

# **The Paradigm of High Dose ICS Nebulization in Acute Asthma Exacerbation**



**Asst. Prof. Narongwit Nakwan, M.D.  
Division of Pulmonology, Department of Medicine  
Hatyai medical Education Center  
Hatyai Hospital**

# Disclaimer

This meeting is organized as a part of academic contribution and intended for academic advancement with non-promotional objectives.

การประชุมวิชาการในครั้งนี้เป็นส่วนหนึ่งของพันธกิจในการส่งเสริมความก้าวหน้าทางวิทยาการไม่ได้มีวัตถุประสงค์ในการส่งเสริมการใช้ผลิตภัณฑ์

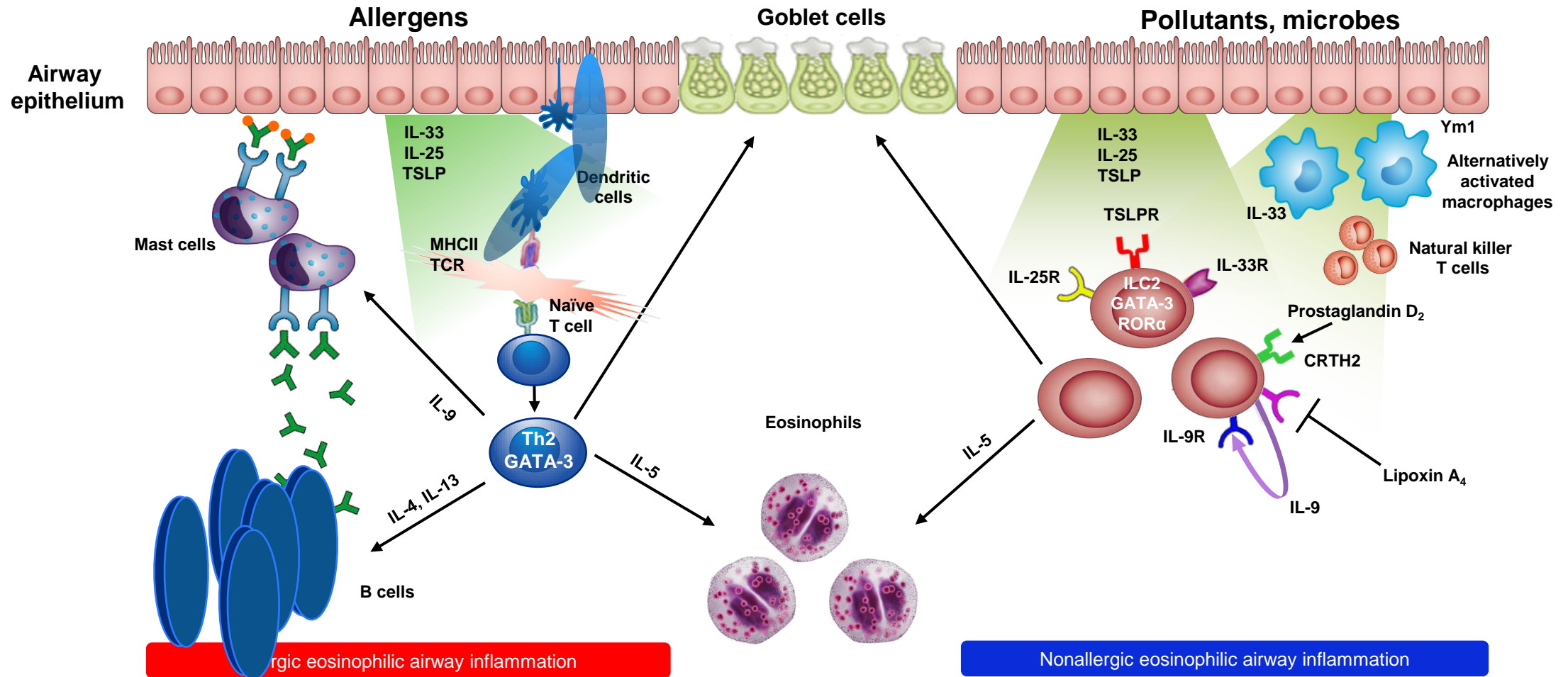
# Disclosure

AstraZeneca

# Outline

- Acute Exacerbation of Asthma
- Guidelines : Acute Asthma Exacerbation
- Role of Nebulized Budesonide in 1<sup>st</sup> Hour
- Dosage and Administration

# Asthma is chronic inflammatory disease that activated by **allergic** and **non-allergic** triggers. Eosinophils can induce to exacerbation and worsening symptom control.



