

中重度慢阻肺吸入三联治疗研究进展

柯雨仙^{1,2*}, 郭莹莹^{1,2}, 何李谦^{1,2}, 姜轶^{1,2#}

¹成都医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都

²老年呼吸病四川省高校重点实验室, 四川 成都

收稿日期: 2026年3月28日; 录用日期: 2026年4月22日; 发布日期: 2026年4月30日

摘要

吸入三联治疗作为中重度慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)稳定期维持治疗的重要策略, 近年来在症状控制、肺功能改善及急性加重预防方面受到广泛关注。围绕吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)、长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta2-agonists, LABA)和长效抗胆碱能药物(long-acting muscarinic antagonists, LAMA)组成的三联方案, 近年来已积累较多随机对照试验、系统评价/Meta分析、真实世界研究及指南证据。现有研究表明, 与双联支气管舒张治疗相比, 吸入三联治疗可进一步降低中重度COPD患者急性加重风险, 并在改善肺功能、缓解呼吸道症状和提升健康相关生活质量方面表现出一定优势。对于既往急性加重频繁、症状负担较重、嗜酸性粒细胞水平较高或具有特定症状表型的患者, 三联治疗获益更为明显。然而, 肺炎等ICS相关不良反应风险、不同人群获益差异及临床个体化选择问题仍需重视。未来仍需结合真实世界研究、精准分层和长期随访结果, 进一步明确三联治疗的最佳适用人群及优化路径, 为中重度COPD患者个体化治疗提供依据。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 吸入三联治疗, 急性加重, 生活质量, 个体化治疗

Research Progress in Inhaled Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yuxian Ke^{1,2*}, Yingying Guo^{1,2}, Liqian He^{1,2}, Yi Jiang^{1,2#}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan

²Key Laboratory of Geriatric Respiratory Diseases of Sichuan Higher Education Institute, Chengdu Sichuan

Received: March 28, 2026; accepted: April 22, 2026; published: April 30, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 柯雨仙, 郭莹莹, 何李谦, 姜轶. 中重度慢阻肺吸入三联治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 7-13.
DOI: 10.12677/acm.2026.1651783

Abstract

Inhaled triple therapy has become an important maintenance strategy for patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and has received increasing attention for its potential benefits in symptom control, lung function improvement, and exacerbation prevention. Triple therapy, consisting of inhaled corticosteroids (ICS), long-acting beta2-agonists (LABA), and long-acting muscarinic antagonists (LAMA), has been supported in recent years by accumulating evidence from randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses, real-world studies, and guideline documents. Current evidence indicates that, compared with dual bronchodilator therapy, inhaled triple therapy can further reduce the risk of acute exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD and may also provide additional benefits in improving pulmonary function, relieving respiratory symptoms, and enhancing health-related quality of life. These benefits appear to be more pronounced in patients with a history of frequent exacerbations, greater symptom burden, elevated blood eosinophil counts, or specific clinical phenotypes. However, ICS-related adverse events, such as pneumonia, interindividual differences in treatment benefits, and individualized clinical decision-making remain important considerations in clinical practice. Future studies should further integrate real-world data, precision-based patient stratification, and long-term follow-up outcomes to better define the optimal target population and treatment pathway for inhaled triple therapy, thereby supporting more individualized management of moderate-to-severe COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inhaled Triple Therapy, Acute Exacerbation, Quality of Life, Individualized Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的慢性气道疾病,严重影响全球人群健康并造成沉重的社会经济负担。COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)是导致患者肺功能恶化、生活质量下降和死亡风险升高的重要原因,因此,预防急性加重是 COPD 长期管理的核心目标。吸入治疗则是 COPD 稳定期治疗的基石,从单药支气管舒张剂到双联支气管舒张剂,再到如今包含吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)、长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta2-agonists, LABA)和长效抗胆碱能药物(long-acting muscarinic antagonists, LAMA)的三联治疗,治疗策略的不断演进旨在更好地控制病情[1]。基于此,有必要对近年来吸入三联治疗在中重度 COPD 患者中的核心循证证据、临床获益、安全性问题及实践挑战进行系统梳理。检索 PubMed、Web of Science、Embase 及 CNKI 等数据库近年来有关吸入三联治疗用于中重度 COPD 的随机对照试验、系统评价/Meta 分析、真实世界研究及相关指南文献,对其在症状控制、肺功能改善、生活质量提升、急性加重预防及安全性方面的证据进行归纳分析,以期为临床个体化治疗决策提供参考。

