Fix hármas kombináció COPD-ben
MINÉL ELŐBB, ANNÁL JOBB

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

Ez a referátum *Antonio Anzueto* professzor (University of Texas, San Antonio) előadása alapján készült, ami 2024. május 20-án hangzott el San Diegóban, az American Thoracic Society 2024. évi kongresszusán[1].

Több mint 20 év telt el az első COPD ajánlás megjelenése óta[2], és akkortájt még álmodni sem mertünk arról, hogy egyszer majd egyetlen inhalációs eszközbe tudunk beletenni egyszerre három hatóanyagot. Hangsúlyozni kell, hogy ez nem valami véletlennek köszönhetően történt így, hanem komoly technikai fejlesztés és tudományos kutatómunka előzte meg, ideértve a COPD-s betegek százezrein elvégzett klinikai vizsgálatokat is. Rengeteg olyan adat áll már rendelkezésünkre a tekintetben, hogyan célszerű kezelni a COPD-s betegeinket, ami a klinikai vizsgálatokból származik, de egyre gyűlnek a való élet vizsgálatokból származó evidenciák is. Fontos kérdés: mennyiben befolyásolják a gyakorló orvos terápiás gyakorlatát a való élet vizsgálatokból származó evidenciák? A kongresszus helyszínén végzett közvéleménykutatás eredményét látva megállapítható, hogy a hallgatóság soraiban ülő orvosok túlnyomó többségének (81%) gyakran befolyásolják a terápiás gyakorlatát az ilyen evidenciák[1].

A következőkben olyan való élet vizsgálatokból nyert evidenciákat mutatunk be, amelyekhez az adatokat egészségbiztosítók és gyógyszertárak adatbázisaiból nyerték, és amelyek hozzásegítettek a betegek kezelésének még alaposabb megértéséhez. Eközben még inkább egyértelművé vált, miért rosszak az exacerbációk és miért fontos azokat mindenáron megelőzni. Azt most már biztosan tudjuk, hogy azok a betegek, akiknek a kórelőzményében több exacerbáció fordul elő és a légzésfunkciójuk jelentősebb ütemben romlik, azoknál nagyobb eséllyel és korábban jelentkezik a következő exacerbáció. Ezt a forgatókönyvet ismertetni kell az alapellátás orvosai felé is, mert ne feledjük: az exacerbáció a COPD mortalitás előszobája.

Az amerikai Medicare adatbázisban több mint kétmillió olyan 65 év feletti COPD-s beteg szerepel, akit már kezeltek kórházban exacerbáció miatt. A fő problémát náluk az ismételt kórházi felvétel jelenti. Az egy éven belüli ismételt kórházba kerülés gyakori a COPD-s betegeknél, és jelentős részük az előző kórházi tartózkodás után 3–6 héten belül történik. Az ilyen betegeknél 12,6× nagyobb az esélye az exacerbáció utáni egy éven belüli halálozásnak. A fő feladat tehát az, hogy csökkentsük az exacerbációk kockázatát. Megteremtették a COPD-s betegedukáció csatornáit, elérhetővé tették a hatékony gyógyszeres kezelést, de sajnálatos módon ezek a beavatkozások nem hoztak érdemi változást a readmissziós rátában. Ugyanis ebből a kirakós játékból

RÖVIDÍTÉSEK

BUD: budezonid; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FF: flutikazon-furoát; FORM: formoterol; GLY: glikopirrónium; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS: inhalációs kortikoszteroid; UMEC: umeklidinium; VI: vilanterol

pont az a darab hiányzik, hogy mikor kezdjük el az optimális terápiát a betegnél. Nem mindegy, hogy a beteg milyen gyógyszerekkel megy haza a kórházból, mert minél előbb maximalizálnia kell a prevenciós terápiát, ideális esetben már a kórházi tartózkodás alatt elkezdve.

MINDENNÉL FONTOSABB AZ EXACERBÁCIÓK SZÁMÁNAK CSÖKKENTÉSE

Mindenki jól ismeri az IMPACT vizsgálatot[3]. Ez egy több mint tízezer beteg részvételével végzett prospektív vizsgálat, melyben a mérsékelten súlyos–súlyos exacerbációk évenkénti gyakoriságát rögzítették. Olyan betegek vettek részt a vizsgálatban, akik mindegyikének volt már korábban exacerbációja, a légzésfunkciós értékeik pedig széles skálán mozogtak.