# Asthma Burden

Up to **334** million people worldwide are estimated to have asthma

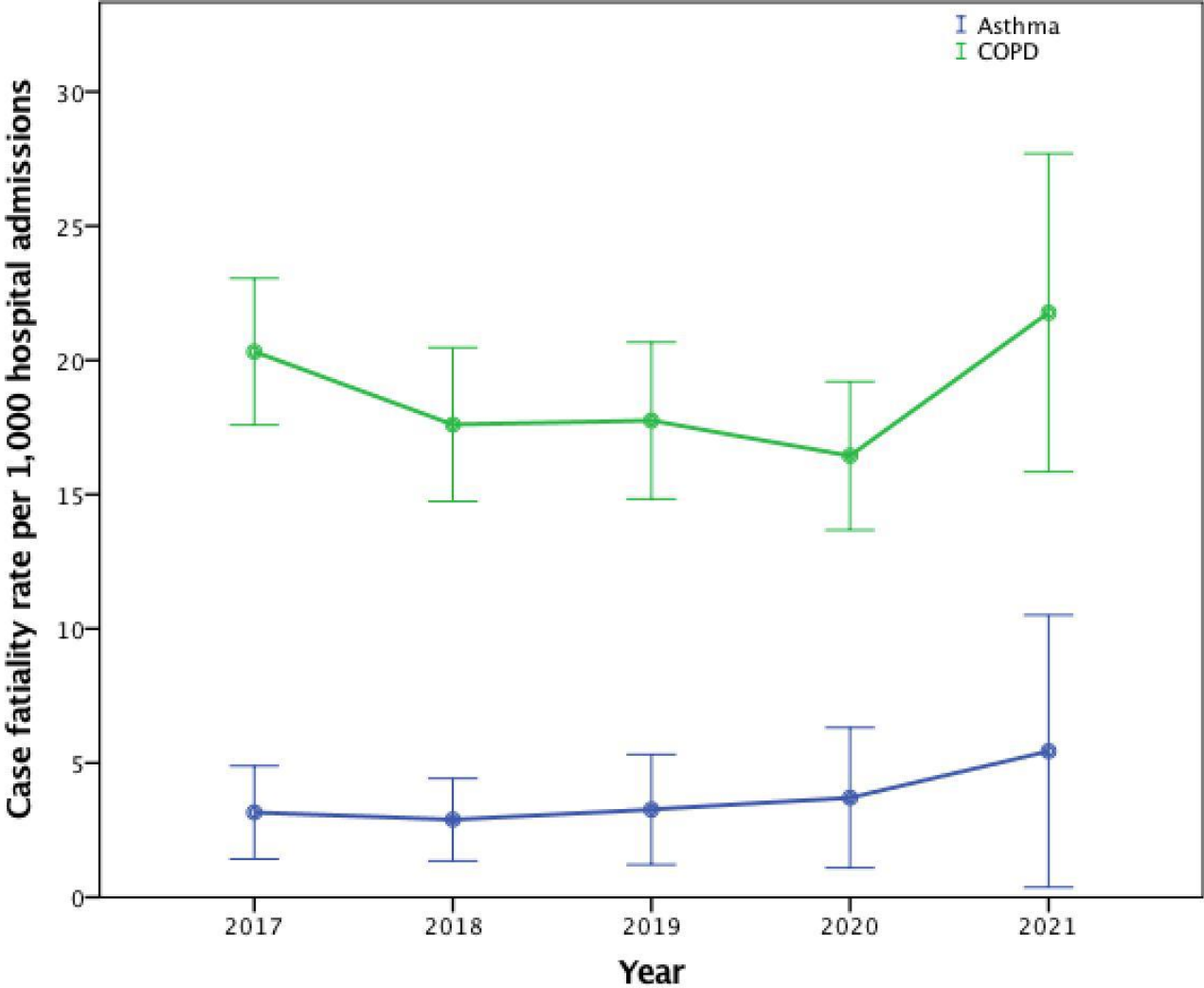


- **Asthma Prevalence in Thailand :**
  - Adults 7%<sup>[1]</sup>
  - Children 7.8 - 15%<sup>[2]</sup>
- **36%** of patients surveyed had **Exacerbations in 1 year**<sup>[3]</sup>
  - 35% unscheduled ER visits
  - 17% hospitalized

ศ.นพ.สมเกียรติ วงษ์ทิม ประธานสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย (Thai Asthma Council, TAC)เปิดเผยว่าปัจจุบันคนไทยโรคหืดถึงร้อยละ 7 ของประชากรทั้งประเทศ จากข้อมูลของสำนักโรคไม่ติดต่อพบว่า ผู้ป่วยโรคหืดมีแนวโน้มเสียชีวิต มากกว่า 2,000 รายต่อปี ทางสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทยเล็งเห็นถึงความสำคัญในการเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคหืด พร้อมทั้งยกระดับการพัฒนาองค์ความรู้ เสริมสร้างศักยภาพ และการเข้าถึงการบริการ เพื่อนำไปสู่พัฒนาการด้านการรักษา และจัดการโรคอย่างมีประสิทธิภาพ



# Case fatality rate in asthma and COPD exacerbation in Thailand



Death rate ~ 5 case per 1,000 hospital admission

# Impact of Acute Exacerbation in ER

## Hospital Admission



- **40% of status asthmaticus** patients needed hospital admission<sup>[1]</sup>
- **35.8% of AECOPD** patient related hospitalization<sup>[2]</sup>

## Length of Stay at ER



**11 - 17 hours**  
**LOS at ER**<sup>[1, 3]</sup>

## Direct Medical Cost

Increase Direct medical cost of asthma are in Thailand



**2-4-fold**  
(7,000 to be 14,232 – 29,827 THB)<sup>[4]</sup>

# Goal of Treatment for Asthma Exacerbation at ER

**R**elieve airflow obstruction

**R**educe inflammation

**R**elapse prevention



# What's GINA said..

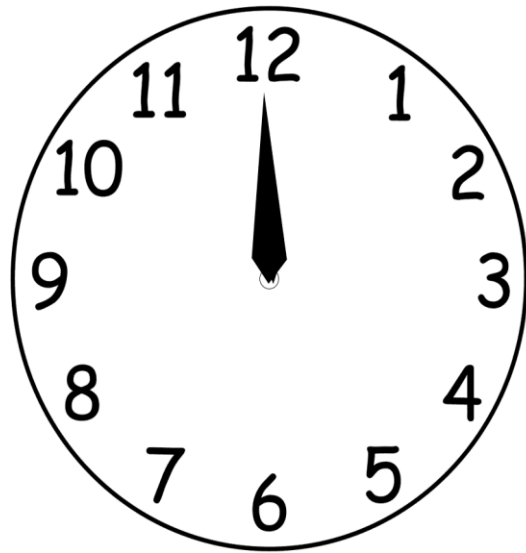
**Systemic steroids** OR **High-dose ICS in 1<sup>st</sup> hour**  
of presentation to hospital, emergency room to  
resolution of exacerbations and prevent relapse  
(Evidence A)



VS



# 1<sup>st</sup> hour management for Acute Exacerbation



- 1. Fast** : Fast Onset of Action
- 2. Easy to Use** : Convenience
- 3. Good outcome** :
  - Fast Symptom Relief
  - Shorter ER Length of Stay
  - Lowest admission rate
  - Decrease re-visit rate

# **Nebulized Budesonide (High Dose ICS)**

is new concept involving in Acute Exacerbation at ER



# Key Points & Pitfalls : Systemic Corticosteroids

- + Potent anti-inflammation
- + Long time experience
- Delayed Onset ( 3-8 h.)
- Systemic side effect
- Invasive and Pain



