

Kombinationen af indacaterol/glycopyrronium til KOL har effekt på symptomer, FEV1 og eksacerbationer

Charlotte Suppli Ulrik^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V02140088

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) anbefaler, at den farmakologiske behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) tilpasses den enkelte patients niveau af symptomer, luftvejsobstruktion og hyppighed af eksacerbationer. Den foretrukne vedligeholdelsesbehandling af KOL er langtidsvirkende bronkodilatorer [1, 2], afhængigt af den enkelte patients sygdomsniveau enten alene eller i kombination med et inhalationssteroid (ICS).

Til behandling af patienter med sværere KOL anbefaler GOLD [1] behandling med mindst én langtidsvirkende bronkodilator. Det er tidligere påvist, at kombination af langtidsvirkende bronkodilatorer med forskellig virkningsmekanisme giver bedre effekt end behandling med en enkelt langtidsvirkende bronkodilator [3].

Akutte eksacerbationer i KOL har negativ effekt på prognosen mht. livskvalitet, fysisk aktivitet, lungefunktion og mortalitet [4-9]. Forebyggelse af eksacerbationer er vigtig i KOL-behandlingen [1] og er derfor også en meget vigtig effektparameter ved udvikling af nye lægemidler og kombinationer af lægemidler til behandling af KOL.

I denne statusartikel gennemgås kort de kliniske studier, hvor man har undersøgt sikkerhed og effekt af én gang daglig fast kombinationsbehandling med indacaterol (ind) og glycopyrroniumbromid (gly) til behandling af KOL.

RESULTATER

Der er publiceret ni studier (6.166 deltagere) (Tabel 1). Alle deltagere var stabile, men symptomatiske, og opfyldte de spirometriske kriterier for moderat til meget svær KOL. Alle studier var randomiserede, kontrollerede studier sponsoreret af et enkelt medicinalfirma (Tabel 1). I to studier sammenlignede man fast kombination af ind/gly med ind (og placebo), i et studie med ind og gly, i to studier med tiotropium (tio) (og placebo), i et studie med fastkombination af salmeterol/fluticason (salm/flu), i et studie med ind, gly og tio (og placebo) og i et studie med placebo.

Effekt på åndenød, livskvalitet og forbrug af anfaldsmedicin

I BLAZE-studiet [13] blev effekten på dyspnø af ind/

gly versus placebo og tio undersøgt (Tabel 1). Ændringer i dyspnø blev vurderet ved Baseline and Transition Dyspnoea Index (TDI) (minimal klinisk betydende forskel (MKBF) ≥ 1). Studiet viste en statistisk signifikant forbedring ved sammenligning af ind/gly (2,72 TDI) med placebo (1,62 TDI) og tio (2,21 TDI), men ikke sammenlignet med ind (2,47 TDI) eller gly (2,52 TDI). Det skal dog bemærkes, at MKBF ikke er endeligt defineret for sammenligninger af aktiv behandling. Studiet [13] viste også effekt af ind/gly på antallet af symptomfrie dage og nætter samt aktivitetsniveau sammenlignet med placebo, mens der ikke var forskel mellem ind/gly og tio. Ind/gly reducerede behovet for anfaldsmedicin sammenlignet med både placebo ($p < 0,001$) og tio ($p = 0,002$ og $p < 0,001$). Tilsvarende fund mht. symptomer og anfaldsmedicin blev rapporteret fra ENLIGHTEN-studiet [11].

Vogelmeier *et al* [14] rapporterede om signifikant effekt, der dog ikke nåede MKBF, af ind/gly på Transition Dyspnoea Index-score sammenlignet med salm/flu (behandlingsforskel 0,76; $p = 0,003$), mens der ikke var forskel i total Sct. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)-score og oftest ikke signifikante forskelle mht. symptomer og forbrug af anfaldsmedicin.

van Noord *et al* [15] fandt ingen forskel i forbrug af anfaldsmedicin for patienter, der var blevet behandlet med ind/gly og ind, mens Wedzicha *et al* [17] rapporterede om mindre forbrug i sammenligning med patienter, der var blevet behandlet med gly og tio.

