

# Terapia inalatoria di mantenimento in BPCO: un punto di vista

**Andrea S. Melani**

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia frequente e invalidante. Molti soggetti affetti da BPCO presentano dispnea da sforzo che può portare a una progressiva riduzione della capacità di esercizio fisico e a un deterioramento della qualità di vita. Sebbene sia una malattia cronica, la BPCO è spesso contrassegnata da esacerbazioni acute, dette riacutizzazioni bronchitiche (AE: definibili come lievi se l'incremento dei sintomi respiratori è controllabile con i farmaci usualmente assunti; medie se è richiesta l'introduzione temporanea di steroidi sistemici e/o antimicrobici; grave se porta ad accesso in Pronto Soccorso e/o a ricovero), associate a declino della funzione respiratoria e della qualità di vita e ad aumentata mortalità. Inoltre, chi aveva avuto AE di grado medio-elevato in precedenza era poi esposto a un rischio aumentato di ripresentarla a seguire.

Obiettivo del trattamento farmacologico nella BPCO è quello di ridurre il rischio

di AE e i sintomi<sup>1</sup>. Cardine del trattamento farmacologico nel soggetto con BPCO sintomatica è una regolare terapia inalatoria di mantenimento con un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABD) della famiglia dei LAMA (*long-acting muscarinic antagonists*) e/o LABA (*long-acting beta-adrenergic agonists*). I LABA sono in grado rispetto al placebo di migliorare significativamente la qualità di vita e ridurre il rischio di AE. Nel più noto studio con LAMA, UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*), che incluse 5.993 soggetti trattati per 4 anni con tiotropio (tio), il LAMA risultò in grado di migliorare significativamente la qualità di vita e ridurre il rischio di AE rispetto al placebo. Una *post hoc* analisi ha osservato ridotta mortalità nel gruppo trattato con tio vs placebo (HR 0,84; 95% CI 0,73-0,97). LABA e LAMA sono ben tollerati. Aritmie rilevanti con LABA sono improbabili anche in soggetti con comorbidità cardiovascolari, come mostrato dallo studio SUMMIT (*Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD*). Esisto-

U.O.S.A. di Pneumologia clinico-chirurgica (UTIP), Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena, [a.melani@ao-siena.toscana.it](mailto:a.melani@ao-siena.toscana.it)

no varie molecole per ciascuna di queste due famiglie di broncodilatatori, con differenze fra loro relativamente modeste<sup>1,2</sup>.

La terza grande famiglia di farmaci inalatori usati in BPCO sono gli steroidi inalatori (ICS), non indicati da soli in BPCO, ma come aggiunta in presenza di frequenti AE (almeno 2 episodi di grado medio o uno grave all'anno). L'effetto avverso più temuto con ICS è l'aumentato rischio di polmoniti. La relazione dose-risposta in BPCO di ICS non è ben definita, così gli effetti a lungo termine e se differenti ICS a dosi equipotenti espongono a maggior rischio di polmonite<sup>1</sup>.

Oltre che singolarmente LAMA, LABA e ICS sono disponibili anche come associazioni precostituite in un solo inalatore. Inizialmente furono introdotti LABA/ICS e LABA/LAMA, più recentemente anche alcune SITT (*single inhaled triple therapy*), in precedenza solo erogabili con più inalatori (*multiple inhaler triple therapy* - MITT). Le prime associazioni precostituite con larga diffusione sono stati gli ICS/LABA. Il più noto studio che ha valutato su una durata di 3 anni l'effetto dell'ICS/LABA salmeterolo/fluticasone propionato (Salm/FP) vs le monocomponenti e il placebo è stato il TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) condotto su 6.112 soggetti con BPCO e che è giunto vicino a un significativo effetto sulla mortalità rispetto al placebo (HR 0,825; 95% CI 0,681-1,002;  $p = 0,052$ ), mostrando altresì un decelerato declino di FEV<sub>1</sub> nel tempo (13 ml per anno; 95% CI 4,3-21,7). Anche lo studio SUMMIT che incluse 16.485 soggetti con BPCO moderata (di cui il 54% erano *treatment-naive*) ed elevato rischio cardiovascolare comparando il LABA/ICS vilanterolo/fluticasone furoato (vil/FF) vs le monocomponenti e un braccio placebo