Medicine	Equivalent Potency (mg)	Duration of Effect (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (h)
<b>Short acting</b>		
Hydrocortisone	20	8-12 (h)
<b>Intermediate acting</b>		
Prednisone	5	18-36 (h)
Prednisolone	5	18-36 (h)
Methylprednisolone	4	18-36 (h)
<b>Long acting</b>		
Dexamethasone	0.75	>36 (h)

Table 2. Adverse Effects of Corticosteroids

---

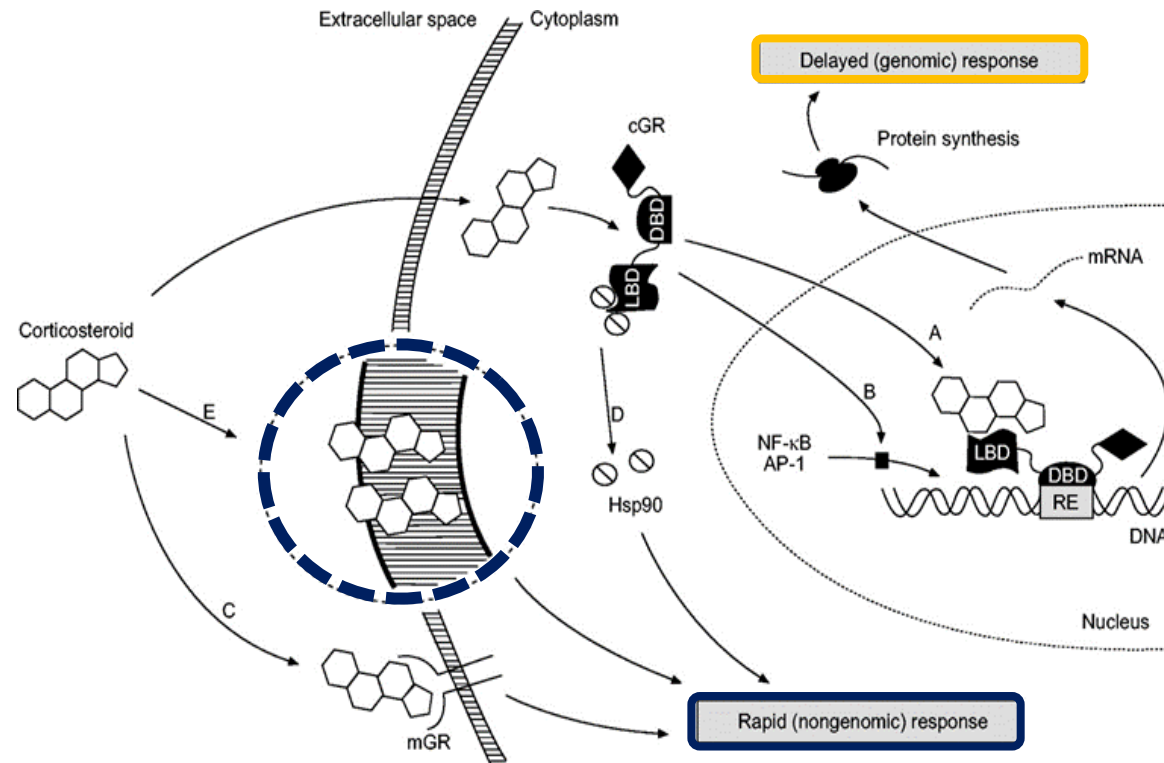
---

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression
Physical appearance changes: moon facies, buffalo hump, central trunk obesity
Growth suppression
Hirsutism
Acne
Insomnia
Increased appetite
Hyperglycemia
Muscle wasting
Reduced bone mineral density and osteoporosis
Increased bruisability
Atrophy of skin
Immunosuppression
Cataracts
Glaucoma
Weight gain
Psychiatric disturbances

---

# 'Only High Dose of ICS'

can effectively initiate the quick pathway from non-genomic mechanism<sup>1</sup>



## Delayed (genomic) response

Steroids bind to the steroid receptors in the cytoplasm (i.e., the cytoplasm receptors) and affect the transcription of nucleotide after being transferred into the nucleus to **slowly offer anti-inflammatory effects (hour – days)**



## Rapid (non-genomic) response

Atypical pathways involve steroids binding to the receptors on the cell membrane (i.e., membrane receptors) to **show effect in a few minutes.**

However, the number of membrane receptors only account for **10-25%** of all receptors and the dissociation constant of the membrane receptor is much higher than that of the cytoplasm receptors. **Therefore, it is highlighted that only a higher dose of ICS can effectively initiate the quick pathway of membrane receptors** with a small number and a weak binding affinity to maintain the efficacy

# Genomic and Non-Genomic Mechanism



	Systemic corticosteroids	Nebulized corticosteroids
	Genomic	Non-Genomic
Receptor location	Cytoplasm	Membrane
Number	75-90%	10-25%
Onset	Slow (hour - day)	Rapid (second - minute)
Actions	Regulation of inflammatory gene transcription	Inhibition of local catecholamines disposal
Target-effects	Androgenesis : ↓ vessel density Hyper perfusion : ↓ Hyperpermeability : ↓ Leukocyte recruitment : inhibit	Hyper perfusion : ↓



# Advantage of Aerosol Therapy

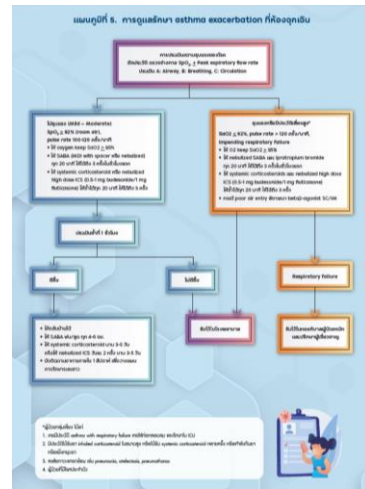
- Rapid onset of action *vs systemic steroids*
- Attack the pathological area directly
- Increase mucociliary clearance
- Decrease systemic side effects



