



review - stato dell'arte

Il ruolo dei broncodilatatori long-acting nel trattamento della BPCO stabile*

Donald P. Tashkin, MD, FCCP; e Christopher B. Cooper, MD, FCCP

I broncodilatatori rappresentano la base del trattamento sintomatico della BPCO. Attualmente sono disponibili diversi broncodilatatori long-acting per la BPCO, tuttavia gli studi su larga scala riguardo la loro efficacia sono stati in gran parte pubblicati successivamente all'uscita delle principali linee guida cliniche. Questo articolo rappresenta una revisione critica dei grandi trial clinici (≥ 50 pazienti) in doppio cieco sull'uso di tre broncodilatatori long-acting nella BPCO (l'anticolinergico tiotropio in monosomministrazione giornaliera e i β_2 -agonisti formoterolo e salmeterolo in doppia somministrazione giornaliera) nel contesto degli obiettivi terapeutici definiti dalle linee guida del Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD). Sono state scelte le pubblicazioni relative ai 14 studi, 12 dei quali preesistenti alla pubblicazione delle linee guida GOLD. Si è visto che tutti e tre i broncodilatatori long-acting migliorano efficacemente la funzionalità polmonare; tuttavia differiscono nel raggiungimento di outcome diversi dalla broncodilatazione, poiché il salmeterolo ha un'efficacia controversa nel prevenire le riacutizzazioni e nel migliorare lo stato di salute rispetto al placebo, e solo il tiotropio dimostra superiorità costante rispetto al broncodilatatore short-acting ipratropio. Basandoci su questa revisione della letteratura, proponiamo un algoritmo terapeutico per l'uso dei broncodilatatori long-acting nei pazienti con BPCO, che prevede l'utilizzo dei broncodilatatori long-acting sin dalle prime fasi.

(*CHEST Edizione Italiana 2004; 1:80-90*)

Parole chiave: broncodilatatori; BPCO; riacutizzazioni; formoterolo; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; stato di salute; funzionalità polmonare; salmeterolo; tiotropio

Abbreviazioni: GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS = corticosteroidi inalatori; SGRQ = St. George Respiratory Questionnaire; TDI = indice di dispnea transizionale

La BPCO è caratterizzata dalla riduzione del flusso aereo espiratorio per ostruzione delle vie aeree reversibile solo parzialmente, che solitamente si aggrava

nel tempo. I pazienti con BPCO presentano una ridotta funzionalità polmonare ed un peggioramento dei sintomi (riacutizzazioni). Gli effetti isolati o associati di dispnea, ridotta capacità d'esercizio e ripetute riacutizzazioni compromettono la qualità di vita correlata allo stato di salute di molti pazienti con BPCO,¹ e hanno un grosso impatto sulla spesa sanitaria.²

Attualmente, la BPCO è la seconda malattia non infettiva più frequente al mondo, causa 2,75 milioni di morti l'anno,³ ed è previsto che nel 2030 la mortalità aumenti a più del doppio del valore attuale. L'impatto crescente della BPCO ha stimolato la ricerca di nuovi approcci terapeutici (compresi nuovi farmaci) e l'ottimizzazione delle strategie di trattamento. Una collaborazione internazionale ha dato vita al Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (Global Initiative for Chronic

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine e UCLA Pulmonary Function and Exercise Physiology Laboratory, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA.

Il Dott. Tashkin ha ricevuto retribuzioni per consulenze prestate alla Boehringer Ingelheim e il Dott. Cooper ha prestatato consulenze retribuite alla Boehringer Ingelheim ed è affiliato con il Boehringer Ingelheim Speakers' Bureau.

Manoscritto ricevuto il 28 ottobre 2002; revisione accettata il 14 aprile 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Donald P. Tashkin, MD, FCCP, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, UCLA School of Medicine, PO Box 951690, 10833 Le Conte Ave, Los Angeles, CA 90095-1690; e-mail: DTashkin@mednet.ucla.edu

(*CHEST 2004; 125:249-259*)

Obstructive Lung Disease - GOLD), che cerca, fra gli altri obiettivi, di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per una strategia di trattamento integrata della BPCO. Nel 2001, il comitato GOLD ha pubblicato delle linee guida per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO, comprendenti delle raccomandazioni per il trattamento farmacologico.⁴

Le linee guida GOLD⁴ prevedono un sistema di stadiazione, per la classificazione della gravità della malattia, basato sulla combinazione di dati spirometrici di funzionalità polmonare e sintomi. Seguendo l'orientamento delle linee guida esistenti, le linee guida GOLD identificano uno stadio 0, che comprende i pazienti che possono non avere sintomi e hanno ancora una normale funzione polmonare, ma sono a rischio di ammalarsi di BPCO in virtù della loro abitudine al fumo o di esposizioni ambientali accertate. Oltre lo stadio 0, la BPCO è identificata dalla presenza di ostruzione delle vie aeree caratterizzata principalmente da una riduzione del rapporto espiratorio forzato (FEV_1/CVF) al di sotto del 70%. La gravità della BPCO è classificata in quattro stadi – lieve, moderata, grave e molto grave – in base alla compromissione del FEV_1 .

Le linee guida GOLD raccomandano un approccio scalare al trattamento della malattia, con i broncodilatatori come terapia di base. Inizialmente, nella stadio lieve, sono raccomandati i broncodilatatori short-acting al bisogno. Man mano che progredisce la malattia, è indicato un trattamento regolare di mantenimento; a questo scopo, le linee guida notano che i broncodilatatori long-acting sono i più adatti. Nella malattia più grave, una polifarmacoterapia diventa comune ed è consigliata una terapia di prova con corticosteroidi inalatori.

I broncodilatatori attualmente disponibili per la BPCO possono essere suddivisi a grandi linee in tre classi: anticolinergici, β_2 -agonisti simpaticomimetici e metilxantine. Tutte hanno un'efficacia dimostrata nel migliorare la funzionalità polmonare di pazienti con BPCO, sebbene il ridotto range terapeutico delle metilxantine e l'effetto broncodilatatore relativamente debole le rendano meno idonee come opzione terapeutica iniziale.

Le linee guida GOLD tuttavia non distinguono tra broncodilatatori anticolinergici e β_2 -agonisti, perché considerano entrambi ugualmente efficaci in virtù delle evidenze allora disponibili. E non forniscono neanche una guida specifica per la scelta tra broncodilatatori inalatori long-acting e short-acting (semplicemente notano che i broncodilatatori long-acting sono più appropriati). Questa posizione forse era inevitabile dato che, all'epoca in cui sono state sviluppate le linee guida, erano disponibili solo due studi⁵⁻⁷ sull'uso dei broncodilatatori long-acting nella BPCO e solo uno di questi⁵ prevedeva un confronto diretto.

