

Tablo S1. KOAH Tanısında Düşünülmesi Gereken Semptom ve özellikleri (Bölüm 2 ref no 1)**Semptomlar**

Dispne	İlerleyici, egzersizle kötüleşir, kalıcıdır
Kronik öksürük	Aralıklı olabilir, prodüktif olmayabilir, tekrarlayıcı wheezing eşlik edebilir
Kronik balgam çıkarma	Kronik balgam çıkarmanın herhangi bir şekli KOAH'ı işaret eder
Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları	Konakçı ile ilgili genetik, konjenital ya da gelişimsel anormallikler
Risk faktörleri öyküsü	Popüler ya da lokal tüketim ürünleri ile tütün dumanı maruziyeti Isınma ya da yemek pirişme amaçlı duman maruziyeti Mesleksi (toz, duman, buhar, gaz veya diğer kimyasal) maruziyetler
Ailesel KOAH öyküsü ve /veya çocukluk risk faktörleri	Düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağı enfeksiyonları

Tablo S2. Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası (Bölüm 2 ref no 1)

mMRC	
Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
Derece 4	Nefes darlığım yüzümden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Tablo S3. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) (Bölüm 2 ref no 1)

			Skor
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam olmaz	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim her zaman balgam ile dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/ daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkarken hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum	
			Toplam Skor

Tablo S4. Farmakolojik tedavinin yıllık FEV₁ kaybına etkisinin değerlendirildiği posthoc analizler

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizaynı	Tanı kriterleri, Analize dahil edilme kriterleri	Hasta sayısı	Tedavi	Yıllık FEV ₁ kayıp hızına etki
Celli B, 2008 TORCH (4)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Post-hoc analiz	prebronkodilatör FEV ₁ <%60	n: 5343, Plasebo: 1261, SAL: 1334, FP: 1356, SFC: 1392	Salmeterol 50 mcg+ Flutikazon propiyonat 500 mcg günde 2 kez / Salmeterol 5 mcg günde 2 kez/ Flutikazon propiyonat 500 mcg günde 2 kez/ Plasebo	Yıllık postbronkodilatör FEV ₁ kayıp hızı; SAL+FP: 39 mL/yıl p <0,001, SAL: 42 mL/yıl p=0,002, FP: 42 mL/yıl p=0,006, Plasebo: 55 mL/yıl
Decramer M, 2009 UPLIFT (2)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Post-hoc analiz	postbronkodilatör FEV ₁ <%70, GOLD II hastalar	n:2376, TIO: 1218, Kontrol: 1157	Tiotropium 18 mcg günde 1 kez/Kontrol tedaviler: LABA, LABA+İKS, İKS	Yıllık postbronkodilatör FEV ₁ kayıp hızı; TIO: 43 mL/yıl, Kontrol grubu: 49 mL/yıl, p:0,024* Yıllık prebronkodilatör FEV ₁ kayıp hızı; TIO: 35 mL/yıl, Kontrol grubu: 37 mL/yıl, p=0,38

TORCH: TOwards a Revolution in COPD Health, FEV₁ (zorlu ekspiratuar 1. saniye volüm), SAL: Salmeterol, FP: Flutikazon propiyonat SFC: Salmeterol /flutikazon, UPLIFT: Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium, GOLD: Global initiative for obstructive lung disease, TIO: Tiotropium, LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LABA+İKS: Uzun etkili beta 2- agonist + inhaler kortikosteroid, İKS: İnhaler kortikosteroid (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)

Tablo S5. Grup A önerilerine temel oluşturan kısa ve uzun etkili bronkodilatörlerin etkilerini karşılaştıran çalışmalar

Yazar, Makale Yılı	Çalışma Dizaynı	Tedavi grupları	Sonuçlar
Cheyne L, 2015 (5)*	Sistemik derleme	Tiotropium vs İpratropium bromid	Akciğer fonksiyonlarında düzelme, daha az hastaneye yatış ve alevlenme, yaşam kalitesinde düzelme
Appleton S, 2006 (6)	Sistemik derleme	İpratropium bromid vs LABA'lar	Hedef semptomların ve egzersiz kapasitesinin düzeltilmesi olarak düşünüldüğünde tek başına düzenli ipratropium ile salmeterol karşılaştırıldığında salmeterol lehine az bir fark bulunmaktadır. Akciğer fonksiyonları üzerine ise salmeterolün etkisi daha fazladır.
Appleton S, 2006 (7)*	Sistemik derleme	İpratropium bromid vs SABA	Düzenli ipratropium kullanımı, akciğer fonksiyonları, semptomlar ve egzersiz kapasitesinde artma üzerine etkisi SABA+SAMA veya tek başına SABA kullanımına göre avantajı azdır.