Az exacerbációk és a légzésfunkció romlása között több összefüggést is leírtak. Már egyetlen mérsékelten súlyos–súlyos exacerbáció esetén is előfordult jelentős légzésfunkció csökkenés[4]. Továbbá, ahogy csökkent a légzésfunkció, úgy váltak az exacerbációk egyre súlyosabbá és egyre gyakoribbá[5]. *Hurst és mtsai.* a betegeket a légzésfunkciójuk alapján három csoportba sorolták. A posztbronchodilatátor kell-érték 50–80%-a közötti FEV_1 értékkel bíró betegek 7%-ánál, a 30–50% közötti FEV_1 értéket mutatók 18%-ánál, a 30%-nál alacsonyabb FEV_1 érték esetén pedig a betegek 33%-ánál jelentkezett kórházi ellátást igénylő súlyos exacerbáció. Az exacerbációk súlyosságára vonatkozóan is tettek megállapításokat. A posztbronchodilatátor kell-érték 50–80%-a közötti FEV_1 értékkel bíró betegek 22%-a, a 30–50% közötti FEV_1 értéket mutatók 33%-a, a 30%-nál alacsonyabb FEV_1 érték esetén pedig a betegek 47%-a volt gyakori exacerbátor. A teljes kohorszban a betegek többségére a mérsékelten súlyos–súlyos exacerbációk voltak jellemzőek[5].

Lindenauer és mtsai. igazolták, hogy a kórházi ellátást igénylő exacerbáción átesett betegeknél megnő a jövőbeni exacerbációk előfordulása, valamint a bármely okból bekövetkező halálozás is[6]. A Medicare adatbázisból több mint 23 millió, 65 évesnél idősebb, COPD miatt hospitalizált beteg adatait elemezve megállapították, hogy közülük több mint 2 millió 300 ezernél fordult elő egy éven belül ismételt kórházi felvétel, valamint közel 1 millió 300 ezer beteg egy éven belül meghalt. A Medicare adatbázist vizsgálva kiderült az is, hogy COPD miatti hospitalizáció esetén a hazabocsátás utáni első 30 napon belül 13,7× gyakrabban fordul elő újabb kórházi felvétel, illetve 12,6× gyakrabban történik halálozás, mint más betegségek utáni hazabocsátás esetén. Egyéves időintervallumban nézve ugyanezeket az adatokat, az újabb kórházi felvétel 3,3×, a halálozás 4,3× volt gyakoribb a nem COPD-s populációhoz képest.

Lindenauer és mtsai. az exacerbációs anamnézissel bíró COPD-s betegeket randomizálták, és az egy éven át zajló vizsgálathoz három kezelési csoportot állítottak fel: az első csoport betegei ICS + hosszú hatású muszkarinerg antagonista (LAMA) + hosszú hatású béta-agonista (LABA) kezelést (FF/UMEC/VI), a második csoport betegei ICS + LABA (FF/VI), a harmadik csoport betegei pedig LAMA + LABA (UMEC/VI) kezelést kaptak[6]. Az elsődleges végpont a mérsékelten súlyos–súlyos exacerbációk egy év alatti száma volt. Mérsékelt exacerbációnak számított az olyan állapotromlás, ami orális szteroid és/vagy antibiotikus kezelést igényelt, súlyosnak pedig az, ami kórházi kezelést tett szükségessé.

Kiderült, hogy az FF/UMEC/VI hármas kombináció szignifikánsan csökkenti a mérsékelten súlyos–súlyos exacerbációk éves számát: az UMEC/VI kezeléshez képest 25%-kal, az FF/VI kezeléshez képest pedig 15%-kal. FF/UMEC/VI esetén (n=4145) az éves exacerbációs ráta 0,91 volt, FF/VI (n=4133) esetén 1,07, UMEC/VI (n=2069) esetén pedig 1,21[6].

