

Dr hab. n. med. Krzysztof Kuziemski, prof. nadzw., lek. Aleksandra Undrunas
Katedra Pneumonologii i Alergologii, Klinika Alergologii Wydziału Lekarskiego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem

Jak wnioski z badań programu TOviTO wspierają decyzje terapeutyczne w codziennej praktyce pulmonologa

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest często występującą, możliwą do uniknięcia i leczenia chorobą. Cechą charakterystyczną choroby są uciążliwe objawy ze strony układu oddechowego i ograniczenie przepływu powietrza, co jest związane z zaburzeniami dotyczącymi dróg oddechowych i/lub pęcherzyków płucnych i zazwyczaj jest spowodowane istotną ekspozycją na szkodliwe cząsteczki lub gazy^[1]. W Polsce główną przyczyną rozwoju POChP jest palenie aktywne i bierne tytoniu w różnej postaci. W przebiegu POChP dochodzi do nieodwracalnego zwężenia dróg oddechowych oraz z czasem do częstych zaostrzeń, co przyczynia się do inwalidztwa oddechowego^[2]. Konsekwencjami choroby są przewlekła duszność oraz ograniczenie tolerancji wysiłku fizycznego, które w znaczący sposób pogarszają stan zdrowia chorych.

Zasadniczym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie nasilenia objawów wpływających na jakość życia, zapobieganie i leczenie zaostrzeń oraz powikłań choroby. Ze względu na przewlekły i postępujący charakter schorzenia zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie częstości zaostrzeń, odczuwalnej duszności i łagodzenie innych objawów – są leki długo działające rozszerzające oskrzela^[3]. Dlatego też podstawą leczenia według aktualnych wytycznych jest tak zwana podwójna bronchodilatacja – podawanie, osobno lub w jednym inhalatorze, leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach działania. W tak dobranej terapii wykorzystuje się oddziaływanie na receptory β_2 -adrenergiczne (LABA, long-acting β_2 -agonist) oraz receptory muskarynowe M3 (LAMA, long-acting muscarinic antagonist), co przynosi korzystny efekt rozszerzający oskrzela. Łączenie leków rozszerzających oskrzela z różnych grup farmakologicznych zwiększa ich skuteczność z jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych^[4]. W ostatnich latach wykazano, że w stabilnym okresie choroby stosowanie łącznie leków z grupy LABA i LAMA ma znacząco większy wpływ na wartość FEV₁ niż stosowanie tych leków w monoterapii^[5]. Aktu-

alnie dostępne są preparaty łączone zawierające w jednym inhalatorze LABA/LAMA do stosowania raz na dobę. Taka terapia poprawia współpracę z pacjentem i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, co w konsekwencji pozytywnie wpływa na skuteczność leczenia.

Program badawczy TOviTO®

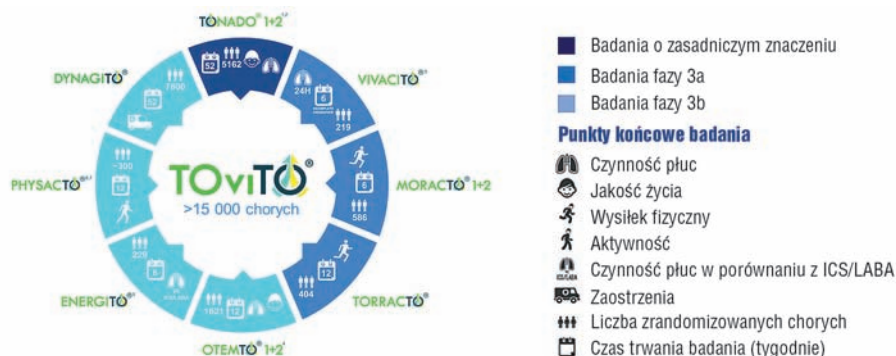
Od niespełna kilku lat w terapii POChP jest szeroko stosowane leczenie z wykorzystaniem olodaterolu i tiotropium w jednym inhalatorze miękkiej mgły (Spiolto® Respimat®). Połączenie tych dwóch substancji czynnych zapewnia podwójny efekt rozkurczowy dzięki odmiennym mechanizmom działania. Terapia przynosi znaczącą poprawę w odniesieniu do czynności płuc, występowania duszności, jakości życia i zużycia leków doraźnych w porównaniu z samym tiotropium^[6]. Zalecana dawka to 5 µg/5 µg (olodaterol + tiotropium) w postaci dwóch inhalacji z inhalatora Respimat® raz dziennie^[6]. Skuteczność i bezpieczeństwo tego połączenia potwierdzono w szeroko zakrojonym programie badań klinicznych TOviTO® obejmujących ponad 16 000 chorych na POChP^[7]. Do programu badawczego TOviTO® włączono 8 badań klinicznych, które skupiały się na składowych POChP mających zasadniczy wpływ na objawy i jakość życia (Ryc. 1).