non raggiunse una significativa riduzione della mortalità, ma tutti i trattamenti attivi furono in grado di ridurre AE; anche nel SUMMIT il tasso di declino del FEV<sub>1</sub> per anno era significativamente ridotto con il LABA/ICS vs il placebo (8 ml per anno, 95% CI 1-15). Il significato della associazione LABA/LAMA umeclidinio/vilanterolo (ume/vil) vs le monocomponenti umeclidinio (ume) o salmeterolo (salm) in 2.431 soggetti con BPCO sintomatici senza tendenza ad AE ( $\leq 1$  AE nell'anno precedente l'arruolamento) e ICS-*naive* è stato investigato dallo studio EMAX dove il trattamento duale riduceva la dispnea, ma non il rischio di AE. L'impatto dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore sul rischio di AE sembra essere relativamente modesto come anche confermato con DYNAGITO e SPARK. Pochi studi testa-testa comparativi hanno confrontato fra loro i diversi LABA/LAMA e le differenze, se presenti, sembrano essere relativamente modeste.<sup>1,2</sup>

Gli studi comparativi fra LABA/LAMA e LABA/ICS mostrano risultati apparentemente discordanti. Il FLAME inclusivo di 3.362 soggetti in cui solo il 19% dei partecipanti avevano avuto  $\geq 2$  AE nell'anno precedente l'arruolamento rilevò come il LABA/LAMA indacaterolo/glicopirronio (ind/gly) riduceva la frequenza di AE vs il LABA/ICS salm/FP (HR 0,78 con 95% CI 0,70-0,86). Nel FLAME l'effetto positivo dei LABA/LAMA era più evidente nel sottogruppo di soggetti con eosinofili ematici  $< 150$ /mcl. Al contrario, lo studio IMPACT<sup>3</sup> osservava ridotte AE con il LABA/ICS vilanterolo/fluticasone furoate/ (vil/FF) vs il LABA/LAMA ume/vil; tale effetto era particolarmente evidente nel gruppo di soggetti con eosinofilia  $> 300$ /mcl e in quello che prima dell'arruolamento aveva riportato frequenti ( $\geq 2$ ) AE di grado me-

dio-elevato; altresì, nel gruppo con una sola riacutizzazione prima dell'arruolamento, ume/vil garantiva una tendenza numerica a una ridotta frequenza di AE vs vil/FF, similmente al FLAME. In questi ultimi anni la conta degli eosinofili ematici ha assunto importanza nella gestione terapeutica della BPCO; è suggerita una raccomandazione a mantenere l'ICS nei soggetti con BPCO e conta ematica > 300 eosinofili/mcl e di sospenderlo se < 150 cellule/mcl e senza anamnesi di AE<sup>4</sup>. Peraltro possono esservi variazioni nei livelli ematici di eosinofili nel tempo: in uno studio condotto per 2 anni la conta ematica degli eosinofili fluttuava sopra e sotto la soglia delle 300 cellule/mcl nel 41% dei partecipanti e solo il 15% mostrava valori persistentemente maggiore di tale soglia.

Alcuni grandi *trial* possono aiutarci a capire il ruolo combinato delle tre classi di farmaci inalatori in BPCO. I risultati e alcune caratteristiche di questi studi sono riportati in Tabella 1 e 2, che includono i tre studi di valutazione con beclometasone dipropionato/glicopirrolato/formoterolo (BDP/gly/for), TRILOGY<sup>5</sup>, TRIBUTE<sup>6</sup> e TRINITY<sup>7</sup>, i due di fluticasone furoato/vilanterolo/umeclidinio (FF/vil/ume), FULFIL<sup>8</sup> e IMPACT<sup>3</sup> e i due di budesonide/glicopirronio/formoterolo (bud/gly/for), KRONOS<sup>9</sup> e ETHOS<sup>10</sup>. In una *post hoc* analisi del FULFIL, un declino clinicamente rilevante nella funzione polmonare era rilevato nel 25% circa dei soggetti in SITT vs il 56% di quelli trattati con terapia duale. Nel TRINITY rispetto al gruppo con il LAMA, quello in SITT mostrava un incremento del 50% di polmoniti<sup>7</sup>. Anche in IMPACT<sup>3</sup> l'uso di SITT era associato a un aumentato rischio di polmonite (HR 1,53 con 95% CI 1,22-1,92), tuttavia numericamente le AE erano molto più comuni delle polmoniti e anche sommando