SHINE-studiet [16] viste signifikante forbedringer i Transition Dyspnoea Index-score, forbrug af anfaldsmedicin, dag- og natsymptomer samt aktivitetsniveau ved behandling med ind/gly sammenlignet med monoterapi med én langtidsvirkende bronkodilator og placebo, men ikke alle forskelle nåede MKBF i forhold til placebo. Desuden påvistes der en signifikant forbedring i SGRQ-totalscore i uge 12 og uge 26 sammenlignet med placebo, men ingen signifikant forbedring ved behandling med ind, gly og tio.

Wedzicha *et al* [17] rapporterede om forbedring i SGRQ-totalscore (MKBF: 4 enheder) fra en baseline-værdi på 8-9 enheder ved behandling med ind/gly, seks enheder ved behandling med gly og 5-6 enheder



TABEL 1

Karakteristika af inkluderede studier af kombinationsbehandling med indacaterol/glycopyrroniumbromid til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom.

Reference	Varighed, uger	n	Mænd, %	Alder, år, middelværdi	FEV1, % af forventet, middelværdi	Tobakseks-position, pakkeår, middelværdi	Lægemidler og dosis	Primær effekt-parameter
Van de Maele et al [10]	2	257	76,5	63,8	53,2	–	FK: indacaterol/glycopyrronium (600/100 µg, 300/100 µg, 150/100 µg) Indacaterol (300 µg) Placebo	24-t.-hjerterefrekvens på dag 14
Dahl et al [11]	52	339	76,9	62,6	57,4	37,2	FK: indacaterol/glycopyrronium (110/50 µg) Placebo	Bivirkninger
Dahl et al [12]	4	193	60,6	64,9	54,0	40,3	FK: indacaterol/glycopyrronium (110/50 µg) Indacaterol (150 µg) og glycopyrronium (50 µg)	Dal-FEV1
Mahler et al [13]	6 (overkrydsningsforsøg)	247	70,3	62,8	56,0	46,0	FK: indacaterol/glycopyrronium (110/50 µg) Tiotropium (18 µg) Placebo	Patientrapporteret dyspnø
Vogelmeier et al [14]	26	523	71,0	63,3	60,2	40,1	FK: indacaterol/glycopyrronium (110/50 µg) FK: salmeterol/ fluticasonpropionat (50/500 µg b.i.d.)	Areal under FEV1-kurven (0-12 t.) i uge 26
van Noord et al [15]	1 (overkrydsningsforsøg)	154	61,4	61,7	52,2	52,4	FK: indacaterol/glycopyrronium (300/50 µg) Indacaterol (300 µg) Indacaterol (600 µg) Placebo	Dal-FEV1
Bateman et al [16]	26	2.144	75,4	64,1	55,2	–	FK: indacaterol/glycopyrronium (110/50 µg) Indacaterol (150 µg) Glycopyrronium (50 µg) Tiotropium (18 µg) Placebo	Dal-FEV1
Wedzicha et al [17]	64	2.224	74,5	63,3	37,3	45,5	FK: indacaterol/glycopyrronium (110/50 µg) Glycopyrronium (50 µg) Tiotropium (18 µg) Placebo	Eksacerbationer
Beeh et al [18]	3 (overkrydsningsforsøg)	85	63,1	62,1	55,9	–	FK: indacaterol/glycopyrronium (110/50 µg) Tiotropium (18 µg) Placebo	Fysisk udholdenhed på dag 21

FEV1 = forceret eksspiratorisk volumen i 1. sekund; FK = fast kombination.

ved behandling med tio; behandlingsforskel i SGRQ-totalscore mellem ind/gly var hhv. –1,9 til –2,8 og –1,7 til –3,1 sammenlignet med gly ($p < 0,01$) og tio ($p < 0,05$).

Forceret eksspiratorisk volumen i første sekund

van Noord et al [15] sammenlignede effekten af ind/gly med ind og placebo (Tabel 1). Dal-forceret eksspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) på dag 7

var højere ved ind/gly end ved placebo (behandlingsforskel 0,226 l; $p < 0,001$) og ind (behandlingsforskel hhv. 0,123 l og 0,117 l; $p < 0,001$). Behandlingsforskel mellem ind/gly og placebo var 0,141 l; ingen eksakte data blev rapporteret for behandlingsforskel mellem ind/gly og ind.

I SHINE-studiet [16] undersøgte effekten af ind/gly versus ind, gly, tio (*open label*) og placebo (Tabel 1). Dal-FEV1 var højere for ind/gly end for



FAKTABOKS

Langtidsvirkende bronkodilatorer er førstevalg til vedligeholdelsesbehandling af KOL.