2. 吸入三联疗法的核心证据:关键临床试验的启示

随着多项大型随机对照试验结果公布,吸入三联疗法在 COPD 治疗中的地位得到了坚实的循证医学

证据支持。这些研究不仅证实了三联疗法在降低急性加重风险方面的优越性，也提示其在改善肺功能和患者生活质量方面具有显著获益[1] [2]。其中，IMPACT、ETHOS 和 KRONOS 等研究是评估不同三联制剂疗效的里程碑式临床试验，为临床决策提供了关键依据[2] [3]。

IMPACT 研究是一项评估氟替卡松呋酸酯/乌美溴铵/维兰特罗(fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, FF/UMEC/VI)相较于双联疗法(乌美溴铵/维兰特罗(umeclidinium/vilanterol, UMEC/VI)或氟替卡松呋酸酯/维兰特罗(fluticasone furoate/vilanterol, FF/VI)在有急性加重病史的 COPD 患者中有效性和安全性的全球多中心III期临床试验。研究结果显示，与 UMEC/VI 双联治疗组相比，FF/UMEC/VI 三联治疗组显著降低了年化中重度急性加重率，提示三联疗法可明显降低患者急性加重风险[3]。此外，三联治疗在改善圣乔治呼吸问卷(SGRQ)总分等患者报告结局方面也优于双联治疗[3]。相关分析提示，血嗜酸性粒细胞计数较高者从含 ICS 方案中获益更明显，支持嗜酸性粒细胞作为预测 ICS 治疗反应的重要生物标志物[1] [3]。该结果提示，对于既往急性加重史明确的患者，三联治疗的主要优势首先体现在加重预防而非单纯支气管舒张。

ETHOS 研究评估了布地奈德/格隆溴铵/富马酸福莫特罗(budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate, BGF)在不同 ICS 剂量下相较于双联疗法[格隆溴铵/富马酸福莫特罗(glycopyrrolate/formoterol fumarate, GFF)等]的疗效与安全性[4]。该研究纳入中度至极重度气流受限且既往有急性加重病史的 COPD 患者。结果显示，无论高剂量还是低剂量 BGF 三联治疗，均可显著降低中重度急性加重风险。同时，ETHOS 后续分析显示，BGF 在症状和健康相关生活质量改善方面同样具有优势[5]。这提示在优化 ICS 剂量的同时，三联疗法仍可维持与双联疗法类似的临床获益。该研究进一步提示，三联治疗的获益在不同 ICS 剂量方案下均具有一定稳定性，但剂量优化与安全性平衡仍值得关注。

KRONOS 研究则聚焦于 BGF 三联疗法与 GFF 双联疗法在肺功能和症状控制方面的比较[2]。研究显示，BGF 在改善肺功能方面优于 GFF。功能性呼吸影像学研究进一步提示，三联治疗中 ICS 成分可通过改善气道容积和降低气道阻力，带来超越单纯支气管舒张的附加益处[6]。此外，KRONOS 研究的事后分析发现，对于无近期急性加重病史但伴有频繁咳痰的 COPD 患者，BGF 较 GFF 可进一步降低急性加重风险，提示特定症状表型患者也可能从三联治疗中获得更多益处[7]。该研究说明，除急性加重高风险人群外，部分以症状负担为主的患者也可能从三联治疗中获益，但其适用范围仍需结合临床表型综合判断。

综上，IMPACT、ETHOS 和 KRONOS 等关键研究从不同角度证实了吸入三联治疗在中重度 COPD 中的临床价值，但其研究对象和主要终点并不完全一致。总体来看，三联治疗的优势在既往急性加重高风险患者中最为明确，而在部分症状负担较重或具有特定表型的患者中亦可能带来额外获益。这提示三联治疗的应用不宜简单泛化，而应建立在急性加重史、症状负担及炎症表型综合评估基础上。

