

## Le tiotropium : une nouvelle option thérapeutique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive

Dr Jean-Louis Corhay et Pr Renaud Louis

Service de pneumologie CHU Sart Tilman B35 4000 Liège I Belgique

### Résumé

Le tiotropium est un anticholinergique à longue durée d'action, à inhaler une seule fois par jour. Il agit via un antagonisme prolongé des récepteurs muscariniques M3 situés sur les muscles lisses des voies respiratoires, produisant par là une bronchodilatation d'au moins 24 heures. De nombreuses études cliniques ont montré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de fond de patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à très sévère. Le tiotropium améliore la fonction respiratoire, la dyspnée et la qualité de vie et réduit la fréquence des exacerbations chez les patients BPCO.

### Tiotropium : a new therapeutic option in the chronic obstructive pulmonary disease

### Abstract

Tiotropium is a long-acting anticholinergic bronchodilator, inhaled only once a day, which produces relaxation of airway smooth muscle through antagonism of acetylcholine at M3-muscarinic receptors. Its duration of action is at least 24 h with once daily administration of tiotropium. Several studies have shown its efficacy and its good tolerance in the treatment of patients who are suffering from moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Tiotropium improves spirometric measurements and quality of life, and reduces dyspnea and exacerbation rate in COPD patients.

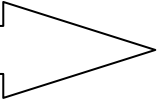
### INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) constitue aujourd'hui un énorme fléau à l'échelle mondiale. En 2020, la BPCO devrait être dans le «top 5» des pathologies les plus répandues dans le monde.<sup>1</sup> Cette affection est sous-diagnostiquée, ainsi, la prévalence de la BPCO en Suisse peut être estimée à  $\pm 450\,000$  patients. Ainsi, selon une étude épidémiologique réalisée en Suède, la prévalence de la BPCO, selon les critères du «*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*» (GOLD), atteindrait 14% chez les sujets de plus de 45 ans et 66,7% des fumeurs de plus de 76 ans.<sup>2</sup>

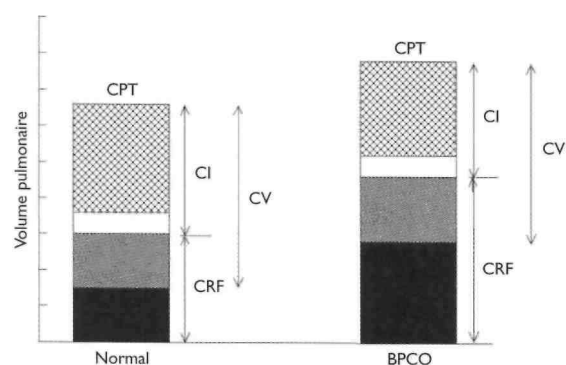
D'après les directives du GOLD,<sup>3</sup> la BPCO est définie comme une affection caractérisée par une limitation du flux aérien expiratoire qui n'est pas totalement réversible. L'obstruction bronchique, généralement progressive, est associée à une réaction inflammatoire pathologique suite à l'inhalation de particules et de gaz toxiques. Le tabagisme a depuis longtemps été identifié comme la cause principale des BPCO, loin devant l'exposition professionnelle et la pollution. Le diagnostic peut être posé lorsque les patients rapportent une toux, des expectorations et de la dyspnée. A l'examen spirométrique, le patient BPCO montre un rapport volume expiratoire maximal en une seconde sur la capacité vitale (VEMS/CV) inférieur à 70%. La prise en charge actuelle de la BPCO repose sur les directives du GOLD, ces dernières préconisent une approche par paliers successifs en fonction de la progression de la maladie qui est essentiellement évaluée par le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV), le VEMS et la dyspnée (tableau 1). Cependant, si le VEMS et le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) sont largement utilisés, ils ne donnent aucun renseignement sur les volumes pulmonaires statiques (figure 1). Ces derniers apprécient le degré de distension thoracique, et, sont plus étroitement corrélés avec la dyspnée que la mesure du VEMS.<sup>4</sup>

Enfin, les directives du GOLD soulignent le rôle d'une thérapie bronchodilatatrice par inhalation à base d'anticholinergiques et/ou de  $\beta_2$ -mimétiques en tant que traitement symptomatique de la BPCO. Le tiotropium, un nouvel anticholinergique à durée d'action prolongée, est recommandé en tant que traitement d'entretien de première ligne de la BPCO modérée à très sévère, et ce en association ou non avec un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action (tableau 1).

