


# A Step in the right direction: LAMA in COPD Treatment

Asst. Prof. Apichart Khanichap


Thammasat University Hospital

สำนักงานสาธารณสุขแห่งชาติ  
คู่มือการดูแลสุขภาพผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พ.ศ. 2560

สมาคมจอร์เจียแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

ข้อเสนอแนะการดูแลรักษา  
ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง  
พ.ศ. 2560



สปสช.  
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ





HSPG 1  
HEALTH SERVICE PRACTICE GUIDELINE

แนวปฏิบัติบริการสาธารณสุข  
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง  
พ.ศ.2553





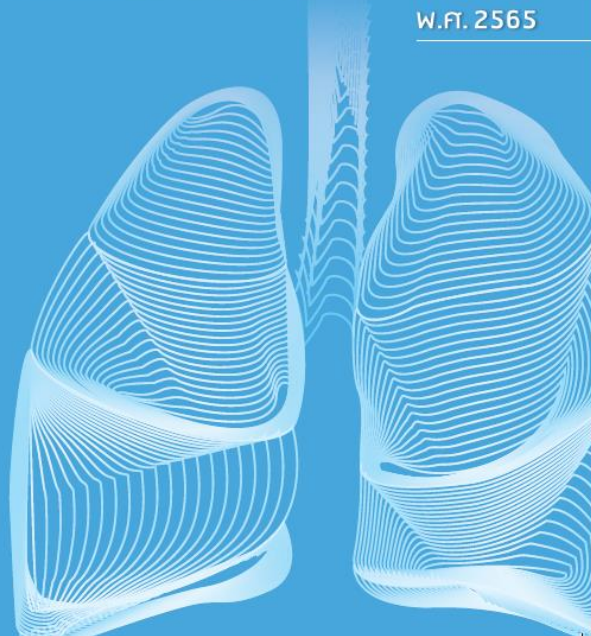



กระทรวงสาธารณสุขในประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์

แนวทางการวินิจฉัยและรักษา

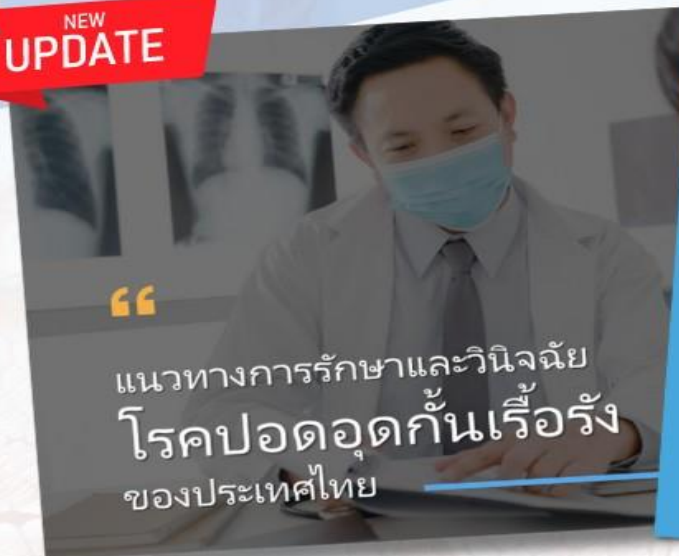
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

