

「喘息治療 — 今後の治療戦略」

東田 有智

近畿大学医学部内科学教室 (呼吸器・アレルギー内科部門)

抄 録

気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患であり、種々の刺激で気道炎症が悪化し、その結果、気道狭窄と気道過敏性の亢進が誘導され、喘鳴、呼吸困難、咳や痰の症状が出現する。2009年に新しく改訂された『喘息予防・管理ガイドライン (JGL) 2009』では、症状が認められる場合は炎症が存在するとの認識のもと、抗炎症治療に重きを置き、治療ステップ1から最も抗炎症効果の高い吸入ステロイド薬 (ICS) が推奨され、ICSが喘息治療の第一選択薬となっている。また長期管理における段階的薬物療法において、重症度に応じた『ステップ』から治療内容の強弱に沿った『治療ステップ』へ改訂された。そしてICSのみで喘息がコントロールできない患者に対し、治療ステップ2から長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) を追加することが推奨されており、ICSとLABAとの配合剤として吸入する方が、アドヒアランス向上、抗炎症作用の面からも有効であり望ましいと考えられている。ICSのみで喘息がコントロールできない患者にLABAを追加することで、呼吸機能や喘息症状が改善し、また短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) の使用回数の減少、急性増悪回数の減少、気道過敏性の改善などの効果も見られる。

本邦ではICS/LABA配合剤としてアドエア (フルチカゾン/サルメテロール) が2007年に発売され、2010年1月にシムビコート (ブデソニド/ホルモテロール) が発売された。シムビコートは1つのデバイスで用量調節が可能であり、シムビコートに含まれるホルモテロールは気管支拡張作用において即効性があることが特徴となっている。

特に、新しい概念であるSMART療法は、シムビコート一剤で長期管理薬として、また発作治療薬として使用する方法である。この方法により、重篤な喘息発作が予防できる可能性があり、喘息の長期管理が簡便になる可能性がある。

喘息は気道の慢性炎症性疾患であることから、ICSを基本とした抗炎症治療がもっとも重要であり、症状がよくなっても治療を継続してもらうための患者教育、吸入指導が大変重要である。医薬分業、病診連携を通じて、これらを浸透させていくことが今後の課題である。

Key words: 気管支喘息, 吸入ステロイド薬, ICS/LABA 配合薬

はじめに

気管支喘息 (以下、喘息) の基本的病態は好酸球を中心とした気道炎症であり、発作のない状態でも気道には好酸球の浸潤が慢性的に認められることより、気道炎症を抑制する吸入ステロイド剤を用いた長期管理 (維持) が必要になる。また、喘息では、気道炎症に伴う気道狭窄による呼吸困難、喘鳴が認められる。以前は発作治療薬として短時間作用性 β_2 刺激薬が使用されていたが、長時間作用性 β_2 刺激薬が使用可能となり、吸入ステロイド剤の併用薬として、長時間作用性 β_2 刺激薬が効果と安全性の高い薬剤であることが、PauwelsらによるFACET研究¹により明らかにされた。シムビコート[®]は吸入ステロイド剤であるブデソニド (商品名「パルミコート[®]」) と長時間作用性 β_2 刺激薬であるホルモテロール (商品名「オキシス[®]」, 日本未承認) が配合された

吸入剤である。O'ByrneらによるOPTIMA研究²により、吸入ステロイド剤を倍量に増やすよりもブデソニド/ホルモテロール配合剤の維持療法が喘息増悪を予防し、喘息コントロールを改善することが示された。また、ホルモテロールは速効性の気管支拡張作用を有しており、ブデソニド/ホルモテロール配合剤を維持療法としてだけではなく、発作治療薬としても頓用で使用する方が、従来の配合剤定期使用と短時間作用性 β_2 刺激薬の頓用の組み合わせより急性増悪をより効果的に抑制することが証明されている³。ブデソニド/ホルモテロール配合剤 (商品名「シムビコート[®]」) は、2009年春の時点で薬価申請中であるが、わが国では、当初、維持療法のみで新しい治療概念であるシムビコート[®]維持・発作治療療法 (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy; 以下、SMART療法) は認可されていない。本稿では、SMART療法に関して、海外で行われた大