Ami talán még ennél is fontosabb: a súlyos, kórházi kezelést igénylő exacerbációk számának csökkentése. Az FF/VI kezeléshez képest a hármas kombináció (FF/UMEC/VI) 13%-kal csökkentette az éves súlyos exacerbációs rátát (ez nem volt statisztikailag szignifikáns), az UMEC/VI kezeléshez képest viszont már szignifikáns, 34%-os csökkenést hozott. FF/UMEC/VI esetén (n=4145) az éves *súlyos* exacerbációs ráta 0,13 volt, FF/VI (n=4133) esetén 0,15, UMEC/VI (n=2069) esetén pedig 0,19[3]. Megjegyzendő, hogy az UMEC/VI csoportban a betegszám fele akkora volt, mint a másik két csoportban.

A LÉGZÉSFUNKCIÓ VÁLTOZÁSA

A COPD kezelhető betegség és e tekintetben lényeges szempont a légzésfunkció változása. Mit tehetünk egy olyan betegnél, akinél már eljutottunk az elérhető legnagyobb javulásig FF/VI, illetve UMEC/VI adásával?

Ha hármas kombinációra (FF/UMEC/VI) váltunk, akkor a mélyponti FEV_1 további javulását látjuk a vizsgálat

52. hetében. Ez ICS hozzáadása (UMEC/VI vs. FF/UMEC/VI) esetén 54 mL, LAMA hozzáadása (FF/VI vs. FF/UMEC/VI) esetén pedig 97 mL javulást jelent[3]. A kiindulási értékekhez viszonyított mélyponti FEV_1 változás az 52. héten hármas kombináció (FF/UMEC/VI) esetén 94 mL (n=3366), FF/VI esetén –3 mL (n=3060), UMEC/VI esetén pedig 40 mL (n=1490)[3]. A légzésfunkció javulása együtt jár számos életműködés jobbá válásával, ami összességében az életminőség javulását eredményezi.

Lényeges kérdés, hogy hányadik orális szteroid kúrát igénylő állapotromlás után gondolják újra az orvosok a COPD-s beteg inhalációs fenntartó kezelését, és egészítik ki azt ICS-sel. Az American Thoracic Society kongresszusán az *Anzueto* professzor előadását hallgató orvosok körében végzett helyszíni felmérés adatai szerint 64%-uk már az első ilyen exacerbáció után, 32%-uk két-három ilyen exacerbáció után, 4%-uk pedig a negyedik ilyen exacerbáció után gondolkodik el azon, hogy ICS-re is szüksége lehet a betegnek[1]. Itt emlékeztetünk arra, hogy már a 2022-es GOLD ajánlás is ICS adását javasolta orális kortikoszteroid helyett – hármas kombináció formájában[7]. A szisztémás kortikoszteroid segít az exacerbációk kezelésében, javítja a légzésfunkciót és lerövidíti a kórházi kezelés időtartamát, de azoknál a betegeknél, akik ismételten szisztémás szteroidra szorulnak, meg kell fontolni a fenntartó inhalációs kezelés kibővítését ICS-sel[7]. A szisztémás szteroid adás előnyeit mindig a gyakran előforduló szövődményekkel együtt kell mérlegelni. Orális szteroid adását maximum 5 napra kell korlátozni maximum 40 mg/nap prednizolonnak megfelelő dózissal, és ha csak lehet, el kell tekintetni az ilyen kúra ismétlésétől[7].

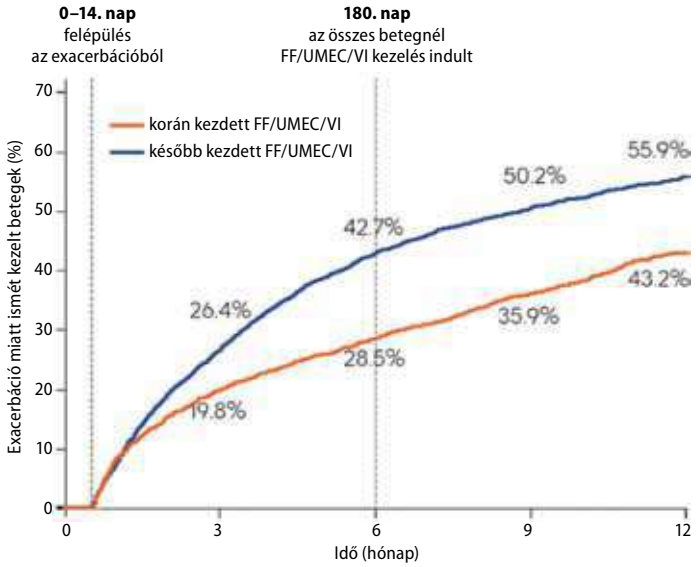
Az összesített orális szteroid (OS) expozíció mértéke egyértelmű összefüggést mutat a COPD-s betegeknél kialakuló szövődményekkel. Egy vizsgálatban több mint 180 ezer 40 évesnél idősebb, frissen diagnosztizált COPD-s beteget követtek a diagnózist követő 48 hónapon keresztül a Medicare adatbázis retrospektív elemzésével[8]. A több mint 1000 mg szteroid összdózisnak kitett betegeknél (n=6 983) nagyobb gyakorisággal fordultak elő szövődmények (ideértve a kardiovaszkuláris betegségeket, a szívelégtelenséget, a hipertenziót, az elhízást, az infekciókat és a depressziót), mint a szteroiddal nem kezelteknél (n=118 112)[8].

