CCQ of SGRQ) in de interventiegroep was 0,22 lager (0,4 tot 0,03 lager)	-	472 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Patiënten met COPD die gebruik maken van e-health (gezondheid stimulerende app) lijken een hogere kwaliteit van leven te ervaren.

E-health versus gebruikelijke zorg voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** e-health (dagelijks doorgeven klachten via smartphone, wekelijks telefoontje, stimulatie gezond gedrag via app)/**Controle:** gebruikelijke zorg

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met gebruikelijke zorg	Risico met e-health				
QoL bij e-health interventie dagelijks doorgeven klachten e.d. (uit Cruz 2014) Vastgesteld met: SGRQ Follow-up: range 2 maanden tot 12 maanden	-	De gestandaardiseerde gemiddelde QoL (op basis van SGRQ) in de interventiegroep was 0,53 lager (0,97 tot 0,09 lager)	-	587 (2 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	e-health (dagelijks doorgeven persoonlijke data) verbetert waarschijnlijk de kwaliteit van leven van patiënten met COPD.
Uithoudingsvermogen Bij wekelijks telefoontje zorgverlener (uit Lundell 2015) Vastgesteld met: 6 minuten walk test Follow-up: range 8 weken tot 18 maanden		De gemiddelde fysieke capaciteit in de interventiegroep was zo dat ze 1,3 meter minder konden lopen in 6 minuten (8,1 minder tot 5,5 meer)	-	1034 (5 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^d	Er is waarschijnlijk geen verschil in fysieke capaciteit tussen patiënten met COPD met of zonder e-health (wekelijks telefoontje zorgverlener).

E-health versus gebruikelijke zorg voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** e-health (dagelijks doorgeven klachten via smartphone, wekelijks telefoontje, stimulatie gezond gedrag via app)/**Controle:** gebruikelijke zorg

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (נוס-ים)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met gebruikelijke zorg	Risico met e-health				
Longaanvallen bij e-health interventie dagelijks doorgeven klachten (uit Alwashmi 2016) Follow-up: range 4 maanden tot 9 maanden	456 per 1.000	144 per 1.000 (55 tot 342)	OR 0,20 (0,07 tot 0,62)	209 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c}	Patiënten die gebruik maken van e-health (dagelijks doorgeven persoonlijke data) lijken minder longaanvallen te hebben.
Dyspneu bij wekelijks telefoontje zorgverlener (uit Lundell 2015) Vastgesteld met: CRQ-dysp, MRC-dysp, SOBQ. Follow-up: range 8 weken tot 18 maanden	-	De gestandaardiseerde gemiddelde dyspneu (op basis van CRQ-d, MRC-d, SOBQ) in de interventiegroep was 0,09 hoger (0,06 lager tot 0,23 hoger)	-	1034 (8 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^d	Er is waarschijnlijk geen verschil in dyspneu tussen patiënten met COPD met of zonder e-health (wekelijks telefoontje zorgverlener).
Ziekenhuisopname bij e-health interventie dagelijks klachten doorgeven (uit Cruz 2014) Follow-up: range 2 maanden tot 12 maanden	Aantallen onbekend		RR 0,72 (0,53 tot 0,98)	587 (8 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^e	e-health (dagelijks doorgeven persoonlijke data) vermindert waarschijnlijk ziekenhuisopnames van patiënten met COPD.

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: betrouwbaarheidsinterval; **SMD:** Standardised mean difference; **OR:** Odds ratio; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio **Explanations:** a. geen blinding ; b. kleine aantallen ; c. heterogeniteit 59% ; d. reporting bias en geen blinding ; e. 0,75 in BI

E-health versus gebruikelijke zorg voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** e-health (dagelijks doorgeven klachten via smartphone, wekelijks telefoontje, stimulatie gezond gedrag via app)/**Controle:** gebruikelijke zorg

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met gebruikelijke zorg	Risico met e-health				

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Vraag 3-6 Wat is de effectiviteit van inhalatiemedicatie bij COPD?

- a Monotherapie langwerkend: LAMA of LABA (de vergelijkingen: LAMA versus placebo, LABA versus placebo en LAMA versus LABA)
- b Duotherapie zonder ICS: LAMA met LABA zonder ICS (de vergelijkingen: LAMA+LABA versus mono (LAMA (+ICS) of LABA (+ICS)))
- c Duotherapie met ICS: LAMA of LABA met ICS (de vergelijkingen: LAMA+ICS versus LAMA en LABA+ICS versus LABA)
- d Tripletherapie: LAMA met LABA met ICS (de vergelijkingen: triple versus mono (LAMA of LABA) of duo (LAMA+ICS, LABA+ICS, LAMA+LABA)).