規模試験を中心に、この新しい療法の基本概念および優れている点について解説する。

1. 新しい治療概念—SMART 療法—

吸入ステロイド剤/長時間作用性 β_2 刺激薬の併用薬については、長時間作用性 β_2 刺激薬の効果によりステロイド受容体の細胞核内への移行を促進することで吸入ステロイドの作用を増強することが報告されている⁴。また、吸入ステロイド剤には β_2 受容体の発現を促進し、 β_2 刺激薬連用による寛容/反応性低下を防ぐ働きがある。さらに配合剤であることにより、2つの薬剤が、標的細胞に均一に分布し、互いの作用をより高めること (synergic effect)、および、服薬アドヒアランス (服薬遵守率) を向上させることが期待されている。

シンピコート®は吸入ステロイド剤であるブデソニド (パルミコート®) と長時間作用性 β_2 刺激薬であるホルモテロールが配合されたタービューヘイラー®を用いた吸入器である。ホルモテロールの特徴は、サルメテロールと比較して、親水性が強く、 β_2 受容体に直接作用するため、気管支拡張発現までの時間は、発作治療に用いられる短時間作用性 β_2 刺激薬と同程度であり (図1)⁵、さらにその効果が長時間持続することにある。従って、ブデソニド/ホルモテロー

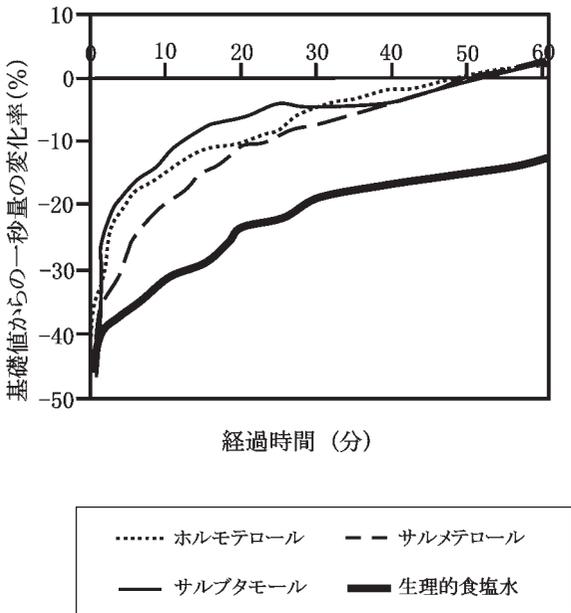


図1 メサコリン吸入にて一秒量を基礎値より30%低下させ、その後、ホルモテロール12 μ g、サルブタモール50 μ g、サルメテロール50 μ g、および生食を吸入した後の一秒率の推移
気管支拡張作用は、短時間作用性 β_2 刺激薬であるサルブタモールで約5分、長時間作用性 β_2 刺激薬であるサルメテロールで約20分、ホルモテロールで約5分である。(文献5より引用)

ル配合剤は、長期管理薬 (維持療法) に用いるだけでなく、発作治療薬としても使えるという二面性を有する。

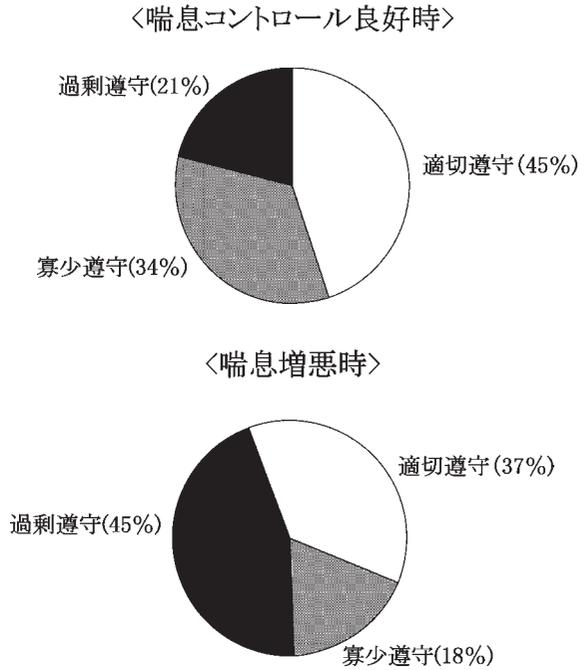


図2 喘息コントロール良好時と増悪時の維持療法に対する服薬遵守率の相違 (文献6より引用)