พ.ศ. 2565





NEW  
UPDATE



**Teaching slide set**  
**แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง**  
**สำหรับการเรียนการสอน**

**ทุกท่านสามารถ**  
**Download ได้แล้ว**



**DOWNLOAD NOW**

**AVAILABLE**  
**NOW**





## SYMPTOMS

- Shortness of breath
- Chronic cough
- Sputum

## COPD : Diagnosis

## SPIROMETRY

Required to establish diagnosis

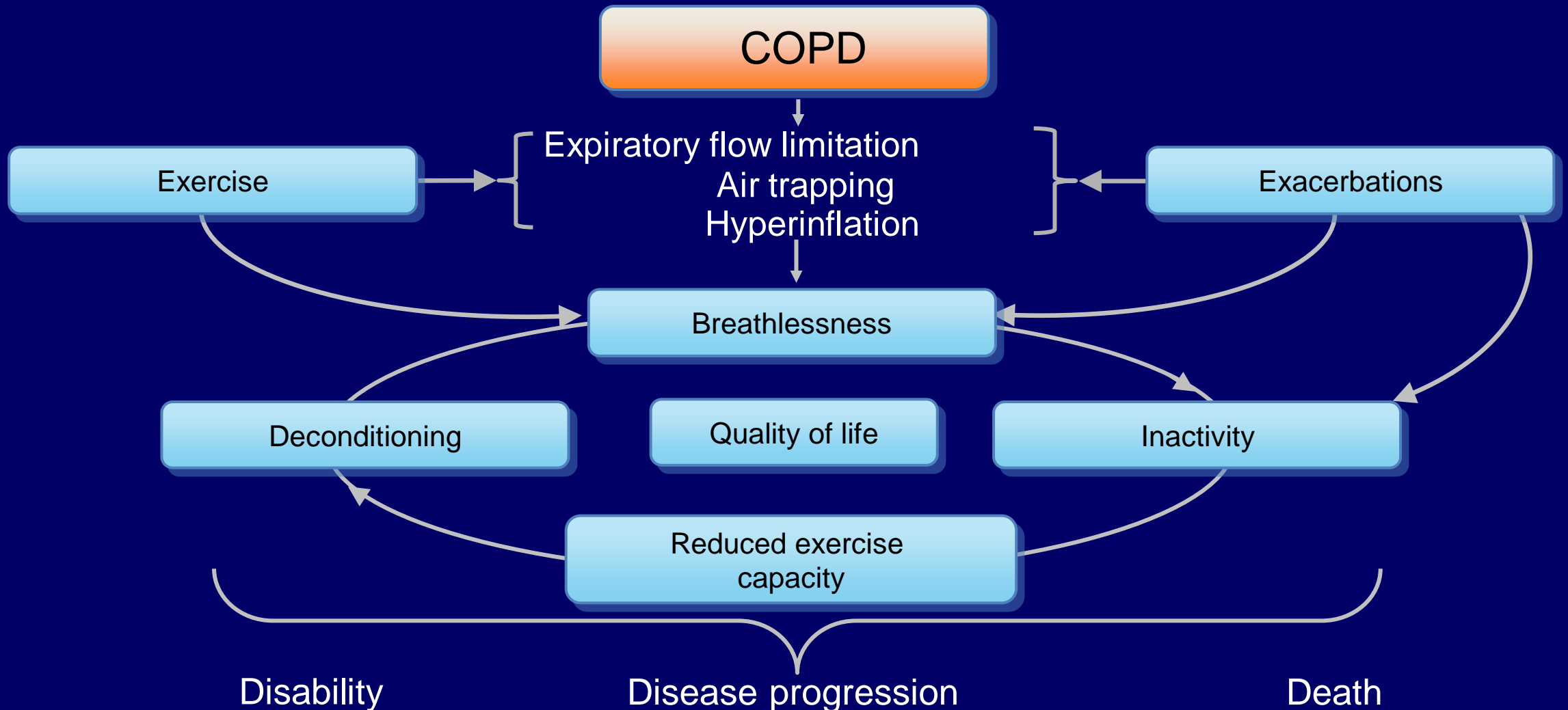
A post-bronchodilator  $FEV_1/FVC < 0.70$  confirms the presence of airflow limitation