Indacaterol/glycopyrronium er en fast kombination af en langtidsvirkende β_2 -agonist og et langtidsvirkende antikolinergikum.

Indacaterol/glycopyrronium administreres via pulverinhalatoren Breezhaler.

Dosis af indacaterol/glycopyrronium (85/43 mikrogram) er én kapsel én gang dagligt.

Hos patienter med moderat til svær KOL har den faste kombination indacaterol/glycopyrronium betydelig effekt på symptomer, FEV1-niveau, livskvalitet og eksacerbationsrate.

Indacaterol/glycopyrronium anvendes til vedligeholdelsesbehandling af KOL.

ind (behandlingsforskel 0,07 l; $p < 0,001$) og gly (behandlingsforskel 0,09 l; $p < 0,001$); og også højere end for tio og placebo (behandlingsforskel hhv. 0,08 l og 0,20 l; $p < 0,001$). Forskellen i behandlingseffekt var til stede gennem hele behandlingsperioden.

I ILLIMINATE-studiet [14] sammenlignede man sikkerhed og effekt af ind/gly versus salm/flu (Tabel 1) hos patienter, der ikke havde haft eksacerbation i det foregående år ($n = 523$), og hvoraf 35% var i ICS-behandling på inklusionstidspunktet. Arealet under FEV1-kurven (0-12 t.) var højere for patienter, der var blevet behandlet med ind/gly (1,70 l) end for patienter, der var blevet behandlet med salm/flu (1,56 l) (behandlingsforskel 0,14 l; $p < 0,0001$) og var til stede i hele behandlingsperioden.

ENLIGHTEN-studiet [11] viste en stigning i prædosis FEV1 i uge 52 sammenlignet med placebo (behandlingsforskel 0,189 l; $p < 0,001$) med en spændvidde i behandlingsforskel i prædosis FEV1 fra uge 3 til uge 52 på 0,152-0,189 l ($p < 0,001$); og 60-minutterpostdosis FEV1 var højere for patienter, der var blevet behandlet med ind/gly end for patienter, der havde fået placebo (behandlingsforskel 0,200-0,286 l; $p < 0,001$); alle over MKBF.

Dal-FEV1 i SPARK-studiet [17] var højere for ind/gly end for gly (behandlingsforskel 0,08-0,09 l; $p < 0,0001$) og tio (behandlingsforskel 0,06-0,08 l; $p < 0,0001$).

Hyperinflation og fysisk udholdenhed

I studiet af *van Noord et al* [15] blev der målt inspiratorisk kapacitet (IK; ikke anført som sekundær effektparameter). Forfatterne rapporterede, at både gennemsnitlig IK og dal-IK var signifikant bedre for ind/gly end for indacaterol og placebo ($p = 0,02$).

I BRIGHT-studiet af *Beeh et al* [18] undersøgte man effekten af ind/gly sammenlignet med tio og placebo på fysisk udholdenhed hos patienter med moderat til svær KOL (defineret iht. GOLD's spirome-

triske kriterier) (Tabel 1) i et blindet overkrydsningsstudie. Den primære effektparameter var fysisk udholdenhed i sekunder (s) på dag 21. Sammenlignet med placebo observeredes der en signifikant stigning i fysisk udholdenhed for både ind/gly (behandlingsforskel 60 s) og tio (behandlingsforskel 66 s), og tilsvarende viste en subgruppeanalyse af patienter med hyperinflation (defineret som funktionel residualkapacitet $> 120\%$ af forventet) en behandlingsforskel på hhv. 85 s og 88 s for ind/gly og tio sammenlignet med placebo.