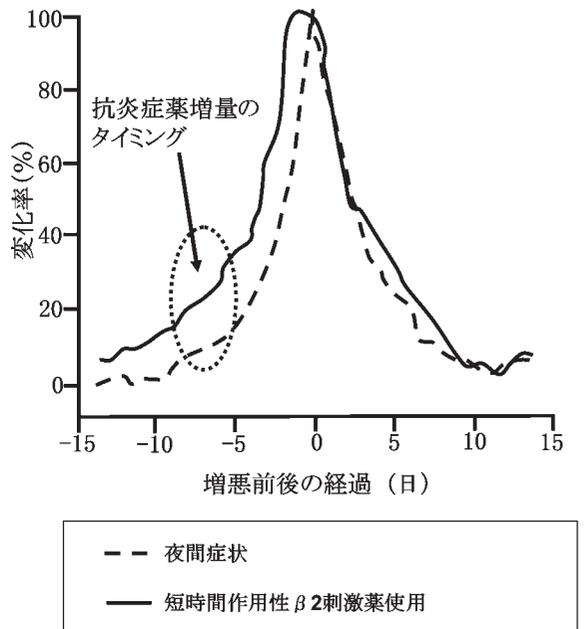


図3 重篤な喘息増悪移行への経緯
重篤な喘息増悪が生じる5日前より夜間症状の増悪、短時間作用性 β_2 刺激薬の使用頻度増加の兆候が認められる。軽度の喘息増悪のうちに、発作治療薬として短時間作用性 β_2 刺激薬単剤ではなく、ブデソニド/ホルモテロール配合剤を用いることで、重篤な喘息増悪を予防することが期待される。

長期管理薬（維持療法）と発作治療薬を単剤として同時に用いる目的は、喘息増悪の予兆の時点で、気管支拡張剤と併に吸入ステロイド剤を使用することで、重篤な喘息増悪を予防することにある。INSPIRE 研究(図2)⁶によると、16歳以上の維持療法を施行されている喘息患者3415名にアンケート調査を行った結果、74%の患者は、増悪時に病院を受診せず、短時間作用性 β_2 刺激薬を使用しており、51%の患者がコントロール不良であった。コントロール良好な患者でも年6回増悪し、増悪期間は平均5.1日間であった。さらに、喘息増悪時には、維持療法の服薬遵守率が増していた(図2)。すなわち、コントロール不良の多くの喘息患者自身は喘息がコントロールされていると自覚しており、喘息コントロールが悪い時だけ吸入ステロイド剤を使用していた。また、FACET 研究¹によると、軽度の喘息増悪の内に、短時間作用性 β_2 刺激薬のみで済ますだけでは、重篤な喘息増悪に移行しやすいと報告されている(図3)。従って、速効性を有するホルモテロールと吸入ステロイド剤を併用することで、重篤な喘息発作を予防できることが、SMART 療法としての新しい概念である。

2. 海外大規模試験にみる SMART 療法の利点

ブデソニド/ホルモテロール配合剤の特徴は、喘息コントロールの維持のみならず発作治療が可能である点にある。以前は、このブデソニド/ホルモテロール配合剤を用いた維持・発作治療療法を“Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy, 略してSIT”としていたが、隠語である SHIT に韻が近いため、最近では、“Symbicort Maintenance and

Reliever Therapy, 略して SMART”と呼ばれるようになった。Nelson らが報告した、長時間作用性 β_2 刺激薬であるサルメテロール(セレベント[®]) 単独吸入で、喘息関連の死亡が認められたとする、“Sal-meterol Multicenter Asthma Research Trial, 略して SMART” 研究⁷とは異なる。本稿では、この SMART 研究と区別するために、SMART 療法として話を進める。