Vraag 3a Effect van LAMA (tiotropium) ten opzichte van placebo op ziektelast, longaanvallen, ziekenhuisopname, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LAMA (tiotropium) versus placebo voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** tiotropium/**Controle:** placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met tiotropium				
Verskil ziektelast tussen tiotropium- en placebogebruik vastgesteld met: SGRQ Follow-up: range 3 maanden tot 4 jaar		Het gemiddelde verschil in ziektelast tussen tiotropium- en placebogebruik was 2,89 lager (3,35 lager tot 2,44 lager) ten gunste van de interventiegroep	-	15783 (9 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast bij gebruik van LAMA (tiotropium) ten opzichte van placebo
Longaanval Follow-up: range 3 maanden tot 4 jaar	442 per 1.000	382 per 1.000 (357 tot 408)	OR 0,78 (0,70 tot 0,87)	23309 (22 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijken minder longaanvallen voor te komen bij gebruik van LAMA (tiotropium) ten opzichte van placebo
Ziekenhuisopname door longaanval Follow-up: range 3 maanden tot 4 jaar	131 per 1.000	113 per 1.000 (98 tot 131)	OR 0,85 (0,72 tot 1,00)	22852 (21 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijken minder ziekenhuisopnames door longaanvallen voor te komen bij gebruik van LAMA (tiotropium) ten opzichte van placebo
Sterfte Follow-up: range 3 maanden tot 4 jaar	49 per 1.000	48 per 1.000 (43 tot 54)	OR 0,98 (0,86 tot 1,11)	23309 (22 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ad}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van LAMA (tiotropium) of placebo

LAMA (tiotropium) versus placebo voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** tiotropium/**Controle:** placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met tiotropium				
(Ernstige) bijwerkingen Follow-up: range 3 maanden tot 4 jaar	239 per 1.000	245 per 1.000 (234 tot 257)	OR 1,03 (0,97 tot 1,10)	23309 (22 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ad}	Er lijkt geen verschil in ernstige bijwerkingen te zijn bij gebruik van LAMA (tiotropium) of placebo

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). **BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio ; a. Risico op bias in verband met sponsoring van de onderzoeken door de industrie ; b. Heterogeniteit 51% ; c. Brede betrouwbaarheidsintervallen in de onderzoeken ; d. Laag aantal events in de onderzoeken

[Ferguson 2017] laat zien dat het verschil in SGRQ-verandering bij het gebruik van placebo of tiotropium respectievelijk 0-1 punten ten opzichte van 2,5-3,5 punten is.

Vraag 3b Effect van LAMA (aclidiniumbromide) ten opzichte van placebo op ziektelast, longaanvallen, ziekenhuisopname, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LAMA (aclidiniumbromide) versus placebo voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LAMA (aclidiniumbromide)/**Controle:** placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met LAMA (aclidiniumbromide)				
Verandering ziektelast vastgesteld met: SGRQ Follow-up: range 4 weken tot 52 weken		De gemiddelde verandering in ziektelast in de interventiegroep was 2,34 lager (3,18 lager tot 1,51 lager)	-	4442 (7 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijkt een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast te zijn bij gebruik van LAMA (aclidinium) ten opzichte van placebo
Longaanval Follow-up: range 4 weken tot 52 weken	137 per 1.000	122 per 1.000 (105 tot 141)	OR 0,88 (0,74 tot 1,04)	5624 (10 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in longaanvallen bij gebruik van LAMA (aclidinium) of placebo
Ziekenhuisopname door longaanval Follow-up: range 4 weken tot 52 weken	37 per 1.000	24 per 1.000 (17 tot 33)	OR 0,64 (0,46 tot 0,88)	5624 (10 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijken minder ziekenhuisopnames door ernstige longaanvallen voor te komen bij gebruik van LAMA (aclidinium) ten opzichte van placebo
Sterfte Follow-up: range 4 weken tot 52 weken	5 per 1.000	5 per 1.000 (2 tot 10)	OR 0,92 (0,43 tot 1,94)	5252 (9 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c,d}	Het is onzeker of er verschil in sterfte is bij gebruik van LAMA (aclidinium) of placebo
(Ernstige) bijwerkingen Follow-up: range 4 weken tot 52 weken	56 per 1.000	50 per 1.000 (40 tot 64)	OR 0,89 (0,70 tot 1,14)	5651 (10 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijkt geen verschil in ernstige bijwerkingen te zijn bij gebruik van LAMA (aclidinium) of placebo