Egy való élet vizsgálatban azt nézték, hogyan változik az OCS igény a hármas kombináció (FF/UMEC/VI) bevezetése után. COPD-s betegek (n=2013) orvosi és receptkiváltási adatait elemezték az FF/UMEC/VI bevezetése előtti 12 hónapban (pre-index periódus) és a bevezetést követő 12 hónapban (poszt-index periódus). A munkahipotézis az volt, hogy az FF/UMEC/VI csökkenti az OCS igényt, a vizsgálat elsődleges végpontja pedig az FF/UMEC/VI bevezetése után az OCS használatban bekövetkező változás mértéke volt[9]. A pre-index periódus betegeinek mindegyike kiváltott legalább egyszer OCS receptet, a poszt-index periódusban viszont csak 67,8%-uk, a csökkenés 32,2%. A krónikus OCS használat (≤5 mg/nap) hasonló volt: 13,7% a pre-index, 13,2% a poszt-index időszakban. A sürgősségi OCS-kúrák (ún. szteroid-burst, azaz legalább 20 mg prednizolon-ekvivalens szteroid naponta 3–28 napon át, és legalább egy sürgősségi intézményi ellátás a gyógyszerkiváltás előtti vagy utáni héten) gyakorisága 33,3%-kal csökkent: számuk betegenként átlagosan a pre-index időszakban 1,2 volt, a poszt-index időszakban 0,8[9].

AZ EXACERBÁCIÓ UTÁN NAGYON FONTOS A KEZELÉS MIELŐBBI KITERJESZTÉSE

Az exacerbációt követően minél előbb át kell gondolnunk az addigi fenntartó inhalációs kezelést és változtatni kell rajta. A mai egészségügyi ellátórendszerekben ez mindenhol komoly kihívást jelent. A beteg bekerül a sürgősségi osztályra, ott ellátják, meggyógyul, aztán hazabocsátják, majd elmegy a háziorvosához, aki felírja neki az addigi gyógyszereit. Nem a tüdőgyógyász szakorvossal találkozik először, hogy gondolja újra a kezelését, hanem a háziorvossal. Emellett a legközelebbi szakorvosi vizit előjegyzési időpontja is távoli lehet. Így akár hosszú idő is eltelhet addig, amíg a beteg megkapja az optimális kezelést. Ebben az esetben pedig nagyon fontos az időzítés, és ezen a téren az utóbbi időben számos új kutatás történt[10].

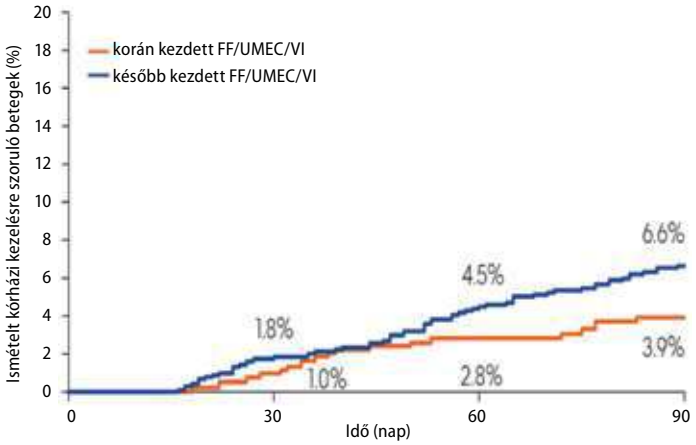
Noorduyn és mtsai. egy 2017–2022 között zajló való élet vizsgálatban több mint ötezer COPD-s betegnél az első mérsékelten súlyos–súlyos exacerbáció után korán (30 napon belül; n=2057), illetve később (31–180 nap között; n=3364) elkezdett fix hármas kombinációs kezelés mellett megfigyelhető kórlefolyást (a további exacerbációk számát) és gyógyszerkiváltásokat elemezték. A vizsgálatba legalább 40 éves (átlagéletkor: 62 év; 51% nő), az első COPD exacerbáción (76% mérsékelten sú-