Eksacerbationer

Wedzicha et al undersøgte i SPARK-studiet [17] effekten af ind/gly på eksacerbationer hos patienter med svær og meget svær KOL (Tabel 1). Studiet omfattede 2.224 patienter, der alle havde haft mindst en eksacerbation det seneste år, og den primære effektparameter var raten af moderate (dvs. forværring behandlet med kortikosteroid og/eller antibiotika) og svære (dvs. hospitalsbehandlet forværring) eksacerbationer ved behandling med ind/gly sammenlignet med monoterapi med gly; og den vigtigste sekundære effektparameter var sammenligningen på eksacerbationsrate med tio. I alt 75% af patienterne var i behandling med ICS på inklusionstidspunktet. Det gennemsnitlige årlige antal af moderate/svære eksacerbationer var signifikant lavere for patienter, der blev behandlet med ind/gly (0,84) end for patienter, der blev behandlet med gly (0,95), men ikke signifikant forskelligt fra antallet hos patienter, der blev behandlet med tio (0,93). Raten af moderate og svære eksacerbationer blev reduceret med 12% i ind/gly-gruppen i forhold til gly-gruppen ($p = 0,038$), mens 10%-reduktionen i forhold til tio ikke var signifikant. Antallet af svære eksacerbationer var meget lavt og uden forskel mellem behandlingsarmene.

Sikkerhedsprofil

Den kardiovaskulære sikkerhed af ind/gly blev undersøgt af *van de Maele et al* [10] (Tabel 1). Der påvises ingen klinisk signifikant forskel i 24-timers hjertefrekvens, og generelt var ind/gly godt tålt med en sikkerheds- og bivirkningsprofil, inkl. QTc-interval, som ved placebo.

I ENLIGHTEN-studiet [11] (Tabel 1) blev der ligeledes ikke påvist nogen forskelle i bivirkningsprofil, inkl. fund ved elektrokardiogram, og hyppighed af bivirkninger (hhv. 57,8% og 56,6%) og forværring i KOL (hhv. 28,5% og 25,7%). De to hyppigste alvorlige bivirkninger var akut eksacerbation i KOL og pneumoni, sidstnævnte kun rapporteret i ind/gly-gruppen ($n = 8$), men en post hoc-analyse gav ingen konklusiv evidens for en association mellem ind/gly

og pneumoni sammenlignet med placebo (eventrate 3,6%, oddsratio 5,11, $p = 0,10$). Hyppigheden af hospitalsindlæggelse var numerisk højere for patienter, der fik ind/gly, end for dem, der fik placebo (hhv. 15,1% og 8,8%; $p =$ ikkesignifikant). I modsætning hertil viste ILLUMINATE-studiet [14], at pneumoni (bekræftet ved røntgen af thorax) alene blev rapporteret for patienter, der var behandlet med salm/flu (1,5%). BEACON-studiet af Dahl *et al* [12] viste samme sikkerheds- og effektprofil for ind/gly som for behandling med monokomponenterne.

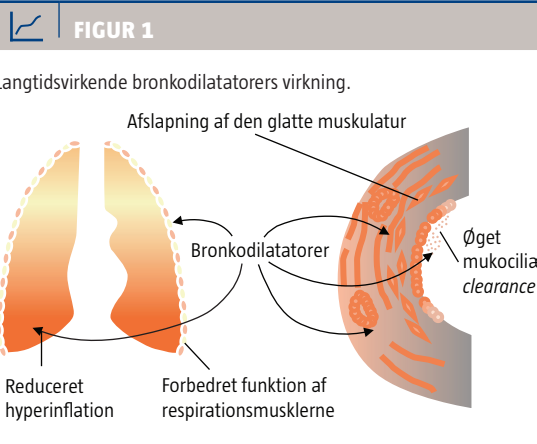
DISKUSSION

Den faste kombination af de langtidsvirkende bronkodilatorer ind og gly er, baseret på de foreliggende undersøgelser, sikker og godt tålt og har hos patienter med moderat til meget svær KOL klinisk betydningsfulde effekter på symptomer, inkl. dyspnøscore, livskvalitet, FEV1-niveau og sandsynligvis også hyppigheden af eksacerbationer. Det er sandsynligt, at samme effekt kan opnås ved behandling med den frie kombination af de to lægemidler [12], men den faste kombination antages at have en positiv effekt på adhærens.

Bronkodilatation forbedrer luftvejskonduktans og flow samt reducerer hyperinflation, hvilket medfører en reduktion i dyspnø (Figur 1). Vedvarende bronkodilatation anbefales derfor som vedligeholdelsesbehandling til patienter med symptomatisk KOL [1]. De publicerede studier viser, at én gang dagligt-doseret ind/gly medfører klinisk relevante forbedringer i både lungefunktion og andre betydende effektparametre såsom dyspnøindeks, livskvalitet, symptomer og forbrug af anfaldsmedicin, om end sidstnævnte fund ikke var helt konsistent. Resultaterne af studierne af ind/gly er derfor i overensstemmelse med en række tidligere publicerede studier, hvor man har undersøgt effekten af frie kombinationer af langtidsvirkende β_2 -agonister og langtidsvirkende antikolinergika [19-22]. Resultaterne er desuden i overensstemmelse med resultaterne af et nyligt publiceret studie af Celli *et al* [23], der har undersøgt sikkerhed og effekt af fast kombination af umeclidinium/vilanterol til patienter med KOL.