Tuttavia, dalla pubblicazione iniziale delle linee guida GOLD nel 2001, 17 pubblicazioni hanno presentato nuovi dati derivanti da ampi studi in doppio cieco di comparazione fra broncodilatatori long-acting. Questi nuovi studi forniscono preziose evidenze sulla relativa efficacia di broncodilatatori a breve e lunga durata d'azione, e di β_2 -agonisti long-acting e anticolinergici. Questa review cerca di esaminare questi nuovi dati alla luce delle linee guida GOLD.

RAZIONALE SULL'USO DEI BRONCODILATATORI NELLA BPCO

La ridotta funzionalità polmonare nella BPCO è dovuta al restringimento del calibro delle vie aeree, agli effetti del tono broncoconstrictore colinergico vagale e al ridotto ritorno elastico polmonare.^{8,9} I broncodilatatori riducono la limitazione al flusso aereo che si osserva in questi pazienti producendo il rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree, sebbene i β_2 -agonisti e gli anticolinergici raggiungano tale effetto attraverso meccanismi differenti. I broncodilatatori anticolinergici (in particolare il tiotropio) determinano il rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree attraverso l'antagonismo con l'acetilcolina sui recettori muscarinici M_3 del muscolo liscio,¹⁰ laddove i β_2 -agonisti inducono broncodilatazione attraverso la stimolazione dei β_2 -recettori, determinando l'aumento dell'adenosinmonofosfato ciclico (analogamente a quanto si verifica con gli inibitori della fosfodiesterasi, come le metilxantine orali).¹¹

Le differenze nel meccanismo d'azione delle due classi di broncodilatatori inalatori si riflettono sulla rispettiva utilità nel trattamento della BPCO. I β_2 -agonisti a breve durata d'azione, come il salbutamolo, hanno un più rapido effetto ma una più breve durata d'azione rispetto agli anticolinergici, e perciò vengono prescritti comunemente come farmaci di "salvataggio" per risolvere un attacco di broncospasmo. I farmaci anticolinergici inalatori, come l'ipratropio, hanno un effetto più lento e una durata d'azione un po' più lunga. Una conseguenza delle differenze nelle modalità d'azione è che gli effetti della combinazione di broncodilatatori anticolinergici e β_2 -agonisti sono additivi, manifestando quest'associazione una maggiore efficacia dei due farmaci presi singolarmente.¹²

Le due classi di farmaci differiscono anche per gli effetti diversi dalla broncodilatazione. Per esempio, i recettori muscarinici svolgono un ruolo nella regolazione della secrezione di muco, sebbene l'effetto degli antimuscarinici sul volume dell'espettorato sia variabile.^{13,14} Le infezioni virali aumentano il tono colinergico, effetto che può essere direttamente contrastato dagli anticolinergici.¹⁵ Ex vivo, i β_2 -agonisti

long-acting hanno mostrato altri effetti sulle cellule diversi da quelli sul muscolo liscio bronchiale, ad esempio sulla clearance mucociliare e sui neutrofili.¹⁶⁻¹⁸ Questi effetti non broncodilatatori possono apportare ulteriori benefici, sebbene la rilevanza (se ve ne è alcuna) sull'efficacia clinica di questi farmaci nella BPCO rimanga ancora da determinare.

BRONCODILATATORI LONG-ACTING

Gli Stati Uniti e l'Europa hanno approvato tre broncodilatatori inalatori long-acting per l'uso nella BPCO: tiotropio (autorizzato più di recente), formoterolo e salmeterolo. In Tabella 1 forniamo un reso-

conto degli studi in doppio cieco che hanno coinvolto almeno 50 pazienti riguardanti l'utilizzo dei broncodilatatori long-acting nella BPCO.

Il tiotropio, che è disponibile in diverse parti d'Europa dal 2002, è un anticolinergico per inalazione, in monosomministrazione giornaliera, a lunga durata d'azione che, diversamente dall'anticolinergico short-acting ipratropio, agisce attraverso il blocco prolungato del recettore M₃. Il salmeterolo, il primo β₂-agonista long-acting ad essere stato autorizzato nella BPCO, è disponibile per questa indicazione dal 1997 in Europa e dal 1998 negli Stati Uniti. Il formoterolo, approvato per l'uso nella BPCO negli Stati Uniti e in alcuni paesi europei nel 2001, è un

Tabella 1—Elenco degli studi pubblicati sui broncodilatatori long-acting nella BPCO condotti in doppio-cieco su > 50 pazienti

