

Comprendre les essais cliniques dans la BPCO

P. Calverley

Le Pr Peter Calverley, de l'Université de Liverpool, fait partie de ces pneumologues qui ont très tôt, il y a plus de 25 ans, compris que la BPCO était un enjeu individuel et collectif majeur, et affirmé que le nihilisme thérapeutique n'y avait pas sa place. Il fait partie des quelques investigateurs qui ont, les premiers, plaidé l'importance de développer une approche factuelle à grande échelle pour évaluer les traitements de la BPCO, et ont su convaincre partenaires académiques et privés de mettre en place de larges essais dans ce domaine. C'est pour la *Revue des Maladies Respiratoires* un honneur de voir sa signature apparaître dans ses colonnes.

Forces et faiblesses du concept d'essai contrôlé randomisé

L'essai contrôlé randomisé¹ est l'une des méthodes les plus puissantes pour déterminer si un traitement est efficace. Cette méthode a été développée il y a plus de 50 ans pour évaluer objectivement l'efficacité des médicaments anti-tuberculeux, essentiellement sous la pression du scepticisme des autorités médicales de l'époque face aux taux de guérison apparemment miraculeux que ces agents permettaient d'obtenir lorsqu'ils étaient administrés en association. L'essai contrôlé randomisé est devenu la pierre angulaire de la thérapeutique moderne et représente l'outil archétypique de la médecine « factuelle », ou « fondée sur des preuves ». Au fil du temps, les essais cliniques de ce type, initialement relativement simples et suffisamment peu onéreux pour être financés par des institutions de nature « publique », sont devenus complexes, extrêmement coûteux, et, partant, principalement financés par l'industrie pharmaceutique, ce d'autant qu'il est désormais impératif pour celle-ci de fournir des preuves objectives de l'efficacité d'un traitement avant d'obtenir des autorités de santé une autorisation de mise sur le marché. Cependant, l'une des limites des essais contrôlés randomisés tient à la difficulté qu'il peut exister à étendre leurs résultats, s'ils sont obtenus au sein d'une population très ciblée, à l'ensemble des malades concernés. Ainsi, dans le domaine du médicament, il n'est pas rare que les contraintes liées au processus d'évaluation des dossiers de mise sur le marché par les autorités sanitaires n'amènent à définir des populations d'étude très spécifiques : la principale distorsion de ce type est

Department of Medicine, Clinical Sciences Centre,
University Hospital Aintree, Liverpool, United Kingdom.

Traduction : N. Roche, T. Similowski

Correspondance : P. Calverley
MD, Department of Medicine, Clinical Sciences Centre,
University Hospital Aintree, Liverpool, L9 7AL, United Kingdom.
pmacal@liverpool.ac.uk

Réception version princeps à la Revue : 26.01.2005.
Acceptation définitive : 02.02.2005.

¹ NDLR : il n'existe malheureusement pas de mot français pour remplacer « randomisé », et « essai contrôlé randomisé » l'emporte donc dans le langage courant sur « essai contrôlé avec répartition aléatoire des traitements », plus rigoureusement français, mais indéniablement plus lourd.

la multiplication des critères d'exclusion dans le but de limiter les risques de « contamination » d'un essai par des comorbidités ou des ambiguïtés diagnostiques. Ceci rend hasardeuse la généralisation des résultats d'un essai², et complique également la réalisation de méta-analyses ou de revues systématiques. S'agissant de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ce problème est particulièrement réel, puisqu'il importe en particulier de tout mettre en oeuvre pour éviter l'inclusion dans un essai « BPCO » d'une proportion trop importante de patients asthmatiques (*cf. infra*).

Les premiers essais contrôlés randomisés réalisés dans le domaine des maladies respiratoires ont porté sur des populations relativement restreintes de patients mais ont permis de mettre en évidence des améliorations de la mortalité, ou des guérisons bactériologiques lorsque l'affection traitée était de nature infectieuse. En l'absence de tout autre traitement efficace, il était relativement facile de montrer un bénéfice. Par la suite, mettre en évidence des effets thérapeutiques significatifs sur des maladies chroniques chez des patients recevant déjà des traitements actifs s'est avéré plus difficile : la durée des essais s'est allongée, le nombre de critères de jugement a augmenté, et bien sûr la taille des populations nécessaire s'est accrue. Cette complexité accrue a aussi rendu l'analyse des études plus difficile, nécessitant des méthodologies statistiques compliquées pour prendre en compte au-delà de l'effet « traitements » d'autres effets comme par exemple l'effet « centre ». Ainsi, certains messages en apparence simples reposent-ils souvent en réalité sur l'ajustement des données en fonction de divers facteurs de confusion, et non sur les observations brutes. De fait, les études sont conçues pour déterminer la probabilité d'une différence significative entre des traitements, et non la probabilité que cette différence survienne chez un individu donné. Cet aspect des choses est fréquemment perdu de vue lorsque les données sont combinées dans des méta-analyses et revues systématiques, et ce phénomène explique pourquoi il peut être difficile d'identifier à partir de la littérature les caractéristiques des patients « répondeurs » à un traitement donné, à moins que les groupes comparés ne soient radicalement distincts.