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio ; a. Risico op bias in verband met sponsoring van de onderzoeken door de industrie ; b. Heterogeniteit 48% ; c. Laag aantal events in de onderzoeken ; d. 0,75 en 1,25 in betrouwbaarheidsinterval

Vraag 3c Effect van LAMA (umeclidiniumbromide) ten opzichte van placebo op ziektelast, longaanvallen, ziekenhuisopname, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LAMA (umeclidiniumbromide) versus placebo voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LAMA (umeclidiniumbromide)/**Controle:** placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met LAMA (umeclidiniumbromide)				
Verandering ziektelast vastgesteld met: SGRQ Follow-up: range 12 weken tot 52 weken		De gemiddelde verandering in ziektelast in de interventiegroep was 4,79 lager (8,84 lager tot 0,75 lager)	-	1119 (4 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	Het is onzeker of er verschil in ziektelast is bij gebruik van LAMA (umeclidinium) of placebo
Longaanval Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	157 per 1.000	102 per 1.000 (79 tot 130)	OR 0,61 (0,46 tot 0,80)	1922 (4 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	Er lijken minder longaanvallen voor te komen bij gebruik van LAMA (umeclidinium) ten opzichte van placebo
Ziekenhuisopname door longaanval Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	20 per 1.000	18 per 1.000 (5 tot 58)	OR 0,86 (0,25 tot 2,92)	1922 (4 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,d,e,f}	Het is onzeker of er verschil in ziekenhuisopname is bij gebruik van LAMA (umeclidinium) of placebo
Sterfte Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	4 per 1.000	7 per 1.000 (2 tot 22)	OR 1,68 (0,52 tot 5,48)	1922 (4 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d,f}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van LAMA (umeclidinium) of placebo
(Ernstige) bijwerkingen Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	51 per 1.000	66 per 1.000 (45 tot 96)	OR 1,33 (0,89 tot 2,00)	1922 (4 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	Er lijkt geen verschil in ernstige bijwerkingen te zijn bij gebruik van LAMA (umeclidinium) of placebo

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). **BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio ; a. Risico op bias in verband met sponsoring van de onderzoeken door de industrie ; b. Heterogeniteit 80% ; c. Niet overlappende betrouwbaarheidsintervallen ; d. Laag aantal events in de onderzoeken ; e. Heterogeniteit 60% ; f. 0,75 en 1,25 in betrouwbaarheidsinterval

Vraag 3d Effect van LABA (formoterol of salmeterol) ten opzichte van placebo op ziektelast, longaanvallen, ziekenhuisopname, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LABA (formoterol of salmeterol) versus placebo voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LABA (formoterol of salmeterol)/**Controle:** placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met LABA				
Ziektelast (verandering) vastgesteld met: SGRQ Follow-up: range 3 maanden tot 3 jaar		De gemiddelde ziektelast(verandering) in de interventiegroep was 2,32 lager (3,09 lager tot 1,54 lager)	-	11397 (17 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijkt een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast te zijn bij gebruik van LABA ten opzichte van placebo.
Milde longaanval (prescriptie antibiotica of orale steroïden) Follow-up: range 3 maanden tot 3 jaar	238 per 1.000	186 per 1.000 (160 tot 214)	OR 0,73 (0,61 tot 0,87)	3375 (7 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^a	Er lijken minder milde longaanvallen voor te komen bij gebruik van LABA ten opzichte van placebo.
Ziekenhuisopname (door longaanval) Follow-up: range 3 maanden tot 3 jaar	85 per 1.000	64 per 1.000 (49 tot 81)	OR 0,73 (0,56 tot 0,95)	3804 (7 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^a	Er lijken minder ziekenhuisopnames door ernstige longaanvallen voor te komen bij gebruik van LABA ten opzichte van placebo.
Sterfte Follow-up: range 3 maanden tot 3 jaar	40 per 1.000	37 per 1.000 (31 tot 44)	OR 0,90 (0,75 tot 1,08)	14079 (23 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in sterfte bij gebruik van LABA of placebo.
(Ernstige) bijwerkingen Follow-up: range 3 maanden tot 3 jaar	183 per 1.000	178 per 1.000 (157 tot 203)	OR 0,97 (0,83 tot 1,14)	12446 (20 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijkt geen verschil in (ernstige) bijwerkingen te zijn bij gebruik van LABA of placebo.