# Guidelines : Acute Asthma Exacerbation

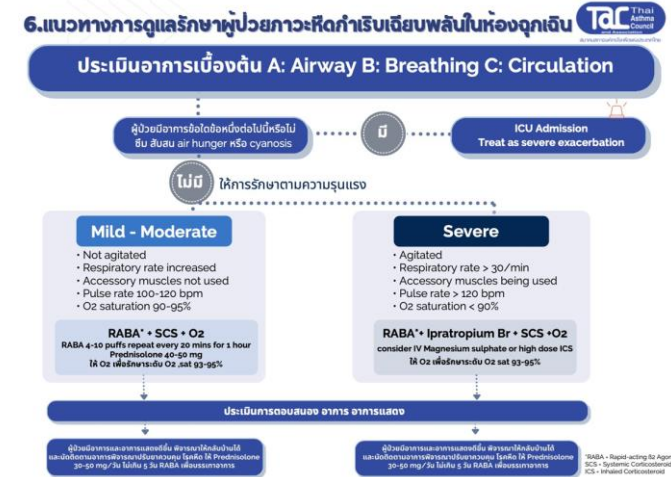
## Ped

### Thai Pediatric Asthma Guideline (2021)



## Adults

### Thai Asthma Council Guideline (TAC, 2022)



# **“THE POWER OF ADD-ON”**

## **Nebulized ICS in Acute Exacerbations**



# Pediatric Asthma Exacerbation in ER

2016

แนวทางการวินิจฉัย  
และรักษาโรคหัดในประเทศไทย  
สำหรับผู้ป่วยเด็ก (ฉบับย่อ)  
พ.ศ. 2558-2559



The 2016 guideline cover features a photograph of four smiling children. At the bottom, there are four circular logos representing different Thai medical institutions: the Ministry of Health, Chulalongkorn University, Mahachulalongkornrajavidyalaya University, and Rajabhat Mahasarakham.

Key change  
“Corticosteroids”



2021

แนวทางการวินิจฉัย  
และรักษาโรคหัดในประเทศไทย  
สำหรับผู้ป่วยเด็ก (ฉบับย่อ)  
พ.ศ. 2564

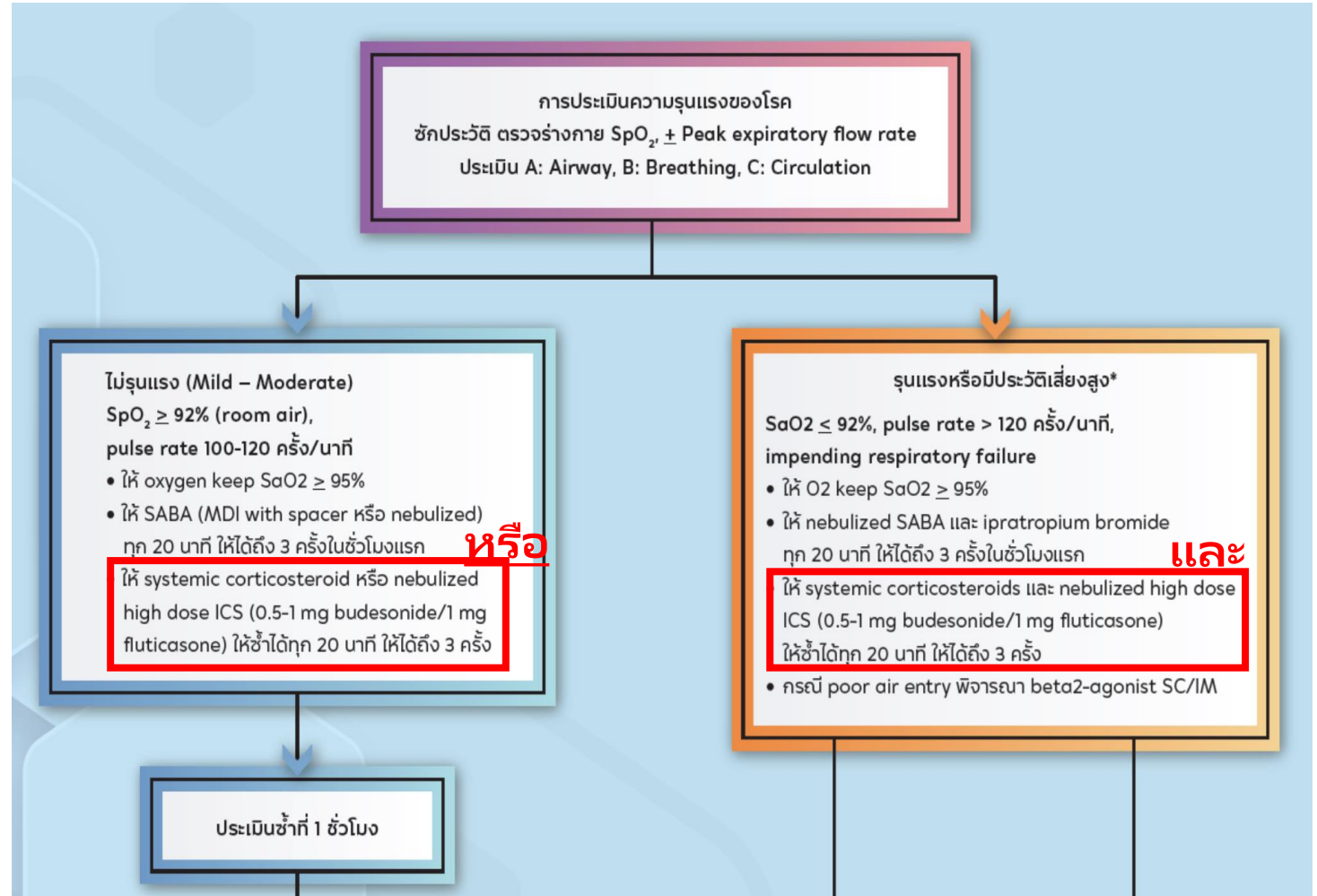
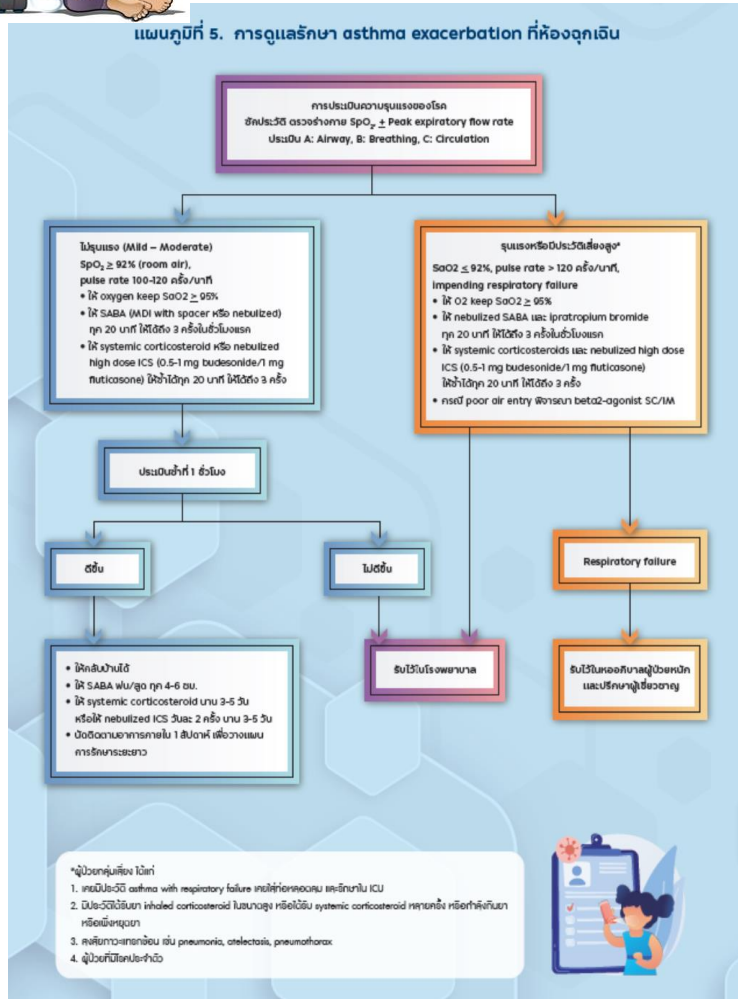


