

tiotropio: un nuevo broncodilatador anticolinérgico para la EPOC

El uso del nuevo anticolinérgico tiotropio (Spiriva, Ba679 BR) puede suponer un avance en la terapia broncodilatadora de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo que viene determinado por su especificidad de acción sobre los diferentes subtipos de receptores muscarínicos. Ello le confiere un efecto prolongado, y se puede utilizar una única vez al día, lo que facilitará la adhesión y cumplimiento del plan terapéutico por parte del paciente. El tiotropio presenta una mayor potencia de acción que su predecesor, el bromuro de ipratropio.

J. Ancochea Bermúdez, R.M. Girón Moreno, S. Alonso Viteri y C. Almonacid Sánchez
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación crónica y progresiva al flujo aéreo. Ésta es sólo parcialmente reversible y se asocia a una respuesta inflamatoria secundaria a la exposición pulmonar a partículas nocivas y/o gases¹. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se prevé que en el año 2020 la EPOC constituirá la quinta enfermedad más prevalente y la tercera causa de muerte de la humanidad².

Un reciente estudio realizado en España para conocer la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país (estudio IBERPOC) puso de manifiesto que, en la población con edades comprendidas entre 40-69 años, existía una prevalencia de un 9%³. Este porcentaje probablemente se habría incrementado si se hubiese incluido a las personas mayores de 70 años, dado que esta afección aumenta claramente con la edad y la duración del hábito tabáquico. Otro dato relevante del estudio IBERPOC fue que el 78,2% de los enfermos no estaba previamente diagnosticado de EPOC. Estos resultados deben ser motivo de reflexión. Resulta necesario mejorar nuestros conocimientos acerca de esta dolencia, particularmente entre los profesionales de atención primaria, con el objetivo de conseguir un diagnóstico mucho más temprano en una enfermedad tan prevalente.

El diagnóstico de EPOC siempre debe considerarse en cualquier sujeto que presente síntomas de tos, producción de esputo o disnea y/o historia de exposición a cualquier factor de riesgo de desarrollar esta afección. El diagnóstico se confirma mediante una espirometría que demostrará un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) posbroncodilatador inferior al 80% del valor predicho, junto con un cociente FEV₁/capacidad vital forzada (FVC) menor del 70%. Es preciso tener en cuenta que la tos y la expectoración pueden preceder en muchos años a la instauración de obstrucción bronquial. Por otra parte, no todos los individuos que tosen y expectoran van a desarrollar EPOC.

De forma reciente, y ante la magnitud del problema, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (US National Heart, Lung and Blood Institute) y la OMS han puesto en marcha el programa GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Los ob-

jetivos del tratamiento de la EPOC, recogidos recientemente en un documento elaborado por el panel de expertos de la iniciativa GOLD, son los siguientes¹: prevenir la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas, aumentar la tolerancia al ejercicio, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, prevenir y tratar las complicaciones y exacerbaciones y, por último, reducir la mortalidad.

Es obvio que el arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento de la EPOC no ha podido cumplir estos objetivos. Estudios recientes, si bien todavía preliminares, con un nuevo anticolinérgico selectivo, tiotropio, nos sugieren que la terapia de mantenimiento con este fármaco podría ayudarnos a conseguir una buena parte de los propósitos planteados en la iniciativa GOLD⁴.

Sistema colinérgico

El sistema colinérgico es el principal componente en la obstrucción de las vías aéreas en la EPOC y es la causa de la broncoconstricción y de la hipersecreción mucosa característica en la enfermedad. Además, es potencialmente reversible. Las fibras colinérgicas presinápticas parten del tronco cerebral y, a través del nervio vago, llegan a los ganglios parasimpáticos. Aquí es donde se produce la sinapsis neural, y surgen las fibras posganglionares que inervarán la musculatura lisa o las glándulas mucosas (fig. 1). La estimulación del nervio vago provoca la liberación de acetilcolina (AC), que actúa al activar los diferentes receptores muscarínicos⁵. Se han clonado cinco genes diferentes de receptores muscarínicos en estudios de hibridación molecular. De éstos, sólo se han tipificado farmacológicamente tres, los receptores M_1 , M_2 y M_3 , los cuales han demostrado poseer funciones fisiológicas distintas, tal como se ha comprobado en estudios realizados con antagonistas selectivos. Los receptores M_1 , localizados en los ganglios parasimpáticos, paredes alveolares y glándulas mucosas, actúan como facilitadores de la neurotransmisión. Los receptores M_3 están presentes en el músculo liso y las glándulas submucosas y son los causantes de la broncoconstricción y la secreción glandular. Por último, los receptores M_2 se encuentran en las terminaciones nerviosas colinérgicas e inhiben la liberación local de AC, ejerciendo un *feed-back* negativo en la acción vagal (autorreceptor)⁶. Por todo ello, la selectividad de un compuesto inhibidor de los receptores M_1 y M_3 presentaría ventajas farmacológicas con importantes implicaciones terapéuticas.