Vedvarende bronkodilatation antages også at bidrage til en reduktion i forekomsten af KOL-eksacerbationer, og selvom langtidsvirkende antikolinergika menes primært at reducere eksacerbationer via en reduktion i dynamisk hyperinflation, er det muligt, at både langtidsvirkende β_2 -agonister og langtidsvirkende antikolinergika har antiinflammatoriske effekter [24-26].

De publicerede studier af ind/gly støtter GOLD 2013-strategiens sekundære anbefaling [1], at tillæg



af endnu en langtidsvirkende bronkodilator til patienter, der har KOL og allerede er i behandling med en langtidsvirkende bronkodilator (GOLD 2013, gruppe B-D) kan forbedre symptomkontrollen. Desuden tyder studierne på, at patienter, der er klassificeret som havende »lav risiko« (gruppe B) og fortsat er symptomatiske på én langtidsvirkende bronkodilator, kan have betydende effekt af en kombination af en langtidsvirkende β_2 -agonist og et langtidsvirkende antikolinergikum. Dette er også i fuld overensstemmelse med de danske KOL-guidelines, hvor tillæg af endnu en langtidsvirkende bronkodilator anbefales til patienter, der har KOL og fortsat er symptomatiske på behandling med én langtidsvirkende bronkodilator [27]. De rapporterede fund støtter desuden GOLD 2013-strategiens sekundære valg til »høj risiko«-patienter (gruppe C og D), idet kombinationen af en langtidsvirkende β_2 -agonist plus et langtidsvirkende antikolinergikum anbefales som et alternativ til langtidsvirkende β_2 -agonist plus ICS (gruppe C) eller ICS plus langtidsvirkende β_2 -agonist og/eller langtidsvirkende antikolinergikum (gruppe D).

De foreliggende studier indikerer, at ind/gly kan blive en relevant terapeutisk mulighed som vedligeholdelsesbehandling til patienter med moderat til meget svær KOL.

SUMMARY

Charlotte Suppli Ulrik:

The combination of indacaterol and glycopyrronium has effects on symptoms, lung function, and rate of exacerbations in COPD patients

Ugeskr Læger 2014;176:V02140088

Long-acting bronchodilators are the mainstay of pharmacological therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This paper reviews the efficacy of the once-daily fixed-dose dual bronchodilator combination of indacaterol and

glycopyrronium in COPD patients. Compared with single therapy with indacaterol, glycopyrronium and tiotropium and fixed combination salmeterol/fluticasone, fixed-dose indacaterol/glycopyrronium has clinically relevant effects on symptoms, health status, lung function, and rate of exacerbations and by that suggests a potential for dual bronchodilation as an important maintenance therapeutic option for some patients with COPD.

KORRESPONDANCE: *Charlotte Suppli Ulrik*, Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: csulrik@dadlnet.dk

ANTAGET: 13. juni 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Vogelmeier C, Kardos P, Harari S et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
- Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:446-52.
- Pitta F, Troosters T, Probst VS et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536-44.
- Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
- van de Maele B, Fabbri LM, Martin C et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD* 2010;7:418-27.
- Dahl R, Chapman KR, Rudolf M et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107:1558-67.
- Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:501-8.
- Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
- Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
- van Noord JA, Buhl R, Laforce C et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:1086-91.
- Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
- Beeh KM, Korn S, Beier J et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med* 2014;108:584-92.
- Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
- Berton DC, Reis M, Siqueira AC et al. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med* 2010;104:1288-96.
- Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D et al. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
- Celli B, Crater G, Kilbride S et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014 (epub ahead of print).
- Dominguez-Fandos D, Ferrer E, Puig-Pey R et al. Effects of acclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:337-46.
- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adren-ergic agonists in COPD. *Chest* 2001;120:258-70.
- Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TA. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1545-54.
- Danske KOL-guidelines. Dansk Lungemedicinsk Selskab 2012. www.lungemedicin.dk (25. maj 2014).