Fonte	Broncodilatatore Long-Acting	Controllo	Durata del Trial
Casaburi e coll. (2002) ¹⁹	Tiotropio 18 µg/die	Placebo	1 anno
Vincken e coll. (2002) ²⁰	Tiotropio 18 µg/die	Ipratropio 40 µg qid	1 anno
Donohue e coll. (2002) ²¹	Tiotropio 18 µg/die	Placebo	6 mesi
	Salmeterolo 50 µg bid		24 settimane
Brusasco e coll. (2003) ²²	Tiotropio 18 µg/die	Placebo	6 mesi
	Salmeterolo 50 µg/die		24 settimane
Aalbers e coll. (2002) ²³	Formoterolo 6 µg bid	Placebo	12 settimane
	Formoterolo 12 µg bid		
	Formoterolo 24 µg bid		
Dahl e coll. (2001) ²⁴	Formoterolo 12 µg bid	Ipratropio 40 µg qid	12 settimane
	Formoterolo 24 µg bid	Placebo	
Rossi e coll. (2002) ²⁵	Formoterolo 12 µg bid	Teofillina (dosaggio personalizzato)	52 settimane
	Formoterolo 24 µg bid		
D'Urzo e coll. (2001) ²⁶	Associazione formoterolo 12 µg bid/ipratropio 40 µg bid	Associazione salbutamolo 200 µg qid/ipratropio 40 µg qid	3 settimane
Szafranski e coll. (2003) ²⁷	Formoterolo 4,5 µg bid	Placebo	12 mesi
	Associazione formoterolo 4,5 µg bid/budesonide 160 µg bid	Budesonide 200 µg bid	
Boyd e coll. (1997) ⁶	Salmeterolo 50 µg bid	Placebo	16 settimane
	Salmeterolo 100 µg bid		
Jones e Bosh (1997) ⁷	Salmeterolo 50 µg bid	Placebo	16 settimane
	Salmeterolo 100 µg bid		
Mahler e coll. (1999) ⁵	Salmeterolo 50 µg bid	Ipratropio 40 µg qid	12 settimane
		Placebo	
Rennard e coll. (2001) ²⁵	Salmeterolo 50 µg bid	Ipratropio 40 µg qid	12 settimane
van Noord e coll. (2000) ²⁹	Salmeterolo 50 µg bid	Placebo	12 settimane
	Associazione salmeterolo 50 µg bid/ipratropio 40 µg qid		
Rutten-van Mólken e coll. (1999) ³⁰	Salmeterolo 50 µg bid	Placebo	12 settimane
	Associazione salmeterolo 50 µg bid/ipratropio qid		
Chapman e coll. (2002) ³¹	Associazione salmeterolo 50 µg bid/ipratropio 40 µg qid	Ipratropio 40 µg qid	24 settimane
ZuWallack e coll. (2001) ³²	Salmeterolo 50 µg bid	Teofillina	12 settimane
	Associazione salmeterolo 50 µg bid/teofillina		
Cazzola e coll. (2000) ³³	Salmeterolo 50 µg bid		3 mesi
	Associazione salmeterolo 50 µg/fluticasone 250 µg bid		
	Associazione salmeterolo 50 µg/fluticasone 500 µg bid		
	Associazione salmeterolo 50 µg/teofillina bid		
Mahler e coll. (2002) ³⁴	Salmeterolo 50 µg bid	Placebo	24 settimane
	Associazione salmeterolo 50 µg/fluticasone 500 µg bid	Fluticasone 500 µg bid	
Calverley e coll. (2003) ³⁵	Salmeterolo 50 µg bid	Placebo	52 settimane
	Associazione salmeterolo 50 µg/fluticasone 500 µg bid	Fluticasone 500 µg bid	
	Associazione salmeterolo 50 µg/fluticasone 500 µg bid	Fluticasone 500 µg bid	

β_2 -agonista long-acting che viene somministrato, come il salmeterolo, due volte al giorno.

Finora è stato pubblicato un solo trial che ha confrontato direttamente due broncodilatatori long-acting; questo studio si compone di due trial di 6 mesi ciascuno, entrambi controllati con placebo, di confronto fra tiotropio e salmeterolo.^{21,22} Sebbene non sia stata ancora effettuata un'ampia comparazione diretta sull'efficacia clinica del salmeterolo e del formoterolo, studi su scala ridotta^{36,37} hanno trovato che il formoterolo ha un'insorgenza d'azione più rapida del salmeterolo e simile al salbutamolo.

BRONCODILATATORI LONG-ACTING E OBIETTIVI TERAPEUTICI GOLD

Le linee guida GOLD⁴ specificano i seguenti obiettivi pratici che definiscono un trattamento efficace della malattia: curare i sintomi, migliorare la tolleranza allo sforzo, prevenire e trattare le riacutizzazioni, prevenire e trattare le complicanze, migliorare lo stato di salute, ridurre la mortalità e prevenire la progressione della malattia. Le linee guida GOLD auspicano inoltre che questi obiettivi vengano raggiunti con il minor numero possibile di effetti collaterali.

Nelle sezioni seguenti di questo articolo confronteremo i dati provenienti dai trial clinici pubblicati per ciascun broncodilatatore long-acting nel contesto degli obiettivi raccomandati dal comitato GOLD. Sebbene la prevenzione della progressione della malattia, la prevenzione e il trattamento delle complicanze e la riduzione della mortalità siano obiettivi importanti del trattamento, non sono state ancora effettuate pubblicazioni che valutano l'efficacia dei broncodilatatori long-acting nel raggiungimento di questi outcome. Abbiamo, perciò, ristretto la nostra revisione agli effetti di questi trattamenti nel curare i sintomi, aumentare la tolleranza allo sforzo, prevenire le riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute. Abbiamo inoltre considerato gli effetti sulla funzionalità polmonare poiché, sebbene una migliore funzione

polmonare non sia esplicitamente citata dalle linee guida GOLD come obiettivo del trattamento, si tratta della misura principale dell'efficacia di un broncodilatatore. La Tabella 2 riassume questi risultati.

FUNZIONE POLMONARE

Tutti i broncodilatatori long-acting producono miglioramenti significativi della funzionalità polmonare rispetto al placebo, sebbene i confronti siano resi difficili dalla moltitudine di end point utilizzati. Tutti e tre i broncodilatatori long-acting determinano un miglioramento immediato della funzione polmonare che è simile a quello osservato con l'ipratropio e che si mantiene per 24 h nel caso del tiotropio e per 12 h nel caso di salmeterolo e formoterolo,^{5,19,20,24,25,28,32} sebbene, in uno dei due studi,^{5,28} si osservi un miglioramento dell'area sotto la curva del FEV₁ da 0 a 12 h nel caso del salmeterolo verso l'ipratropio solo nella metà degli intervalli di tempo. Nella somministrazione a lungo termine, sia il tiotropio che il salmeterolo migliorano significativamente il trough FEV₁ (predose) mattutino rispetto sia al placebo che all'ipratropio in tutti gli intervalli di tempo nell'arco di 1 anno.^{5,19,20}

Le terapie di associazione sembrano migliorare gli effetti broncodilatatori dei β_2 -agonisti long-acting. La somministrazione contemporanea di salmeterolo ed ipratropio produce un effetto additivo sul FEV₁ post-dose,²⁹ e l'associazione con teofillina o fluticasone migliora l'effetto del salmeterolo sul trough FEV₁.³³ L'associazione di formoterolo due volte al dì ed ipratropio quattro volte al dì migliora anch'essa il trough FEV₁ rispetto all'associazione salbutamolo e ipratropio.²⁶

Tutti i broncodilatatori long-acting, perciò, hanno dimostrato la loro efficacia nell'arco di 12 h (salmeterolo, formoterolo) o 24 h (tiotropio). L'unico confronto diretto fra classi differenti di broncodilatatori long-acting ha dimostrato che salmeterolo e tiotropio hanno effetti simili al giorno 1, ma il FEV₁ di

Tabella 2—Schema dell'efficacia dei broncodilatatori long-acting sulla funzionalità polmonare e sugli obiettivi terapeutici GOLD*

Farmaci	Migliora la funzionalità polmonare	Allevia i sintomi	Migliora la tolleranza allo sforzo	Riduce la frequenza delle riacutizzazioni	Migliora lo stato di salute
Salmeterolo	++	+	-	+/-	+/-
Formoterolo	++	+	-†	+	++
Tiotropio	+++	++	‡	++	++

*- = nessuna efficacia dimostrata; +/- = efficacia controversa; + = superiore al placebo; ++ = superiore al placebo e all'ipratropio; +++ = superiore al placebo, all'ipratropio e al salmeterolo.