**Tableau 1.** Recommandations internationales dans la BPCO (GOLD 2003)

Stades	0:A risque	1 : Légère	2 : Modérée	3 : Sévère	4 :Très sévère
Caractéristiques :	Symptômes chroniques (Toux, expectorations) Spirométrie normale	VEMS/CV<70% VEMS ≥ 80% VP avec ou sans symptômes associés	VEMS/CV < 70% 50%<VEMS<80% VP avec ou sans symptômes associés	VEMS/CV < 70% 30%<VEMS<50 % VP avec ou sans symptômes associés	VEMS/CV < 70% VEMS<30% VP ou VEMS<50% VP avec insuffisance respiratoire chronique ou cœur pulmonaire chronique
	Eviter les facteurs de risque (tabac) ; vaccination influenza				
		Bronchodilatateurs à courte durée d'action en cas de besoin			
			Traitement de fond avec un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action Revalidation		
				Corticostéroïdes inhalés si exacerbations répétées	
					Oxygénothérapie si IRC Chirurgie
tiotropium					

**Figure I.** Comparaison des volumes pulmonaires chez le sujet normal et dans la BPCO ; ■ volume résiduel (VR); ■ volume de réserve expiratoire; □ volume courant; ▨ volume de réserve inspiratoire. Dans la BPCO le VR est augmenté, et, la capacité inspiratoire (CI) est diminuée, en conséquence à l'hyperinflation. CPT: capacité pulmonaire totale. CRF: capacité résiduelle fonctionnelle.

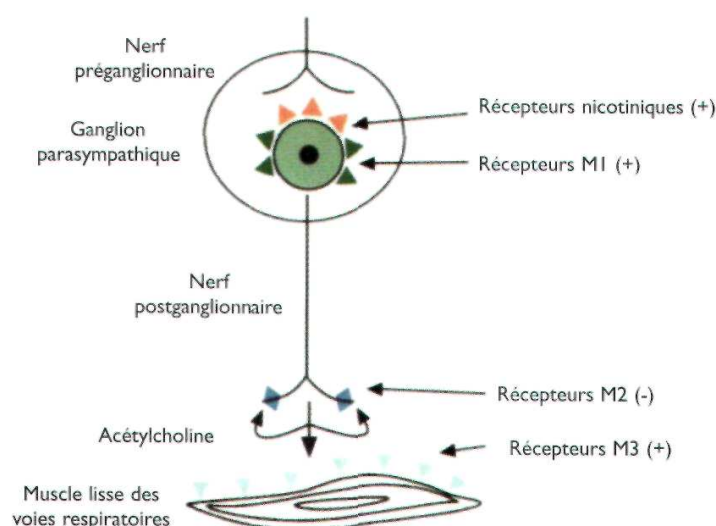


## LES ANTICHOLINERGIQUES ET MODE D'ACTION DU TIOTROPIUM

Les bronchodilatateurs jouent un rôle important dans le traitement de la BPCO et les anticholinergiques sont connus depuis longtemps pour leur efficacité et leur bonne tolérance. En effet, si chez le sujet sain le tonus de base cholinergique ne perturbe pas l'écoulement aérien au sein des bronches, chez le sujet BPCO par contre, il n'en est pas de même. Ainsi, lorsque les bronches sont rétrécies, le tonus vagal a beaucoup d'effet sur la résistance des voies aériennes et ce pour des raisons géométriques évidentes (les résistances sont inversement proportionnelles à la quatrième puissance du rayon). Chez le sujet BPCO, il y a donc intérêt à lever cette constriction d'origine cholinergique. L'ipratropium bromide et oxitropium bromide en aérosols permettent cette bronchodilatation par l'inhibition du tonus cholinergique et réduisent aussi les sécrétions bronchiques des patients souffrant de BPCO. Si ces médications sont largement utilisées, leur action reste cependant limitée dans le temps, de quatre à six heures, ce qui contraint le patient à prendre plusieurs fois par jour son traitement. Ces administrations fréquentes posent souvent un problème en ce qui concerne l'observance du traitement par le patient. Le bromure de tiotropium (Spiriva®), un anti-cholinergique à longue durée d'action, est actuellement disponible dans plus de cinquante pays (dont la Suisse depuis 2003) dans le traitement de fond de la BPCO et cela dès le stade II (tableau 1), il maintient une bronchodilatation de 24 heures avec une seule prise par jour.