1. ábra: Az ismételt COPD exacerbáció miatt kezelt betegek aránya korán, illetve később megkezdett FF/UMEC/VI kezelés esetén (*Noorduyn és mtsai.* nyomán)[10]

lyos, 24% súlyos) átesett COPD-s betegeket válogattak be. A kiindulási fenntartó kezelés 34%-uknál ICS + LABA, 14%-uknál LAMA, 14%-uknál LAMA + LABA volt[10].

Az FF/UMEC/VI kezelés megkezdésének időpontja egyértelmű összefüggést mutatott a jövőbeni exacerbációk számával: minél előbb adták az FF/UMEC/VI kombinációt, annál kevesebb exacerbáció fordult elő a későbbiekben (1. ábra). Az éves átlagban egy főre jutó mérsékelten súlyos exacerbációk száma a 30 napon belül megkezdett kezelés esetén 0,74 volt (n=2057), míg a 31–180. nap között indított kezelés esetén 1,06 (n=3364). Tehát a korán megkezdett FF/UMEC/VI kezeléssel közel 30%-os csökkenést lehet elérni a mérsékelten súlyos exacerbációk vonatkozásában[10].



2. ábra: Az ismételt kórházi kezelésre szoruló COPD-s betegek száma korán, illetve később megkezdett FF/UMEC/VI kezelés esetén (*Noorduyn és mtsai.* nyomán)[10]

Korábban már érintettük az ismételt kórházi felvételek kérdését. Elérhető-e, hogy a betegek ritkábban kerüljenek vissza a kórházba? Igen, a korán megkezdett FF/UMEC/VI kezeléssel 30%-os readmisszió csökkenés is elérhető. A súlyos, kórházi kezelést igénylő exacerbációk száma 30 napon belül megkezdett FF/UMEC/VI kezelés esetén 0,15 volt (n=2057), míg a 31–180. nap között indított kezelés esetén 0,22 (n=3364): ez 30%-os csökkenés[10].

Komplex statisztikai módszerekkel (Poisson-regressziós modellel számított idő-koefficiens használatával) meghatározták az exacerbációs ráta egy napos változását, és kiderült, hogy minden egyes hét késlekedés az FF/UMEC/VI kezelés megkezdésével 2,17%-kal növeli az exacerbációk kockázatát[10].

Mikor kezdjük el a hármas kombinációt? A legjobb az lenne, ha a beteg az exacerbáció után már ezzel hagyná el a kórházat, hiszen ez az a terápia, amivel elérhető, hogy minél később kerüljön vissza oda, illetve minél később jelentkezzen a következő exacerbációja. *Noorduyn és mtsai.* kimutatták, hogy a korán megkezdett FF/UMEC/VI kezelés a következő exacerbáció, illetve a kórházba való visszakerülés késleltetésének legjobb módszere[10]. Az első ismételt exacerbációig eltelt átlagos idő a 31–180. nap között indított FF/UMEC/VI kezelés esetén 267 nap, míg az első 30 napban megkezdett FF/UMEC/VI kezelés esetén 499 nap volt[1,10]. Ez a korán megkezdett kezelés igazi előnye: a tartósan fennálló hatás. Hasonlóan előnyösen alakulnak a COPD miatti ismételt kórházi felvételek is. A hazabocsátás utáni első 90 napban a korán, 30 napon belül megkezdett FF/UMEC/VI kezelés mellett csupán a betegek 3,9%-a került ismét kórházba, míg a később megkezdett kezelés esetén a betegek 6,6%-a (2. ábra)[10].