3. 症状控制与生活质量的临床获益

吸入三联疗法在降低急性加重风险的同时，也为中重度 COPD 患者带来了显著的症状控制和生活质量改善。三联治疗带来的临床获益并不仅限于减少急性加重，其对肺功能、呼吸困难、健康状态及日常生活能力的综合改善，同样构成其长期维持治疗价值的重要基础。

从客观肺功能指标来看，三联疗法展现出优于双联疗法的支气管扩张效果。在 IMPACT 研究中，FF/UMEC/VI 三联治疗组在肺功能改善方面优于双联治疗组[3]。同样，在 ETHOS 研究中，BGF 高、低剂量三联治疗均表现出较好的肺功能获益[4]。系统评价与 Meta 分析进一步证实，三联治疗相较于双联长效支气管舒张剂治疗在肺功能改善方面具有优势[8] [9]。这些肺功能改善可转化为患者呼吸困难缓解和活动耐量提升。

在患者报告结局方面，三联疗法优势同样突出。圣乔治呼吸问卷(St George's Respiratory Questionnaire,

SGRQ)和 COPD 评估测试(COPD Assessment Test, CAT)是评估 COPD 患者症状负担和生活质量的重要工具。IMPACT 研究显示, FF/UMEC/VI 在改善 SGRQ 等指标方面优于双联治疗; ETHOS 相关分析也提示, BGF 在改善健康相关生活质量方面优于双联方案。这些改善具有重要临床意义, 因为其直接关系到患者日常活动能力、社会功能及总体健康状态[3] [5]。

真实世界研究进一步为三联疗法在常规临床实践中的有效性提供了支持。德国 TriOptimize 研究评估了由双联或其他方案转换至超细颗粒单吸入器三联制剂后的疗效, 结果显示治疗后 CAT 评分明显改善, 咳嗽、咳痰和呼吸困难等症状减轻, 同时治疗依从性提高[10]。另一项美国真实世界研究发现, 与多吸入器三联治疗(multiple-inhaler triple therapy, MITT)相比, 单吸入器三联治疗(single-inhaler triple therapy, SITT)患者的依从性和持久性更好, 有助于维持更稳定的症状控制[11]。这些研究表明, 无论是通过优化制剂形式, 还是简化吸入装置, 三联治疗均可在真实临床环境中为患者带来切实的症状和生活质量获益。

症状控制与急性加重预防并不是两个完全独立的治疗目标。持续存在的呼吸困难、咳嗽咳痰及健康状态下降, 常提示患者的小气道功能障碍、黏液高分泌、气道炎症或动态肺过度充气等问题尚未得到有效控制, 而这些因素同样与急性加重密切相关。因此, 症状改善虽然不能直接说明未来急性加重风险一定下降, 但通常提示患者整体病情控制有所好转, 也可能意味着急性加重风险降低。对于频繁咳痰、慢性支气管炎样表现明显或活动耐量下降的患者, 这种改善不仅有助于提高生活质量, 也可能在一定程度上反映其高风险状态的缓解。因此, 评价吸入三联治疗的临床价值时, 不应将症状改善与急性加重预防完全分开, 而应结合二者的内在联系进行综合判断。

4. 急性加重风险的降低: 核心疗效与影响因素

有效降低 COPD 急性加重风险是评估长期维持治疗方案成败的核心指标, 也是吸入三联疗法相较于其他方案最突出的优势之一。大量临床证据, 特别是大规模随机对照试验和真实世界研究, 一致证实了三联疗法在预防中重度 COPD 患者急性加重方面的显著疗效。

关键临床试验为三联疗法的核心疗效提供了最直接证据。IMPACT 研究显示, 与 UMEC/VI 双联治疗相比, FF/UMEC/VI 三联治疗可显著降低年化中重度急性加重率[3]。ETHOS 研究同样表明, 与 GFF 等双联方案相比, BGF 三联治疗显著降低中重度急性加重风险[4]。相关系统评价和 Meta 分析进一步证实, 与单一或双联长效支气管舒张治疗相比, 三联治疗在减少急性加重方面具有总体优势[8] [9]。