LABA: uzun etkili beta 2- agonist, SABA: kısa etkili beta 2- agonist, (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)

Tablo S6. Grup B önerilerine temel oluşturan LAMA/LABA ile tek başına LABA ve tek başına LAMA kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalar

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	FEV1	Diğer Sonuçlar
Bateman E, SHINE 2013 (8)*	Randomize, çift kör, (plasebo,aktif kontrol), 26 hafta	30≤ postbronkodilatör FEV1<=%80	QVA149 (indakaterol 110mcg+glikopironyum 50 mcg) (n:474) QVA149 (indakaterol 150 mcg (n: 476)/ Glikopironyum 50 mcg (n:473)/ Tiotropium 18 mcg (n:480)/ Plasebo (n:232)	Indakaterol 150 mcg (n: 476)/ Glikopironyum 50 mcg (n:473)/ Tiotropium 18 mcg (n:480)/ Plasebo (n:232) Through FEV1'e karşı plasebo +200 mL, p<0,001 Through FEV1'e karşı plasebo +130 mL, p<0,001 Through FEV1'e karşı plasebo +120 mL, p<0,001 Through FEV1'e karşı plasebo +130 mL, p<0,001	QVA149 dispneyi plasebo (p<0,001) ve tiotropiuma (p=0,007) göre anlamlı düzeltiyor. QVA149 ve indakaterol yaşam kalitesini tiotropium ve glikopironyuma göre artırıyor.
Wedzicha JA, SPARK, 2013 (9)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 64 hafta, 76 haftaya uzatma	postbronkodilatör FEV1<=%50	QVA149 (indakaterol 110 mcg+ glikopironyum 50 mcg) (n:729) Glikopironyum 50 mcg (n:740) Tiotropium 18 mcg- açık etiketli (n:737) İKS kullanmaya devam ediyor.	+70-80 mL'e karşı Glikopironyum, p<0,0001 +60-80 mL'e karşı Tiotropium, p<0,0001	QVA149 orta-ağır alevlenmeleri Glikopironyuma göre %12 azaltıyor (p:0,038) QVA149 tiotropiuma göre %10 azaltıyor, anlamlı değil (p:0,096)
Mahler D, BLAZE, 2014 (10)*	Randomize, kör, double dummy, 3 period crossover, her tedavi 6 hafta	30≤postbronkodilatör FEV1<=%80 mMRC ≥2	QVA149 (indakaterol 110 mcg+glikopironyum 50 mcg) (n:223) Tiotropium 18 mcg (n:220) Plasebo (n:218)	+330 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +230 mL'e karşı plasebo, p<0,001 QVA149'e karşı TIO +110 mL, p<0,001	QVA149 dispneyi plasebo (p<0,001) ve tiotropiuma (p=0,021) göre anlamlı düzeltiyor.
Donohue J, 2013 (11)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 24 hafta	postbronkodilatör FEV1≤%70 mMRC ≥2	Umeclidinium 62,5 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:413) Umeclidinium 62,5 mcg (n:418) Vilanterol 25 mcg (n:421) Plasebo (n:280)	+167 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +115 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +72 mL'e karşı plasebo, p<0,001	Tüm aktif tedaviler dispne skorunda, yaşam kalitesinde ve kurtarıcı ilaç kullanımında iyileşme sağlamış
Decramer M, Çalışma 1, 2014 (12)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 24 hafta	mMRC ≥2	Umeclidinium 125 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:214) Umeclidinium 62,5 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:212) Tiotropium 18 mcg (n:208) Vilanterol 25 mcg (n:209)	+209 mL, her iki monoterapiye göre anlamlı artış; p<0,001 +211 mL, her iki monoterapiye göre anlamlı artış; p=0,0006 +121 mL +121 mL	Tüm aktif tedavilerde dispne, yaşam kalitesinde artış. UMEC/VI'e karşı TIO semptomlar, sağlık durumu, alevlenmelerde farklılık saptanmamış.
Decramer M, Çalışma 2, 2014 (12)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 24 hafta	mMRC ≥2	Umeclidinium 125 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:215) Umeclidinium 62,5 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:217)	+233 mL vsTIO, p=0,003, vsUMEC, p=0,14 +208 mL	Dispne, yaşam kalitesi tüm gruplarda artış.