A BETEGEK ELÉGTELEN EGYÜTTMŰKÖDÉSE KOMOLY KIHÍVÁST JELENT

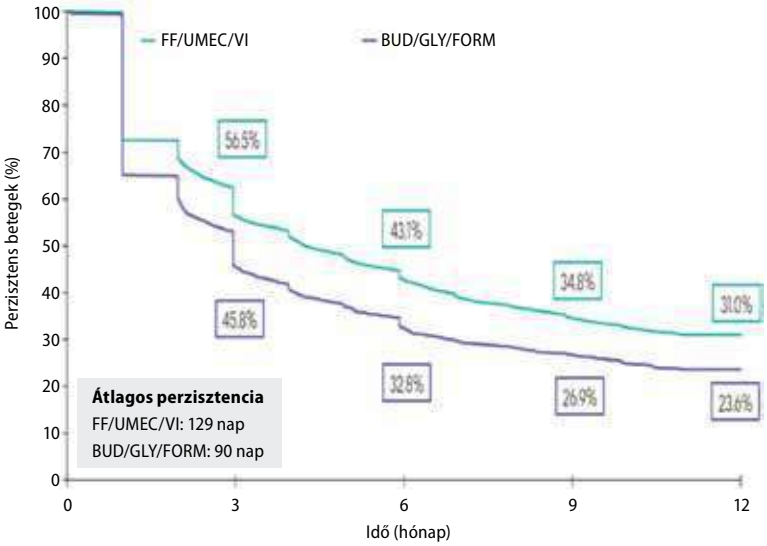
Legyen bár a birtokunkban a leghatásosabb gyógyszer, semmire nem megyünk vele, ha a beteg nem a megfelelő módon használja.

Egy tanulmányban a COPD kezelésére rendelt gyógyszerek használatáról írott közleményeket tekintették át, és megállapították, hogy a COPD-s betegek több mint a fele non-adherens[11]. A GOLD 2024 ajánlás szerint a fenntartó kezelés kiválasztásakor figyelembe kell vennünk azt, hogy a beteg várhatóan mennyire lesz adherens. Ugyancsak a GOLD 2024-ben írják le azt is, hogy az összetett gyógyszeradagolás, a bonyolult gyógyszerbevitel alacsony adherenciával társul[7].

Noorduyn és mtsai. egy másik vizsgálatban a fix hármas kombinációval kezelt COPD-s betegek adherenciáját vizsgálták a való élet körülményei között retrospektív módon, a biztosított amerikai betegek gyógyszerkiváltásai alapján[12]. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az eredményeik csak erre a betegcsoportra vonatkoznak, a nem biztosított betegekre ezek az adatok nem általánosíthatók. Vizsgálatukban az FF/UMEC/VI szárazporbelégző és a BUD/GLY/FORM kombinációt tartalmazó inhalációs aeroszol gyógyszerkiváltási adatait elemezték 2020. október 1. és 2023. március 31. között, és meghatározták a kezeléssel lefedett napok arányát (proportion of days covered, PDC).

A PDC a teljes megfigyelési időn belül annak az időszaknak az arányát jelenti, amikor a beteg birtokában van a gyógyszernek. Ezt a gyógyszertári adatbázisból nyert receptkiváltási adatok alapján határozzák meg. PDC = [azoknak a napoknak a száma, amikor van gyógyszere a betegnek] osztva [a megfigyelési időszak napjainak számával]. Hangsúlyozni kell, hogy a gyógyszerbirtoklás nem jelent egyúttal gyógyszerhasználatot is, és különösen nem jelent helyes inhalációs gyógyszerbevitelt. Az adherenciát legalább 0,8 PDC érték esetén tekintik megfelelőnek: ilyenkor a beteg a megfigyelési idő legalább 80%-ában hozzáfér a gyógyszeréhez.