The 2021 guideline cover features a colorful medical illustration of a doctor, a patient, and laboratory equipment. At the top, there are four circular logos representing different Thai medical institutions: the Ministry of Health, Chulalongkorn University, Mahachulalongkornrajavidyalaya University, and Rajabhat Mahasarakham.



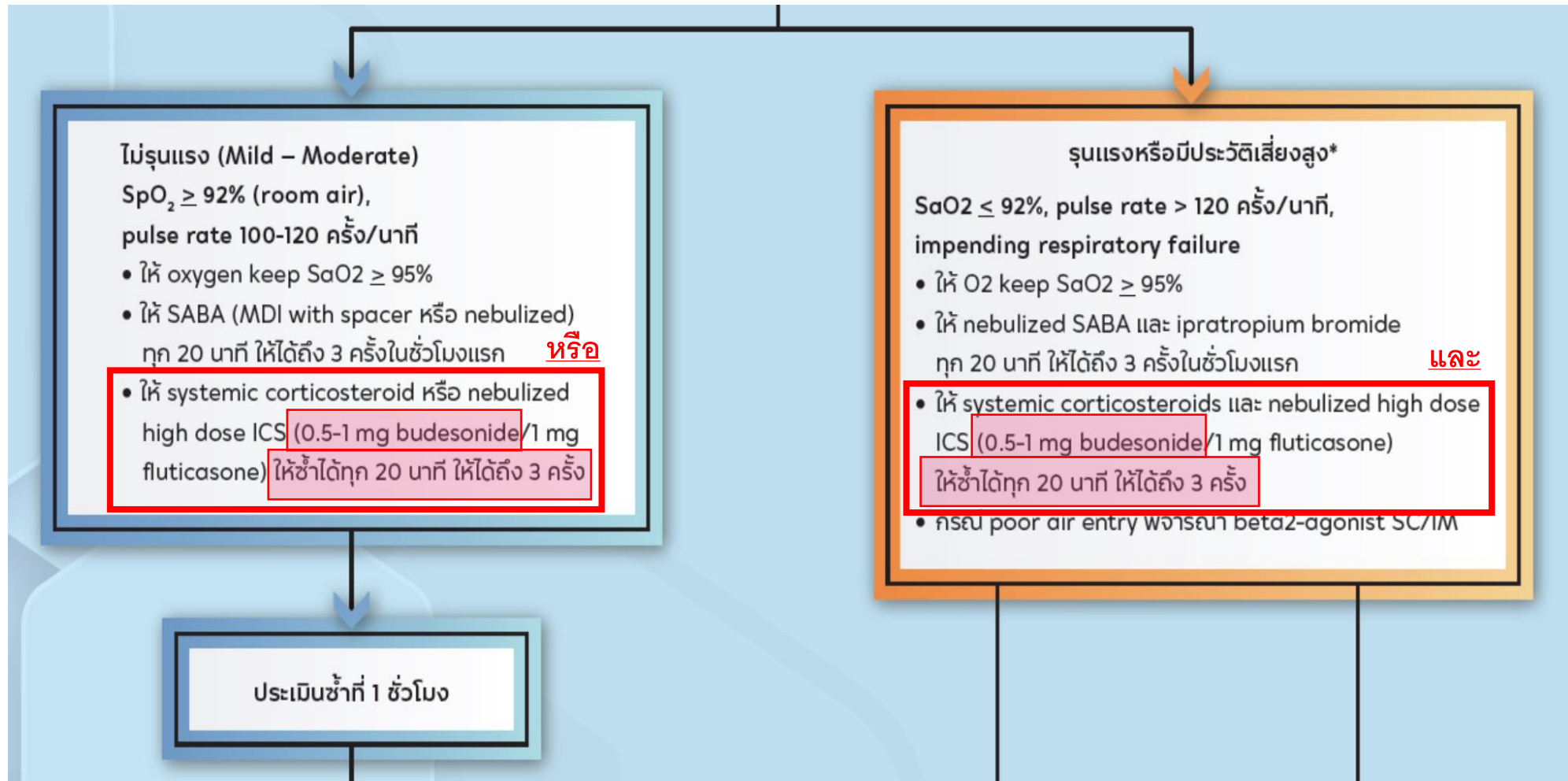
# Pediatric Asthma Exacerbation in ER (2021)