Pour rappel, seuls les sous-types de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3 ont été identifiés dans les voies respiratoires chez l'homme (figure 2). Les récepteurs M1 se trouvent dans les ganglions parasymphatiques et facilitent la transmission cholinergique, les récepteurs M2 sont en situation postganglionnaire et inhibent la sécrétion d'acétylcholine, enfin les récepteurs M3 sont présents au niveau des muscles lisses des bronches et glandes à mucus. Après stimulation par l'acétylcholine, les récepteurs M1 et M3 jouent donc le rôle de médiateurs de l'effet cholinergique responsable du rétrécissement de la lumière des voies respiratoires tel qu'il est observé dans la BPCO. Par conséquent l'anticholinergique idéal devrait bloquer préférentiellement les récepteurs M1 et M3, tout en préservant la fonction inhibitrice des récepteurs M2. Le mode d'action du bromure de tiotropium s'approche de ce modèle. En effet si son affinité (nettement supérieure à l'ipratropium) de liaison est identique vis-à-vis des trois sous-types de récepteurs muscariniques, sa dissociation des récepteurs M1 et M3 est nettement plus lente que sa dissociation des récepteurs M2 avec consécutivement une action plus prolongée.<sup>5-6</sup>

**Figure 2.** Sous-types de récepteurs muscariniques (M1, M2 et M3) au niveau des bronches



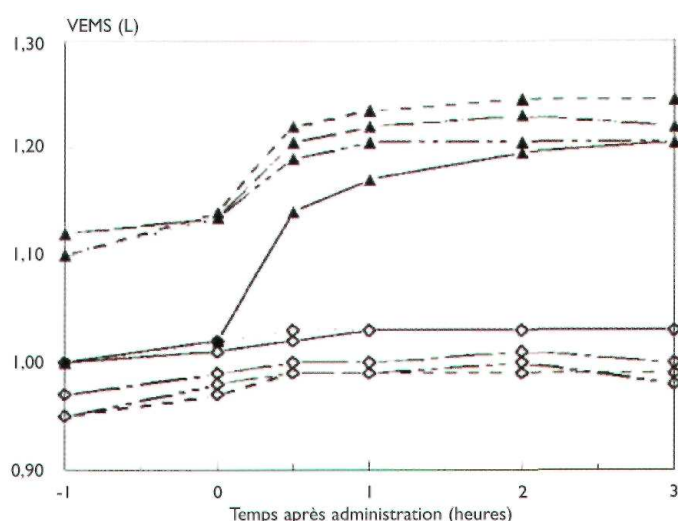
## BÉNÉFICES ET RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité du tiotropium a tout d'abord été clairement démontrée par rapport au placebo avant d'être comparée à l'ipratropium et aux  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (salmétérol et formotérol). Par ailleurs, dans une évaluation pharmacodynamique M. Littner et coll. ont conclu que la dose de 18  $\mu$ g présentait le meilleur rapport efficacité/tolérance. C'est cette dose qui a été reprise dans les essais cliniques suivants.<sup>7</sup>

## Longue durée d'action du tiotropium et sa supériorité par rapport au placebo

Sa durée d'action est prolongée, comme en attestent les études qui montrent dans la BPCO un changement spirométrique significatif (versus placebo), sur plus de 24 heures après l'utilisation du tiotropium.<sup>8,9</sup> Trente minutes après la première inhalation de tiotropium il y a déjà une augmentation significative du VEMS de 21%, et le VEMS vallée (moyenne entre le VEMS à -60 et -5 minutes avant la première dose journalière) atteint le *steady state* au-delà des deux premiers jours de traitement.<sup>10</sup> Casaburi et coll. dans une étude randomisée en double aveugle d'une durée d'un an, comparant dans la BPCO modérée à très sévère le tiotropium au placebo,<sup>9</sup> ont montré que le tiotropium à la dose de 18 µg induisait dans les trois heures suivant son utilisation une augmentation significative du VEMS ( $\pm 22\%$ ) par rapport à la valeur de départ, et par rapport au placebo. Cette étude met aussi en évidence la persistance de la bronchodilatation (c'est-à-dire pas de tachyphylaxie) et cela au moins jusqu'à douze mois (figure 3 : adaptée de la référence 9). Suite à l'utilisation chronique du tiotropium 1 x/jour le VEMS vallée était augmenté de  $\pm 12\%$  (110-130 ml) par rapport au VEMS de base, et donc augmenté de manière significative par rapport au placebo. Le tiotropium améliore aussi significativement la dyspnée, plainte la plus fréquente et la plus invalidante des patients BPCO, réduit le nombre d'exacerbations (aggravation des symptômes pendant trois jours au moins) et d'hospitalisations, et enfin améliore la qualité de vie des patients.<sup>9</sup>