Tiotropio

Farmacología

El descubrimiento de un nuevo fármaco de acción prolongada y selectiva sobre los subtipos de receptores

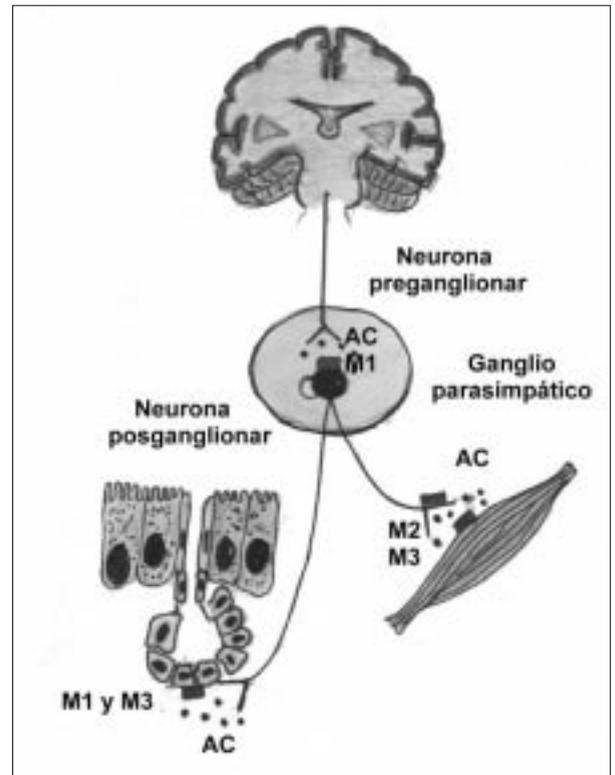


Fig. 1. Inervación colinérgica con la localización de los receptores muscarínicos en las vías respiratorias. Del sistema nervioso central parten las neuronas preganglionares hasta los ganglios parasimpáticos, donde realizan la sinapsis con las neuronas posganglionares. Los receptores M_1 aumentan la transmisión colinérgica; los receptores M_2 o autorreceptores producen una retroalimentación negativa en la transmisión neural y facilitan la recaptación de AC; los receptores M_3 , localizados en músculo liso y glándulas, provocan broncoconstricción y secreción mucosa al ser estimulados. AC: acetilcolina.

(bromuro de tiotropio) ha supuesto un gran avance en la farmacología de los compuestos antimuscarínicos⁷. Como el bromuro de ipratropio, el tiotropio se diferencia químicamente de la atropina por una estructura de amonio cuaternario cargado positivamente, responsable de la limitada absorción intestinal, evitando los posibles efectos secundarios que puedan derivarse de su difusión sistémica. La presencia de grupos tiofeno en la molécula de tiotropio le confieren lipofilia (fig. 2).

Estudios clínicos preliminares

Los estudios iniciales, en que se comparaba la cinética de disociación del tiotropio y otros antagonistas muscarínicos sobre los receptores, fueron esperanzadores. Las diferencias comenzaron a apreciarse al valorar la velocidad de disociación de los compuestos de sus receptores (el tiotropio se disociaba unas 100 veces más lentamente que el ipratropio de los receptores), además de la mayor afinidad de unión sobre los receptores M_1 y M_3 ,

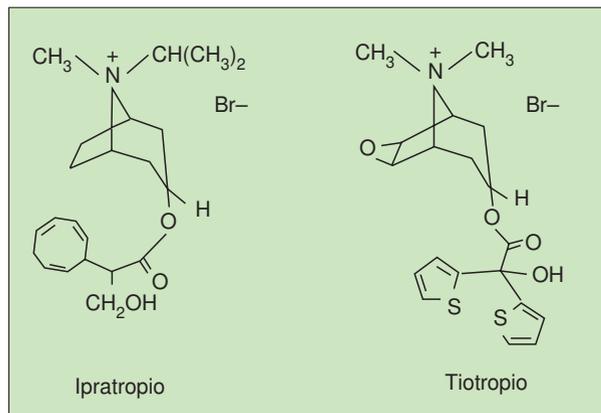


Fig. 2. Estructura química del bromuro de ipratropio y del bromuro de tiotropio.

no observada sobre los M_2 . Nos encontramos, pues, ante un compuesto con afinidad selectiva sobre los receptores muscarínicos y con el perfil farmacológico adecuado, lo que le otorga unas prometedoras cualidades como agente terapéutico⁸⁻¹⁰.