BPCO, inflammation, et corticostéroïdes

Les maladies respiratoires qui nous affectent aujourd'hui sont très différentes de celles qui dominaient dans les années 1950, quand la méthodologie des essais contrôlés randomisés a été mise au point. Le cancer du poumon représente l'un des principaux défis auxquels nous sommes désormais confrontés ; dans ce domaine, le devenir du malade est facilement évalué par les modifications de survie qu'offrent ou non les traitements à l'essai, survie en tout état de cause relativement brève dans la plupart des cas. À l'opposé, la BPCO a

une histoire naturelle prolongée et cause une morbidité et une mortalité croissantes au fur et à mesure qu'elle progresse [1]. Après des années de discussions sur les différences et points communs entre la bronchite chronique et l'emphysème, un consensus définit actuellement la BPCO par la présence de symptômes persistants et d'une obstruction bronchique [2, 3]. L'association avec une inflammation broncho-pulmonaire est maintenant bien établie et il a été montré que cette inflammation progresse au fur et à mesure que la maladie s'aggrave [4]. Compte tenu de la pénurie relative de traitements anti-inflammatoires efficaces, il n'est pas surprenant que les cliniciens et l'industrie pharmaceutique aient identifié les corticostéroïdes comme des agents potentiellement utiles dans la BPCO. Démontrer que tel est réellement le cas s'est avéré beaucoup plus difficile que prévu.

De premières études, observationnelles, effectuées en Hollande, ont d'abord suggéré que les corticoïdes oraux pouvaient ralentir la progression de la maladie [5]. Un essai contrôlé randomisé comparant bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés a ensuite suggéré une importante amélioration de la fonction ventilatoire chez des patients considérés comme porteurs d'une BPCO [6]. Toutefois, l'examen attentif de ces données à l'occasion d'une méta-analyse a montré qu'un nombre significatif de malades concernés aurait en fait dû être étiquetés comme asthmatiques, le nombre de patient atteint de BPCO au sens propre du terme s'avérant en fin de compte relativement faible [7]. Ceci changea, pour les investigateurs européens, la perception de la façon dont la BPCO doit être définie, l'accent étant désormais mis sur l'importance nosologique d'une faible réversibilité de l'obstruction bronchique après administration aiguë d'un bronchodilatateur [6]. Aux États-Unis, la pertinence de ce concept n'a pas été retenue, ce qui a conduit à des divergences nettes entre les caractéristiques des malades inclus dans les essais nord américains et celle des malades inclus dans les essais européens. Ainsi, un traitement donné produit-il de plus grandes améliorations du VEMS aux États-Unis qu'en Europe [8, 9]... La position américaine marque (pour une fois) un point, de par sa nature pragmatique. En effet, la plupart des cliniciens font le diagnostic de BPCO sans test de bronchodilatation³. Ce d'autant que, chez les malades atteints de BPCO sévère, la reproductibilité du test de réversibilité est faible [10]. En outre, la réversibilité ne prédit pas le déclin du VEMS avec le temps [11], ni le nombre d'exacerbations, ni l'évolution de la qualité de vie [10]. Les tests aux corticoïdes oraux ne font pas mieux de ce point de vue que les tests aux bronchodilatateurs de courte durée d'action [12]. Chez les patients atteints de BPCO moins sévères, la réversibilité de l'obstruction bronchique ou

² NDRL : voir à ce sujet l'éditorial du Pr D. Dreyfuss (Faut-il continuer à faire des études randomisées ? *Rev Mal Respir* 2005, 22, XXX-XXX)