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio . a. Risico op bias in verband met sponsoring van de onderzoeken door de industrie ; b. Heterogeniteit 50% ; c. effect positief en negatief in verschillende onderzoeken

Vraag 3e Effect van LABA (indacaterol) ten opzichte van placebo op ziektelast, ziekenhuisopname, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LABA (indacaterol) versus placebo voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LABA (indacaterol)/**Controle:** placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met LABA (indacaterol)				
Ziektelast (verandering) vastgesteld met: SGRQ Follow-up: range 3 maanden tot 1 jaar		De gemiddelde ziektelast(verandering) in de interventiegroep was 3,6 lager (4,36 lager tot 2,83 lager)	-	4938 (14 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast bij gebruik van LABA ten opzichte van placebo.
Longaanval (protocol defined) Follow-up: range 3 maanden tot 1 jaar	222 per 1.000	188 per 1.000 (167 tot 212)	OR 0,81 (0,70 tot 0,94)	4807 (10 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er treden waarschijnlijk minder longaanvallen op bij gebruik van LABA ten opzichte van placebo.
Sterfte Follow-up: range 3 maanden tot 1 jaar	4 per 1.000	2 per 1.000 (1 tot 4)	OR 0,42 (0,16 tot 1,08)	5694 (12 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van LABA en placebo.
(Ernstige) bijwerkingen Follow-up: range 3 maanden tot 1 jaar	72 per 1.000	72 per 1.000 (60 tot 87)	OR 1,00 (0,82 tot 1,23)	6065 (13 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in ernstige bijwerkingen bij gebruik van LABA en placebo.

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio ^a. Risico op bias in verband met sponsoring van de onderzoeken door de industrie ; ^b. Laag aantal events

Vraag 3f Effect van LABA (olodaterol) ten opzichte van placebo op ziektelast, ziekenhuisopname, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LABA (indacaterol) versus placebo voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LABA (indacaterol)/**Controle:** placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met LABA (indacaterol)				
Sterfte Follow-up: range 4 weken tot 1 jaar	9 per 1.000	11 per 1.000 (8 tot 16)	OR 1,31 (0,90 tot 1,89)	12246 (10 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van LABA en placebo.
(Ernstige) bijwerkingen Follow-up: range 4 weken tot 1 jaar	94 per 1.000	96 per 1.000 (86 tot 106)	OR 1,03 (0,91 tot 1,15)	14915 (13 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in ernstige bijwerkingen bij gebruik van LABA en placebo.

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Odds ratio a. Risico op bias in verband met sponsoring van de onderzoeken door de industrie ; b. Laag aantal events ; c. brede betrouwbaarheidsintervallen

Vraag 3g Effect van LAMA versus LABA op ziektelast, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LAMA (met ICS) versus LABA (met ICS) voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LAMA (met ICS)/**Controle:** LABA (met ICS)

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA (met ICS)	Risico met LAMA (met ICS)				
Ziektelast (verandering vanaf baseline) vastgesteld met: SGRQ Schaal: 0 tot 100 Follow-up: 26 weken		De gemiddelde ziektelast (verandering vanaf baseline) in de interventiegroep was 0,39 lager (1,03 lager tot 0,25 hoger)	-	7972 (7 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er lijkt geen verschil in ziektelast te zijn bij gebruik van LAMA of LABA
Longaanvallen (mild – ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	314 per 1.000	283 per 1.000 (266 tot 299)	OR 0,86 (0,79 tot 0,93)	11943 (6 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er lijken minder milde longaanvallen op te treden bij gebruik van LAMA ten opzichte van LABA
Longaanvallen (ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	117 per 1.000	91 per 1.000 (66 tot 127)	OR 0,76 (0,53 tot 1,10)	10696 (5 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er lijkt geen verschil in het optreden van ernstige longaanvallen te zijn bij gebruik van LAMA of LABA
Sterfte Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	12 per 1.000	11 per 1.000 (9 tot 14)	OR 0,96 (0,75 tot 1,24)	22844 (13 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van LAMA of LABA
(Ernstige) bijwerkingen (alles) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	121 per 1.000	115 per 1.000 (107 tot 123)	OR 0,94 (0,87 tot 1,02)	23191 (14 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er lijkt geen verschil in (ernstige) bijwerkingen te zijn bij gebruik van LAMA of LABA

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). **BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio a. Risico op bias in verband met afwezigheid blinding in aantal onderzoeken ; b. Risico op bias in verband met sponsoring door de industrie.