Antes de comenzar a detallar los recientes estudios realizados con este nuevo compuesto, es preciso aclarar una serie de conceptos que aparecerán a lo largo de este artículo o en las gráficas incluidas en él. Tras la administración de las dosis correspondientes de un fármaco, se realiza una serie de espirometrías que permiten construir una curva denominada curva tiempo-respuesta (fig. 3). En estas gráficas se puede analizar los siguientes parámetros:

- La respuesta máxima o pico. Constituye el máximo grado de broncodilatación detectado. Puede determinarse el tiempo que tarda en producirse.
- Media de las determinaciones efectuadas en las horas siguientes (3-6 h) a la administración del fármaco. Informa no sólo de la rapidez con la que se obtiene la respuesta broncodilatadora, sino de su consistencia y persistencia.
- Respuesta valle (*trough*). Se obtiene a partir de una espirometría realizada al finalizar el intervalo terapéutico de una dosis e inmediatamente antes de la administración de la siguiente. Este concepto novedoso es de gran interés, puesto que nos informa sobre la persistencia del efecto broncodilatador antes del inicio de la siguiente dosis.

Hechas estas consideraciones, analizaremos ahora los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo en fases I y II.

En los estudios realizados en fase I, con voluntarios sanos, utilizando dosis únicas o múltiples, y variando la dosis de tiotropio, no se observaron efectos sistémicos secundarios relevantes, tales como alteraciones en la

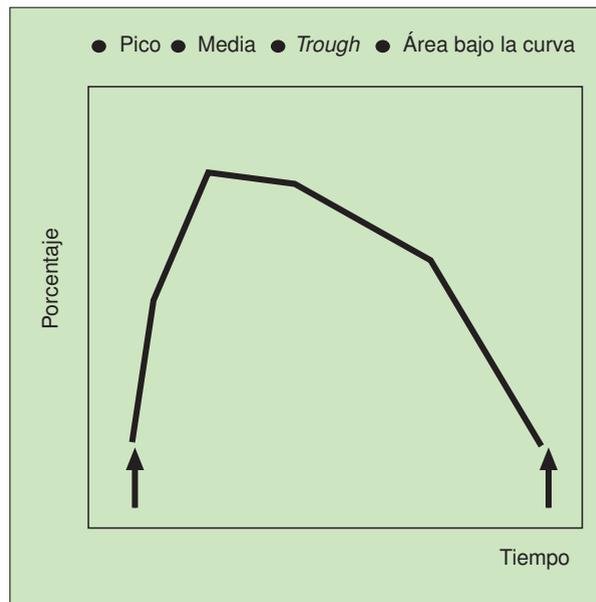
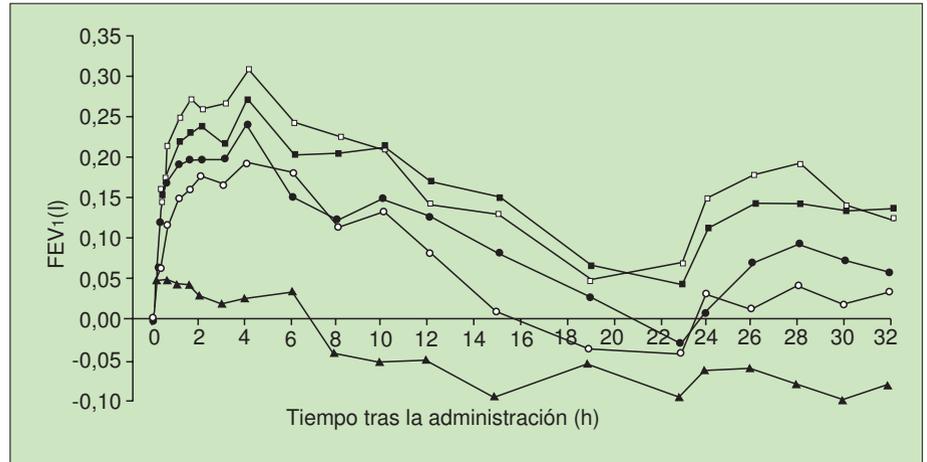


Fig. 3. Parámetros curva tiempo-respuesta.

frecuencia cardíaca y/o respiratoria, presión arterial, pupilometría o alteración de parámetros analíticos. La sequedad de boca, típico efecto muscarínico, se presentó después de altas dosis (superiores a 80 μg). Se observó, además, una disminución de la resistencia de la vía aérea (Raw) de 72 h de duración^{11,12}.