แผนภูมิที่ 5. การดูแลรักษา asthma exacerbation ที่ห้องฉุกเฉิน





# Pediatric Asthma Exacerbation in ER (2021)

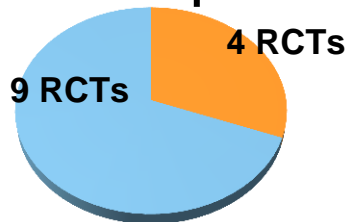


# ADD-ON Nebulized Budesonide is an effective treatment for acute asthma exacerbation in all severities

**13 RCTs** from 1998-2017<sup>4</sup>

NB corticosteroids VS Systemic corticosteroids (moderate - severe)

NB corticosteroids VS Placebo (mild - severe)



**83%** Complete Remission in 2 hours<sup>1</sup>



Decrease **58%** hospital admission rate<sup>2</sup>



Reduce Systemic corticosteroid use<sup>1</sup>



**IPD**, Reduce hospital length of stay (**LOS**) and **Overall cost of treatment**<sup>3</sup>



# Adults Asthma Exacerbation in ER

## 6.แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันในห้องฉุกเฉิน



### ประเมินอาการเบื้องต้น A: Airway B: Breathing C: Circulation

ผู้ป่วยมีอาการข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้หรือไม่  
ซึม สับสน air hunger หรือ cyanosis

มี

ICU Admission  
Treat as severe exacerbation

ไม่มี

ให้การรักษาตามความรุนแรง

#### Mild - Moderate

- Not agitated
- Respiratory rate increased
- Accessory muscles not used
- Pulse rate 100-120 bpm
- O2 saturation 90-95%

#### RABA\* + SCS + O2

RABA 4-10 puffs repeat every 20 mins for 1 hour  
Prednisolone 40-50 mg  
ให้ O2 เพื่อรักษาระดับ O2 sat 93-95%

#### Severe

- Agitated
- Respiratory rate > 30/min
- Accessory muscles being used
- Pulse rate > 120 bpm
- O2 saturation < 90%

#### RABA\* + Ipratropium Br + SCS + O2

consider IV Magnesium sulphate or high dose ICS  
ให้ O2 เพื่อรักษาระดับ O2 sat 93-95%

IV / IM



Oral



#### ประเมินการตอบสนอง อาการ อาการแสดง

ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงดีขึ้น พิจารณาให้กลับบ้านได้  
และนัดติดตามอาการพิจารณาปรับยาควบคุม โรคหืด ให้ Prednisolone  
30-50 mg/วัน ไม่เกิน 5 วัน RABA เพื่อบรรเทาอาการ

ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงดีขึ้น พิจารณาให้กลับบ้านได้  
และนัดติดตามอาการพิจารณาปรับยาควบคุม โรคหืด ให้ Prednisolone  
30-50 mg/วัน ไม่เกิน 5 วัน RABA เพื่อบรรเทาอาการ

\*RABA - Rapid-acting  $\beta_2$  Agonist  
SCS - Systemic Corticosteroid,  
ICS - Inhaled Corticosteroid

# Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis

---

Nethmi Kearns, MBChB<sup>a</sup>, Ingrid Majiers, MSc<sup>a</sup>, James Harper, MBChB<sup>a</sup>, Richard Beasley, DSc<sup>a,b</sup>, and Mark Weatherall, FRACP<sup>c</sup> *Wellington, New Zealand*



**25 Studies, N = 2,733**

Adults = 7 studies / Children = 18 Studies

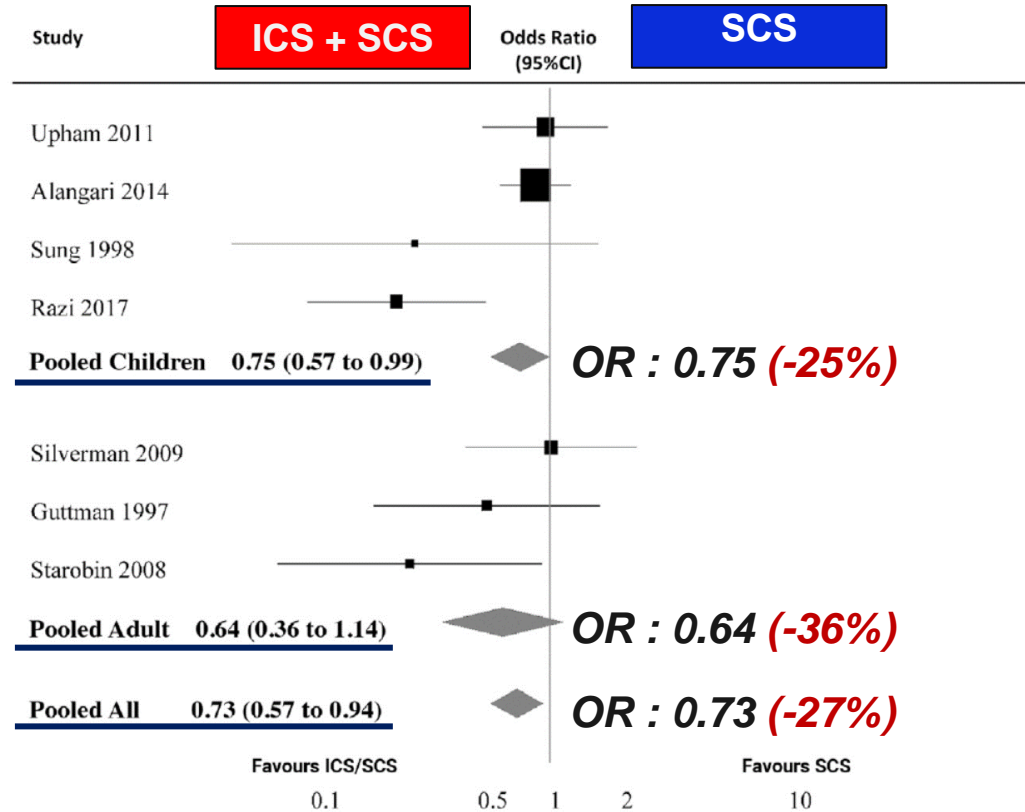
## Outcome :