Program badawczy TOViTO® zaprojektowano i przeprowadzono, aby odpowiedzieć na ważne kliniczne i praktyczne pytania związane z leczeniem POChP. Głównym celem było porównanie, czy leczenie tiotropium/olodaterol (Respimat®) w stosunku do monoterapii tiotropium (Respimat®) lub połączenia leczenia wGKS/LABA wykazuje przewagę w odniesieniu do poprawy funkcji płuc, jakości życia, zmniejszenia częstości i ciężkości zaostrzeń, poprawy tolerancji wysiłku fizycznego oraz bezpieczeństwa stosowanego leczenia^[7].

Badanie TONADO® I+2^[8,9]

Celem 52-tygodniowego badania obejmującego ponad 5 tys. chorych była ocena długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tiotropium i olodaterolu w dawce 5 µg/5 µg w inhalatorze Respimat® raz na dobę w porównaniu z tiotropium i olodaterolem stosowanymi w monoterapii. Wykazano, że stosowanie tego leku łączonego w jednym inhalatorze u chorych na POChP o nasileniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego zapewniało istotną długotrwałą poprawę w odniesieniu do czynności płuc i jakości życia w porównaniu do monoterapii. W cząstkowej analizie post hoc wykazano, że u chorych w stadium 2 według GOLD, którzy wcześniej nie przyjmowali leczenia podtrzymującego LAMA lub LABA, poprawa minimalnej wartości FEV₁ była dwukrotnie wyższa podczas stosowania leku złożonego niż w monoterapii tiotropium lub olodaterolem [Tio + Olo 5/5 µg (146 ml) w porównaniu z Tio 5 µg (68 ml) i Olo 5µg (65 ml) (p<0,0001)]. Ponadto zaobserwowano istotną poprawę wartości FEV₁ AUC (area under the curve) 0-3 godz. i minimalnej wartości FEV₁ po 24 tygodniach u osób stosujących tiotropium/olodaterol w porównaniu z monoterapią, niezależnie od płci, stosowania wziewnych GKS czy też wcześniejszego leczenia za pomocą LABA lub LAMA^[8,9].

Ryc. 1. Badania kliniczne oraz punkty końcowe w programie TOViTO®



Badanie VIVACITO^[10]

W trwającym 6 tygodni badaniu oceniano wpływ jednoczesnego podania Tio + Olo 5/5 µg w inhalatorze Respimat® na 24-godzinny funkcję płuc u 139 chorych na POChP w porównaniu z tiotropium, olodaterolem stosowanymi w monoterapii i placebo. Stwierdzono znacznie większą poprawę wartości FEV₁ w porównaniu z 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterolu i placebo (średnia różnica wartości FEV₁ wynosiła tiotropium 0,110 ml vs olodaterol 0,115 ml vs placebo 0,280 ml [p<0,0001]) w całym 24-godzinnym okresie przed przyjęciem kolejnej dawki leku. Zwiększyła się również istotnie objętość zalegająca (RV, residual volume) oraz czynnościowa pojemność zalegająca (FRC, forced residual capacity). Leczenie Tio + Olo 5/5 µg w Respimacie® było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu poszczególnych leków stosowanych w monoterapii^[10].

Badanie OTEMTO I+2^[11,12]

W trwającym 12 tygodni badaniu oceniano wpływ Tio + Olo 5/5 µg podawanego przez inhalator Respimat® na czynność płuc, jakość życia i bezpieczeństwo w porównaniu do placebo, z wyłączeniem chorych z bardzo ciężką postacią POChP. Badanie OTEMTO I+2 stanowiło uzupełnienie kliniczne badania TONADO, w którym ze względu na długi czas trwania oraz uczestnictwo pacjentów z bardzo ciężką POChP nie było możliwe wyznaczenie grupy stosującej placebo. Oceniając poprawę całkowitego wyniku na skali SGRQ o 4,56 i 4,89 punktów odpowiednio w badaniu OTEMTO I i 2 (p<0,0001), stwierdzono znaczące polepszenie jakości życia w porównaniu z placebo. Zaobserwowano również znamienne poprawę wartości FEV₁ AUC 0-3 godz. i minimalnej wartości FEV₁ po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Dodatkowo w analizie post hoc w grupie POChP w stadium 2 według GOLD wykazano, że

Tio + Olo 5/5 µg w Respimacie skutkowało istotną klinicznie poprawą w odniesieniu do jakości życia i duszności w porównaniu do placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zasadniczo zbliżona w poszczególnych grupach terapeutycznych^[11,12].