El primer trabajo en fase II de auténtico interés en la EPOC fue realizado por el Grupo Holandés para el Estudio de Tiotropio. Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego, controlado y cruzado, en el que cada paciente inhalaba dosis únicas de bromuro de tiotropio de 10 a 80 μg (9-72 μg de tiotropio) y placebo, considerando un período de lavado del fármaco de 72 h entre las diferentes dosis. Los pacientes incluidos en este estudio, al igual que en los que posteriormente describiremos, fueron enfermos diagnosticados de EPOC según criterios de la American Thoracic Society (ATS), edad mayor o igual a 40 años, ser o haber sido fumador de 10 paquetes-año, presentar en la espirometría un FEV_1 inferior al 65%, FEV_1/FVC menor del 70%, no tener historia de asma, atopia, rinitis alérgica o presentar en la analítica un recuento de eosinófilos mayor de 400/ml. A los 35 pacientes incluidos en el estudio, con FEV_1 medio previo del 44%, se les realizaron determinaciones de FEV_1 y FVC en intervalos sucesivos hasta 32 h después de la inhalación del fármaco o placebo. Se objetivó mejoría de estos parámetros a todas las dosis utilizadas, con un efecto rápido a los 15 min y con un pico del 19-26% de FEV_1 sobre el basal obtenido en el rango de 1 a 4 h. La duración del efecto se extendió hasta las 32 h (fig. 4). En general, el fármaco fue bien tolerado¹³.

Fig. 4. Incremento ajustado de la mejora media del FEV₁ sobre el basal para las siguientes dosis de bromuro de tiotropio: 10 µg -○-, 20 µg -●-, 40 µg -■-, 80 µg -□- y de placebo -▲-. (Modificado de la referencia 13.) FEV₁: volumen espirado en el primer segundo; h: horas.



Más recientemente, se valoraron los resultados con diferentes dosis de tiotropio (0, 4, 5, 9, 18 y 36 µg), utilizadas una vez al día (al mediodía) durante un período de 4 semanas en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, en el que se incluyó a 169 pacientes con EPOC y un FEV₁ medio del 44%. Durante el período de estudio, se programaron visitas semanales en las que se realizaron medidas espirométricas a diferentes intervalos horarios (8:00, 10:00 y 12:00 h) semanalmente durante el período basal (2 semanas), tratamiento (4 semanas) y postratamiento (3 semanas). Todas las dosis incrementaron el FEV₁ tanto al principio como al final del período diario de tratamiento, durante los 29 días de estudio, y se retornó gradualmente a la situación basal cuando se suspendió la administración del fármaco. Se obtuvo en el día 8 el máximo valor de FEV₁ *trough* (valle), que se mantuvo estable hasta el día 29. Estos trabajos permitieron seleccionar la dosis de 18 µg, una vez al día, por su seguridad y eficacia^{14,15}.

El Grupo de Trabajo de Tiotropio de EE.UU. puso en marcha un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en el que se valoró la eficacia espirométrica de 18 µg de tiotropio durante 13 semanas. En el protocolo se incluyó a 470 pacientes con EPOC y un FEV₁ medio de 38,6%. A 279 sujetos se les administró tiotropio y a 191 placebo. Se realizaron determinaciones de FVC y FEV₁ en los días 1, 8, 50 y 92. La respuesta media broncodilatadora al tiotropio se observó a las 3 h de administrar el fármaco. Los enfermos que recibieron tiotropio mejoraron su FEV₁ en un 16% en el día 8 y en un 20% en el día 92, con respecto a las mediciones basales realizadas antes de iniciar el tratamiento (fig. 5). El tiotropio fue siempre superior al placebo. También lo fue en la medición del flujo espiratorio pico (PEF) y en la reducción del uso de β₂-adrenérgicos de rescate. Asimismo, se objetivó que la mejoría funcional se mantuvo durante las 13 semanas, lo

que abunda en la ausencia de taquifilaxia con este fármaco. Este trabajo es el primero que incluye la evaluación de parámetros clínicos como la autoescucha de sibilancias, el grado de disnea, tos y opresión torácica en una puntuación de 0 a 3, siendo 0 ninguno y 3 grave. También se evaluó el estado general global con una escala de 1 a 8, siendo 1 pobre y 8 excelente. Se obtuvo una mejoría en cuanto a las sibilancias y la disnea y en cuanto a la valoración global del estado general con respecto al placebo. El 9,3% de los pacientes presentó