†Uno studio con < 50 pazienti ha osservato un miglioramento nella tolleranza allo sforzo con formoterolo.

‡Nessun dato pubblicato.

picco e medio erano significativamente più alti nel caso del tiotropio dal giorno 15 in avanti e il trough FEV₁ era significativamente più alto a 24 settimane.^{21,22} Sembra che la differenza alla fine dello studio (24 settimane) possa essere dovuta, in parte, al fatto che la risposta al tiotropio si mantiene, mentre la risposta al salmeterolo si riduce nel tempo nel corso dello studio,²¹ suggerendo lo sviluppo di tachifilassi.

Altri studi dimostrano che non si verifica tachifilassi per l'effetto di broncodilatazione del salmeterolo. Ciò può dipendere dalla durata relativamente più breve (da 12 a 16 settimane) della maggior parte dei trial, dato che un altro trial di 24 settimane ha dimostrato che l'efficacia broncodilatatrice del salmeterolo rispetto al placebo diminuisce nel tempo, suggerendo l'insorgenza di tachifilassi.³¹ Tale tachifilassi spiegherebbe la riduzione dell'efficacia broncodilatatrice osservata negli studi a lungo termine (90 giorni) sul salbutamolo (considerato che sia salbutamolo che salmeterolo sono β -agonisti parziali).³⁸ Al contrario, uno studio di 12 mesi sul formoterolo (un β -agonista totale) non rileva effetti di tachifilassi, sebbene il primo intervallo di tempo considerato da questo studio sia 3 mesi dopo l'inizio del farmaco, quindi non può essere esclusa la possibilità di una tachifilassi a precoce insorgenza.²⁵

SINTOMI

Uno dei più importanti sintomi della BPCO è la dispnea, o la percezione della mancanza di fiato.³⁹ La maggior parte degli studi qui esaminati hanno utilizzato l'indice di dispnea transizionale (TDI), uno strumento validato per la misura della dispnea che insorge nelle attività quotidiane nella BPCO.⁴⁰ Il punteggio focale TDI è il totale di tre scale componenti, e la variazione di 1 U è considerata clinicamente significativa.⁴¹

Si è visto che il tiotropio migliora i punteggi focali TDI rispetto a placebo o ipratropio a tutti i tempi in un intervallo di 12 mesi.^{19,20} Il salmeterolo non migliora i punteggi focali TDI rispetto alla teofillina,³² e non fornisce benefici costanti rispetto al placebo.^{5,22,28,34} Il formoterolo, 24 μ g bid, ma non 12 μ g bid, migliora i punteggi focali TDI rispetto al placebo su 3 mesi,²³ ma, su questo aspetto, non è stato ancora confrontato con altri farmaci attivi.

Una seconda misura dei sintomi della BPCO è l'uso dei farmaci di "salvataggio" β_2 -agonisti a breve durata d'azione, dato che un trattamento che effettivamente riduce i sintomi dovrebbe anche ridurre l'esigenza dei farmaci d'emergenza. Il tiotropio riduce l'uso dei farmaci d'emergenza rispetto sia al placebo che all'ipratropio,¹⁹⁻²⁰ mentre il salmeterolo a 50 μ g e 100 μ g riduce l'uso dei farmaci al bisogno quando confrontato con il placebo, ma non se para-

gonato all'ipratropio o alla teofillina.^{5,6,29,32,34} Non è stato riportato l'effetto del formoterolo sul ricorso a farmaci al bisogno.

In molti di questi studi,^{5,6,19,27-29,32} i sintomi della BPCO sono stati valutati anche attraverso la registrazione di un diario paziente. Il metodo varia da studio a studio, ma si assegna sempre un punteggio ai sintomi generali o ad una serie di sintomi comunemente associati con la BPCO, come tosse, mancanza d'aria, e costrizione toracica; tuttavia, non sono stati osservati effetti costanti su questo outcome per nessun broncodilatatore long-acting, e ciò suggerisce che questo strumento non sia una misura sensibile degli outcome nella BPCO.

Le evidenze suggeriscono, perciò, che il tiotropio sia superiore all'ipratropio nel ridurre la dispnea e abbia un effetto costante verso il placebo a differenza del salmeterolo. Ci sono pochi dati sul formoterolo, ma quelli a nostra disposizione suggeriscono che il formoterolo sia superiore al placebo.²³⁻²⁵

TOLLERANZA ALLO SFORZO

Esistono poche pubblicazioni che descrivono studi su larga scala sugli effetti dei broncodilatatori long-acting sulla tolleranza allo sforzo nella BPCO, e quelli pubblicati presentano risultati fortemente negativi. Il formoterolo non migliora le distanze percorse nello "shuttle walking test" rispetto al placebo,²³ e il salmeterolo non migliora le distanze percorse nel test del cammino dei 6 minuti.^{5,6,28} Un test maggiormente elaborato riguardo l'esecuzione d'esercizio è la cicloergometria, e un piccolo studio⁴² ha notato un effetto significativo del formoterolo sul tempo di spossatezza durante uno schema di lavoro a carico incrementale. Recentemente, da alcuni interventi a convegni nazionali, si è appreso che sono stati condotti studi più ampi (> 50 pazienti) che hanno utilizzato la cicloergometria per confrontare gli effetti del tiotropio e del placebo sulla dispnea dopo sforzo (scala di Borg) e il tempo di resistenza. I risultati di questi studi, presentati sotto forma di abstract,^{43,44} suggeriscono che il tiotropio migliori la tolleranza allo sforzo; tuttavia aspettiamo la pubblicazione definitiva di questi dati.

RIACUTIZZAZIONI

Sebbene alcuni piccoli studi abbiano indagato il ruolo dei broncodilatatori long-acting nel trattamento delle riacutizzazioni, questo argomento esula dagli obiettivi del presente articolo. Perciò, ci concentreremo sulle prove che dimostrano che i broncodilatatori long-acting possono ridurre l'incidenza e/o la gravità delle riacutizzazioni nella BPCO.