Vraag 4a Effect van LAMA+LABA ten opzichte van LAMA op ziektelast, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LAMA+LABA (met ICS) versus LAMA (met ICS) voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LAMA+LABA (met ICS)/**Controle:** LAMA (met ICS)

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LAMA (met ICS)	Risico met LAMA+LABA (met ICS)				
Ziektelast (verandering vanaf baseline) vastgesteld met: SGRQ Schaal: 0 tot 100 Follow-up: 26 weken		De gemiddelde ziektelast (verandering vanaf baseline) in de interventiegroep was 1,31 lager (1,93 lager tot 0,7 lager)	-	9217 (11 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	Er lijkt een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast te zijn bij gebruik van LAMA+LABA ten opzichte van LAMA
Longaanvallen (mild – ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	262 per 1.000	255 per 1.000 (211 tot 304)	OR 0,96 (0,75 tot 1,23)	7398 (9 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c}	Er lijkt geen verschil in het optreden van milde longaanvallen te zijn bij gebruik van LAMA+LABA of LAMA
Longaanvallen (ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	38 per 1.000	34 per 1.000 (23 tot 51)	OR 0,90 (0,59 tot 1,36)	5241 (8 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}	Er lijkt geen verschil in het optreden van ernstige longaanvallen te zijn bij gebruik van LAMA+LABA of LAMA
Sterfte Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	10 per 1.000	10 per 1.000 (7 tot 13)	OR 1,01 (0,75 tot 1,36)	20683 (24 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	Er is waarschijnlijk geen verschil in sterfte bij gebruik van LAMA+LABA of LAMA
(Ernstige) bijwerkingen (alles) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	91 per 1.000	92 per 1.000 (84 tot 101)	OR 1,01 (0,92 tot 1,12)	21453 (25 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	Er is waarschijnlijk geen verschil in (ernstige) bijwerkingen bij gebruik van LAMA+LABA of LAMA

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio a. Risico op bias in verband met afwezigheid blinding in aantal onderzoeken ; b. Risico op bias in verband met sponsoring door de industrie ; c. Heterogeniteit 52% ; d. 0,75 (en 1,25) in betrouwbaarheidsinterval

Vraag 4b Effect van LAMA+LABA ten opzichte van LABA op ziektelast, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LAMA+LABA (met ICS) versus LABA (met ICS) voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LAMA+LABA (met ICS)/**Controle:** LABA (met ICS)

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA (met ICS)	Risico met LAMA+LABA (met ICS)				
Ziektelast (verandering vanaf baseline) vastgesteld met: SGRQ Schaal: 0 tot 100 Follow-up: 26 weken		De gemiddelde ziektelast (verandering vanaf baseline) in de interventiegroep was 1,09 lager (1,99 lager tot 0,22 lager)	-	3649 (5 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijkt een iets lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast te zijn bij gebruik van LAMA+LABA ten opzichte van LABA
Longaanvallen (mild – ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	166 per 1.000	133 per 1.000 (110 tot 162)	OR 0,77 (0,62 tot 0,97)	2488 (5 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	Het is onzeker of er minder milde longaanvallen optreden bij gebruik van LAMA+LABA ten opzichte van LABA
Longaanvallen (ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	59 per 1.000	46 per 1.000 (33 tot 65)	OR 0,78 (0,55 tot 1,12)	2898 (6 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{bc}	Er lijkt geen verschil in het optreden van ernstige longaanvallen te zijn bij gebruik van LAMA+LABA of LABA
Sterfte Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	7 per 1.000	8 per 1.000 (4 tot 14)	OR 1,19 (0,68 tot 2,09)	7930 (10 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{b,c,d}	Het is onzeker of er verschil in sterfte is bij gebruik van LAMA+LABA of LABA
(Ernstige) bijwerkingen (alles) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	93 per 1.000	98 per 1.000 (86 tot 112)	OR 1,06 (0,91 tot 1,22)	8699 (11 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{bd}	Er lijkt geen verschil in (ernstige) bijwerkingen te zijn bij gebruik van LAMA+LABA of LABA

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). **BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio a. Risico op bias in verband met afwezigheid blinding in aantal onderzoeken ; b. Risico op bias in verband met sponsoring door de industrie; c. 0,75 (en/of 1,25) in betrouwbaarheidsinterval ; d. Risico op bias in verband met afwezigheid van blinding in aantal onderzoeken en kans op incomplete data

Vraag 4d Effect van LAMA+LABA ten opzichte van LABA+ICS op ziektelast, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LAMA+LABA versus LABA+ICS voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD / **Interventie:** LAMA+LABA / **Controle:** LABA+ICS