**Figure 3.** Réponse du VEMS dans la BPCO suite à l'administration de tiotropium (▲) ou du placebo (◇) aux jours 1 (—), 8 (.....), 92 (----), 176 (\_\_\_) et 344 (\_\_\_).



Notons que l'élévation du VEMS pré-dose (-1h), au-delà de la valeur basale dans les jours qui suivent le premier jour de traitement dans le groupe recevant le tiotropium, est une évidence de l'action prolongée (> 24 h) du tiotropium (adapté de la référence 9).

## Supériorité du tiotropium par rapport aux anticholinergiques à courte durée d'action

Une étude de Vincken et coll., randomisée et en double aveugle, portant sur douze mois et comprenant 535 patients souffrant de BPCO modérée à très sévère, a bien démontré, sur toute la durée de l'étude, la supériorité du tiotropium 18 µg (1 x/jour) par rapport à l'ipratropium 40 µg (anticholinergique de référence utilisé 4 x/jour).<sup>11</sup> Ainsi, le tiotropium, par comparaison avec l'ipratropium, améliore significativement la fonction respiratoire (VEMS et capacité vitale forcée ou CVF), la dyspnée et la qualité de vie appréciée par le score du questionnaire respiratoire de Saint-George (intégrant l'impact des symptômes, des limitations de la mobilité ou de capacité physique, ainsi que la souffrance psychologique liée à la BPCO), réduit significativement le nombre des exacerbations de 24% et l'utilisation de médicaments de secours (salbutamol).

## Comparaison du tiotropium avec des $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action

A ce jour, seules deux études publiées, randomisées et en double aveugle (incluant au moins 500 patients), ont comparé sur une durée de six mois le tiotropium (18 µg 1 x/jour) avec un  $\beta_2$ -agoniste à longue durée d'action, ici en l'occurrence le salmétérol 50 µg inhalé deux fois par jour.<sup>12,13</sup> Dans l'étude de Donohue et coll., les auteurs ont montré une amélioration de la dyspnée et de la fonction respiratoire (VEMS, CVF) significativement supérieure pour le tiotropium par rapport au salmétérol, surtout à la 24<sup>e</sup> semaine, ceci probablement en raison d'une

tachyphylaxie pour le salmétérol.<sup>12</sup> L'étude de Brusasco et coll. confirmera la supériorité du tiotropium sur le salmétérol quant à l'amélioration des valeurs spirométriques.<sup>13</sup>

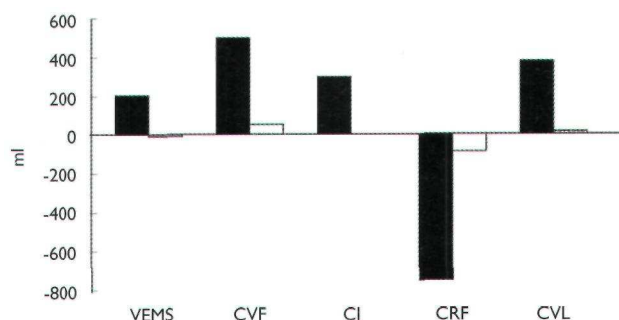
### Intérêt d'un traitement combiné avec un $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action

Lors du congrès de l'American Thoracic Society 2003 qui s'est tenu à Seattle, un groupe de travail belgo-néerlandais a présenté deux abstracts sur le traitement combiné par deux bronchodilatateurs à longue durée d'action dans le traitement de la BPCO. Dans la première étude,<sup>14</sup> il a été établi qu'un traitement de la BPCO modérée à très sévère par tiotropium (une prise par jour) pendant six semaines induit un effet bronchodilatateur diurne significativement plus prononcé que le  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action (formotérol administré deux fois par jour). Durant la nuit, la bronchodilatation induite par les deux formes thérapeutiques était comparable. Il a également été établi qu'un traitement combiné associant le tiotropium et le formotérol, tous deux administrés une fois par jour le matin, est non seulement sûr et bien toléré, mais améliore en outre nettement la fonction pulmonaire et réduit significativement l'utilisation concomitante d'un  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action. L'autre étude<sup>15</sup> a constaté que l'effet du traitement combiné peut être encore amélioré en administrant le formotérol deux fois par jour. Après déjà deux semaines de traitement les investigateurs ont observé une nette amélioration, non seulement diurne, mais aussi nocturne de la fonction respiratoire, par rapport aux monothérapies. Un effet additif, dû à des mécanismes d'action différents, avait déjà été démontré lors de l'association de  $\beta_2$ -mimétiques (à courte et à longue durée d'action) et de l'ipratropium.<sup>16,17</sup>