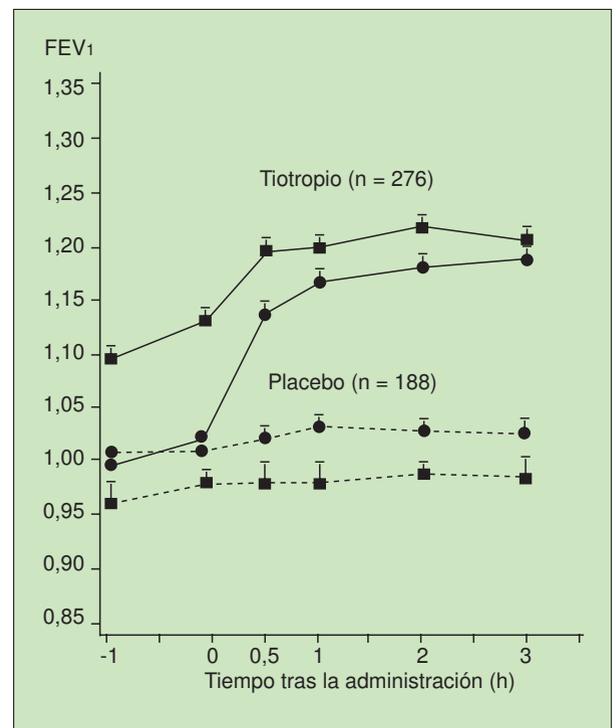


Fig. 5. Registro del valor medio de FEV₁ tras la inhalación del fármaco o el placebo en el día 1 -●- y en el día 92 -■-. En ambos casos la diferencia resultó estadísticamente significativa (p < 0,001). (Modificado de la referencia 16.)

con el fármaco sequedad de boca. En definitiva, este estudio demostró la seguridad y eficacia de una dosis diaria de este nuevo anticolinérgico y su potencialidad como posible fármaco de primera línea en el tratamiento de la EPOC¹⁶.

Otro trabajo interesante es el realizado por el grupo holandés, en el que 14 centros participaron en un estudio aleatorio, doble ciego, paralelo, con tiotropio e ipratropio. Incluyeron a 288 pacientes con EPOC con un FEV₁ medio del 41%. A 191 pacientes se les administró 18 µg de tiotropio una vez al día y a 97 enfermos 40 µg de ipratropio cuatro veces al día. Se realizó un seguimiento durante 13 semanas. En este período de tiempo se valoraron FEV₁ y FVC a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 h tras la inhalación de los fármacos en los días 1, 8, 50 y 92. Durante el tratamiento se objetivó una mayor respuesta en el grupo que recibió tiotropio a partir de la tercera hora de su administración (fig. 6), aunque en las mediciones efectuadas tras la primera dosis se observó un comienzo de acción más rápido en el grupo tratado con ipratropio. Igualmente, se observó una mejoría del PEF matutino hasta la décima semana y del PEF nocturno hasta la séptima semana a favor del grupo de pacientes tratados con tiotropio. Es de destacar la mejora significativa que consiguió tiotropio en relación con ipratropio sobre los valores de FEV₁ *trough*. Asimismo, en el grupo del nuevo anticolinérgico se observó una reducción significativa en el uso de salbutamol de rescate. En cuanto a efectos adversos, la sequedad de boca fue más frecuente cuando se usó el tiotropio (el 14,7 frente al 10,3%). En ambos casos este síntoma comenzó alrededor de la cuarta semana y persistió en dos tercios de los sujetos, aunque en ningún momento fue motivo de abandono del estudio. A la vista de estos datos, se pudo concluir que una dosis única de 18 µg de tiotropio es más efectiva que 40 µg de ipratropio cuatro veces al día durante las 13 semanas. Además, ambas pautas son similares en cuanto a perfil de seguridad¹⁷.