questi due eventi SITT dava un vantaggio vs il LABA/LAMA vil/ume (HR 0,87 con 95% CI 0,81-0,94). In KRONOS<sup>9</sup> la frequenza di polmoniti era simile fra i gruppi, mentre era maggiore nei bracci contenenti ICS in ETHOS<sup>10</sup>. Una *post hoc* analisi di IMPACT ha osservato una riduzione del rischio di morte per i soggetti in SITT vs vil/ume (HR 0,72; 95% CI 0,53-0,99; p = 0,042), mentre non vi erano differenze significative vs vil/FF (HR 0,89; 95% CI 0,67-1,16; p = 387). Una *post hoc* analisi di ETHOS ha osservato come bud/gly/for 320/18/9,6 riduceva il rischio di mortalità vs il LABA/LAMA glicopirronio/formoterolo (gly/for) (HR 0,51; 95% CI 0,33-0,80, p = 0,0035), ma non vs l'ICS/LABA budesonide/formoterolo (bud/for) (HR 0,72; 95% CI 0,44-1,16; p = 0,172). I soggetti arruolati in ETHOS e IMPACT avevano elevato rischio di AE<sup>3,10</sup>, che non era invece obbligatoriamente previsto in TORCH e SUMMIT.

Sono relativamente pochi i confronti fra MITT e SITT. Uno studio di vita reale ha mostrato come SITT dava a 12 mesi migliore aderenza al trattamento rispetto a MITT (43,2% vs 17,4%)<sup>11</sup>. Nello studio aperto INTREPID<sup>12</sup> 3.092 soggetti con BPCO (di cui l'80% erano già in MITT) erano randomizzati a SITT vil/ume/FF o MITT; a 24 settimane era significativamente maggiore la riduzione dei sintomi valutata con CAT nel gruppo trattato con SITT. Non vi sono confronti fra SITT.

## Discussione

Secondo la raccomandazione GOLD la terapia farmacologica deve migliorare i sintomi e ridurre il rischio di AE<sup>1</sup>. I LABA/LAMA sono più efficaci e altrettanto sicuri delle monocomponenti in soggetti sintomatici con BPCO; l'aggiunta di un ICS a costituire un triplo trattamento risulta vantag-

<i>Trial</i>	<i>Run-in</i>	Età media in anni	FEV <sub>1</sub> medio in % teorico predetto	Frequenza soggetti in % sul totale con FEV <sub>1</sub> > 50% pred.	Tasso AE nell'anno precedente	Tasso AE per anno	Frequenza soggetti con uso ICS prima di arruolarsi	Frequenza soggetti con tripla MITT prima di arruolarsi
<b>TRILOGY</b>	BDP/for 200/12 bid MDI per 2 settimane	64	37	0	1,2	SITT 0,41 BDP/for 0,53	74	0
<b>TRINITY</b>	Tio DPI per 2 settimane	63	37	0	1,3	SITT 0,46 MITT 0,45 Tio 0,57	73-77	0
<b>TRIBUTE</b>	Ind/gly DPI oid per 2 settimane	64	45	0	81% 1 AE e 19% 2 AE	SITT 0,5 Ind/gly 0,59	66	0
<b>KRONOS</b>	Ipra qid + ICS se dose stabile per 4 settimane	65	50	ND	0,3-0,4 (74% no AE)	SITT 0,46 gly/for 0,96 bud/for MDI 0,56 bud/for DPI 0,55	72	27
<b>ETHOS</b>	Ipra qid + ICS se dose stabile	65	43	29	1,7	320µg SITT 1,08 160µg SITT 1,07 gly/for 1,42 bud/for 1,24	80	39
<b>FULFIL</b>	Come in basale per 2 settimane	64	46	ND	ND (35% 0, 28% 1, 37% ≥ 2)	SITT 0,22 bud/for 0,34	66	28
<b>IMPACT</b>	Come in basale per 2 settimane	65	45,5	36	>1 (55%≥2)	SITT 0,91 FF/vil 1,07 Ume/vil 1,21	71	38

**Tabella 1.** Alcune caratteristiche degli studi randomizzati, paralleli, ciechi e controllati di SITT in BPCO. Legenda: FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; AE = esacerbazioni acute di grado medio-elevato; ICS = corticosteroidi inalatori; MITT = multiple inhaler triple therapy; BDP = beclometasone dipropionato; for = formoterolo; bid = bis in die; MDI = metered dose inhaler; Tio = tiotropio; DPI = dry powder inhaler; ind = indacaterolo; gly = glicopirronio; oid = una volta al giorno; ipra = ipratropio; qid = quater in die.