真实世界研究作为随机对照试验的重要补充, 也提示三联治疗在更广泛患者群体中具有实际应用价值。研究显示, 与 MITT 相比, SITT 不仅提高了治疗依从性, 也与更好的临床结局相关[11] [12]。EROS 研究显示, 在 COPD 急性加重后启动 BGF 单吸入器三联治疗, 可改善后续临床结局[13]; 后续 MITOS EROS + CP 研究进一步提示, 在急性加重后更早启动 BGF 治疗, 可降低后续急性加重和心肺相关不良结局风险[14]。这些结果提示, 在急性加重后尽早升级至适当的三联治疗, 可能为部分高风险患者带来更大获益。

影响三联治疗急性加重预防效果的因素中, 嗜酸性粒细胞水平最受关注。现有证据表明, 嗜酸性粒细胞计数较高的患者更可能从含 ICS 的三联方案中获益, 尤其体现在急性加重风险降低方面[1] [3]。此外, 频繁咳痰等慢性支气管炎样症状表型患者也可能对三联治疗反应更好[7]。因此, 在评估三联治疗适用性时, 应综合考虑既往急性加重史、嗜酸性粒细胞水平及症状表型等因素。真实世界研究提示, 既往急性加重史可能较嗜酸性粒细胞更能预测未来急性加重风险[15]; 而部分患者在后续治疗过程中还需进一步评估是否适合降阶治疗[16]。需要强调的是, 三联治疗降低急性加重风险的优势主要见于具有既往急性加重史或较高炎症反应特征的人群, 对低风险患者的额外获益相对有限, 因此其应用应建立在风险分层基础上。

5. 安全性考量与特殊人群管理

尽管吸入三联疗法在疗效上具有明显优势，但其临床应用仍需综合考虑安全性，尤其是 ICS 相关不良反应风险，以及不同临床表型患者中的获益与风险平衡。

安全性是评价长期维持治疗不可忽视的一环。ICS 的加入在带来抗炎和减少急性加重益处的同时，也增加了肺炎等不良反应风险。ETHOS 研究显示，BGF 三联治疗组肺炎发生率高于 GFF 双联治疗组[4]。系统评价和 Meta 分析也提示，三联治疗较双联治疗可能增加肺炎发生风险，但其总体获益在急性加重高风险患者中仍具有临床意义[8][9]。除肺炎外，口腔念珠菌感染、声音嘶哑等局部不良反应亦需关注。因而，临床处方三联治疗时，应充分权衡其获益与肺炎等风险，尤其在高龄、低体重或合并其他肺部疾病患者中更应谨慎。

COPD 具有明显异质性，识别最可能从三联治疗中获益的患者亚群十分重要。血嗜酸性粒细胞计数是目前研究最广泛、证据较充分的生物标志物。多项研究和指南均提示，血嗜酸性粒细胞水平较高的患者，应用含 ICS 方案后在降低急性加重方面获益更大[1][3]；而在血嗜酸性粒细胞较低患者中，ICS 额外获益可能有限，部分患者可考虑降阶治疗[1][16]。此外，KRONOS 研究事后分析提示，频繁咳痰患者也可能从三联治疗中获得额外获益[7]。

对于合并多种共病的 COPD 患者，当前证据提示三联治疗总体仍具有应用价值，但其风险获益评估应个体化进行。部分研究认为，现代三联吸入治疗在总体有效性和安全性方面表现良好，但其在不同共病背景患者中的长期结局影响仍需进一步证据支持[17][18]。因此，在特殊人群中推进三联治疗时，应结合合并症、既往急性加重史、肺炎风险和整体耐受性进行综合判断。