Ensayos clínicos de un año de duración

Recientemente se han presentado los resultados de 4 ensayos clínicos a más largo plazo (1 año). Dos de ellos, realizados en EE.UU., controlados con placebo, mientras que los otros dos llevados a cabo en Europa fueron controlados con bromuro de ipratropio. En los dos primeros, se seleccionó a un total de 921 pacientes, de los que 550 recibieron tiotropio (18 µg/día entre las 8:00 y las 10:00 h) y 371, placebo. Se observó una mejoría en el FEV₁ y la FVC (3 h después de la dosis), el FEV₁ *trough* (23-24 h después de la última dosis) y el PEF matutino y nocturno, con respecto al placebo. Estas mejorías se han mantenido en el tiempo, a lo largo del año de estudio, no apareciendo taquifilaxia. Un dato

muy interesante es que el tiotropio parece reducir la pérdida de FEV₁ *trough* a lo largo del tiempo (del día 50 al 344). También se puso de manifiesto que el tiotropio redujo el uso de β₂-adrenérgicos de acción corta y que su tolerancia y perfil de seguridad fue similar al placebo^{18,19}.

Los ensayos europeos, controlados con ipratropio, han seleccionado a un total de 535 enfermos, de los que 356 recibieron tiotropio (18 µg/día) y 179 ipratropio (40 µg/6 h). Estos trabajos también han mostrado una mejoría en la función pulmonar de los pacientes que han recibido tiotropio con respecto a ipratropio. Además, es de destacar que las mediciones del PEF matutino y nocturno fueron superiores en el grupo que recibió tiotropio y que estos resultados se mantuvieron en el tiempo. Asimismo, los enfermos tratados con tiotropio requirieron menos salbutamol de rescate que los pacientes que recibieron ipratropio²⁰.

Otros aspectos que han sido valorados en estos trabajos han sido la disnea, medida con el índice de disnea basal (IDB) y el índice de disnea transicional (IDT), y la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el cuestionario de St. George (SGRQ). El tiotropio ha mejorado de forma significativa la disnea y los parámetros de calidad de vida, y ha sido significativamente superior al placebo o al ipratropio²¹.

Un aspecto especialmente interesante de estos ensayos ha sido el efecto del tiotropio sobre las exacerbaciones respiratorias frente a placebo e ipratropio. Se ha observado que el tiotropio reduce el número de exacerbaciones y hospitalizaciones por año, retrasa el tiempo hasta la primera exacerbación y reduce el número de días de hospitalización.

Ensayos comparativos de tiotropio con salmeterol

Recientemente, en el Congreso Europeo de Berlín (ERS 2001) se han presentado los resultados de un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y, a su vez, comparativo con salmeterol. En él se ha comparado de una dosis de tiotropio (18 µg) con 2 dosis diarias de salmeterol (50 µg) durante un período de 6 meses. Tanto el tiotropio como el salmeterol mejoraron el FEV₁ y la FVC, y ambos fueron, siempre, superiores al placebo, si bien la acción broncodilatadora en el día 169 fue superior con tiotropio, ya que con salmeterol el efecto broncodilatador fue disminuyendo progresivamente. Además el FEV₁ *trough* fue superior, día a día, en los pacientes que habían recibido tratamiento con tiotropio frente a los que recibieron salmeterol²². Cuando se analizaron distintos parámetros de calidad de vida (SGRQ), al inicio y transcurridos los 6 meses, el grupo que recibió salmeterol sólo consiguió mejoría en las variables que evaluaban los síntomas, con relación al grupo placebo, mientras que los que se trataron