Trial	Endpoint primari	Caratteristiche soggetti arruolati	Trattamento e durata	Risultati
<b>TRILOGY</b>	tFEV <sub>1</sub> , 2H-pBD-FEV <sub>1</sub> , TDI score a 26 settimane	età ≥ 40 anni pBD-FEV <sub>1</sub> < 50% ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS/LABA, LABA o LABA/LAMA ≥ 2 mesi (no MITT) CAT score ≥ 10 BDI score ≤ 10	BDP/gly/For MDI 200/12/25 µg bid (n = 687) vs BDP/For MDI 200/12 µg bid (n = 680) per 52 settimane	SITT vs BDP/for = tFEV <sub>1</sub> (MD, 81 ml; p < 0.001) SITT vs BDP/for = 2H-pBD-FEV <sub>1</sub> (MD, 117 ml; p < 0.001) SITT vs BDP/for = (MD 0.21 ml; p = 0.16)
<b>TRINITY</b>	Tasso AE vs tio a 52 settimane	Attuale o ex fumatore età ≥ 40 anni pBD-FEV <sub>1</sub> < 50% ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS/LABA, LABA o LABA/LAMA ≥ 2 mesi (no MITT) CAT score ≥ 10	BDP/gly/For MDI 200/12/25 µg bid (n = 1.077) vs tio DPI 18 µg OD (n = 1.076) vs BDP/for MDI 200/12 µg bid + tio DPI 18 µg OD (n = 537) per 52 settimane	SITT vs Tio = ↓ AE (RR 0.80; p = 0.0025)
<b>TRIBUTE</b>	Tasso AE a 52 settimane	Corrente o ex fumatore Età ≥ 40 anni pBD-FEV <sub>1</sub> < 50% ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS/LABA, LABA o LABA/LAMA ≥ 2 mesi	BDP/gly/for MDI 200/12/25 µg bid (n = 764) vs ind/gly DPI 85/43 µg OD (n = 768) per 52 settimane	SITT vs ind/gly = ↓ AE (RR 0.85 p = 0.043)
<b>KRONOS</b>	FEV <sub>1</sub> (AUC 0-4h) e tFEV <sub>1</sub> a 24 settimane	Storia fumo ≥ 10 pack-year Età fra 40 e 80 anni pBD-FEV <sub>1</sub> fra il 25 e l'80% predetto Uso di ≥ 2 fra LABA, ICS e LABA per ≥ 6 settimane CAT score ≥ 10	Bud/gly/for MDI 320/9/4.8 µg bid (n = 639) vs 320/9.6 µg bid (n = 314) vs (OL) bud/for DPI 400/12 µg bid (n = 318) per 24 settimane	SITT vs bud/for MDI = ↓ FEV <sub>1</sub> (AUC 0-4h) (LSM 104 ml, 0.76; p < 0.001), SITT vs bud/for DPI = ↓ FEV <sub>1</sub> (AUC 0-4h) (LSM 91 ml; p < 0.001) SITT vs gly/for = ↓ tFEV <sub>1</sub> (LSM 22 mt; p = 0.0139) bud/for MDI vs bud/for DPI = ↓ tFEV <sub>1</sub> (LSM -10 ml; p = 0.439)
<b>ETHOS</b>	Tasso di AE a 52 settimane	Storia fumo ≥ 10 pack-year Età fra 40 e 80 anni Post-BD-FEV <sub>1</sub> fra il 25 e l'80% predetto ≥ 1 AE nell'anno precedente Uso di ICS o SAMA/SABA ≥ 2 mesi CAT score ≥ 10	bud/gly/for MDI 320/9/4.8 µg bid (n = 2.137) vs bud/gly/for MDI 160/9/4.8 µg bid (n = 2.121) vs gly/for MDI 9/4.8 µg bid (n = 2.120) vs bud/for MDI 160/4.8 µg BID (n = 2.131) x 52 settimane	320µg SITT vs gly/for = ↓ AE (RR 0.76; p < 0.001) 320µg SITT vs bud/for 1,24 (RR 0.87; p < 0.003) 160µg SITT vs gly/for = ↓ AE (RR 0.75; p < 0.001) 160µg SITT vs bud/for = ↓ AE (RR 0.86; p = 0.002)
<b>FULFIL</b>	SGRQ score e tFEV <sub>1</sub> a 24 settimane	Età ≥ 40 anni Post-BD-FEV <sub>1</sub> < 50 o < 80% + ≥ 2 AE medie o ≥ 1 AE grave CAT score ≥ 10	FF/ume/vil DPI 100/62.5/25 µg OD (n = 911) vs bud/for DPI (n = 899) per 24 settimane	SITT vs bud/for = ↑ tFEV <sub>1</sub> (171 ml; p < 0.001) SITT vs bud/for = ↓ SGRQ (-2.2; p < 0.001)
<b>IMPACT</b>	Tasso di AE a 52 settimane	Ex fumatori Età ≥ 40 anni Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 1 o < 8.0% + ≥ 2 AE medie o ≥ 1 AE grave nell'anno precedente Uso di ICS o LABA o LABA o loro combinazione ≥ 2 settimane CAT score ≥ 10	FF/ume/vil DPI 100/62.5/25 µg OD (n = 4.151) vs ume/vil DPI 62.5/25 µg OD (n = 4.134) vs vil/FF DPI 100/25 µg OD (n = 2.070) per 52 settimane	SITT vs ume/vil = ↓ AE (RR 0.85; p < 0.001) SITT vs vil/FF = ↓ AE (RR 0.75; p < 0.0001)