SMART 療法の有効性に関しては、海外において大規模試験により明らかにされている。まず、維持療法としてのブデソニド/ホルモテロール配合剤とサルメテロール/フルチカゾン配合剤の比較に関して、EXCEL 研究⁸とCOMPASS 研究⁹が行われており、両配合剤の間に効果・重篤な副作用に関して有意差を認めなかった(表1)。また、ブデソニド/ホルモテロール配合剤にて維持療法をおこなっている喘息患者に対して、重篤な増悪を予防する発作治療薬として加える組み合わせを検討した STAY 研究¹¹, SMILE 研究¹⁰によると、短時間作用性 β_2 刺激薬であるテルブタリン、および、ホルモテロール単剤に比べ、ブデソニド/ホルモテロール配合剤は有意に重篤な増悪を予防した(表2, 図4)。高用量吸入ステロイド剤で維持療法を行い、短時間作用性 β_2 刺激薬を発作治療薬として用いた場合と SMART 療法との比較は、STEP 研究³, STAY 研究¹¹, STEAM 研究¹²により示されており、SMART 療法が、重度増悪の予防に優れていた(表3)。また、維持療法としてサルメテロール/フルチカゾン配合剤を用い、発作治療薬として短時間作用性 β_2 刺激薬を用いた場合と SMART 療法を比較した COSMOS 研究¹³,

表1 維持療法としてのブデソニド/ホルモテロールの有効性

臨床研究	研究デザインおよび症例数	評価項目に対する結果
EXCEL (文献8)	観察期間：6ヶ月 対象：ICS (1000-2000 $\mu\text{g}/\text{日}$) の治療を受けている18歳以上の喘息患者 割り付け： BUD (400 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FORM (12 $\mu\text{g}/\text{日}$) n=694 SALM (100 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FP (500 $\mu\text{g}/\text{日}$) n=697	1次評価項目：6ヶ月間のすべての増悪回数 BUD/FORM 群 2.79 SALM/FP 群 2.69 にて2群間に差がない
COMPASS (文献9)	観察期間：6ヶ月 対象：ICSのみでは症状残存のある成人・思春期喘息 (% FEV1 73%, ICS 平均745 $\mu\text{g}/\text{日}$) 割り付け： BUD (400 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FORM (12 $\mu\text{g}/\text{日}$) n=1105 SALM (100 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FP (500 $\mu\text{g}/\text{日}$) n=1123	同様な効果 喘息関連入院/救急外来は SALM/FP 増加

シンビコート[®] 1吸入にはブデソニド160 μg /ホルモテロール4.5 μg (口腔に到達する量として換算)と標記されているが、吸入器内の含量はブデソニド200 μg /ホルモテロール6 μg である。本稿では、サルメテロール/フルチカゾン配合剤の記載と統一し、吸入器内の含量として示す。

BUD：ブデソニド，FORM：ホルモテロール，FP：フルチカゾン，SALM：サルメテロール

表2 発作治療薬としてのブデソニド/ホルモテロールの有効性

臨床研究	研究デザインおよび症例数	評価項目に対する結果
STAY (文献10)	観察期間：12ヶ月 対象：ICS (成人400-1000 $\mu\text{g}/\text{日}$, 小児は半分量) にて治療を受けている4-80歳の喘息患者 割り付け： 高用量 BUD 800 $\mu\text{g}/\text{日}$ + 必要時 TERB BUD (200 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FORM (12 $\mu\text{g}/\text{日}$) + 必要時 TERB n=926 BUD (200 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FORM (12 $\mu\text{g}/\text{日}$) + 必要時 TERB n=909 BUD (200 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FORM (12 $\mu\text{g}/\text{日}$) + 必要時 BUD 100 $\mu\text{g}/\text{FORM}$ 6 μg n=925	1次評価項目：最初の重篤な増悪が起こるまでの期間 SMART 療法 > BUD/FORM + SABA = BUD + SABA の順で延長。 2次評価項目：重篤な増悪の発生 SMART 療法の方が BUD/FORM + SABA より45% BUD+SABA より47%減少
SMILE (文献11)	観察期間：12ヶ月 対象：BUD (400 $\mu\text{g}/\text{日}$)/FORM (12 $\mu\text{g}/\text{日}$) 2週間使用にて有症状の12歳以上の喘息患者 割り付け：BUD/FORM 維持療法に以下の発作時頓用を追加 TERB (0.4 mg) n=1138 FORM (6 μg) n=1137 BUD (200 μg)/FORM (6 μg) n=1107	1次評価項目：最初の重篤な増悪が起こるまでの期間 BUD/FORM > FORM > TERB の順で延長。 2次評価項目：重度増悪の発生率 (100人・年あたり) TERB > FORM > BUD/FORM の順で、37人、29人、19人。