## EXPOSURE TO RISK FACTORS

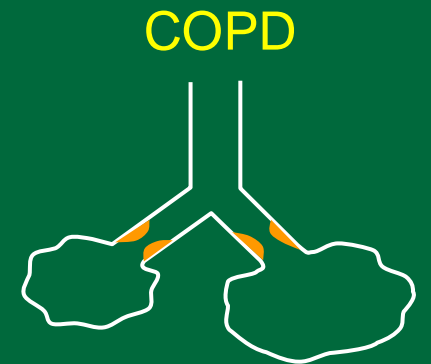
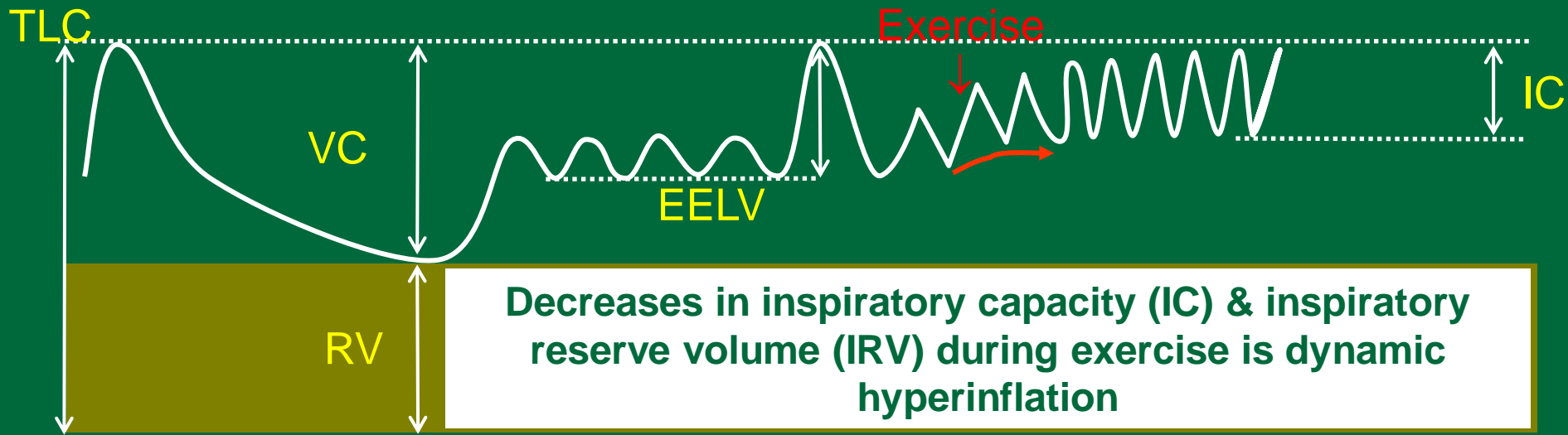
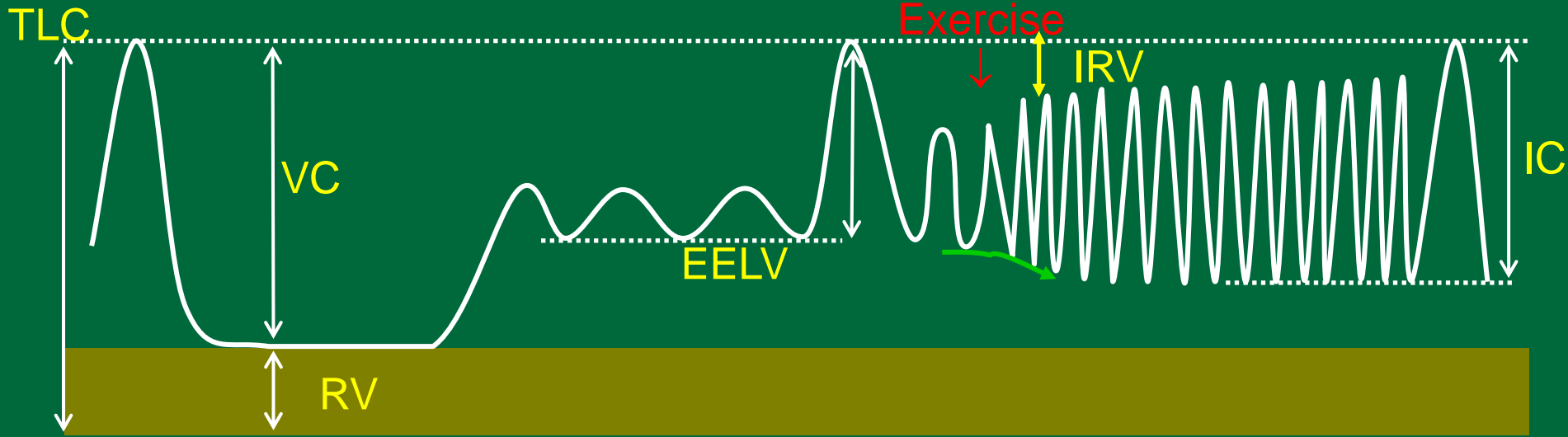
- Tobacco
- Occupation
- Indoor/outdoor pollution