Tablo S6. Grup B önerilerine temel oluşturan LAMA/LABA ile tek başına LABA ve tek başına LAMA kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalar

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	FEV1	Diğer Sonuçla
Celli B, 2014 (13)*	Randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, 24 hafta	FEV1 ≤ %70 mMRC ≥ 2	Tiotropium 18 mcg (n:215) Umeclidinium 125 mcg (n:222)	vsTIO, p=0,018, vsUMEC, p=0,38 +149 mL +186 mL	Tüm aktif tedavilerde dispne skorlarında azalma, UMEC/VI ile monoteraplere göre anlamlı azalma
			Umeclidinium 125 mcg/ Vilanterol 25 mcg (n:403) Umeclidinium 125 mcg (n:407) Vilanterol 25 mcg (n:404) Plasebo (n:275)	+238 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +114 mL'e karşı VI, p<0,001 +79 mL'e karşı UMEC 125 mcg, p<0,001 +160 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +124 mL'e karşı plasebo, p<0,001	

LABA – uzun etkili beta 2- agonist, LAMA- uzun etkili antikolinerjik, SHINE study: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: QVA149 : indacaterol 110 µg/glycopyrronium 50 µg, FEV1 (zorlu ekspiratuar 1. saniye volümü), mMRC: modifiye Medical Research Council, TIO:tiotropium, UMEC: umeclidinium, VI: vilanterol (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)

Tablo S7. GRUP C önerilerine temel oluşturulan LAMA ile LABA ve LAMA/LABA ile LABA/İKS'nin karşılaştırıldığı çalışmalar

Yazar, Makale, Yılı LAMA ile LABA karşılaştırılan çalışmalar	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Vogelmeier C, 2011 (14)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 1 yıl	FEV1 ≤ %70 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ ağır alevlenme	Tiotropium 18 mcg/günde tek doz (n: 3707) Salmeterol 50 mcg/ günde 2 doz (n: 3669)	İlk alevlenmeye kadar geçen süre TIO'ya karşı SAL; HR, 0,83; %95 CI, 0,77-0,90; p<0,001) İlk ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO'ya karşı SAL; HR, 0,72; %95 CI, 0,61 - 0,85; p<0,001) Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı TIO'ya karşı SAL; 0,64'e karşı 0,72 RR, 0,89; %95 CI, 0,83 - 0,96; p=0,002), Yıllık ağır alevlenme sayısı TIO'ya karşı SAL; 0,09'a karşı 0,13; RR, 0,73; %95 CI, 0,66 -0,82; p<0,001).	
Decramer M, INVIGORATE, 2013 (15)*	Randomize, kör, double dummy, paralel grup, 52 hafta	%30<FEV1<%50 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ ağır alevlenme	İndakaterol 150 mcg (n:1723) Tiotropium 18 mcg (n:1721)	İlk orta- ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO'ya karşı IND; HR, 1,20; %95 CI, 1,073-1,332, p<0,0001 Yıllık alevlenme sayısı TIO'ya karşı IND; 0,90'a karşı 0,73, RR, 1,24, %95 CI; 1,12-1,37, p<0,0001	
LAMA/LABA ile LABA/İKS karşılaştırılan çalışmalar					
Vogelmeier C, ILLUMINATE, 2013 (16)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 26 hafta	%40≤FEV1<%80	QVA149 günde tek doz (n:258) SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:264)	FEV1 (AUC 0-12) +138 mL	TDI +0,76 (OR 1,56, p...)
Zhong N, LANTERN, 2015 (17)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 26 hafta	%50≤FEV1<%80 mMRC ≥2 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ ağır alevlenme	QVA149 günde tek doz (n:343) SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:333)	Through FEV1 QVA149'a karşı SFC +75 mL, p<0,001 Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı; RR 0,69, %95 CI; 0,48 - 1,00, p=0,048 İlk orta-ağır alevlenmeye kadar geçen süre; HR: 0,65 - %95 CI: 0,44, 0,95 p=0,028	TDI 0,13 (-0,20-0,47) SGRQ -0,69 (-2,38 -1,00) aynı
Wedzicha J, FLAME, 2016 (18)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, non-inferiority, 52 hafta	%25≤FEV1<%60 mMRC ≥2 Son 1 yıl içinde en az bir orta alevlenme	QVA149 günde tek doz (n:1680)/ SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:1682)	Yıllık alevlenme sayısı QVA 149 vs SFC 3,59'a karşı 4,03; RR, 0,89; %95 CI, 0,83 -0,96; p=0,003 Yıllık orta- ağır alevlenme sayısı QVA149'a karşı SFC: 0,98'e karşı 1,19; RR, 0,83; %95 CI, 0,75 -0,91; p<0,001 İlk alevlenmeye kadar geçen süre 71 güne karşı 51 gün; HR, 0,84, %95 CI, 0,78 - 0,91; p<0,001	QVA149'un alevlenmeler üzerine etkisi bazal eoziyofil sayısından bağımsız. Phömomi insidansı QVA149'da %3,2'ye SFC'de %4,8 (p=0,02).