6. 临床实践中的挑战与未来展望

尽管吸入三联疗法的临床获益已得到广泛证实，但从循证证据走向广泛临床实践仍面临若干挑战，包括患者依从性、指南落实不足以及精准治疗策略仍需完善等问题。

患者对长期复杂治疗方案依从性不足，是 COPD 管理中的普遍难题。MITT 需要患者使用多种不同吸入装置，容易增加用药复杂性和错误率，进而影响依从性和治疗持久性。真实世界研究显示，SITT 较 MITT 具有更高的依从性和持久性[11][12]。因此，推广 SITT 被认为是改善 COPD 长期管理效果的重要策略之一，其不仅可简化治疗流程，也可能通过提高持续用药率而改善临床结局。

临床实践与指南推荐之间仍存在一定差距。GOLD 报告建议，对急性加重高风险且双联治疗控制不佳、尤其伴较高血嗜酸性粒细胞水平的患者，可考虑升级至三联治疗[1]。然而，真实世界研究发现，临床上仍存在一定比例的不符合指南的三联治疗处方现象，包括在急性加重风险较低患者中过早使用三联治疗等[19]。因此，提高临床医生对指南和生物标志物分层治疗理念的理解与应用，仍是优化 COPD 管理的重要方向。

未来，COPD 吸入三联治疗的研究重点应由单纯评价疗效，进一步转向获益人群识别、治疗时机把握及安全降阶策略优化。对于血嗜酸性粒细胞处于临界范围的患者，单一 EOS 指标对 ICS 获益的预测能力仍有限，未来可结合 FeNO、诱导痰细胞学、既往急性加重模式及慢性支气管炎症状负担等指标，进一步优化三联治疗升级决策。现有证据主要集中于急性加重高风险患者，而对以持续症状负担为主但近期急性加重不频繁的患者，三联治疗是否同样具有稳定的长期获益，仍需更多前瞻性研究加以明确。同时，整合影像学、生物标志物、肺功能、症状评分及急性加重史等多维信息，构建更精准的个体化预测模型，为三联治疗的升级、维持及降阶提供依据。此外，不同三联制剂间的比较、ICS 相关不良反应的动态监测，以及真实世界长期获益与风险平衡的评估，也值得进一步深入研究。

7. 结论

综上,吸入三联治疗在中重度 COPD 患者中,尤其是在既往急性加重频繁、症状负担较重及血嗜酸性粒细胞水平较高的人群中,较双联治疗可带来更明确的临床获益,主要体现在降低急性加重风险、改善肺功能及提升生活质量等方面。然而,三联治疗并不适宜在缺乏明确适应证的情况下过早升级或泛化应用。对于急性加重风险较低、血嗜酸性粒细胞水平较低或肺炎高风险患者,ICS 所带来的额外获益可能有限,治疗决策需更加谨慎。