**WHY COPD PATIENT IS INACTIVE FOR  
DAILY PHYSICAL ACTIVITY?**

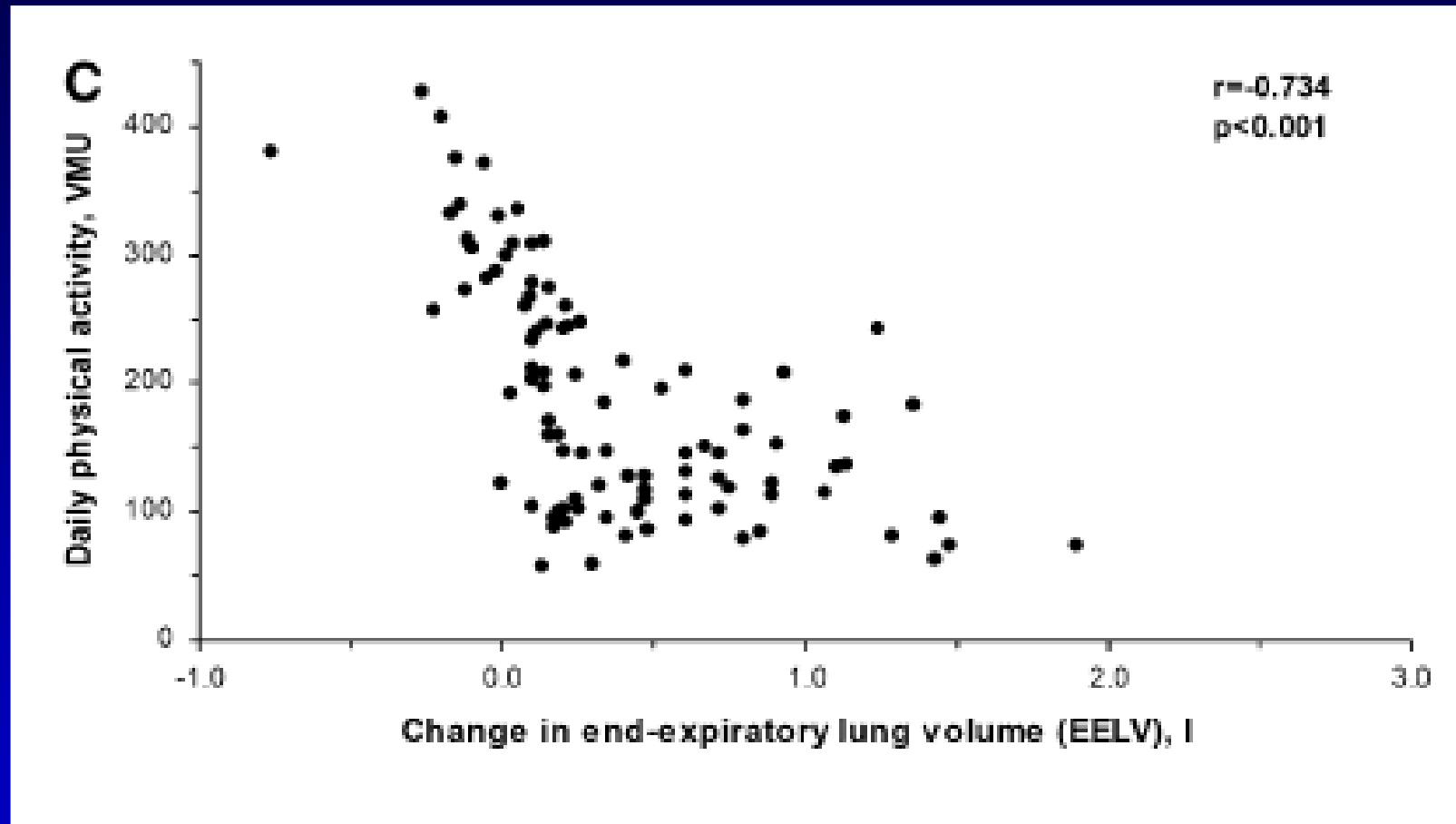
# The central role of airflow limitation leading to symptoms in COPD