Badanie ENERGITO^[13]

W kolejnym trwającym 6 tygodni badaniu klinicznym ENERGITO obejmującym ponad 229 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP badano wpływ na czynność płuc tiotropium i olodaterolu podawanych w dawce Tio + Olo 5/5 µg oraz Tio + Olo 2,5/5 µg w inhalatorze Respimat[®] raz dziennie w porównaniu z salmeterolem i propionianem flutykazonu podawanymi dwa razy dziennie w dawce 50 µg/500 µg i 50 µg/250 µg via Accuhaler[®]. Zaobserwowano istotną różnicę w wartościach FEV₁ AUC 0-12 godz. uzyskanych w poszczególnych grupach: poprawa wynosiła odpowiednio 317 ml i 295 ml dla Tio + Olo 5/5 µg oraz Tio + Olo 2,5/5 µg w inhalatorze Respimat[®] oraz 188 ml i 192 ml dla salmeterolu/propionianu flutykazonu 50 µg/500 µg i 50 µg/250 µg ($p < 0,0001$). Zastosowanie połączenia tiotropium/olodaterol (LABA/LAMA) w porównaniu do leczenia salmeterolem z propionianem flutykazonu (wGKS/LABA) wykazało u chorych na POChP istotną poprawę funkcji płuc (wzrost wartości FEV₁ AUC 0-12 i FEV₁ AUC 0-24). Wyniki badania ENERGITO wskazują na przewagę stosowania połączenia tiotropium/olodaterol (podwójna bronchodilatacja) w leczeniu podtrzymującym chorych na POChP^[13].

Badanie MORACTO I +2, TORRACTO oraz PHYSACTO^[14-16]

Przeprowadzone badania kliniczne miały na celu ocenę wpływu Tio + Olo 5/5 µg oraz Tio + Olo 2,5/5 µg podawanego w inhalatorze Respimat[®] na stopień aktywności fizycznej chorych na POChP. Do pierwszorzędowych punktów końcowych badania należał czas tolerancji wysiłku fizycznego oraz końcowe wartości FEV₁ i IC (pojemność wdechowa).

Badanie MORACTO I +2^[14]

W badaniu MORACTO I i MORACTO 2, w którym uczestniczyło łącznie 586 chorych na umiarkowaną POChP, oceniano wpływ Tio + Olo 5/5 µg oraz Tio + Olo 2,5/5 µg w Respimacie[®] w porównaniu do monoterapii i placebo na

rozdęcie płuc i tolerancję wysiłku fizycznego. Połączenia tiotropium i olodaterolu w jednym inhalatorze Respimat[®] powodowało istotne zwiększenie wytrzymałości w czasie ćwiczenia oraz zmniejszenie hiperinflacji płuc i dyskomfortu w czasie oddychania w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono ewidentnej różnicy w tolerancji wysiłku fizycznego ani dyskomfortu związanego z oddychaniem w przypadku porównania tiotropium i olodaterolu w jednym inhalatorze Respimat[®] do obu składników podawanych w monoterapii^[14].

Badanie TORRACTO^[15]

Również w badaniu TORRACTO[®] oceniano wpływ Tio + Olo 5/5 µg oraz Tio + Olo 2,5/5 µg w Respimacie[®] w porównaniu do placebo na tolerancję wysiłku fizycznego u chorych na POChP. Po 12 tygodniach od zastosowania leczenia stwierdzono znaczące zwiększenie wytrzymałości w czasie wysiłku fizycznego prowadzonego na cykloergometrze rowerowym. Dodatkowo w badaniu spirometrycznym obserwowano zmniejszenie wartości IC, co skutkowało zmniejszeniem rozdęcia płuc.