- Hospital admission
- Lung Function
- Clinical score (HR/RR/SPO<sub>2</sub>)



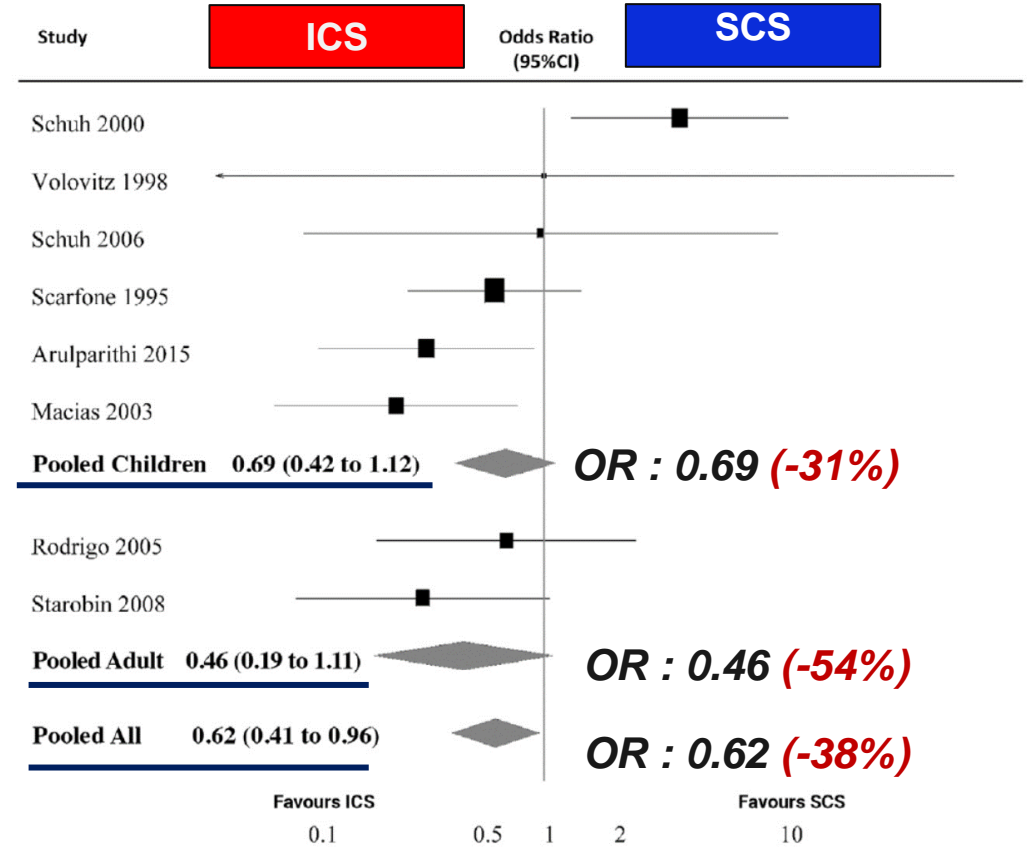
# Reduction in Hospital Admission

ICS + SCS vs SCS



A

ICS vs SCS



B



## **Both children and adults, ADD-ON “High dose ICS + SCS”**

**within 1<sup>st</sup> hour after presentation shown significantly reduce risk of  
hospital admission by 27% for moderate to severe patient  
(not life-threatening)<sup>1,2</sup>**

# Conclusion

- **High doses ICS addition to SCS** reduce the risk of hospital admission in ED treatment of moderate-to-severe asthma exacerbations.
- Regimen in clinical trials in ER setting.

## **Children :**

- ▢ 0.5 mg NB q 20 mins in 1 hr. (1.5 mg)
- ▢ 1 mg NB q 20 mins in 1 hr. (3 mg)
- ▢ 2 mg NB single dose (2 mg)

## **Adults :**

- ▢ 1-8 mg NB within 1<sup>st</sup> hour (e.g., 1-2 mg NB q 20 mins in 1 hr. )

# IPD setting (severe asthma exacerbation)

Add-On Nebulized Budesonide showed faster symptoms recovery time, shorten LOS and reduced hospitalization costs



Symptoms Recovery Time

**-50%**

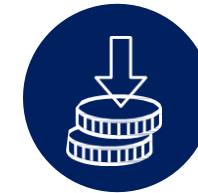
( $p < 0.001$ )



Length of Stay

**-29%**

( $p = 0.01$ )



Hospitalization Cost

**-25%**

( $p = 0.045$ )