### Effet du tiotropium sur la tolérance à l'effort et l'hyperinflation

L'effet du tiotropium sur la tolérance à l'effort est toujours en cours d'évaluation, cependant dans une étude récente randomisée et contrôlée par placebo, menée en double aveugle chez 187 patients souffrant de BPCO avec hyperinflation, O'Donnell et coll.<sup>18</sup> ont clairement démontré que le tiotropium améliore la tolérance à l'effort (réduction de la dyspnée d'effort et augmentation du temps d'endurance lors d'un test ergospirométrique réalisé à 75% de la puissance mécanique maximale) par rapport au placebo. Les auteurs montreront aussi que le tiotropium améliore, au repos comme à l'effort, la capacité inspiratoire et diminue la distension pulmonaire (*air trapping*), pendant les 24 heures après la première administration du tiotropium et durant les six semaines de l'étude. Celli et coll. rapporteront les effets de quatre semaines de traitement avec du tiotropium ou un placebo chez des patients BPCO avec augmentation des volumes statiques.<sup>19</sup> Ils observeront chez les patients recevant du tiotropium une augmentation de la capacité inspiratoire et une diminution du volume gazeux intrathoracique (figure 4: adaptée de la référence 19). Ces dernières données ne sont pas théoriques car, comme rappelé dans l'introduction, il existe une corrélation claire entre la distension pulmonaire et la sensation de dyspnée.<sup>4</sup> Ainsi, il existe deux mécanismes physiopathologiques fondamentaux dans la BPCO. Le premier est l'obstacle au flux aérien par une diminution du calibre des voies aériennes consécutive à l'épaississement fibreux de la paroi et la contraction des muscles lisses. Le deuxième, souvent oublié, est la perte de l'élasticité du parenchyme pulmonaire. Ainsi lors de l'expiration, la pression positive générée va écraser les bronchioles enflammées et détachées de leurs attaches alvéolaires, avec consécutivement une augmentation des volumes pulmonaires (*air trapping*) et de l'obstruction bronchique. Lors de l'augmentation de la fréquence respiratoire à l'effort il y a une diminution du temps consacré à l'expiration et donc une nouvelle augmentation de la distension pulmonaire (*air trapping*). Au fur et à mesure que la BPCO progresse, la distension pulmonaire s'accroît et limite le volume courant, entraînant d'une part la «courtesse d'haleine» et d'autre part l'arrêt de plus en plus précoce de l'effort. Le tiotropium, intervenant dans les deux mécanismes, constitue donc une avancée remarquable dans le traitement de la BPCO.

**Figure 4.** Changement des volumes pulmonaires après quatre semaines de traitement par tiotropium ou placebo dans la BPCO



Toutes les différences entre les deux groupes sont significatives ( $p < 0,01$ ). Adapté de la référence 19. VEMS: volume expiré maximum par seconde; CVF: capacité vitale forcée; CI: capacité inspiratoire; CRF: capacité résiduelle fonctionnelle; CVL: capacité vitale lente.

## POSOLOGIE, MODE D'ADMINISTRATION ET TOLÉRANCE

La boîte contient trente gélules à inhaler, la posologie étant d'une gélule de 18 µg de tiotropium par jour. Il est inhalé de manière efficace au moyen d'un HandiHaler®, spécifiquement développé pour les patients atteints de BPCO. En effet, une étude *in vitro* a démontré que la poudre sèche est évacuée à des débits inspiratoires aussi faibles que 20 l/min, des débits que des patients souffrant de BPCO, même sévères, étaient capables de générer pour assurer la délivrance du tiotropium.<sup>20</sup> Dans le cadre d'un traitement par inhalation, il est bien entendu important que la technique d'inhalation soit correctement enseignée au patient et correctement exécutée par le patient.<sup>3</sup> La gélule est percée en poussant sur un bouton. Le patient doit ensuite inhaler lentement et profondément. Le flux inspiratoire du patient induit une vibration de la gélule, libérant ainsi son contenu, qui est alors inhalé. Le fait d'entendre vibrer la gélule, la sensation de la poudre dans la bouche et la vision de la gélule perforée après inhalation sont autant d'éléments rassurants pour le patient quant à une prise efficace.