TIO:tiotropium,SAL: salmeterol, RR: risk ratio, IND: indakaterol, FEV1 (zorlu ekspiratuar 1. saniye volüm), TDI: transisional dispne skoru, mMRC: modifiye Medical Research Council, SFC: salmeterol /flutikazon, HR: hazard ratio (*Referans numaraları bölüm 4'e aittir)

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizaynı, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Vogelmeier C, 2011 (20)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, 1 yıl	FEV1 ≤ %70 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ağır alevlenme	Tiotropium 18 mcg günde tek doz (n:3707) Salmeterol 50 mcg günde 2 doz (n:3669)	İlk alevlenmeye kadar geçen süre TIO'a karşı SAL; HR, 0,83; %95 CI, 0,77-0,90; p<0,0001 İlk ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO'a karşı SAL; HR, 0,72; %95 CI, 0,61-0,85; p<0,0001 Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı TIO'a karşı SAL; 0,64'e karşı 0,72 RR, 0,89; %95 CI, 0,83-0,96; p=0,0002) Yıllık ağır alevlenme sayısı TIO'a karşı SAL; 0,09'a karşı 0,13; RR, 0,73; %95 CI, 0,66-0,82; p<0,0001).	
Decramer M, INVIGORATE, 2013 (15)*	Randomize, kör, double dummy, paralel grup, 52 hafta	%30<FEV1 ≤ %50 Son 1 yıl içinde en az bir orta/ağır alevlenme	İndakaterol 150 mcg (n:1723) Tiotropium 18 mcg (n:1721)	İlk orta-ağır alevlenmeye kadar geçen süre TIO vs IND; HR, 1,20; %95 CI, 1,073-1,332, p<0,0001 Yıllık alevlenme sayısı TIO'a karşı IND; 0,90'a karşı 0,73, RR, 1,24, %95 CI; 1,12-1,37, p<0,0001	
Farme HA, Cochrane derlemesi, 2015 (21)*	LABA+ tiotropium vs tiotropium; veya LABA+tiotropium vs LABA	Orta-ağır KOAH Paralel grup, randomize kontrollü, ≥3 ay süreli	LABA olarak; Formoterol, salmeterol İndakaterol, Olodaterol ile yapılan Tiotropium	TIO +LABA vs TIO SGRQ-1,34 (%95 CI:-1,87-0,80), TIO +LABA kullanan hastaların %7'sinde 4 puandan daha fazla azalma LABA+TIO'a karşı LABA SGRQ-1,25, %95 CI: 2, 14-0,37 Alevlenmelerde azalma OR 0,80, %95 CI: 0,69-0,93	
Mahler D, BLAZE, 2014 (10)*	Randomize, kör, double dummy, 3 period crossover, her tedavi 6 hafta	30 ≤ postbronkodilatör FEV1 < %80 mMRC ≥ 2	QVA149(İndakaterol 110 mcg+ glkopironyum 50 mcg) (n:223)/ Tiotropium 18 mcg (n:220)/ Plasebo (n:218)	+330 mL'e karşı plasebo, p<0,001 +230 mL'e karşı plasebo, p<0,001 QVA149'e karşı TIO +110 mL, p<0,001	QVA149 dispneyi plasebo (p<0,0001) ve tiotropiuma (p=0,021) göre anlamlı düzeltiyor.
Singh D, OTEMTO 1 &2, 2015 (22)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 12 hafta	%30 ≤ FEV1 < %80	OTEMTO 1 Plasebo (n: 178)/ TIO 5 mg (n: 192)/ TIO+OLO 2,5/5 mg (n:196)/ TIO+OLO 5/5 mg (n:195) OTEMTO 2 Plasebo (n:182)/ TIO 5 mg (n:191)/ TIO+OLO 2,5/5 mg (n:193)/ TIO+OLO 5/5 mg (n:198)	SGRQ skoru TIO+ OLO 5/5 mg'e karşı plasebo 4,89 puan (OTEMTO 1) ve 4,56 puan (OTEMTO 2) (p<0,0001) TIO+ OLO 5/5 mg vs TIO 5 mg 2,49 puan (p=0,0136) (OTEMTO 1) 1,72 puan (p=0,0780), (OTEMTO 2) TIO+ OLO 2,5/5 mg'e karşı plasebo 4,12 ve 3,67 puan TIO+ OLO 5/5 mg'e karşı TIO 5 mcg SGRQ farkları anlamlı değil. FEV1 AUIC0-3 response TIO + OLO 5/5 mg'e karşı plasebo 0,331 L (OTEMTO 1) p<0,0001 0,299 L (OTEMTO 2) p<0,0001 TIO + OLO 5/5 mg'e karşı plasebo 0,300 L (OTEMTO 1) p<0,0001 0,284 L (OTEMTO 2) p<0,0001 TIO+OLO dozları vs TIO tüm karşılaştırmalarda p<0,0001	