シンビコート® 1吸入にはブデソニド160 μg /ホルモテロール4.5 μg (口腔に到達する量として換算) と標記されているが、吸入器内の含量はブデソニド200 μg /ホルモテロール6 μg である。本稿では、サルメテロール/フルチカゾン配合剤の記載と統一し、吸入器内の含量として示す。

重篤な増悪：喘息増悪による入院および救急外来での加療、3日以上を経口ステロイドの使用、ピークフロー値が基礎値の70%以下へ2日連続低下と定義。

BUD：ブデソニド，FORM：ホルモテロール，FP：フルチカゾン，SALM：サルメテロール，TERB：テルブタリン

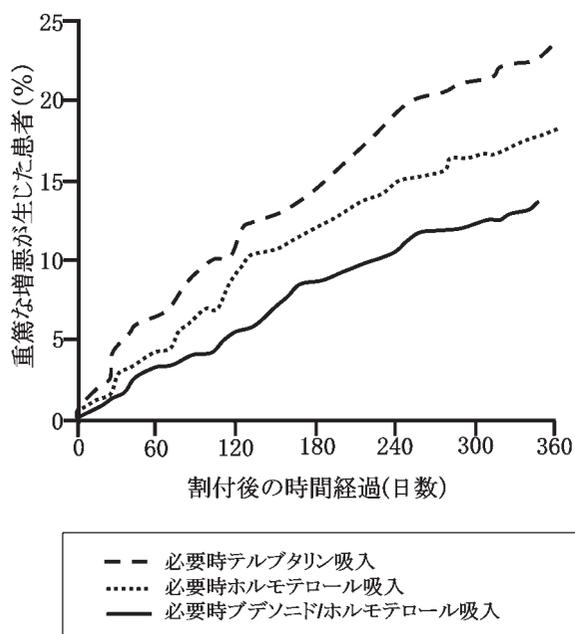


図4 SMART 療法による重篤な喘息増悪の予防
短時間作用性 β_2 刺激薬であるテルブタリン、および、ホルモテロール単剤に比べ、ブデソニド/ホルモテロール配合剤を発作治療薬として用いた場合、有意に重篤な増悪を予防した。(文献11より引用)

COMPASS 研究⁹, AHEAD 研究¹⁴ によると、やはり SMART 療法が有意に重篤な増悪の予防に優れていた (表4)。

さらに Edwards らによるメタ解析¹⁵ によると、SMART 療法が維持療法よりすぐれている点として重篤な喘息増悪、入院、救急外来受診、経口ステロイドの使用、治療変更で定義される治療失敗にリスクが低いとされている (表5)。

また、耐性に関しては、FACET 研究 (図5)¹⁶ により、1年間のブデソニド/ホルモテロール配合剤の使用にても一秒量の低下は認めておらず、長期間使用による β_2 -アドレナリン受容体 (ADRB2) の機能低下に伴う耐性はおこしにくいと推測される。成人喘息患者に対する長時間作用性 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬の併用は、長期管理に有効で忍容性も高い。短時間作用性 β_2 刺激薬と異なり、長時間作用性 β_2 刺激薬の反応性は ADRB2 遺伝子多型に影響されないことが示されており、耐性がおこしにくいことが推測されている¹⁷。

また、シンビコート® 1吸入にはブデソニド160 μg /ホルモテロール4.5 μg (口腔に到達する量として換算) と標記されているが、吸入器内の含量はブデソニド200 μg /ホルモテロール6 μg である。本稿で