La valutazione dell'incidenza o della gravità delle riacutizzazioni si basa su una forte definizione operativa, e non si è ancora raggiunto un accordo su che cos'è esattamente una riacutizzazione di BPCO.⁴⁵ Comunemente, le riacutizzazioni sono definite come un aumento dei sintomi in base ai criteri modificati di Anthonisen e coll.⁴⁶ (aumento di tosse ed espettorato, purulenza dell'espettorato ed aumento della dispnea), sebbene un "consensus panel"⁴⁷ abbia proposto una definizione basata anche sull'incremento del fabbisogno di cure mediche (cioè prescrizione di farmaci aggiuntivi, visite mediche o ricovero ospedaliero).

Gli studi qui recensiti utilizzano diverse definizioni di riacutizzazione, rendendo inevitabilmente il confronto più difficile. Gli studi sul salmeterolo utilizzano una definizione basata sulla necessità di variare la terapia farmacologica e/o di ospedalizzazione, mentre quelli sul tiotropio ne utilizzano una sull'incremento di due o più sintomi respiratori per almeno 3 giorni (che, nella maggior parte dei casi, prevede il ricorso ad altri farmaci). Gli studi sul formoterolo definiscono riacutizzazione l'aumento dei sintomi e il ricorso a cure mediche. Molto spesso viene utilizzata la definizione "giorni cattivi" basata sui sintomi (peggioramento di due o più sintomi al giorno 1 e riduzione > 20% del picco di flusso espiratorio) e, di conseguenza, è probabile che venga considerata riacutizzazione ciò che convenzionalmente non lo sarebbe. La definizione basata sul maggiore ricorso a cure mediche è simile a quella impiegata negli studi sul salmeterolo.

Oltre a differenti definizioni di riacutizzazione, gli studi qui recensiti hanno anche durata differente. Ciò è importante poiché le riacutizzazioni, in genere, si verificano con una frequenza annuale media di una o due o al massimo poche volte l'anno, quindi studi più lunghi hanno maggiori probabilità di rilevare eventi significativi.⁴⁸

Gli studi di 1 anno^{19,20,22} sul tiotropio hanno dimostrato che esso riduce l'incidenza delle riacutizzazioni basate sui sintomi, il momento della prima riacutizzazione e della prima ospedalizzazione rispetto sia al placebo che all'ipratropio. Tuttavia, sebbene la riduzione dell'incidenza di ospedalizzazioni per BPCO sia significativa rispetto al placebo, non lo è rispetto all'ipratropio.

Si è visto che il formoterolo riduce il numero dei giorni cattivi rispetto a placebo e teofillina, ma non ad ipratropio.²³⁻²⁵ Il formoterolo 24 µg, ma non a più basse dosi, riduce inoltre il numero delle riacutizzazioni abbastanza gravi da richiedere terapie aggiuntive rispetto al placebo.^{26,27}

In sei studi su sette,^{5,6,22,28,29,31,34} il salmeterolo non riduce la frequenza delle riacutizzazioni rispetto al placebo se somministrato singolarmente, al contrario della sua associazione con ipratropio;²⁹ in uno

studio³⁵ si osserva che il salmeterolo non riduce la frequenza delle riacutizzazioni in pazienti con storia di riacutizzazioni. Il salmeterolo non sembra inoltre avere un effetto costante sulle riacutizzazioni rispetto all'ipratropio,^{5,28} e non ne riduce l'incidenza rispetto alla teofillina.³²

In definitiva, si è visto che il tiotropio riduce l'incidenza delle riacutizzazioni nell'arco di 12 mesi rispetto sia a placebo che ipratropio. Il salmeterolo non riduce significativamente l'incidenza di riacutizzazioni rispetto al placebo in cinque studi su sei di 12-16 settimane, mentre l'associazione di salmeterolo con ipratropio può avere un effetto protettivo. Il formoterolo 24 µg, ma non 12 µg, sembra offrire un effetto protettivo contro le riacutizzazioni moderate-gravi su 12 mesi, mentre dosi più basse riducono l'incidenza delle riacutizzazioni lievi.

STATO DI SALUTE

Stato di salute è un termine ampio che considera la condizione generale del paziente, dando particolare importanza all'impatto sulla qualità della vita. Le misure dello stato di salute possono essere generiche (cioè applicabili ad un ampio spettro di patologie) o patologia-specifiche. Nella BPCO, la misura più comunemente utilizzata per misurare lo stato di salute è il St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) patologia-specifico, che consiste di tre componenti (sintomi, attività e impatti).⁴⁹ Viene utilizzato frequentemente anche il Chronic Respiratory Disease Questionnaire.⁵⁰ Per entrambe le scale, ogni variazione ha una soglia tale da essere clinicamente significativa.⁵¹

Il tiotropio migliora la qualità della vita misurata con il SGRQ se paragonato a placebo e ipratropio.^{19,20} Il tiotropio, ma non il salmeterolo, migliora i punteggi del SGRQ rispetto al placebo, mentre diversi pazienti hanno riscontrato miglioramenti clinicamente più significativi nei punteggi del SGRQ con tiotropio vs placebo piuttosto che con salmeterolo vs placebo.²² Con il formoterolo si registrano punteggi totali del SGRQ superiori al placebo e all'ipratropio su 12 settimane, ma non al placebo o alla teofillina su 12 mesi.^{24,25,27}

La maggior parte degli studi sul salmeterolo non dimostra variazioni significative dello stato di salute rispetto al placebo,^{28,30,31,34,35} ipratropio^{5,28} o teofillina.³² Neanche l'associazione salmeterolo-ipratropio migliora la qualità della vita correlata allo stato di salute generale rispetto al placebo, sebbene l'associazione fornisca miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nel dominio dei sintomi del SGRQ.³⁰

Solo uno studio^{6,7} ha trovato che il salmeterolo produce effetti significativi sullo stato di salute rispetto

al placebo, ma solo a basse dosi (50 µg) e non ad alte dosi (100 µg bid). Si ipotizza che ciò potrebbe dipendere da una maggiore stimolazione del SNC, come si può dedurre da una più alta incidenza di tremori nel gruppo ad alte dosi. Ciò può determinare disturbi del sonno e peggiorare lo stato di salute generale, riducendo così i benefici ottenuti dalla riduzione dei sintomi respiratori.