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar (devamı)

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Singh D, ACLIFORM, 2015 (23)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 24 hafta	%30≤FEV ₁ ≤%80	Acclidinum 400/Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Acclidinum 400 mcg/günde 2 doz Acclidinum 400 mcg/günde 2 doz Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Plasebo	Plasebo ile karşılaştırıldığında +143 mL +111 mL +117 mL +58 mL	Tüm gruplarda dispne ve yaşam kalitesinde iyileşme Dispne ve solunum semptomları ACF de daha fazla düzeliyor.
D'urzo, AUGMENT, 2015 (23)*	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, 24 hafta	%2,5≤FEV ₁ ≤%60 mMRC ≥2 Son 1 yıl içinde en az bir orta alevlenme	Acclidinum 400/Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Acclidinum 400 mcg/günde 2 doz Acclidinum 400 mcg/günde 2 doz Formoterol 12 mcg/günde 2 doz Plasebo	Trough FEV1 ACF 400/12 mcg ile plaseboya göre +130 mL artış ACF 400/6 mcg ile plaseboya göre +111 mL artış Formoterol ile karşılaştırıldığında ACF 400/12 mcg ile +45 mL artış	Kombinasyon tedavi gruplarında dispne düzelme Tüm aktif tedavilerde yaşam kalitesi artışı Bildirilmeyen akut alevlenmelerde plasebo ile karşılaştırıldığında ACF 12 ile azalma
LAMA/LABA vs LABA/İKS Wedzicha J, FLAME, 2016 (18)*	Randomize, çift kör, double dummy, paralel grup, non-inferiority, 52 hafta	%2,5≤FEV ₁ ≤%60 mMRC ≥2 Son 1 yıl içinde en az bir orta alevlenme	QVA149 günde tek doz (n:1680)/ SFC 50-500 mcg/günde iki doz (n:1682)	Yıllık alevlenme sayısı QVA 149'a karşı SFC 3,59'a karşı 4,03; RR, 0,89; %95 CI, 0,83-0,96; p=0,003 Yıllık orta-ağır alevlenme sayısı QVA149'a karşı SFC; 0,98'e karşı 1,19; RR, 0,83; %95 CI, 0,75-0,91; p<0,001 İlk alevlenmeye kadar geçen süre 71 gün'e karşı 51 gün; HR, 0,84, %95 CI, 0,78-0,91; p<0,001	QVA149'un alevlenmeler üzerine etkisi bazal eozinofil sayısından bağımsız. Prnömoni insidansı QVA149'da %3,2 ve SFC'de %4,8 (p=0,02).
İKS kesilmesi Magnussen H, WISDOM, 2014 (19)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 12 ay	FEV ₁ ≤%50	TIO 18 mcg/günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg/günde 2 doz, n: 2485 TIO 18 mcg/günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg/günde 2 doz, n: 1243 TIO 18 mcg/günde tek doz + SAL 50 mcg/günde 2 doz, n: 1242 (3 basamakta 18 haftada İKS kesiliyor.)	İlk orta-ağır alevlenmeye kadar geçen süre, HR1,06, %95 CI: 0,94-1,19, non-inferior 18. haftada Through FEV1 -38 mL İKS kesilen grupta, p<0,001 52. haftada Through FEV1 -43 mL İKS kesilen grupta, p=0,001	İKS kesilen grup ile üçlü tedavi alan grupta dispne farkı değil Sağlık durumuna ise minör farklılık
LAMA/LABA/İKS tedavisi Welte T, 2009 (24)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 12 hafta	LABA/İKS endikasyonu olan, FEV1≤%50 ve orta-ağır alevlenme öyküsü olan hastalar	Tiotropium 18 mcg/günde tek doz verilen hastalara daha sonra Formoterol/Budesonide 320/9 mcg/günde iki doz veya plasebo eklenerek randomizasyon	Tedavi sürecinde predoz FEV1 üçlü tedavi kolunda vs TIO: +65 mL, p<0,001 Postdoz 5. dk FEV1 +123 mL ve +60. dk FEV1 +131 mL, p<0,001 Ağır alevlenmelerde üçlü tedavi vs TIO; RR 0,38, %95 CI: 0,25-0,97, p<0,001 24 hafta prebronkodylatöre FEV ₁ üçlü tedaviye karşı TIO 0,09 L'e karşı 0,038 L, p=0,005 SGRQ Üçlü tedaviye karşı TIO -6,6 puan vs -1,5 puan, p<0,001 Alevlenmeler %17,5'e karşı %20,3, p=0,462	SGRQ'da üçlü tedavide anlamlı düzelme Solunum yakınlarında üçlü tedavi grubunda azalma
Jung K, 2011 (25)*	Randomize, açık etiketli, paralel grup, 24 hafta	FEV1>%65	Tiotropium 18 mcg tek doz + SAL 50 mcg+FDC 250 mcg/günde 2 doz, n: 237, Tiotropium 18 mcg tek doz, n: 242		

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar (devamı)