Le tiotropium présente par ailleurs une sécurité d'utilisation et une bonne tolérance. L'effet secondaire le plus fréquemment décrit est la sécheresse buccale (10% à 16%), un effet de classe des anticholinergiques, habituellement léger et disparaissant souvent avec la poursuite du traitement.<sup>8,11,12</sup> Parmi les autres réactions indésirables, on relèvera notamment la constipation, la candidose oro-pharyngée, une irritation pharyngée ou sinusale, toutes avec des fréquences de 1 à 2% supérieures à celles observées avec le placebo. Comme pour tous les anticholinergiques, il convient d'être prudent en cas de glaucome à angle fermé, d'hyperplasie prostatique ou d'obstruction du col vésical (risque de rétention urinaire). Les effets du tiotropium sur la grossesse et l'allaitement ne sont pas encore connus.

## CONCLUSION

Actuellement le traitement de choix dans la BPCO inclut l'utilisation d'agents bronchodilatateurs. Le tiotropium bro-mide représente une avancée importante dans ce domaine. Il est en effet un anticholinergique à longue durée d'action, à inhaler une fois par jour et qui agit via un antagonisme prolongé des récepteurs M3, avec consécutivement une bronchodilatation et une diminution de l'hyperinflation statique et dynamique sur plus de 24 heures. De nombreuses études cliniques ont montré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement d'entretien de patients atteints de BPCO. Il n'est donc pas étonnant qu'il ait acquis rapidement une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des patients BPCO et cela dès le stade modéré (II selon le GOLD 2003), éventuellement en association avec des  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action.

## Implications pratiques

- > Le tiotropium est un anticholinergique de longue durée d'action
- > Le tiotropium est utilisé comme bronchodilatateur dans la BPCO modérée à très sévère
- > Le tiotropium est à prendre à raison d'une seule fois par jour

## Bibliographie

\* à lire

\*\* à lire absolument

1 Lopez A.D, Murray CCJL. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.

2 Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD ? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003;97:1 15-22.

3 \*\* Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:1256-76 (updated 2003 ; available at [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). Accessed December 19,2003).

4 O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:542-9.

5 Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek Jr T, Hammer R. Tiotropium (Spiriva®) : mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *LifeSci* 1999;64:457-64.

- 6 Disse B, Reichl R, Speck GA, Traunecker W, Rominger KL, Hammer R. Ba679 Br., a novel anticholinergic bronchodilator. *Life Sci* 1993;52:537-44.
- 7 Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilatation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva®) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1136-42.
- 8 Maessen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, Wald FD, Cornelissen PJ. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator : A pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dutch study group. *Eur Respir J* 1995; 8:1506-13.
- 9 \* 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; 19:217-24.
- 10 Van Noord JA, Smeets JJ, Custers FLJ, Korducki L, Cornelissen PJG. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive disease. *Eur Respir J* 2002;19:639-44.
- 11 \*\* Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-16.
- 12 \* 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.
- 13 Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
- 14 van Noord JA, Aumann J, Janssens E, Mueller A, Cornelissen PJG. Comparison of once-daily tiotropium, twice daily formoterol and the free combination once-daily, in patients with COPD. *Am J Respir Crit Med* 2003; 167:A320.
- 15 van Noord JA, Aumann J, Janssens E, Folgering H, Mueller A, Cornelissen PJG. Tiotropium maintenance therapy in patients with COPD and the 24-h spirometric benefit of adding once or twice daily formoterol during 2-week treatment periods. *Am J Respir Crit Med* 2003;167:A95.
- 16 Combivent inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either alone: An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 141 1-9.
- 17 van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15:878-85.
- 18 \*\* O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832-40.
- 19 Celli B, Wallack RZ, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124:1743-8.
- 20 Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, Witek Jr ThJ. Effective delivery of particles with HandiHaler, dry powder inhalation System over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *Journal of aerosol medicine* 2001;14:309-15.