**+**  
*Nebulized  
Budesonide*

*2.5 days*

*6.0 days*

*258,260 JPY*

**-**  
*Nebulized  
Budesonide*

*5.0 days*

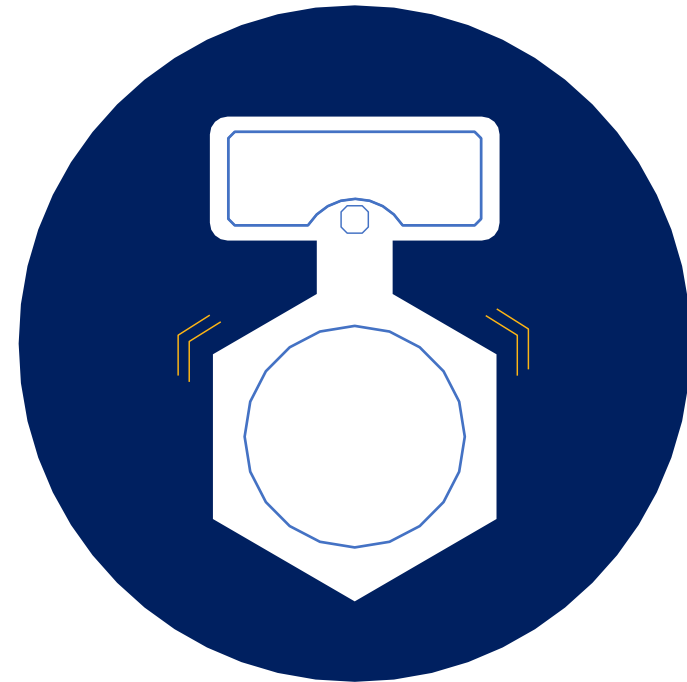
*8.5 days*

*343,350 JPY*

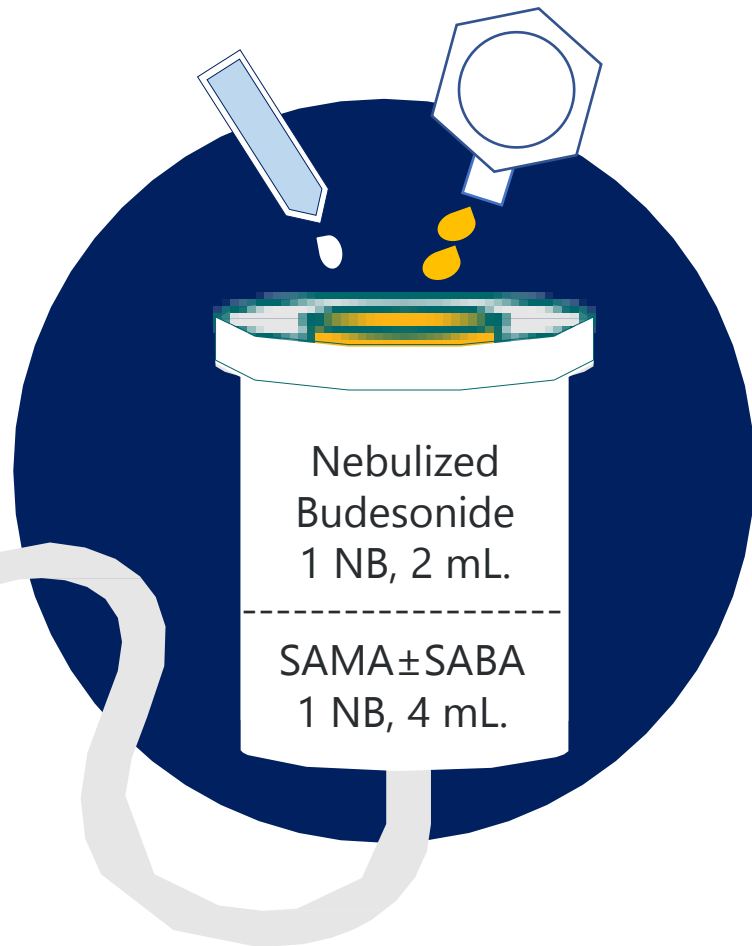
# Nebulized Budesonide (High Dose ICS)

NLEM Class A

- **Budesonide 1 mg / 2 mL.**
- Budesonide 0.5 mg / 2 mL.



# Regimen at ER “Cocktails therapy”



## Nebulized Budesonide

q 20 mins\*3 doses

within 1<sup>st</sup> hour

Max dose of nebulized budesonide (For maintenance treatment)  
Children 2 mg per day : Adults 4 mg per day

# Budesonide can be mixed with other drugs


	Dornasealfa	Tobramycin	Tobramycin	Colistimethate	Ipratropium	Albuterol	Budesonide	Fluticasone-17-propionate	Cromolyn	Hypertonic saline 5.85% NaCl solution
Dornasealfa		Mixable <sup>#</sup>	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Mixable	Do not mix	Do not mix	Do not mix
Tobramycin	Mixable <sup>#</sup>			Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Do not mix	Do not mix
Tobramycin	Do not mix			Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Do not mix	Do not mix
Colistimethate	Do not mix	Mixable	Mixable		Mixable <sup>**</sup>	Mixable <sup>**</sup>	Mixable	Mixable	Do not mix	Mixable
Ipratropium	Do not mix	Mixable	Mixable	Mixable <sup>**</sup>		Mixable <sup>#</sup>	Mixable	Mixable <sup>#</sup>	Mixable <sup>**</sup>	Do not mix
Albuterol	Do not mix	Mixable	Mixable	Mixable <sup>**</sup>	Mixable <sup>#</sup>		Mixable	Mixable <sup>#</sup>	Mixable <sup>**</sup>	Do not mix
Budesonide	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable		*	Mixable	Mixable
Fluticasone-17-propionate	Do not mix	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable <sup>#</sup>	Mixable <sup>#</sup>	*		Do not mix	Do not mix
Cromolyn	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Mixable <sup>**</sup>	Mixable <sup>**</sup>	Mixable	Do not mix		Do not mix
Hypertonic saline	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Mixable	Do not mix	Do not mix	Mixable	Do not mix	Do not mix	

# ED discharge (asthma exacerbation)

- Medication
  - ICS
  - OCS
    - 5-7 day for adult (prednisolone or equivalent dose 40-50MKD)
    - 3-5 day for children (1-2 mg/kg/day to max40 mg/day)
- Reliever medication\_ as need rather than regular
- Risk factors and trigger that contributed to exacerbation
- Follow up 2-7 day for adult 1-2 day for children



# Nebulized Budesonide : Dosage and Administration

	ER	IPD	Maintenance
<b>Asthma</b>	<b>0.5 - 1 mg</b> <i>q 20 mins (3 doses) within 1<sup>st</sup> hour</i>	<b>0.5 - 1 mg BID</b> <i>(max 2 mg/day)</i>	<b><i>AIR with Maintenance</i></b> 
<b>Acute Exacerbation Asthma</b>	<b>1 - 2 mg</b> <i>q 20 mins (3 doses) within 1<sup>st</sup> hour</i>	<b>1 - 2 mg BID</b> <i>(max 4 mg/day)</i>	

# Why Nebulized Budesonide ?



**THANK YOU**