In definitiva, gli studi pubblicati finora dimostrano che sia tiotropio che formoterolo migliorano lo stato di salute rispetto al placebo e ipratropio. Tuttavia, gli effetti del salmeterolo non sono costanti, sebbene possa migliorare lo stato di salute.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Tutti i broncodilatatori long-acting sembrano avere buoni profili di sicurezza e tollerabilità. Il tiotropio si associa ad una più alta incidenza di secchezza delle fauci (un effetto della classe degli anticolinergici) in tutti gli studi recensiti, sebbene nella maggior parte dei casi questa sia di lieve entità e determini pochi abbandoni. In uno studio²³ sembra che il formoterolo sia associato con l'aumento di tachicardia e tremori. Sia i tremori che la tachicardia sono un effetto della classe dei β_2 -agonisti e di solito creano pochi problemi se utilizzati alle dosi raccomandate, tranne nel caso in cui il paziente soffra di aritmie o di ipossiemia preesistente.⁵² Rennard e coll.²⁸ riportano un aumento dell'incidenza di eventi avversi di orecchio, naso e gola dovuto al salmeterolo, sebbene ciò non sia stato confermato da altri trial, ed una più alta incidenza di tremori con il salmeterolo a 100 µg.⁶

DISCUSSIONE

Questa review si è proposta di esaminare le prove sull'efficacia dei broncodilatatori long-acting nella BPCO nel contesto delle linee guida GOLD. A questo scopo, abbiamo esaminato le differenze nel meccanismo d'azione di β_2 -agonisti e anticolinergici e i risultati degli studi più importanti su tre broncodilatatori long-acting: un antagonista M_3 in monosomministrazione giornaliera (tiotropio), e due β_2 -agonisti in doppia somministrazione giornaliera (salmeterolo e formoterolo).

I trial qui recensiti hanno scelto differenti criteri di inclusione dei pazienti, si sono posti obiettivi alquanto diversi, e sono stati di durata variabile. Queste diversità nel disegno dello studio e nelle caratteristiche dei soggetti hanno probabilmente influenzato i risultati; perciò, è difficile esprimere un giudizio sull'efficacia relativa dei diversi farmaci basandoci su questi trial; sono quindi necessari altri studi di confronto diretto.

Gli studi qui recensiti dimostrano che tutti i broncodilatatori long-acting a nostra disposizione sono efficaci nel migliorare la funzionalità polmonare, ma variano nei propri effetti su altri outcome clinici. Il salmeterolo, in particolare, presenta un'efficacia non costante su sintomi, prevenzione delle riacutizzazioni e miglioramento dello stato di salute. Questa conclusione concorda con i risultati di una metanalisi sull'uso del salmeterolo nella BPCO.⁵³ Anche il formoterolo, non ha effetti costanti sui sintomi rispetto al placebo, sebbene ad alte dosi (24 µg) sembra ridurre le riacutizzazioni medio-gravi. Dei tre broncodilatatori long-acting, solo il tiotropio dimostra superiorità negli outcome considerati rispetto a placebo ed ipratropio, ad eccezione della tolleranza allo sforzo (per cui non sono ancora disponibili dati pubblicati). Queste discordanze negli outcome possono dipendere da differenze nel meccanismo o nella durata d'azione, o da entrambi.

Come già detto, le linee guida GOLD non danno molte indicazioni sul ruolo dei broncodilatatori long-acting nella BPCO, una conseguenza inevitabile per i pochi dati disponibili al momento della redazione delle linee guida; tuttavia, basandoci sui nuovi dati disponibili, è ragionevole fornire alcuni consigli sul ruolo di tiotropio, formoterolo, e salmeterolo nella terapia di mantenimento della BPCO. In Tabella 3 e Figura 1 viene suggerito un algoritmo, basato sulla classificazione GOLD, che propone diverse alternative. Di seguito verranno descritti brevemente alcuni dei principi che hanno portato al suo sviluppo.

Per l'inserimento in terapia di un broncodilatatore o di altri farmaci ci si è basati sulla classificazione e sulla stadiazione della BPCO proposta dalle linee guida GOLD. La Tabella 3 riporta tale classificazione e le caratteristiche di funzionalità respiratoria e i sintomi caratterizzanti ogni stadio. Da notare che un soggetto potrebbe non rientrare in nessuna delle categorie di Tabella 3. D'altro canto, si tratta di una guida generale per la valutazione della gravità della malattia. Per ciascuno stadio di gravità viene riportata l'età tipica di presentazione, anch'essa su termini probabilistici dato che ogni paziente può discostarsene per una diversa suscettibilità o rapidità di progressione della malattia. Inoltre, i pazienti spesso fuggono consciamente o inconsciamente i propri sintomi modificando lo stile di vita, scegliendo di limitare durata o impegno nella propria attività fisica per prevenire l'insorgenza della dispnea. In questi pazienti, una terapia di mantenimento con broncodilatatori può migliorare la performance, ma non necessariamente ridurre la sensazione di mancanza di fiato. L'elenco di indagini diagnostiche di Tabella 3 è intesa inoltre come una guida a ciò che potrebbe essere utile ed appropriato per ogni stadio. Mentre la Tabella 3 descrive la terapia con broncodilatatori

Tabella 3—Stadiazione della BPCO in base a sintomi, funzionalità polmonare e schema terapeutico*

Classificazioni	Stadio GOLD	Età tipica, anni	Sintomi tipici	Indagini consigliate	FEV ₁ /FVC, %	FEV ₁ , % del predetto	Terapia con broncodilatatori	Altri trattamenti
A rischio	0	> 20	Nessuno	Nessuna	Normale	Normale	Nessuna	Cessazione del fumo
Lieve	I	> 35	Tosse produttiva	Spirometria di screening	< 70	≥ 80	Al bisogno, broncodilatatori short-acting (es. ipratropio, salbutamolo o terapia d'associazione)	Cessazione del fumo
Moderata	II	> 50	Tosse produttiva; ridotta attività fisica con o senza dispnea da sforzo, episodi di bronchite acuta	Spirometria prima e dopo broncodilatatore	< 70	< 80 e ≥ 50	Tiotropio (step 1 algoritmo); con o senza broncodilatatore short-acting (es. salbutamolo) †	Cessazione del fumo; riabilitazione
Moderatamente grave	III	> 60	Tosse produttiva; dispnea da modico sforzo; riacutizzazioni occasionali	Controllo annuale della funzione polmonare; emogasanalisi annuale; radiografia del torace	< 70	< 50 e ≥ 30	Tiotropio; broncodilatatore β-adrenergico long-acting (step 2 algoritmo) [es. salmeterolo o formoterolo] ‡ §	Cessazione del fumo; riabilitazione; ossigenoterapia se indicata; con o senza prova ICS
Grave	IV	> 70	Tosse produttiva; dispnea da sforzo lieve o a riposo; riacutizzazioni frequenti; con o senza edemi malleolari	Prove di funzionalità respiratoria ogni sei mesi; emogasanalisi annuale; radiografia del torace	< 70	< 30	Tiotropio; broncodilatatore β-adrenergico long-acting (es. salmeterolo o formoterolo); con o senza metilxantine ¶ §	Cessazione del fumo; riabilitazione; ossigenoterapia se indicata; ICS (step 3 algoritmo)

*Questo è uno schema generale. I singoli pazienti possono non rientrare perfettamente nelle classificazioni della BPCO proposta.