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizaynı, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Hannania N, 2011 (26)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 24 hafta	%40≤FEV1≤%80	Tiotropium 18 mcg tek doz + SAL 50 mcg+FDC 250 mcg günde 2 doz, n: 173, Tiotropium 18 mcg tek doz, n: 169 Glikopironyum 50 mcg + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg günde 2 doz, n: 258 TIO 18 mcg günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg günde 2 doz, n: 258 Plasebo günde tek doz + SAL 50 mcg+FDC 500 mcg günde 2 doz, n: 257	Üçlü tedavi grubunda sabah predoz FEV ₁ postdoz FEV ₁ 2. Saat anlamlı artış. Alevlenmeler ve sağlık durumunda iki grup arasında farklılık yok. 12 haftada Through FEV ₁ GLY+SAL/FP vs TIO +SAL/FP non-inferior 12 haftada Through FEV ₁ GLY+SAL/FP vs Plasebo +SAL/FP (LSMdiff -0,72 puffs/day, p<0,001).	Üçlü tedavi grubunda kurtarıcı ilaç kullanımında azalma, 12 haftada kurtarıcı ilaç kullanımı GLY+SAL/FP vs Plasebo +SAL/FP (LSMdiff -0,72 puffs/day, p<0,001).
Frith P, GLISTEN, 2015 (27)*	Randomize, kör, plasebo kontrollü, 12 hafta	%30≤FEV1<%80	Umeclidinium 62.5 µg günde tek doz Flutikazon propiyonat 250/Salmeterol 50 mcg günde 2 doz, n:203 Umeclidinium 125 µg günde tek doz + Flutikazon propiyonat 250/Salmeterol 50 mcg günde 2 doz, n: 202 Plasebo Flutikazon propiyonat 250/Salmeterol 50 mcg günde 2 doz, n: 201	Trough FEV1 vs Plasebo +SFC +147 mL p<0,001 (Çalışma 1) +127 mL p<0,001 (Çalışma 2) +138 mL p<0,001 (Çalışma 1) +148 mL p<0,001 (Çalışma 2)	Çalışma 1, SGRQ skorlarında UMEC+FP/SAL ve PBO+FP/SAL arasında anlamlı fark yok. Çalışma 2'de UMEC 62,5+FP/SAL (28. gün) ve UMEC 125+FP/SAL (28. gün ve 84. günde) PBO+FP/SAL ile fark anlamlı p<0,05
Siler T, 2016 (28)*	Randomize, çift kör, paralel grup, 12 hafta	FEV1 ≤%70 mMRC ≥2	Beklometazon dipropiyonat 100 mcg, formoterol fumarat 6 mcg 2 x2, n: 681 vs Beklometazon dipropiyonat 100 mcg, formoterol fumarat 6 mcg'a eklenen Glikopironyum bromid 12,5 mcg (BDP/FF/GB) 2 x 2, n: 687	26. hafta, BDP/FF ile karşılaştırıldığında, BDP/FF/GB ile pre-doz FEV ₁ + 81 mL 95% (CI 0,052-0,109; p<0,001) ve post-doz 2. saat FEV1+117 mL (0,086-0,147; p<0,001) 26. hafta, dispne skorlarında farklılık yok. Yıllık orta-ağır alevlenme BDP/FF/GB için 0. 41 ve BDP/FF için 0. 53; RR 0,77, %95 CI 0,65-0,92; p=0,005, %23 azalma BDP/FF/GB vs BDP/FF	