³ NDRL : on pourrait à ce propos rappeler l'adage juridique « nul ne peut invoquer ses propres turpitudes »... Les épidémiologies respectives de l'asthme et de la BPCO sont telles que la coexistence des deux chez un même patient n'a rien de surprenant ni de rare (sans parler des 35 % d'asthmatiques qui sont fumeur). Une nosologie précise semble, malgré les arguments pragmatiques exposés ici, devoir permettre un usage raisonné de médicaments coûteux dont les effets secondaires à long terme restent à décrire.

une hyperréactivité bronchique peuvent prédire la progression de la maladie [13], et il semble logique d'exclure des essais thérapeutiques « BPCO » les individus dont la fonction respiratoire se normalise sous traitement. Cependant, utiliser la réversibilité comme une composante de la définition de la BPCO n'est pas forcément très utile, dans la mesure où des règles différentes devraient être appliquées en fonction de la sévérité de la maladie et où toute définition d'un seuil resterait totalement arbitraire.

Critères de jugement : le déclin du VEMS et les autres

Une autre difficulté dans l'étude de la BPCO (comme d'ailleurs dans celle d'autres maladies chroniques) est le choix de critères de jugement appropriés. Le rythme de déclin du VEMS au cours du temps est un indicateur « raisonnable » de progression de la maladie compte tenu de sa relation avec la sévérité anatomo-pathologique. Il est toutefois difficile de montrer une modification de ce déclin. L'arrêt de l'intoxication tabagique au stade précoce de la maladie devrait le ralentir et, dans une analyse *a posteriori* de la première *Lung Health Study* chez des patients atteints de BPCO légère, tel était bien le cas [14]. Cependant, l'aide à l'arrêt du tabagisme ne changeait pas le déclin du VEMS, car tous les patients qui bénéficiaient de cette intervention n'arrêtaient pas effectivement de fumer. Ce n'est qu'après 11 ans de suivi de la cohorte originale que l'intervention a pu montrer son effet bénéfique sur le déclin de la fonction respiratoire [15]. Ceci peut expliquer la difficulté à montrer un effet de la corticothérapie inhalée sur le déclin du VEMS, mais ce n'est pas la seule raison.

Les modèles statistiques utilisés pour estimer la vitesse du déclin de la VEMS sont extrêmement complexes et doivent être ajustés sur de multiples co-variables, rendant les données finales très différentes des données brutes initiales. Ces modèles sont relativement conservateurs et ont pour inconvénient le fait que les données des individus sortis de l'essai précocement ne sont pas disponibles pour l'évaluation de la vitesse de déclin du VEMS dans l'ensemble de la population concernée. Tel a été le problème avec l'étude ISOLDE [16], au cours de laquelle significativement plus de patients appartenant au groupe placebo sont sortis d'essai en cours d'étude que de patients appartenant au groupe traitement. Ces malades sortis d'essai s'avéraient s'aggraver plus rapidement, aussi bien en terme de réduction du VEMS que de la qualité de vie [17]. De plus, les comités d'éthique qui acceptèrent l'étude au départ avaient demandé que les patients sortants d'essai puissent recevoir immédiatement... un corticoïde inhalé... Ceci eut pour effet de rendre l'analyse en intention de traiter impossible à interpréter et donc d'empêcher l'étude d'atteindre son objectif. Des difficultés similaires, liées à des taux de sortie d'essai différents d'un groupe à l'autre, ont été observées dans toutes les études de corticothérapie inhalée dans la BPCO dont la durée a excédé un an [8, 18, 19]. Une explication possible est

que le traitement actif « aide » les patients à poursuivre l'étude, qu'ils auraient quittée s'ils avaient reçu le placebo. Les sorties d'essai pourraient donc s'avérer un meilleur marqueur de l'efficacité clinique que la modification du VEMS. Le dernier problème à évoquer est celui de la puissance statistique. Les méta-analyses des données existantes peuvent aider à contourner cette difficulté, mais des méta-analyses de la corticothérapie inhalée dans la BPCO ont abouti à des conclusions diamétralement opposées en ce qui concerne le déclin de la fonction respiratoire [20, 21]. La méta-analyse de Sutherland et coll. [21], dont les résultats sont positifs en faveur de la corticothérapie inhalée, peut sembler la plus convaincante, mais il n'en reste pas moins que des études de plus grande envergure et de plus longue durée seront nécessaires pour trancher cette question encore controversée.