Bhattarai és mtsai. megállapították, hogy a COPD-s betegek több mint 50%-a non-adherens[11]. De vajon miért? Ennek nagyon gyakran pénzügyi oka van. Ha a gyógyszer drága, akkor a beteg nem váltja ki: egyszerűen nem



3. ábra: A perzisztencia változása kétféle hármas kombináció esetén (*Noorduyn és mtsai.* nyomán)[12]

engedheti meg magának, hogy kiváltsa. De ha kiváltotta, akkor is kérdéses, hogy hogyan használja. Megfelelő inhalációs technikával, akkor és annyit szippant-e, ahogyan az orvos javasolta? Ezekre a kérdésekre minden kontrollvizsgálat alkalmával fokozott figyelmet kell fordítani. Ma már számos online megoldás (pl. www. inhaler.hu) és mobiltelefonos applikáció van az inhalációs eszközhasználat betanítására, melyek alkalmazásával az adherencia jelentősen javítható. A betegoktatás fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.

Noorduyn és mtsai. egy való élet vizsgálatban két különböző inhalációs eszközben – szárazporbelégzőben, illetve adagolós aeroszolban – adott hármas kombináció adherenciára kifejtett hatását vizsgálták a 2020 január és 2023 március közötti időszakban. Azt figyelték, hogy az idő előrehaladtával a betegek hány %-ánál marad a PDC 0,8 felett[12]. A betegek mind 40 év felettiek voltak (átlagéletkoruk 64 év; 52%-uk nő), az FF/UMEC/VI csoportban 60%-uknak, a BUD/GLY/FORM csoportban 64%-uknak volt egészségbiztosítása. Hat hónap elteltével FF/UMEC/VI esetén (n=8912) a betegek 45,6%-ánál volt 0,8 feletti PDC, BUD/GLY/FORM esetén (n=2685) a betegek 34,5%-ánál; egy év elteltével pedig FF/UMEC/VI esetén (n=5367) a betegek 35,1%-ánál, BUD/GLY/FORM esetén (n=1268) pedig a 24,8%-uknál[12].

A másik lényeges kérdés, hogy milyen a terápiás perzisztencia a kezelés első évének végén. Non-perzisztensnek minősítették a kezelést akkor, ha több mint 30 nap telt a legutolsó gyógyszerrel ellátott nap és a következő adag gyógyszer kiváltása között. FF/UMEC/VI esetén a 12. hónap végén a betegek 31%-a, BUD/GLY/FORM esetén a betegek 23,6%-a minősült

perzisztensnek (3. ábra). Az FF/UMEC/VI csoportban a perzisztencia átlagosan 129 napig, a BUD/GLY/FORM csoportban 90 napig tartott[12].

— ● —

COPD esetén az exacerbáció rossz és orvosi szempontból elfogadhatatlan. Ha a betegünknél exacerbáció lép fel – és különösen, ha emiatt kórházba kerül –, akkor mindig önvizsgálatot kell tartanunk, hogy megtettünk-e mindent annak érdekében, hogy az állapotromlást megelőzzük. Vagy mit mulasztottunk el megtenni? Hiszen a mai terápiás eszköztár birtokában exacerbációnak nem is szabadna előfordulnia… ■

IRODALOM

1. Anzueto A. New insights into triple therapy for COPD: A focus on the latest real-world evidence. ATS 2024, San Diego, 2024. május 20.

2. Liao YX, Chen YH. Twenty years of changes in the disease assessment method of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(17): 2098-2103.

3. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-1680.

4. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, et al. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med* 2017; 128: 85-91.

5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-1138.

6. Lindenauer PK, et al. Risk trajectories of readmission and death in the first year after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(8): 1009-1017.

7. www.goldcopd.org

8. Bazell C, et al. A 4-year retrospective claims analysis of oral corticosteroid use and health conditions in newly diagnosed Medicare FFS patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 2635-2652.

9. Bogart M, Bangalore M, McMorrow D, et al. Changes in oral corticosteroids utilization in patients with COPD following initiation of FF/UMEC/VI. *Chest* 2021; 160 (Suppl 4). Abstract A1826. doi: https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1641

10. Noorduyn S, Mannino D, Dirocco K, et al. An investigation on the effects of prompt versus delayed initiation of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol single-inhaler triple therapy among patients with COPD in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: A3302. doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A3302

11. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, et al. Barriers and strategies for improving medication adherence among people living with COPD: A systematic review. *Respir Care* 2020; 65(11): 1738-1750.

12. Noorduyn S, Young C, Lee L, et al. Adherence and persistence with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol and budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate among patients with COPD: A real-world United States study. Am J Respir Crit Care Med 2024; 209: A3301. doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A3301