Singh D, TRILOGY, 2016 (29)*	Randomize, çift kör, paralel grup, aktif kontrollü Eskalasyon yaklaşımı*, 52 hafta	Postbronkodilatör FEV ₁ ≤%50 CAT ≥10 Son 1 yıl içinde en az bir orta-ağır alevlenme	tiotropium 18 mcg günde tek doz + plasebo günde 2x2, n: 156/ tiotropium 18 mcg mcg günde tek doz + salmeterol 25 mcg günde 2x2, n: 148/ tiotropium 18 mcg mcg günde tek doz + flutikazon 250 mcg / salmeterol 25 mcg günde 2x2, n: 145	Tiotropium + plasebo ile diğer tedavi grupları arasında 1 yıl süresinde en az 1 alevlenme geçiren hasta oranları ve ortalama yıllık alevlenme sayıları yönünden farklılık yok. T+plasebo ile karşılaştırıldığında TIO+SFC ile akciğer fonksiyonlarında (p=0,049) ve yaşam kalitesinde (p=0,01) düzelme Ağır alevlenmelerde azalma (RR 0,53, %95 CI: 0,33-0,86) TIO+plasebo ile karşılaştırıldığında + SAL ile akciğer fonksiyonları ve hastaneye yattış oranları arasında farklılık yok.	I
Aaron S, 2007 (30)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 1 yıl	Postbronkodilatör FEV ₁ ≤%65 Son 1 yıl içinde en az bir orta alevlenme	LABA/İKS alan, bazal tedavisinde tiotropium kullanıyorsa izin verilen hastaların tedavisine + Roflumilast eklenen n:969 vs +Plasebo, n: 966	Orta-ağır alevlenme oranı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında roflumilast grubunda %13,2 az ancak anlamlı değil (Poisson regression analizi (roflumilast 0,805 vs placebo 0,927; RR 0,868, %95 CI 0,753-1,002), p=0,529). Önceden belirlenen duyarlılık analizi binomial regresyon analizine göre ise Roflumilast alan grupta %14,2 az (0,823'e karşı 0,959; RR0,858, %95 CI: 0,740-0,995, p=0,424	
Roflumilast eklenmesi					
Martinez FJ, REACT, 2015 (31)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup, 1 yıl	Postbronkodilatör FEV ₁ ≤%50 Kronik bronşit semptomları olan, Son 1 yılda en az 2 alevlenme öyküsü olan			