表3 SMART療法と高用量ICS単剤

臨床研究	研究デザインおよび症例数	評価項目に対する結果
STEP (文献3)	観察期間：12ヶ月 対象：12-80歳の中等症・重症喘息患者（% FEV1 70%，ICS 平均 746 μg/日） 割り付け： BUD（400 μg/日）/FORM（12 μg/日） +発作時 BUD200 μg/FORM 6 μg 高用量 BUD 400 μg/日+発作時 TERB	1次評価項目：最初の重篤な増悪が起こるまでの期間 SMART療法>高用量ICS+SABAの順で延長。 2次評価項目：重度増悪の発生 SMART療法の方が39%低い n=947 n=943
STAY (文献12)	観察期間：12ヶ月 対象：ICS（成人400-1000 μg/日，小児は半分量）にて治療を受けている4-80歳の喘息患者 割り付け： 高用量 BUD 800 μg/日+必要時 TERB BUD（200 μg/日）/FORM（12 μg/日） +必要時 TERB BUD（200 μg/日）/FORM（12 μg/日） +必要時 BUD 100 μg/FORM 6 μg	1次評価項目：最初の重篤な増悪が起こるまでの期間 SMART療法>BUD/FORM+SABA=BUD+SABAの順で延長。 2次評価項目：重篤な増悪の発生 SMART療法の方がBUD/FORM+SABAより45% BUD+SABAより47%減少 n=926 n=909 n=925
STEAM (文献13)	観察期間：6ヶ月 対象：11-79歳の軽症・中等症喘息患者（% FEV1 75%，ICS 平均 348 μg/日） 割り付け： BUD（400 μg/日）/FORM（12 μg），SMART療法 中用量 BUD（BDP換算500 μg/日）+必要時 TERB	SMART療法により重篤な喘息増悪を54%減少 n=355 n=342

重篤な増悪：喘息増悪による入院および救急外来での加療，3日以上を経口ステロイドの使用，ピークフロー値が基礎値の70%以下へ2日連続低下と定義

BUD：ブデソニド，ICS：吸入ステロイド，FORM：ホルモテロール，FP：フルチカゾン，SALM：サルメテロール，TERB：テルブタリン

は，サルメテロール/フルチカゾン配合剤の標記法に統一し，吸入器内の含量として示す。SMART療法において，維持療法として1日2吸入と発作治療として1日最大6吸入まで，合わせて1日最大8吸入までが可能としさせている。1日最大量であるホルモテロール48 μg/ブデソニド1600 μgまでの安全性は証明されている。気管支拡張作用として同等のサルブタモール1600 μg吸入では，脈拍数，心電図上のQTc間隔，血清中カリウム濃度で有意な増加が認められるのに対し，ホルモテロール48 μg/ブデソニド1600 μgでは，認めないことが報告されている（図6）¹⁸。

2008年に発表されたコクランレビュー²⁰によると，吸入ステロイドを併用しているホルモテロール使用の喘息患者で，喘息関連の重篤有害事象が有意に高いとする報告もある。知見の統合を目的とした複数の研究結果の統計解析であるメタ解析では，個々の臨床試験の内容により結果が左右される。Catesらの報告したコクランレビュー¹⁹には，被験者数20人未満の臨床試験も含まれているという問題点があった。その後，117臨床試験を用いた78000例

のメタ解析（FORメタ解析）²⁰がなされており，ホルモテロール使用群と未使用群で喘息関連の重篤有害事象に有意な差を認めなかった。しかしながら，ホルモテロール/ブデソニド配合剤の問題点として，発作薬として短時間作用性β₂刺激薬の使用に慣れているため，患者個人に喘息発作時のブデソニド/ホルモテロール配合剤追加吸入の判断を委ねることによる使用過多の危惧が生じる。高用量のホルモテロール（48 μg/日）は，中用量（24 μg/日）に比べ，重篤な副作用を生じやすいとされている²¹ので，使用過多になると，重篤な副作用が生じる危惧がある。SMART療法を行うと，発作治療薬として短時間作用性β₂刺激薬を使用するよりも吸入回数が少なくてすむと報告されている¹⁰やはり吸入回数に関しては，気をつける必要があると考える。

3. ICS/LABA配合剤の将来展望

2007年に改訂されたExpert Panel 3（EPP3）²²においても，長期管理薬と発作治療薬の両方に使用できると評価されている。前述の通り，日本でのブデソニド/ホルモテロール配合剤の使用方法は，薬価収載時は維持療法のみである。今後，SMART療法へ