Badanie PHYSACTO^[16]

Badanie PHYSACTO (badanie w toku) wskazuje, że stosowanie Tio + Olo 5/5 µg lub Tio 5 µg, oba podawane w Respimacie[®], w połączeniu z ćwiczeniami lub bez nich powoduje istotne zwiększenie wytrzymałości fizycznej u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Badanie DYNAGITO^[17]

52-tygodniowe badanie DYNAGITO zostało przeprowadzone na 7880 chorych na POChP (FEV₁ < 60%) w stadium umiarkowanym i ciężkim, u których wystąpiło co najmniej jedno umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie wymagające podania sterydów ogólnoustrojowych i/lub antybiotyków bądź hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy. Oceniano wpływ Tio + Olo 5/5 µg oraz Tio 5 µg, oba inhalowane z Respimatu[®], na częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP. Opublikowane wyniki badania jasno wskazują, że u chorych na POChP połączenie tiotropium i olodaterolu zmniejsza liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu do samego tiotropium. Leczenie za pomocą połączenia tiotropium i olodaterolu zmniejszyło o 7% częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w przebiegu POChP w porównaniu do samego

tiotropium ($p=0,0498$). Nie osiągnięto wstępnie określonego poziomu istotności $p<0,01$ dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania DYNAGITO.

Dodatkowo wykazano, że podawanie łączne tiotropium i olodaterolu z inhalatora Respimat® ma związek z rzadszym występowaniem umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP wymagających włączenia do leczenia kortykosteroidów ogólnoustrojowych, w połączeniu z antybiotykami lub bez nich, w porównaniu do samego tiotropium. Obserwowano:

- 20% redukcję liczby umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP wymagających leczenia sterydami ogólnoustrojowymi ($p=0,0068$),
- 9% redukcję liczby zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich POChP wymagających zastosowania sterydów ogólnoustrojowych w połączeniu z antybiotykami ($p=0,0447$)^[17].

Wnioski praktyczne płynące z projektu badawczego TOViTO®

Do głównych celów leczenia POChP należy zmniejszenie nasilenia objawów choroby i redukcja ryzyka przyszłych zaostrzeń. Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami GOLD 2018 terapia LAMA/LABA odgrywa główną rolę w leczeniu podtrzymującym POChP^[1]. Należy zaznaczyć, że podawanie tiotropium w monoterapii w sposób istotny redukuje częstość występowania zaostrzeń POChP, szczególnie tych, które prowadzą do hospitalizacji. Lek wykazuje przewagę w tym zakresie nad preparatami LABA (szczególnie nad salmeterolem). Tiotropium zmniejsza progresję choroby oraz śmiertelność u chorych na POChP we wczesnych stadiach choroby, którzy wcześniej nie otrzymywali leków rozszerzających oskrzela. Program badawczy TOViTO® wykazał, że dodanie olodaterolu do tiotropium wykazuje istotną poprawę funkcji płuc, jakości życia oraz dodatkowo zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP. Niewątpliwie terapia Tio + Olo 5/5 µg (Spiolto® Respimat®) jest skuteczniejsza niż monoterapia tiotropium.

Działanie połączenia tiotropium/olodaterol, dwuskładnikowego leku o silnym działaniu rozszerzającym oskrzela, bazuje na jednoczesnym przyjmowaniu obu leków z jednego inhalatora jeden raz na dobę. Lek jest podawany przez Respimat® – inhalator miękkiej mgły (soft mist inhaler). Respimat® jest mechanicznym bezawaryjnym inhalatorem działającym na zasadzie wtłaczania pod ciśnieniem 250 barów roztworu leku (tiotropium, olodaterol) przez głowicę ceramiczną (Respimat® Uniblock) o wymiarach 2 × 2,5 mm zawierającą liczne mikrokanaly. Taki mechanizm zapewnia

uzyskanie specjalnej mgiełki leku nazwanej „miękkim aerozolem”. Lek w postaci roztworu podawany jest bez konieczności użycia nośnika gazowego, co przyczynia się do ochrony atmosfery. Do inhalacji jednej dawki leku konieczne jest wykonanie zaledwie trzech kolejnych prostych ruchów. Należy zaznaczyć, że każdy pacjent, który ma otrzymać lek wziewny do codziennego użytku, powinien zostać przeszkolony przez personel medyczny co do zasad prawidłowej obsługi inhalatora. Tego rodzaju postępowanie zapewni prawidłową inhalację oraz zmniejszy działania niepożądane. Inhalacja prowadzi do uwolnienia wodnej mgiełki o dużym udziale masowym cząstek o średnicy $<5,8$ µm (MMAD, mass median aerodynamic diameter). Mgiełka jest uwalniana przez inhalator z bardzo małą prędkością 1 m/sek w czasie około 1 sek, co zapewnia głęboką depozycję płucną leku w obwodowych drogach oddechowych^[18]. Do wywołania prawidłowej inhalacji leku z Respimatu® wystarczający jest minimalny wysiłek wdechowy ze strony chorego, co umożliwia użycie leku również w zaawansowanych stadiach POChP. Wolny i spokojny przepływ leku pozwala na bezinwazyjne przejście przez naturalną krzywiznę gardła, nie powodując jego podrażnienia^[19].