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA+ICS	Risico met LAMA+LABA				
Ziektelast (verandering vanaf baseline) vastgesteld met: SGRQ Schaal van: 0 tot 100 follow up: 26 weken		De gemiddelde ziektelast (verandering) in de interventiegroep was 1,18 lager (2,2 lager tot 0,16 lager)	-	4360 (3 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk een iets lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast bij gebruik van LAMA+LABA ten opzichte van LABA+ICS
Longaanvallen (mild – ernstig) follow-up: range 12 weken tot 1 jaar	244 per 1.000	218 per 1.000 (193 tot 244)	OR 0,86 (0,74 tot 1,00)	7687 (7 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er treden waarschijnlijk niet of nauwelijks minder milde longaanvallen op bij gebruik van LAMA+LABA ten opzichte van LABA+ICS
Longaanvallen (ernstig) follow-up: range 12 weken tot 1 jaar	17 per 1.000	13 per 1.000 (8 tot 21)	OR 0,76 (0,46 tot 1,27)	2860 (5 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijkt geen verschil in het optreden van ernstige longaanvallen te zijn bij gebruik van LAMA+LABA of LABA+ICS
Dyspnoe vastgesteld met: TDI follow-up: range 24 weken tot 26 weken		De gemiddelde dyspnoe verandering in de interventiegroep was 0,13 hoger (0,24 lager tot 0,51 hoger)	-	1780 (3 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in dyspneu bij gebruik van LAMA+LABA of LABA+ICS
Sterfte follow-up: range 12 weken tot 1 jaar	7 per 1.000	7 per 1.000 (4 tot 12)	OR 1,01 (0,61 tot 1,68)	7118 (9 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van LAMA+LABA of LABA+ICS

LAMA+LABA versus LABA+ICS voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD / **Interventie:** LAMA+LABA / **Controle:** LABA+ICS

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA+ICS	Risico met LAMA+LABA				
(Ernstige) bijwerkingen (alles) follow-up: range 12 weken tot 1 jaar	108 per 1.000	98 per 1.000 (83 tot 115)	OR 0,89 (0,75 tot 1,07)	8796 (9 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in (ernstige) bijwerkingen bij gebruik van LAMA+LABA of LABA+ICS

Het risico in de interventie groep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). BI: BetrouwbaarheidsInterval; **OR**: Odds ratio. ^a. Risico op bias in verband met sponsoring door industrie in nagenoeg alle onderzoeken. ^b. Laag aantal events in onderzoeken.

Vraag 5a Effect van LABA+ICS ten opzichte van LABA op ziektelast, ziekenhuisopname, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

LABA met ICS versus LABA voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** LABA met ICS/**Controle:** LABA

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA	Risico met LABA met ICS				
Ziektelast (verandering vanaf baseline) vastgesteld met: SGRQ Scale van: 0 tot 100 Follow-up: 26 weken		De gemiddelde ziektelast (verandering vanaf baseline) in de interventiegroep was 1,32 lager (1,94 lager tot 0,7 lager)	-	7857 (9 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{ab}	Er is waarschijnlijk een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast bij gebruik van LABA+ICS ten opzichte van LABA alleen
Longaanvallen (mild – ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 3 jaar	440 per 1.000	395 per 1.000 (377 tot 411)	OR 0,83 (0,77 tot 0,89)	15730 (16 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	Er treden waarschijnlijk minder milde longaanvallen voor bij gebruik van LABA+ICS ten opzichte van LABA alleen
Longaanvallen (ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 3 jaar	115 per 1.000	115 per 1.000 (102 tot 129)	OR 1,00 (0,88 tot 1,14)	10698 (11 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	Er lijkt geen verschil in het optreden van ernstige longaanvallen te zijn bij gebruik van LABA+ICS of LABA alleen.
Sterfte Follow-up: range 12 weken tot 3 jaar	33 per 1.000	31 per 1.000 (26 tot 36)	OR 0,94 (0,79 tot 1,11)	19681 (19 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van LABA+ICS of LABA alleen
(Ernstige) bijwerkingen (alles) Follow-up: range 12 weken tot 3 jaar	182 per 1.000	187 per 1.000 (173 tot 201)	OR 1,03 (0,94 tot 1,13)	19204 (19 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in (ernstige) bijwerkingen bij gebruikt van LABA+ICS of LABA alleen

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). **BI:**

Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio ; a. Risico op bias in verband met kans op incomplete data in aantal onderzoeken ; b. Risico op bias in verband met sponsoring door industrie in alle onderzoeken ; c. Lage aantallen events in de onderzoeken, brede betrouwbaarheidsintervallen.