†In alternativa, potrebbe essere utilizzata in questo step il percorso presentato a destra in Figura 1.

‡Può essere utilizzato come terapia al bisogno un broncodilatatore short-acting.

§Possono essere prescritte le metilxantine a basse dosi se la risposta alla terapia con broncodilatatori è insufficiente.

||ICS indicati se le ripetute riacutizzazioni richiedono il trattamento con antibiotici e/o glucocorticoidi orali.

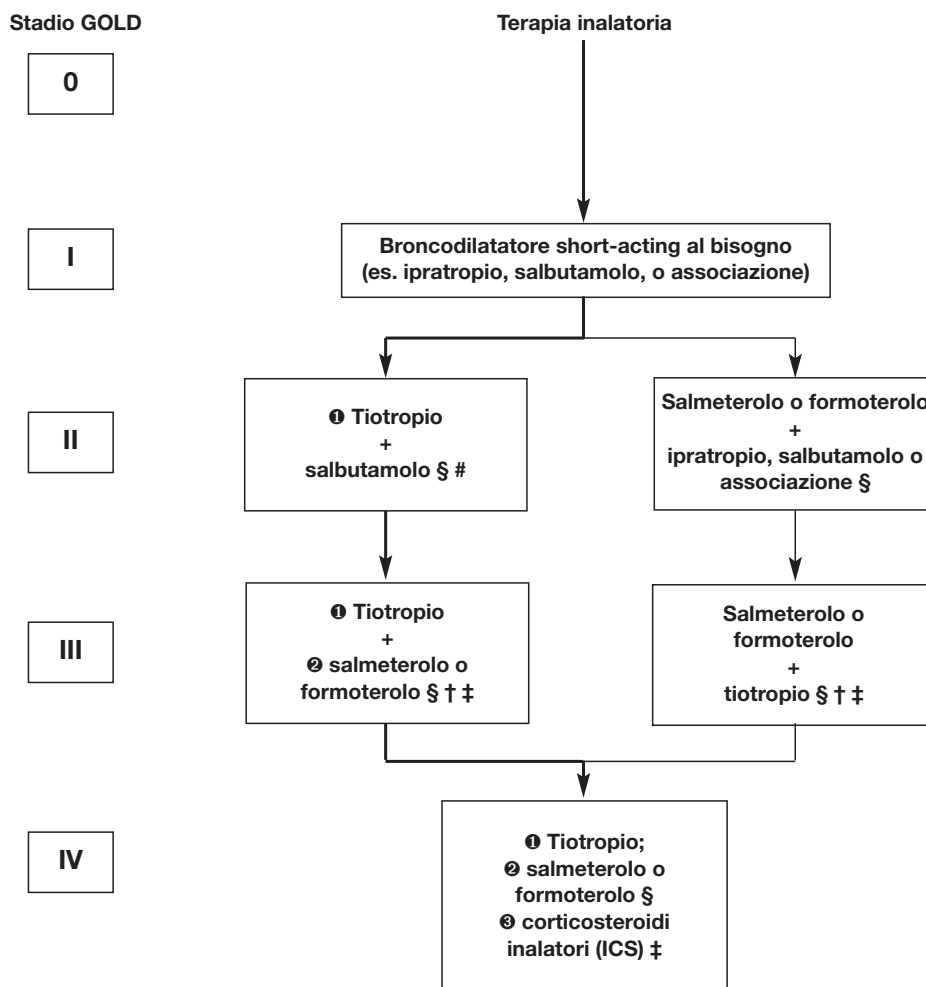


FIGURA 1. Algoritmo a tre step (1, 2, e 3; frecce in grassetto) per la BPCO lieve, moderata e grave. #In alternativa, a questo stadio può essere scelto il percorso a destra (frecce). §Un broncodilatatore short-acting può essere impiegato al bisogno. †ICS indicati se le frequenti riacutizzazioni richiedono il trattamento con antibiotici o glucocorticoidi orali; o se vi è una risposta preferenziale (riduzione dei sintomi, miglioramento della funzionalità respiratoria e/o ridotto ricorso alle cure mediche). ‡Possono essere prescritte le metilxantine a basse dosi se la risposta ai broncodilatatori inalatori è insufficiente.

e altri trattamenti, la Figura 1 si concentra sulla terapia inalatoria, inclusi i corticosteroidi, in tre step.

La Figura 1 illustra due percorsi alternativi per l'introduzione graduale della terapia con broncodilatatori long-acting all'aumentare della gravità della BPCO. Ogni percorso comincia con un broncodilatatore short-acting al bisogno da utilizzare nella malattia lieve (stadio I), procede con un singolo broncodilatatore long-acting più un farmaco short-acting al bisogno nella malattia moderata (stadio II), fino ad un'associazione anticolinergico long-acting e β_2 -adrenergici con o senza l'aggiunta di corticosteroidi inalatori nei pazienti con riacutizzazioni frequenti o un controllo inadeguato dei sintomi malgrado il trat-

tamento ottimale con broncodilatatori (stadio III/IV). Tuttavia nella malattia meno grave (stadio II) gli studi citati consigliano il percorso di sinistra (in grassetto in figura). Di seguito illustriamo perché è preferibile un approccio a tre step (a sinistra in Figura 1).

Tutti i broncodilatatori long-acting hanno dimostrato un'efficacia superiore nel raggiungimento di alcuni outcome rispetto ai broncodilatatori short-acting. Di conseguenza, l'uso dei broncodilatatori short-acting dovrebbe essere limitato al sollievo dei sintomi nei pazienti con sintomi poco frequenti o intermittenti e i broncodilatatori long-acting dovrebbero essere utilizzati per la terapia di mantenimento.

I pazienti i cui sintomi non sono adeguatamente

controllati dai broncodilatatori short-acting, o che ricorrono frequentemente o regolarmente al farmaco al bisogno, dovrebbero utilizzare un broncodilatatore long-acting. L'algoritmo proposto lo introduce al paziente in tre fasi, in base al livello di gravità della malattia.