**Tabella 2.** Alcune caratteristiche ed endpoint primari degli studi randomizzati, paralleli, ciechi e controllati di SITT in BPCO. Legenda: TDI = transition dyspnea index; BDI = baseline dyspnea index; H = ore; AE = esacerbazioni acute di grado medio-elevato; tFEV<sub>1</sub> = pre-dose FEV<sub>1</sub>; pBDFEV<sub>1</sub> = post-broncodilatatore FEV<sub>1</sub>; FEV<sub>1</sub>, AUC = FEV<sub>1</sub> area under the curve; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; ICS = corticosteroide inalatorio; LABA = long-acting beta-agonist; LABA = long-acting muscarinic antagonist; SITT = single inhaler triple therapy; MD = differenza media; LSMD = least squares mean difference; BUD = budesonide; OD = una volta al giorno; OL = open label; FF = fluticasone furate; ume = umecidinio; vil = vilanterolo. Si veda la legenda della Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

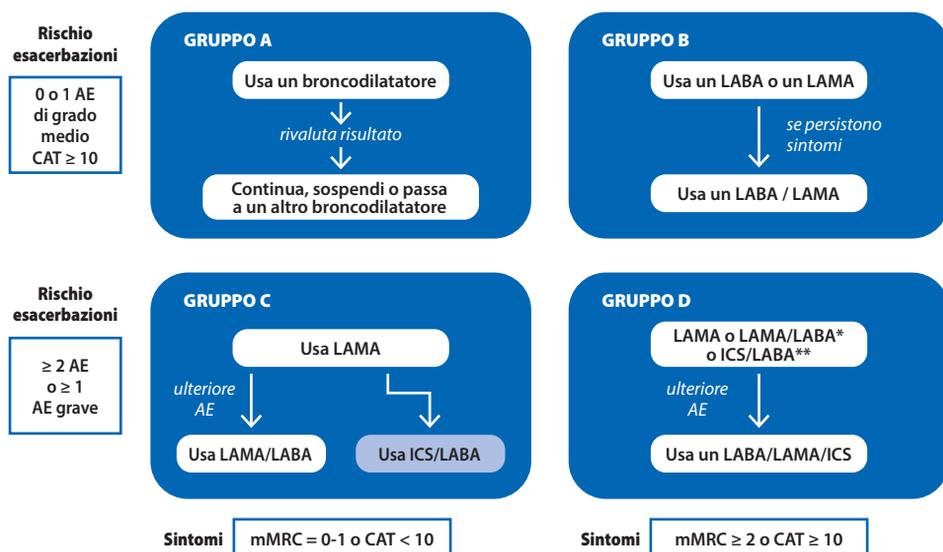
gioso almeno in soggetti con BPCO e una storia di asma, eosinofilia o frequenti AE. SITT riduce significativamente il tasso di AE vs LAMA-LABA (0,78, 95% CI 0,70-0,88) e ICS-LABA (0,77, 95% CI 0,66-0,91), mentre rispetto a questi ultimi non si associa aumentato rischio di polmoniti (OR 1,11; 95% CI 0,95-1,29;  $p = 0,19$ )<sup>2</sup>. Sino a un terzo dei soggetti con BPCO può avere frequenti AE e altrettanti mostrare conta basale degli eosinofili  $> 300/\text{mcl}$ , ma il rapporto fra rischio di AE e conta elevata nel sangue di eosinofili non è ancora ben definito.