未来研究应进一步明确不同临床表型的最佳启动时机、维持策略与降阶路径,并结合真实世界证据和生物标志物分层,推动三联治疗在 COPD 长期管理中的应用。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2024) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf
- [2] Ferguson, G.T., Rabe, K.F., Martinez, F.J., Fabbri, L.M., Wang, C., Ichinose, M., *et al.* (2018) 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 747-758. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30327-8)
- [3] Lipson, D.A., Barnhart, F., Brealey, N., Brooks, J., Criner, G.J., Day, N.C., *et al.* (2018) Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1671-1680. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713901>
- [4] Rabe, K.F., Martinez, F.J., Ferguson, G.T., Wang, C., Singh, D., Wedzicha, J.A., *et al.* (2020) Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*, **383**, 35-48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916046>
- [5] Martinez, F.J., Rabe, K.F., Ferguson, G.T., Wedzicha, J.A., Trivedi, R., Jenkins, M., *et al.* (2021) Benefits of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate (BGF) on Symptoms and Quality of Life in Patients with COPD in the ETHOS Trial. *Respiratory Medicine*, **185**, Article ID: 106509. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106509>
- [6] van den Berge, M., De Backer, J., Van Holsbeke, C., De Backer, W., Trivedi, R., Jenkins, M., *et al.* (2021) Functional Respiratory Imaging Assessment of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate and Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhalers in Patients with COPD: The Value of Inhaled Corticosteroids. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01772-2>
- [7] Patel, M., Marshall, J., Martinez, F.J., Mushunje, A., Bowen, K. and Jenkins, M. (2025) Frequent Productive Cough in COPD Relates to Exacerbation Risk and Treatment Benefit from Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate: A Post Hoc Analysis of KRONOS. *Respiratory Medicine*, **250**, Article ID: 108499. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108499>
- [8] Cazzola, M., Rogliani, P., Calzetta, L. and Matera, M.G. (2018) Triple Therapy versus Single and Dual Long-Acting Bronchodilator Therapy in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Journal*, **52**, Article ID: 1801586. <https://doi.org/10.1183/13993003.01586-2018>
- [9] Zayed, Y., Barbarawi, M., Kheiri, B., Haykal, T., Chahine, A., Rashdan, L., *et al.* (2019) Triple versus Dual Inhaler Therapy in Moderate-to-Severe COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Clinical Respiratory Journal*, **13**, 413-428. <https://doi.org/10.1111/crj.13026>
- [10] Gessner, C., Trinkmann, F., Bahari Javan, S., Hövelmann, R., Bogoevska, V., Georges, G., *et al.* (2022) Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany—The Trioptimize Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 3019-3031. <https://doi.org/10.2147/copd.s382405>
- [11] Mannino, D., Bogart, M., Wu, B., Germain, G., Laliberté, F., MacKnight, S.D., *et al.* (2022) Adherence and Persistence to Once-Daily Single-Inhaler versus Multiple-Inhaler Triple Therapy among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the USA: A Real-World Study. *Respiratory Medicine*, **197**, Article ID: 106807. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106807>
- [12] Vogelmeier, C., Beeh, K., Schultze, M., Kossack, N., Richter, L., Claussen, J., *et al.* (2024) Evaluation of Adherence and Persistence to Triple Therapy in Patients with COPD: A German Claims Data Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **19**, 1835-1848. <https://doi.org/10.2147/copd.s460903>

-
- [13] Strange, C., Tkacz, J., Schinkel, J., Lewing, B., Agatep, B., Swisher, S., *et al.* (2023) Exacerbations and Real-World Outcomes after Single-Inhaler Triple Therapy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate, among Patients with COPD: Results from the EROS (US) Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 2245-2256. <https://doi.org/10.2147/copd.s432963>
- [14] Pollack, M., Tkacz, J., Schinkel, J., Agatep, B., Portillo, E., Germack, H.D., *et al.* (2025) Prompt Initiation of Single-Inhaler Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate (BGF) Following a COPD Exacerbation Reduces Exacerbations and Cardiopulmonary Risk in Patients with COPD: Insights from the MITOS EROS + CP Study in the United States. *Current Medical Research and Opinion*, **41**, 1373-1384. <https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2545493>
- [15] Worth, H., Buhl, R., Criée, C., Kardos, P., Gückel, E. and Vogelmeier, C.F. (2023) In “Real World” Patients with COPD, Exacerbation History, and Not Blood Eosinophils, Is the Most Reliable Predictor of Future Exacerbations. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02311-x>
- [16] Pirera, E., Di Raimondo, D. and Tuttolomondo, A. (2024) Triple Therapy De-Escalation and Withdrawal of Inhaled Corticosteroids to Dual Bronchodilator Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 6199. <https://doi.org/10.3390/jcm13206199>
- [17] Miravitlles, M., Verhamme, K., Calverley, P.M., Dreher, M., Bayer, V., Gardev, A., *et al.* (2022) A Pooled Analysis of Mortality in Patients with COPD Receiving Dual Bronchodilation with and without Additional Inhaled Corticosteroid. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 545-558. <https://doi.org/10.2147/copd.s350167>
- [18] Suissa, S., Dell’Aniello, S. and Ernst, P. (2022) Single-Inhaler Triple versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Comparative Effectiveness and Safety. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 1975-1986. <https://doi.org/10.2147/copd.s378486>
- [19] Bhatt, S.P., Blauer-Peterson, C., Buysman, E.K., Bengtson, L.G.S. and Palli, S.R. (2022) Trends and Characteristics of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines-Discordant Prescribing of Triple Therapy among Patients with COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, **9**, 135-153. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0256>