表4 SMART療法と高用量ICS/LABAの比較

臨床研究	研究デザインおよび症例数	評価項目に対する結果
COSMOS (文献14)	観察期間：12ヶ月 対象：ICS 500 µg/日以上でフォローされている12歳以上の喘息患者（% FEV1 73%，ICS 平均884 µg/日） 割り付け： BUD (400 µg/日)/FORM (12 µg/日) +発作時 BUD 200 µg/FORM 6 µg n=1067 SALM (100 µg/日)/FP (500 µg/日) +発作時 SALB n=1076	1次評価項目：最初の重篤な増悪が起こるまでの期間 SMART療法にて延長。 2次評価項目：重篤な増悪の発生 SMART療法の方が25%低い。
COMPASS (文献9)	観察期間：6ヶ月 対象：ICSのみでは症状残存している成人・思春期喘息（% FEV1 73%，ICS 平均745 µg/日） 割り付け： 固定量 BUD (800 µg/日)/FORM (24 µg/日) n=1105 固定量 FP (500 µg/日)/SALM n=1123	同様な効果 喘息関連入院/救急外来はFP/SMで増加
AHEAD (文献15)	観察期間：6ヶ月 対象：1年以内に増悪の既往がある有症状の12歳以上の喘息患者（半数が割り付け時にICS未使用） 割り付け： BUD (800 µg/日)/FORM (24 µg/日) +発作時 BUD 200 µg/FORM 6 µg n=947 SALM (100 µg/日)/FP (1000 µg/日) +発作時 TERB n=943	1次評価項目：最初の重篤な増悪が起こるまでの期間 2群間で差はない 2次評価項目：重篤な増悪の発生率（100人・年あたり） SMART療法25人 SALM/FP+TERB 31人

重篤な増悪：喘息増悪による入院および救急外来での加療、3日以上の経口ステロイドの使用、ピークフロー値が基礎値の70%以下へ2日連続低下と定義

BUD：ブデソニド，ICS：吸入ステロイド，FORM：ホルモテロール，FP：フルチカゾン，SALM：サルメテロール，TERB：テルブタリン，SALB：サルブタモール

表5 中等症・重症の成人喘息患者に対するブデソニド/ホルモテロール維持療法と比較したブデソニド/ホルモテロール維持・発作治療法の有効性のメタ解析

評価項目	相対危険率 (RR)*	95%信頼区間	p-value
治療失敗	0.85	0.73-0.99	0.03
入院	0.70	0.51-0.97	0.03
経口ステロイド剤服用	0.79	0.67-0.93	0.004
打ち切り	1.02	0.92-1.13	0.71
有害作用による打ち切り	0.84	0.67-1.07	0.16

*RR>1.0：維持療法がすぐれている，RR<1.0 SMART療法がすぐれていることを意味する

の適応拡大が待たれる。

吸入ステロイド剤/長時間作用型 β_2 刺激薬の組み合わせの中で，SMART療法に使用できる可能性があるのは，ホルモテロールを中心として，ブデソニド/ホルモテロール配合剤，ホルモテロール/フルチカゾン配合剤である。ホルモテロールとフルチカゾンの組み合わせの臨床効果は未知数であり，今後の大規模な臨床試験が待たれる。

おわりに

SMART療法は，短時間作用と長時間作用の両者の性質を持ち合わせた，ホルモテロールと吸入ステ

ロイド剤を組み合わせたブデソニド/ホルモテロール配合剤を用いた治療であり，単一配合剤にて，喘息の維持療法のみならず，発作治療法が可能となったことである。吸入ステロイド剤未使用患者および，吸入ステロイド剤単剤使用患者で喘息コントロールが不良で重篤な増悪を繰り返す患者では，このSMART療法の恩恵を受けれることが期待される。