La riduzione del rischio di morte rilevata nello studio ETHOS e IMPACT è comparabile a quella rilevata in ambito cardiovascolare e che ha promosso un uso estensivo delle statine e degli ACE-inibitori.

Il declino della funzione respiratoria nel tempo è un'altra variabile importante per la terapia in BPCO. Una recente metanalisi ha mostrato come la terapia inalatoria

di mantenimento sia in grado di ridurre il declino di FEV<sub>1</sub> nel tempo<sup>13</sup>. D'altronde tale terapia e specialmente SITT riduce il rischio di AE che è sua volta associato a declino della funzione respiratoria. È importante ricordare come molti studi controllati sono stati condotti in soggetti con ostruzione grave e che in una fase precoce della BPCO il declino funzionale può essere maggiore che in fase più tardiva. Per esempio in UPLIFT che includeva soggetti con ostruzione grave tio non rallentava significativamente il declino del FEV<sub>1</sub> nel tempo rispetto al braccio placebo, come invece osservato (33 ml con tio vs 59 ml per anno per il gruppo placebo) nello studio TIE-COPD di 24 mesi condotto in soggetti con BPCO lieve-moderato<sup>14</sup>.

In Figura 1 sono riportate le attuali raccomandazioni iniziali di trattamento. Tuttavia, in base ai dati di letteratura non sembra vi siano chiare indicazioni a spiegare l'uso



**Figura 1.** Attuali raccomandazioni iniziali di trattamento per pazienti con BPCO. Legenda: mMRC = questionario modificato del British Medical Research Council per la valutazione della dispnea; CAT™= COPD Assessment Test; \* Considerare se il paziente è fortemente sintomatico (per es. CAT > 20) \*\*Considerare se la conta degli eosinofili ematici  $\geq 300$ . Si veda la legenda di Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

di un solo LABD vs una terapia duale con LABA/LAMA in soggetti sintomatici come sono la gran parte dei soggetti con BPCO che si presentano inizialmente allo specialista pneumologo o non iniziare con SITT in quelli ospedalizzati per una AE o con frequenti AE ( $\geq 2$  per anno) di grado medio. Anziché una *escalation*, può risultare utile, nelle visite di controllo, eventualmente precisare i fenotipi in cui si può sospendere l'ICS senza conseguenze negative in termini di AE, come è stato dimostrato in alcuni studi fra cui il WISDOM e il SUNSET. Una storia di ripetute polmoniti, colonizzazione batterica o con micobatteri delle vie aeree, basso *Body Mass Index*, bronchiectasie, età avanzata, e storia di tabagismo potrebbero corrispondere a un fenotipo che, in assenza di storia di AE e di elevata conta ematica degli eosinofili, possa suggerire la sospensione dell'uso di ICS<sup>15</sup>.

## Bibliografia

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Report 2020.
- 2) AXSON EL, LEWIS A, POTTS J, ET AL. *Inhaled therapies for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open* 2020;10:e036455.
- 3) LIPSON DA, BARNHART F, BREALEY N, ET AL.; IMPACT Investigators. *Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD*. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
- 4) CHALMERS JD, LASKA IF, FRANSSSEN FME, ET AL. *Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline*. *Eur Respir J* 2020;55:2000351.
- 5) SINGH D, PAPI A, CORRADI M, ET AL. *Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. *Lancet* 2016;388:963-73.
- 6) PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, ET AL. *Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. *Lancet* 2018;391:1076-84.
- 7) VESTBO J, PAPI A, CORRADI M, ET AL. *Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. *Lancet* 2017;389:1919-29.
- 8) LIPSON DA, BARNACLE H, BIRK R, ET AL. *FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:438-46.
- 9) FERGUSON GT, RABE KF, MARTINEZ FJ, ET AL. *Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
- 10) RABE KF, MARTINEZ FJ, FERGUSON GT, ET AL.; ETHOS Investigators. *Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD*. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
- 11) BOGART M, STANFORD RH, LALIBERTÉ F, ET AL. *Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:343-52.
- 12) HALPIN DMG, WORSLEY S, ISMAILA AS, ET AL. *INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice*. *ERJ Open Res* 2021;7:00950-2020.
- 13) CELLI BR, ANDERSON JA, COWANS NJ, ET AL. *Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review*. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:689-98.
- 14) ZHOU Y, ZHONG NS, LI X, ET AL. *Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.
- 15) TSLIGIANNI I, HOEINES KJ, JENSEN C, ET AL. *Towards rational prescription of common inhaler medication in the multimorbid COPD patient*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1315-27.