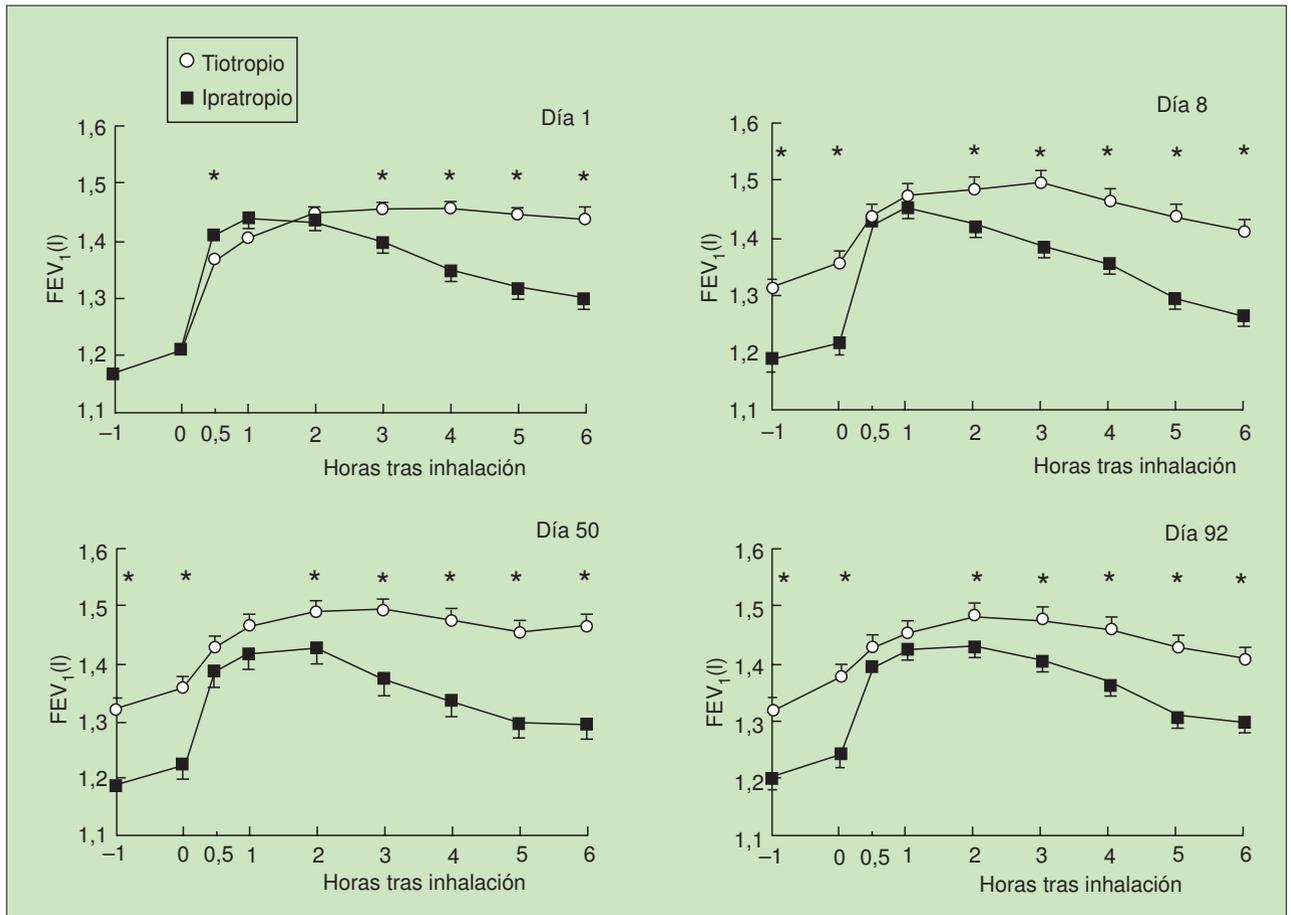


Fig. 6. Valores medios de FEV₁ antes y durante las 6 horas siguientes a la inhalación de tiotropio e ipratropio. *p < 0,05 para tiotropio frente a ipratropio. (Modificado de la referencia 17).

con tiotropio lo hicieron significativamente en la globalidad de las variables medidas con el SGRQ²³. Resultados similares se obtuvieron cuando se valoró la disnea²⁴.

Dispositivo de administración del tiotropio

En todos los trabajos reseñados, el tiotropio se administró con un dispositivo de inhalación de polvo seco denominado HandiHaler®. Su mecanismo de acción se basa en la evacuación del polvo contenido en una cápsula, previamente perforada, mediante el flujo inspiratorio del paciente. Estudios *in vitro* realizados con este dispositivo muestran que flujos inspiratorios de 15 l/min son suficientes para vaciar la cápsula. Estudios realizados con HandiHaler®, en un grupo de 26 enfermos con EPOC con grados diferentes de FEV₁ (menor o igual al 27%, entre el 28-45%, y entre el 46 y el 65%), concluyeron que todos los enfermos fueron capaces de generar suficientes flujos inspiratorios para vaciar las cápsulas de tiotropio.

Conclusiones

Tras la comercialización de este nuevo fármaco, será preciso reevaluar los protocolos terapéuticos actualmente establecidos^{1,25-30}. Así, los enfermos incluidos en los estadios II y III (pacientes con síntomas continuos y limitados en su actividad física y calidad de vida), según la nueva clasificación de la iniciativa GOLD, podrían beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento con tiotropio más el uso a demanda de un β_2 -adrenérgico de corta duración. En caso de que la respuesta fuese subóptima, podría asociarse a tiotropio un β_2 -adrenérgico de larga duración administrado dos veces al día.