Contrairement à ce que l'on observe quant au rythme de progression de l'obstruction bronchique, les corticoïdes inhalés s'avèrent capables de modifier des critères cliniques, et plus particulièrement la qualité de vie et la fréquence des exacerbations [16] ; il faut toutefois, pour qu'un changement quelconque puisse être mis en évidence, que ces éléments soient significativement anormaux au départ. Ceci explique pourquoi la fréquence des exacerbations (définies par la nécessité de recours à un contact médical) ne s'est avérée réduite par la corticothérapie inhalée que chez des patients dont le VEMS était inférieur à 50 % de la valeur de référence, sous-groupe dans lequel les exacerbations sont significativement plus fréquentes [22]. Il faut souligner que ces deux grandeurs (qualité de vie et exacerbations) ne sont pas des critères de jugement indépendants. Changements de qualité de vie et de fréquence des exacerbations sont intriqués l'un avec l'autre chez les patients souffrant des formes sévères de la BPCO [23], et les effets d'une exacerbation sur la qualité de vie sont plus prolongés que ce qui avait été initialement imaginé [24]. Ainsi, les périodes de pré-inclusion au cours desquelles l'arrêt du traitement de fond, corticostéroïdes compris, semblent pouvoir précipiter la survenue d'exacerbations [25], pourraient être trop brèves (généralement 2 semaines) pour que l'on puisse avec certitude éliminer un certain degré de rémanence d'une recrudescence préalable de la maladie. Ceci pourrait contribuer à expliquer l'amélioration spontanée de la qualité de vie qui est fréquemment observée au début des études chez les malades recevant le placebo. L'échec d'une étude pour atteindre l'objectif qu'elle s'était fixé en termes d'efficacité peut être dû à une activité insuffisante de l'agent étudié, aux modalités de son administration, ou à la sévérité de la maladie. Ainsi, les essais portant sur le budésonide n'ont pu montrer aucun bénéfice clinique important chez des patients porteurs de BPCO sévères ou très sévères, mais les résultats des essais utilisant le budésonide en combinaison avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sont plus convaincants, l'effet du traitement combiné étant supérieur à l'effet de chacun des agents administrés séparément [18, 19]. Les analyses de l'étude TRISTAN suggèrent les mêmes résultats avec la fluticasone.

Essais contrôlés et BPCO : fruits et frustrations

À ce point de la réflexion, il importe de souligner le fait que les observations qu'ont permises les récents grands essais contrôlés randomisés, scientifiquement très structurés, dans le domaine de la BPCO ont conduit à de nouvelles hypothèses sur la maladie, hypothèses qui peuvent maintenant être testées prospectivement. Il s'agit là d'un bénéfice majeur de ces essais, qui, bien que probablement frustrants pour leurs instigateurs, ont notablement amélioré notre capacité à développer des études pertinentes.

Les essais contrôlés randomisés sont particulièrement adaptés à la mise en lumière de l'efficacité éventuelle d'une intervention. Par leur nature même, ils sont moins performants pour quantifier l'amplitude du bénéfice obtenu ou pour repérer la survenue d'effets indésirables susceptibles de limiter l'utilisation des produits. Malgré cela, le relevé des données concernant les effets secondaires au cours de ces essais existe bel et bien, et peut conduire à suspecter d'éventuels problèmes de tolérance, comme cela a récemment été porté à l'avant-scène pour les inhibiteurs de la COX-2 [26]. Le recueil prospectif de données ciblées concernant la tolérance du ou des traitements à l'essai augmente significativement la valeur des plus grandes études, et dans le domaine de la BPCO c'est l'une des caractéristiques de l'étude TORCH qui est actuellement en cours [27]. En l'absence d'une telle stratégie planifiée, le relevé quelque peu sommaire des effets secondaires qui est souvent caractéristique des essais thérapeutiques n'est pas satisfaisant, car il ne réassure pas le lecteur critique sur la réalité du problème, et n'exclut d'ailleurs pas qu'une éventuelle absence d'effets secondaires ne soit due au pur hasard. Dans le cas d'agents thérapeutiques nouveaux, la survenue d'effets secondaires inattendus est toujours une préoccupation, et les essais peuvent faillir à démasquer ces effets pour de simples raisons statistiques. Par contre, lorsque l'agent testé est déjà bien connu en terme de profil de tolérance, il est toujours productif de rechercher attentivement des événements rares au cours des études. Si leur durée n'est pas suffisamment longue, il est indispensable de réfléchir à d'autres formes de surveillance du produit après sa mise sur le marché dans l'indication visée, pour appréhender la réalité et la nature des risques. Cet aspect de la conception des essais thérapeutiques doit faire l'objet d'une attention renouvelée dans les essais à venir.