Zastosowanie połączenia tiotropium/olodaterol Respimat® pozwala uzyskać istotnie większą poprawę czynności płuc, jakości życia, tolerancji wysiłku fizycznego, zmniejszenie odczucia duszności, a także zmniejszenie zużycia leków doraźnie (np. salbutamol) w porównaniu z tiotropium Respimat®^[8,9]. U chorych na POChP leczonych tiotropium/olodaterolem Respimat® stwierdzono również poprawę czynności układu oddechowego w większym stopniu niż podawanie leczenia skojarzonego flutykazonem z salmeterolem^[13]. Co więcej, ostatnie wyniki badania DYNAGITO^[17] wskazały, że połączenie tiotropium/olodaterol Respimat® obniża częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń u chorych na POChP w porównaniu do samego tiotropium. Takie obserwacje są cenne, ponieważ odzwierciedlają warunki rzeczywiste w długim okresie czasu (rok obserwacji).

W praktyce stosowanie tiotropium/olodaterol Respimat® u chorych na POChP o nasileniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego przekłada się na znaczącą i długotrwałą poprawę czynności płuc, zmniejszenie ryzyka zaostrzeń, duszności i mniejsze zużycie leków doraźnych (np. salbutamol), poprawę jakości życia i tolerancji wysiłku fizycznego. Należy zaznaczyć, że największe korzyści odnoszą chorzy, którzy dopiero rozpoczynają leczenie podtrzymujące POChP lub wcześniej nie otrzymywali leczenia podtrzymującego.

Liczne obserwacje wyników badań wchodzących w program TOViTO[®] wskazują, że stosowanie połączenia tiotropium/olodaterol jest dobrze tolerowane przez chorych, a profil bezpieczeństwa leku jest korzystny i podobny do profilu tiotropium lub olodaterolu stosowanych w monoterapii^[3].

Wyniki programu badawczego TOViTO[®] stanowią cenne wsparcie dla opartych na dowodach rekomendacji specjalistów, zgodnie z którymi dwuskładnikowa terapia rozszerzająca oskrzela LAMA/LABA odgrywa główną rolę w leczeniu chorych na POChP, zmniejszając nasilenie objawów i ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby^[20,21].

Piśmiennictwo:

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org> (20.03.2017).
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60(11): 925-931, doi: 10.1136/thx.2005.040527, indexed in Pubmed: 16055622.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:557-82.
- Kuziemski K, Barczyk A: Tiotropium w leczeniu POChP: historia i perspektywy. *Adv. Respir. Med.* 2017; vol. 85, supl. 1, s. 26-37.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R i wsp.: Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015, 45: 969-979.
- Charakterystyka produktu leczniczego Spiolto[®] Respimat[®]. Dostęp: www.leki-informacje.pl; 1.01.2017.
- Cazzola M, Rogliani P, Ora J, et al. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8(5): 529-539.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015; 45(4): 969-979.
- Ferguson GT, Fležar M, Korn S, et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther*. 2015; 32(6): 523-536.
- Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 32: 53-59.
- Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015; 109(10): 1312-1319.
- Singh D, Gaga M, Schmidt O, et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO[®] studies. *Respir Res*. 2016; 17(1): 73, doi: 10.1186/s12931-016-0387-7.
- Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, et al. The lung function-profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat[®] is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler[®] (ENERGITO[®] study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 193-205.
- O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P, et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J*; 49(4) pii: 1601348. doi: 10.1183/13993003.01348-2016.
- Maltais F, O'Donnell D, Gáldiz Iturri JB, et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753465818755091. doi: 10.1177/1753465818755091.
- Troosters T, Bourbeau J, Maltais F, al. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ Open* 2016; 6: e010106.
- Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6: 337-344.
- Brand P, Hederer B, Austen G, et al. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3: 763-770.
- Anderson P. Use of Respimat Soft Mist Inhaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(3): 251-259.
- Halpin D: The Role of Tiotropium+Olodaterol Dual Bronchodilator Therapy in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018; 81: 13-18. doi: 10.4046/trd.2017.0098.
- Thomas M, Halpin DM, Miravittles M, When is dual bronchodilation indicated in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Aug 3; 12:2291-2305. doi: 10.2147/COPD.S138554. eCollection 2017.