Es preciso señalar que, fuera de todo protocolo terapéutico, el clínico siempre ha de evaluar cuidadosamente la efectividad de la terapia combinada en un paciente concreto y ajustar la respuesta obtenida a los efectos secundarios presentados.

Hasta este momento sólo el abandono del hábito tabáquico y el cumplimiento de la oxigenoterapia crónica domiciliar han demostrado ser capaces de reducir la mortalidad en la EPOC. Se requieren más estudios que

confirman la hipótesis de que tiotropio, un nuevo anticolinérgico de acción prolongada, seguro y eficaz, es capaz de modificar la historia natural de esta enfermedad crónica y progresiva.

Bibliografía

- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Workshop. NIH Publication n.º 2.701. Abril, 2001.
- López AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez C, Villasante C, Masa JF. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chest* 2000;118:981-9.
- Ancochea J, Girón RM. Abordajes terapéuticos más selectivos y eficientes. Tiotropio: repercusiones en el manejo futuro del paciente con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 2):43-7.
- Mullol J, Roca J. Receptores muscarínicos y la vía colinérgica en las vías respiratorias. *Arch Bronconeumol* 1997;33(Supl 2):3-10.
- Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1289-14.
- Chapman K. History of anticholinergic treatment in airways disease. En: Gross NJ, editor. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. London: Franklin Scientific Publications, 1993; p. 9-17.
- Disse B, Reichll R, Speck G, Traunecker W, Rominger K, Hammer R. Ba679 BR, a novel anticholinergic bronchodilator. *Life Sci* 1993;52:537-44.
- Haddad E, Mak J, Barnes P. Characterization of (3H) Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Molecular Pharmacology* 1994;45:899-907.
- Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yocub MH, et al. Effect of Ba679 BR, a novel long acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1640-5.
- Witek TJ, Souhrada JF, Serby CW, Disse B. Tiotropium (Ba 679): Pharmacology and early clinical observations. En: Spector SS, editor. *Anticholinergic agents in the upper and lower airways*. New York: Marcel Dekker, 1999; p. 137-52.
- Disse B, Speck G, Rominger K, Witek T, Hammer R. Tiotropium (Spiriva™): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.
- Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens TJH, Wald FDM, Cornelissen PJG. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1506-13.
- Littner M, Auerbach D, Campbell S, Dunn L, Friedman M, Ilowite J, et al. The bronchodilator effects of tiotropium in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A282.
- Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-42.
- Casabury R, Briggs D, Donohue J, Serby C, Menjoge S, Witek T, for the US Tiotropium Study Group. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. *Chest* 2000;118:1294-302.
- Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:289-94.
- Anzueto A, Menjoge SS, Kesten S. Changes in FEV1 over time in 1-year clinical trials of Tiotropium in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A280.
- San Pedro G, Elías DJ, Serby CW, Witek TJ. Tiotropium (Spiriva®): 1-year bronchodilator efficacy established with once-daily dosing in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A749.
- Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje T, Korducki L, Moonen D, et al. Superior bronchodilator effects of Tiotropium (TIO) vs Ipratropium Bromide (IB) in COPD over 1-year clinical trial. *Eur Respir J* 2000;16(Suppl 31):S55.
- Koch P, Burch SP, Reese PR, Menjoge SS, Witek TJ. Validity and reliability testing of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in evaluating tiotropium effects in COPD. San Francisco: ATS, 2001.
- Donohue JF, Van Noord JA, Langley SJ, Lee A, Kesten S. Superior bronchodilation of once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 33):S26.
- Bateman ED, Hodder R, Miravittles M, Lee A, Towse L, Serby C. A comparative trial of tiotropium, salmeterol and placebo: health-related quality of life. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 33):S26.
- Brusasco V, Thompson P, Vincken W, Lee A, Towse L, Witek TJ. Improvement of dyspnea following of six months treatment with tiotropium but not with salmeterol in patients with COPD. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 33):S26.
- Barnes P. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000;117:S63S-6.
- Calverley P. The future for tiotropium. *Chest* 2000;117:S67-9.
- BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-28.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
- Siafakas N, Vermeire P, Pride N, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
- Ferguson GT, Chermiack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993;328:1017-22.