Perspectives et conclusions

Un certain nombre de critères que l'on pourrait qualifier « de substitution » ont été étudiés dans la BPCO (déclin du VEMS, fréquence des exacerbations, la qualité de vie), mais la mortalité, critère « ultime » en quelque sorte, a été complètement ignorée en tant que critère de jugement de l'efficacité des thérapeutiques depuis la démonstration que l'oxygénothérapie pouvait prolonger la durée de vie des malades présentant

une hypoxémie persistante [28, 29]. Évaluer l'impact des traitements actuels est l'objet du large essai multi-national comparant, en termes de mortalité toutes causes confondues, un bêta-2 agoniste de longue durée d'action, un corticoïde inhalé et leur combinaison avec un groupe placebo [27], chez près de 6 000 patients suivis pendant 3 ans. Des études de ce type deviennent de plus en plus difficiles à mener dans le monde développé, dans lequel les recommandations fondées sur les preuves et les pressions économiques conduisent à ce que la plupart des malades sont demandeurs d'un traitement symptomatique efficace. Ainsi l'étude TORCH a-t-elle connu d'importantes difficultés de recrutement, comme d'ailleurs l'étude UPLIFT qui a pour objectif principal d'étudier l'effet du tiotropium sur le déclin du VEMS pendant 4 ans. Les résultats de ces essais vont probablement avoir des conséquences importantes sur nos pratiques, mais vont aussi certainement limiter notre capacité à recruter des malades dans d'autres études randomisées à l'avenir.

Les essais contrôlés randomisés dans le domaine de la BPCO sont difficiles à conduire, impliquent la mise en œuvre de méthodes complexes de traitement des données et ne sont susceptibles d'être utiles que lorsque les critères d'évaluation choisis sont bien validés et cliniquement pertinents. Beaucoup d'études sont maintenant menées par des investigateurs indépendants plutôt que par les industriels, et cette tendance doit être vivement encouragée. À l'avenir, le développement d'un partenariat responsable entre les autorités gouvernementales et l'industrie pourrait permettre de poser des questions plus pertinentes sur la nature et le traitement des nombreuses maladies respiratoires qui nous défient.

Références

- 1 Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004 ; 59 (Suppl 1) : 1-232.
- 2 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS : Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1256-76.
- 3 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.
- 4 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sicurba FC, Coxson HO, Paré PD : The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2645-53.
- 5 Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ : Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985 ; 67 : 56-64.
- 6 Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HA, Koeter GH, Dekhuijzen PN, Sluiter HJ : Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The dutch chronic non-specific lung disease (cnslsd) study group. *Thorax* 1992 ; 47 : 429-36.

- 7 Van Grunsven PM, Van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HAM, Renkema TEJ, Postma DS, Similowski T, Akkermans RP, Pasker De Jong PCM, Dekhuijzen PNR, Van Herwaarden CLA, Van Weel C : Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 1999 ; 54 : 7-14.
- 8 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C : Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 449-56.
- 9 Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T : Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1084-91.
- 10 Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW : Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003 ; 58 : 659-64.
- 11 Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A : Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1267-71.
- 12 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA : Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003 ; 58 : 654-8.
- 13 Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP : Histamine airway hyper-responsiveness and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2000 ; 356 : 1313-7.
- 14 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA, Jr., Enright PL, Kanner RE, O'hara P, *et al.* (à compléter???) : Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of fev1. The lung health study. *JAMA* 1994 ; 272 : 1497-505.
- 15 Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP : Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 675-9.
- 16 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK : Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000 ; 320 : 1297-303.
- 17 Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW : Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003 ; 124 : 1350-6.
- 18 Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H : Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 912-9.
- 19 Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H : Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 74-81.
- 20 Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA : The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002 ; 113 : 59-65.
- 21 Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ : Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003 ; 58 : 937-41.
- 22 Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM : Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 68-73.
- 23 Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW : Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 698-702.
- 24 Spencer S, Jones PW : Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003 ; 58 : 589-93.
- 25 van der V, Monnikhof E, van der PJ, Zielhuis G, van Herwaarden C : Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1358-63.
- 26 Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M : Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004 ; 364 : 2021-9.
- 27 TORCH Study Group : The TORCH (towards a revolution in copd health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 206-10.
- 28 Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981 ; 1 : 681-6.
- 29 Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group : Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980 ; 93 : 391-8.