Vraag 6a Effect van tripletherapie (LAMA+LABA+ICS) ten opzichte van LAMA op ziektelast, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

Tripletherapie versus LAMA voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** tripletherapie/**Controle:** LAMA

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LAMA	Risico met tripletherapie				
Ziektelast (verandering) vastgesteld met: SGRQ Schaal: 0 tot 100		De gemiddelde ziektelast (verandering) in de interventiegroep was 2,78 lager (3,87 lager tot 1,7 lager)	-	5119 (8 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LAMA monotherapie
Longaanvallen (mild – ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	408 per 1.000	290 per 1.000 (245 tot 347)	RR 0,71 (0,60 tot 0,85)	4269 (6 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijken minder milde longaanvallen op te treden bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LAMA monotherapie
Longaanvallen (ernstig) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	184 per 1.000	107 per 1.000 (87 tot 133)	RR 0,58 (0,47 tot 0,72)	3456 (5 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er treden waarschijnlijk minder ernstige longaanvallen op bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LAMA monotherapie
Sterfte Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	21 per 1.000	15 per 1.000 (9 tot 23)	RR 0,71 (0,45 tot 1,10)	4228 (4 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijkt geen verschil in sterfte te zijn bij gebruik van tripletherapie of LAMA monotherapie
(Ernstige) bijwerkingen (alles) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	430 per 1.000	422 per 1.000 (396 tot 447)	RR 0,98 (0,92 tot 1,04)	4625 (6 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk geen verschil in (ernstige) bijwerkingen bij gebruik van tripletherapie of LAMA monotherapie

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio. a. Risico op bias in verband met sponsoring door industrie; b. Heterogeniteit 65% ; c. Zeer brede betrouwbaarheidsintervallen in de onderzoeken.

Vraag 6b Effect van tripletherapie (LAMA+LABA+ICS) ten opzichte van LABA op ziektelast, longaanvallen, sterfte, (ernstige) bijwerkingen en longfunctie bij patiënten met COPD

Tripletherapie versus LABA voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** tripletherapie/**Controle:** LABA

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA	Risico met tripletherapie				
Ziektelast (verandering) vastgesteld met: SGRQ Schaal: 0 tot 100 Follow-up: 16 weken		De gemiddelde ziektelast (verandering) in de interventiegroep was 7,4 lager (9,16 lager tot 5,64 lager)	-	29 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	Het is onzeker of er een lagere, klinisch relevante, ziektelast is bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LABA monotherapie
Longaanvallen						Niet onderzocht
Sterfte						Niet onderzocht
(Ernstige) bijwerkingen						Niet onderzocht
FEV₁ (verandering) Follow-up: 16 weken		De gemiddelde FEV ₁ (verandering) in de interventiegroep was 61 hoger (48,06 hoger tot 73,94 hoger)	-	29 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	Het is onzeker of er een verhoogde longfunctie is bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LABA monotherapie
Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het relatieve effect van de interventie (en het 95%-BI). BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Mean difference a. geen blinding ; b. 1 onderzoek, zeer lage aantallen (2 x afwaarden) (geen sponsoring)						

Vraag 6c Effect van tripletherapie (LAMA+LABA+ICS) ten opzichte van LABA+ICS op ziektelast, longaanvallen, sterfte en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

Tripletherapie versus LABA+ICS voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** tripletherapie/**Controle:** LABA+ICS

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA+ICS	Risico met tripletherapie				
Ziektelast (verandering) vastgesteld met: SGRQ Scale van: 0 tot 100		De gemiddelde ziektelast (verandering) in de interventiegroep was 1,81 lager (2,28 lager tot 1,35 lager)	-	11676 (11 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LABA+ICS
Longaanvallen (mild – ernstig) Follow-up: 52 weken	850 per 1.000	654 per 1.000 (561 tot 773)	RR 0,77 (0,66 tot 0,91)	11462 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijken minder milde longaanvallen op te treden bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LABA+ICS combinatietherapie
Longaanvallen (ernstig) Follow-up: 52 weken	150 per 1.000	130 per 1.000 (112 tot 150)	RR 0,87 (0,75 tot 1,00)	8285 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijken iets minder ernstige longaanvallen op te treden bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LABA+ICS combinatietherapie
Sterfte Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	18 per 1.000	16 per 1.000 (12 tot 20)	RR 0,88 (0,69 tot 1,13)	14928 (9 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,d,e}	Het is onzeker of er verschil in sterfte is bij gebruik van tripletherapie of LABA+ICS
(Ernstige) bijwerkingen (alles) Follow-up: range 12 weken tot 52 weken	582 per 1.000	594 per 1.000 (576 tot 605)	RR 1,02 (0,99 tot 1,04)	14983 (10 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ad}	Er lijkt geen verschil in (ernstige) bijwerkingen te zijn bij gebruik van tripletherapie of LABA+ICS