本稿の要旨は第67回近畿大学医学会学術講演会で発表した。

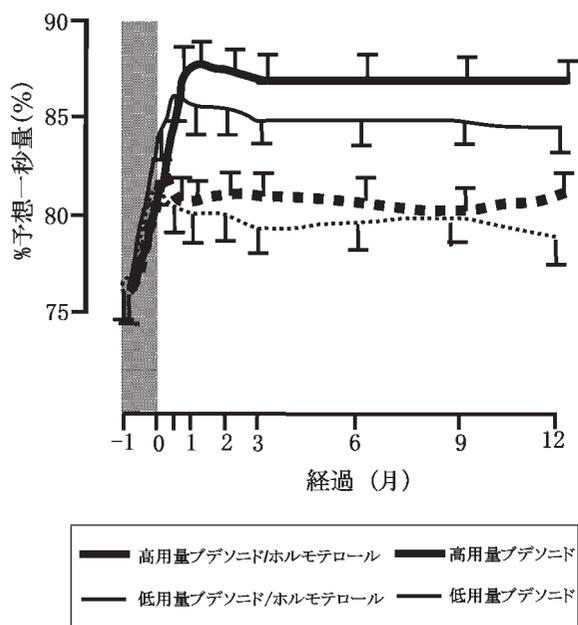


図5 ブデソニド1600 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入1週間経過観察の後、ブデソニド200 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入群、ブデソニド200 $\mu\text{g}/\text{日}$ +ホルモテロール24 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入群、ブデソニド800 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入群、ブデソニド800 $\mu\text{g}/\text{日}$ +ホルモテロール24 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入群に割り振った後、一秒率の推移を1年追跡調査した。長期使用にても、一秒率の低下はなく、耐性を認めなかった。(文献17より引用)

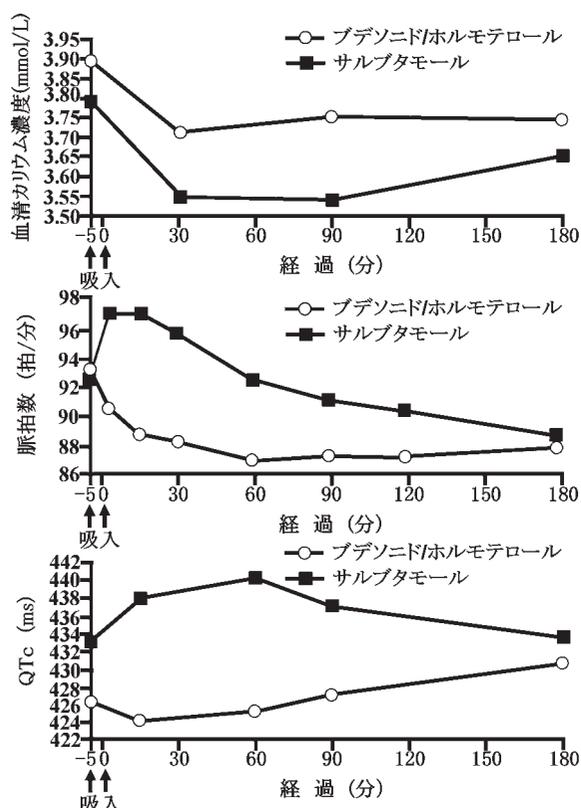


図6 ホルモテロール吸入後の血清中カリウム、脈拍数、QTc 間隔の変動 (文献19より引用)

文 献

1. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, Löfdahl CG, Pauwels RA, Ullman A (1999) Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 594-599
2. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, Tattersfield A (2001) Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1392-1397
3. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, Boulet LP, Naya IP, Hultquist C (2004) Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 20: 1403-1418
4. Barnes PJ (2007) Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 29: 587-595
5. van der Woude HJ, Postma DS, Politiek MJ, Winter TH, Aalbers R (2004) Relief of dyspnoea by beta2-agonists after methacholine-induced bronchoconstriction. *Respir Med* 98: 816-820
6. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW (2006) Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 6: 13
7. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group (2006) The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 129: 15-26
8. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R (2006) EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med* 100: 1152-1162
9. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, Buhl R (2007) Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 61: 725-736
10. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG (2006) Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 368: 744-753
11. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman ED (2005) Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 129-136
12. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balan-

- zat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C (2006) Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 129 : 246-256
13. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D (2005) Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 26 : 819-828
14. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, Carlsheimer A (2007) Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 101 : 2437-2446
15. Edwards SJ, Gruffydd-Jones K, Ryan D (2007) Systematic review and meta-analysis of budesonide/formoterol in a single inhaler. *Curr Med Res Opin* 23 : 1809-1820
16. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A (1997) Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 337 : 1405-1411
17. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M (2007) Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomized studies. *Lancet* 370 : 2118-2125
18. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C (2006) Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 19 : 139-147
19. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ (2008) Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD006923
20. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S (2009) Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 33 : 21-32
21. Wolfe J, Laforce C, Friedman B, Sokol W, Till D, Della Cioppa G, van As A (2006) Formoterol, 24 microg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 microg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest* 129 : 27-38
22. Lang DM (2007) An Overview of EPR3 Asthma Guidelines: What's different? *Allergy Asthma Proc* 28 : 620-627