Tablo S8. Grup D önerilerine temel oluşturan LAMA ile LABA, LAMA/LABA ile LABA/İKS, İKS kesilmesi, LAMA/LABA/İKS üçlü tedavi, tedaviye roflumilast ve azitromisin eklenmesi verilerini içeren çalışmalar (devamı)

Yazar, Makale yılı	Çalışma Dizayını, Süre	Dahil edilme kriterleri	Tedavi grupları (n)	Sonuçlar	Diğer Sonuçlar
Martinez FJ, RE2SPOND, 2016 (32)*	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 52 hafta	Son 1 yılda en az 2 alevlenme öyküsü veya hastaneye yatışı olan	LABA/İKS alan, bazal tedavisinde tiotropium kullanıyorsa izin verilen hastaların tedavisine + Roflumilast eklenen n:1178 vs +Plasebo, n: 1176	Orta-ağır alevlenme oranı roflumilast grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında %8,5 az (RR, 0,92; %95 CI: 0,81-1,04; p=0,163). Roflumilast ile akciğer fonksiyonlarında düzelme; 52. Hafta predoz FEV ₁ (least squares mean difference, 0,053 L; %95 CI, 0,040-0,066; p<0,0001) ve *post hoc analizde roflumilast ile önceki yıl yılda >3 orta-ağır alevlenme olanlarda orta-ağır alevlenmelerde anlamlı azalma (RR 0,61; %95 CI: 0,39-0,95, p=0,03)	
Makrolid eklenmesi					
Albert RK, 2011 (33)*	Randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, 1 yıl	Postbronkodilatör FEV1 <%80	1 yılda uzun süreli oksijen tedavisi Son alan veya sistemik kortikosteroid kullanan, acil servis veya hastaneye akut alevlenme nedeniyle yatışı olan hastalarda Azitromisin 250 mg 1x1 n: 570 vs Plasebo, n:572	İlk alevlenmeye kadar geçen medyan süre azitromisin alan grupta 266 gün, plasebo alan grupta 174 gün, p<0,001 Azitromisin grubunda yıllık alevlenme sayısı 1,48'e karşı plasebo grubunda 1,83 (p=0,01), Yıllık alevlenme riskinde azalma azitromisin grubunda HR 0,73 (%95 CI, 0,63-0,84; p<0,001 SGRQ skorları azitromisin grubunda daha fazla düzelme gösteriyor (-2,8±12,1'e karşı 0,6±11,4, p=0,006); >4 puanlık azalma azitromisin grubunda %43'e karşı plasebo grubunda %36 (p=0,03).	
Han M, 2014 (34)*	Randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, 1 yıl	Son 1 yılda uzun süreli oksijen tedavisi alan veya sistemik kortikosteroid kullanan, acil servis veya hastaneye akut alevlenme nedeniyle yatışı olan hastalar	Son 1 yılda uzun süreli oksijen tedavisi alan veya sistemik kortikosteroid kullanan, acil servis veya hastaneye akut alevlenme nedeniyle yatışı olan hastalarda vs Plasebo, n: 556	Azitromisin grubunda orta alevlenmelerde azalma, HR 0,76 (%95 CI, 0,63-0,91; (p=0,0002) Sigara içenlerde azitromisin alevlenmeleri azaltmıyor (HR, 0,99; %95 CI, 0,71-1,38; p=0,95).	

TIO:tiotropium,SAL: salmeterol, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, FEV₁ (zorlu ekspiratuvar 1. saniye volümü), TDI: transitional dispne skoru), IND: indakaterol, LABA – uzun etkili beta 2- agonist, SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire, OR: odds ratio, QVA1 49 : indacaterol 110 µg/glycopyrronium 50 µg, mMRC: modifiye Medical Research Council, OLO: olodaterol, AUC: area under curve, ACF: acilidininim + formoterol, SFC: salmeterol /flutikazon, İKS- inhaler kortikosteroid, FDC: fixed dose combination, GLY: glikopironyum, FP: flutikazon propiyonat, LSM: least squares mean PBO: plasebo, BDP/FPF: beklametazon dipropiyonat, flutikazon furoat, GB: glikopironyum bromide. (*Referans numaraları bölüm 3'e aittir)