Le evidenze considerate finora suggeriscono che, fra i broncodilatatori long-acting, il tiotropio fornisca benefici più costanti su un più ampio numero di outcome. Di conseguenza, si raccomanda l'introduzione del tiotropio allo step 1. Come per altri broncodilatatori long-acting, il tiotropio dovrebbe essere prescritto in associazione con un farmaco al bisogno (in tutti gli studi considerati il paziente aveva a disposizione un farmaco β_2 -agonista short-acting d'emergenza).

Non sono stati ancora pubblicati studi sull'associazione di anticolinergici long-acting e β_2 -agonisti long-acting. Tuttavia, sia il salmeterolo che il formoterolo in associazione con ipratropio hanno effetti additivi nel miglioramento della funzionalità polmonare e di altri parametri; di conseguenza, sembra ragionevole aspettarci che l'associazione degli anticolinergici long-acting con i β_2 -agonisti long-acting possa fornire benefici additivi simili all'associazione con i β_2 -agonisti short-acting. In pazienti con sintomi più gravi, è ragionevole, di conseguenza, associare il salmeterolo o il formoterolo all'ipratropio.

Come suggerito dalle linee guida GOLD, altri farmaci, come i corticosteroidi inalatori (ICS) e la teofillina, dovrebbero essere riservati ai pazienti i cui sintomi non sono adeguatamente controllati e/o se hanno frequenti riacutizzazioni malgrado il trattamento con broncodilatatori inalatori, anche se quando verranno pubblicati nuovi trial clinici sulle associazioni di ICS e broncodilatatori long-acting questo orientamento potrebbe cambiare.^{27,34,35} La loro posizione in Tabella 3 e Figura 1 ricalca lo schema GOLD.

L'algoritmo terapeutico presentato rappresenta il primo tentativo (basato sull'evidenza) di utilizzo adeguato dei broncodilatatori long-acting nella BPCO. In futuro, nuovi studi di confronto di associazioni di broncodilatatori long-acting fra loro o con ICS permetteranno di delineare in maniera più precisa il ruolo della terapia di associazione nella BPCO. Inoltre, dato che non vi sono sufficienti studi su alcuni degli obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida GOLD, è importante che gli studi futuri si concentrino sugli effetti potenziali dei broncodilatatori long-acting sugli outcome a lungo termine, come la progressione della malattia e la mortalità. Tuttavia, abbiamo già a disposizione una discreta quantità di dati sui broncodilatatori long-acting e, come si è potuto leggere in questo articolo, è abbastanza chiara l'utilità dei broncodilatatori long-acting, da soli o in associazione (con o senza ICS), nella terapia della BPCO.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Jones PW. Issues concerning health-related quality of life. *Chest* 1995; 107:187S–193S
- 2 Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MPMH, Koch P, et al. Costs of COPD exacerbations [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:A642
- 3 World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000
- 4 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256–1276 (updated 2003; available at www.goldcopd.com. Accessed December 19, 2003)
- 5 Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957–965
- 6 Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10:815–821
- 7 Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283–1289
- 8 Gross NJE, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD: estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest* 1989; 96:984–987
- 9 Barnes PJ. Managing chronic obstructive pulmonary disease. London, UK: Science Press, 1999; 1–80
- 10 Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride, N, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London, UK: Chapman & Hall, 1995; 391–417
- 11 Lulich KM, Goldie RG, Paterson JW. Adrenoceptor function in asthmatic bronchial smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1988; 19:307–311
- 12 Combivent Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: an 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105:1411–1419
- 13 Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993; 52:521–527
- 14 Disse B. Antimuscarinic treatment for lung diseases from research to clinical practice. *Life Sci* 2001; 68:2257–2564
- 15 Jacoby DB, Fryer AD. Interaction of viral infections with muscarinic receptors. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:59–64
- 16 Dowling RB, Johnson M, Cole PJ, et al. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa *in vitro*. *Eur Respir J* 1998; 11:86–90
- 17 Dowling RB, Johnson M, Cole PJ, et al. Effect of fluticasone propionate and salmeterol on Pseudomonas aeruginosa infection of the respiratory mucosa *in vitro*. *Eur Respir J* 1999; 14:363–369
- 18 Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120:258–270
- 19 Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:217–224
- 20 Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209–216
- 21 Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122:47–55

- 22 Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes in a 6-month placebo controlled trial of once-daily tiotropium compared with twice-daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58:399–404
- 23 Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19:936–943
- 24 Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:778–784
- 25 Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121:1058–1069
- 26 D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119:1347–1356
- 27 Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur Respir J* 2003; 21:74–81
- 28 Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1087–1092
- 29 van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje T, et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15:878–885
- 30 Rutten-van Mülken MPMH, Roos B, van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999; 54:995–1003
- 31 Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, et al. The addition of salmeterol 50 g bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Can Respir J* 2002; 9:178–185
- 32 ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119:1661–1670
- 33 Cazzola M, Di Lorenzo G, Di Perna F, et al. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* 2000; 118:1576–1581
- 34 Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1084–1091
- 35 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449–456
- 36 Kottakis J, Cioppa GD, Creemers J, et al. Faster onset of bronchodilation with formoterol than with salmeterol in patients with stable, moderate to severe COPD: results of a randomized, double-blind clinical study. *Can Respir J* 2002; 9:107–115
- 37 Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF, et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Respir Med* 2001; 95:817–821
- 38 Rennard S, Serby C, Ghafouri M, et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: a retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110:62–70
- 39 Harver A, Schwartzstein RM, Killian KJ, et al. Understanding dyspnoea in COPD [abstract]: mechanisms, measurement and management. *Eur Respir Rev* 2002; 12:25–55
- 40 Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85:751–758
- 41 Witek TJ, Mahler DA. Validity and patterns of response of dyspnea measures in a 6 month bronchodilator intervention trial in COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A266
- 42 Liesker JJ, Van De Velde V, Meysman M, et al. Effects of formoterol (Oxis Turbuhaler) and ipratropium on exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med* 2002; 96:559–566
- 43 O'Donnell DE, Magnussen H, Aguilaniu B, et al. SPIRIVA® (tiotropium) improves exercise tolerance in COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A227
- 44 O'Donnell DE, Magnussen H, Aguilaniu B, et al. SPIRIVA® (tiotropium) reduces exertional dyspnea in COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A265
- 45 Jeffery PK, MacNee W, Mahler DA, et al. COPD exacerbations: causes, impacts and implications for management. *Eur Respir Rev* 2002; 18:1–24
- 46 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196–204
- 47 Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398–401
- 48 Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297–1303
- 49 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1321–1327
- 50 Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773–778
- 51 Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002; 19:398–404
- 52 Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114:411–415
- 53 Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting β_2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3:CD001104