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio. a. Risico op bias in verband met sponsoring door de industrie; b. Heterogeniteit 64% ; c. 1 onderzoek ; d. Risico op bias in verband met onzekerheid over uitvoering aantal onderzoeken ; e. Zeer brede betrouwbaarheidsintervallen

Vraag 6d Effect van tripletherapie (LAMA+LABA+ICS) ten opzichte van LAMA+LABA op ziektelast, longaanvallen en (ernstige) bijwerkingen bij patiënten met COPD

Tripletherapie versus LAMA+LABA voor patiënten met COPD

Patiënten of populatie: patiënten met COPD/**Interventie:** tripletherapie/**Controle:** LAMA+LABA

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LAMA+LABA	Risico met tripletherapie				
Ziektelast vastgesteld met: SGRQ Schaal van: 0 tot 100 Follow-up: range 24 weken tot 52 weken		De gemiddelde ziektelast in de interventiegroep was 1,59 lager (2,24 lager tot 0,95 lager)	-	7485 (2 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	Er is waarschijnlijk een lagere, maar niet klinisch relevante, ziektelast bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LAMA+LABA combinatietherapie
Matig-ernstige longaanval Follow-up: range 24 weken tot 52 weken			RR 0,71 (0,60 tot 0,84)	9310 (4 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ab}	Er lijken minder matig-ernstige longaanvallen op te treden bij gebruik van tripletherapie ten opzichte van LAMA+LABA combinatietherapie
Bijwerkingen (alle) Follow-up: range 24 weken tot 52 weken	605 per 1.000	605 per 1.000 (547 tot 660)	OR 1,00 (0,79 tot 1,27)	3089 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ac}	Er lijkt geen verschil in bijwerkingen (alle) te zijn bij gebruik van tripletherapie of LAMA+LABA combinatietherapie
Bijwerkingen (ernstig) Follow-up: range 24 weken tot 52 weken	134 per 1.000	117 per 1.000 (97 tot 141)	OR 0,85 (0,69 tot 1,06)	3089 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{ad}	Er lijkt geen verschil in bijwerkingen (ernstige) te zijn bij gebruik van tripletherapie of LAMA+LABA combinatietherapie

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het relatieve effect van de interventie (en het 95%-BI). BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: **Risk ratio**; MD: **Mean difference**; OR: **Odds ratio**. **Explanations:** a. Risico op bias in verband met sponsoring door de industrie ; b. Heterogeniteit 78% ; c. Heterogeniteit 52% ; d. Relatief laag aantal events

Vraag 9 Is een korte prednis(ol)onkuur van 5-7 dagen even effectief als een langere kuur van 10-14 dagen bij een longaanval COPD in de eerste lijn?

Auteur M. Roman, (destijds) aios huisartsgeneeskunde

Literatuur: [Walters 2018]

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	3-5 dagen prednison	> 5 dagen prednison	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Treatment failure (extra treatment needed)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	11/185 (5,9%)	14/185 (7,6%)	OR 0,77 (0,34 tot 1,75)	16 minder per 1.000 (van 49 minder tot 50 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Relapse (new exacerbation or hospitalisation)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig *	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	69/197 (35,0%)	67/194 (34,5%)	OR 1,02 (0,67 tot 1,55)	4 meer per 1.000 (van 84 minder tot 104 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Adverse effect: hyperglycemia												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	76/172 (44,2%)	76/173 (43,9%)	OR 1,01 (0,66 tot 1,55)	2 meer per 1.000 (van 98 minder tot 109 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Adverse effect: hypertension												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	15/156 (9,6%)	23/155 (14,8%)	OR 0,61 (0,31 tot 1,22)	52 minder per 1.000 (van 27 meer tot 97 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Mortality												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	3-5 dagen prednison	> 5 dagen prednison	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	12/168 (7,1%)	13/168 (7,7%)	OR 0,91 (0,40 tot 2,06)	6 minder per 1.000 (van 45 minder tot 70 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Length of hospitalisation												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden			-	SMD 0,97 SD minder (0 tot 0)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Lung function (FEV ₁ % of predicted, 30 days after treatment)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	47.34	46.08	-	SMD 1,27 SD hoger (3,17 lager tot 5,7 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Dyspneu score												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	2,69	2,53	-	SMD 0,12 SD hoger (0,12 lager tot 0,36 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

Totstandkoming en methoden

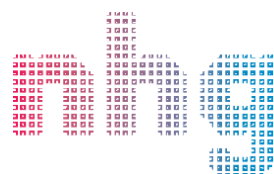
NHG-Standaard COPD (M26)

Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
Postbus 3231
3502 GE Utrecht

088 - 506 55 00

info@nhg.org

www.nhg.org



Nederlands
Huisartsen
Genootschap