# Dynamic Hyperinflation in COPD

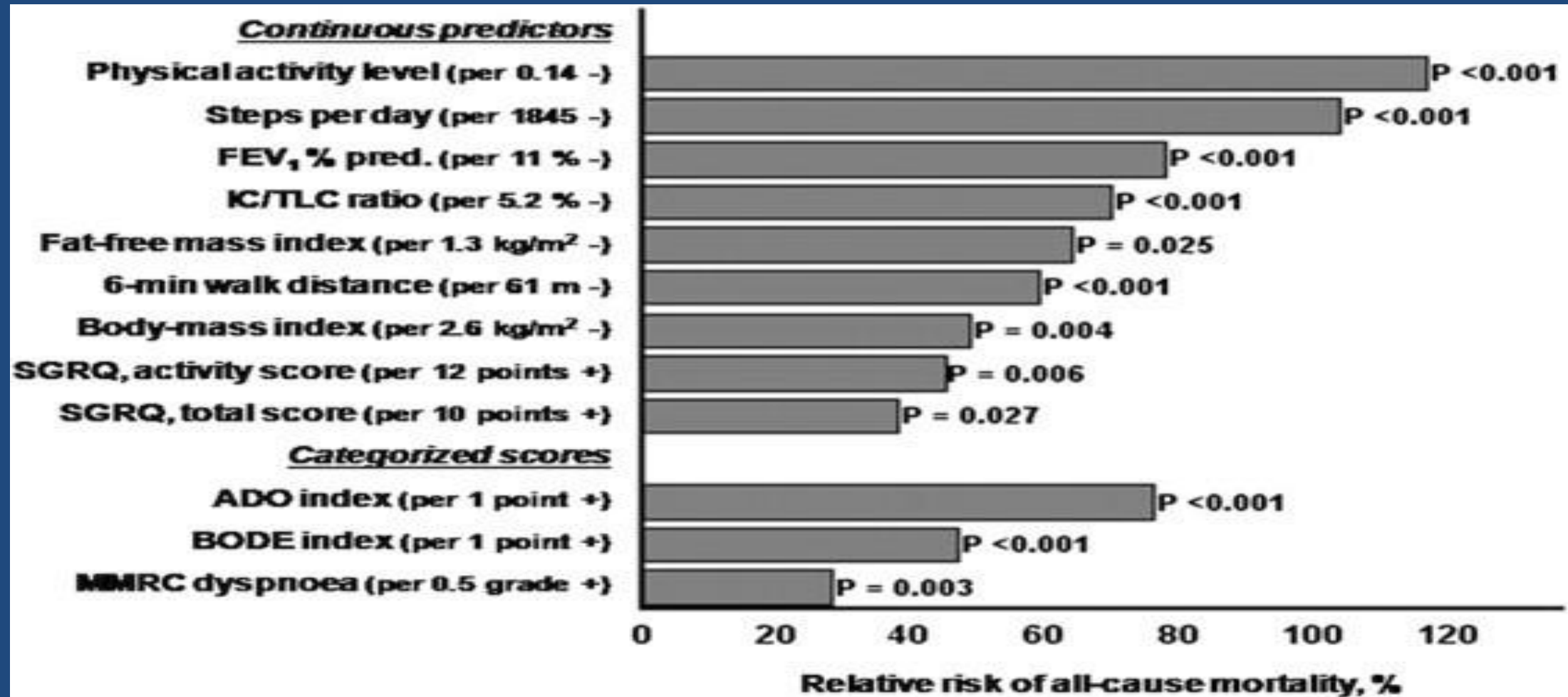


# Daily physical activity in patients with COPD is mainly associated with DHI

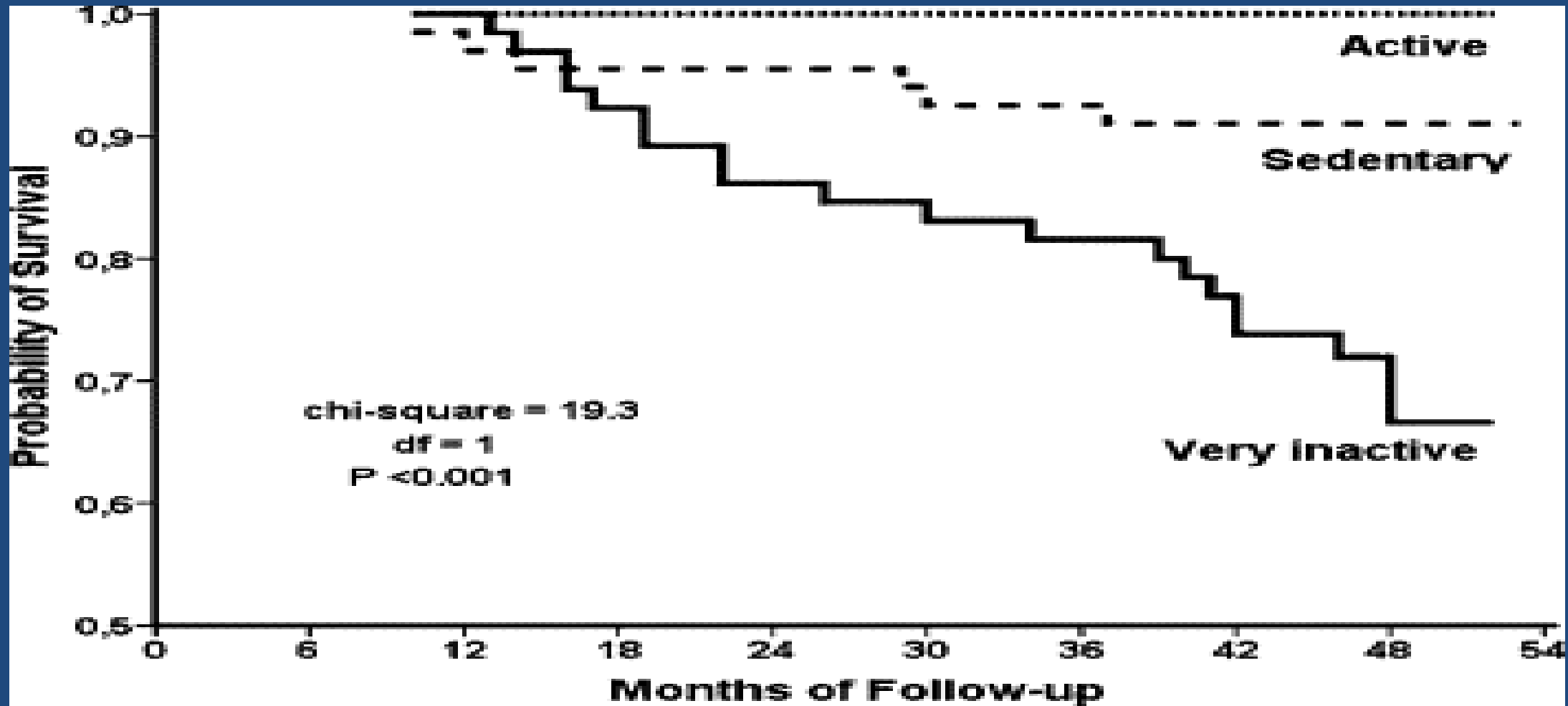




# Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD : A prospective study



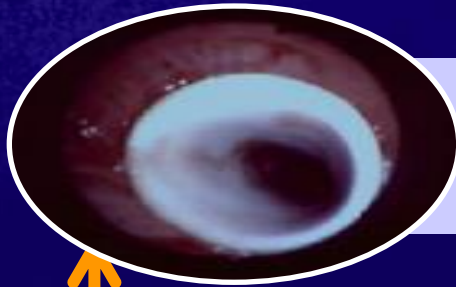
# Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD : A prospective study



Most COPD patients become inactive for daily physical activity because of DHI

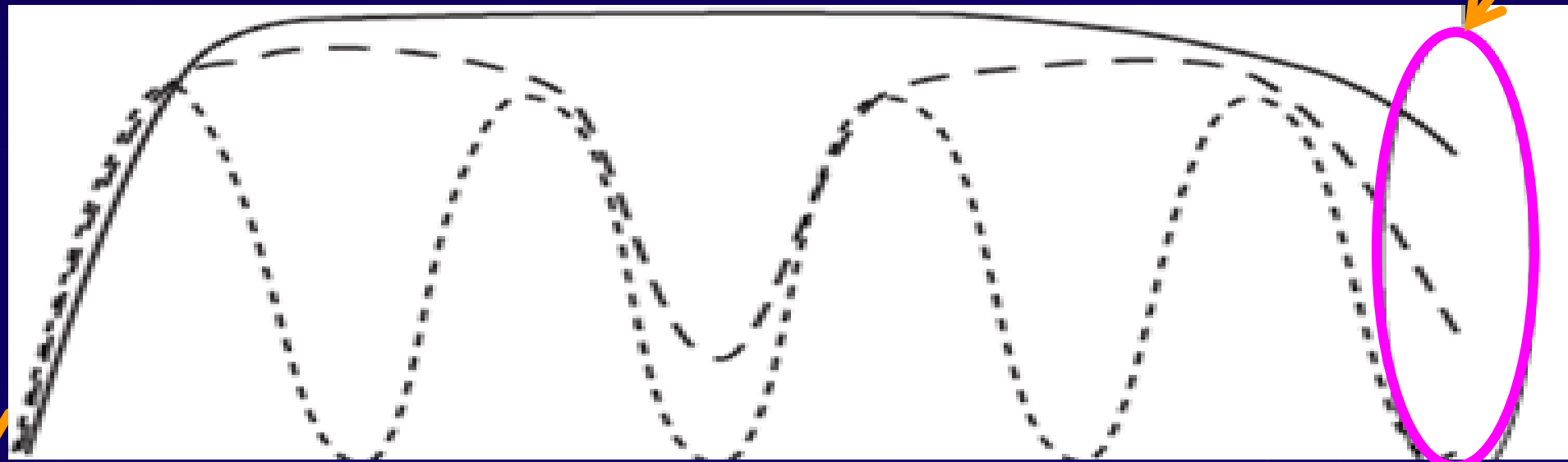
**THEREFORE, TO ELIMINATE OR MINIMIZE DHI, WE SHOULD MAXIMIZE BRONCHODILATOR**

# Pharmacological Stenting: Benefits of Long-acting Bronchodilators, More effective bronchodilation



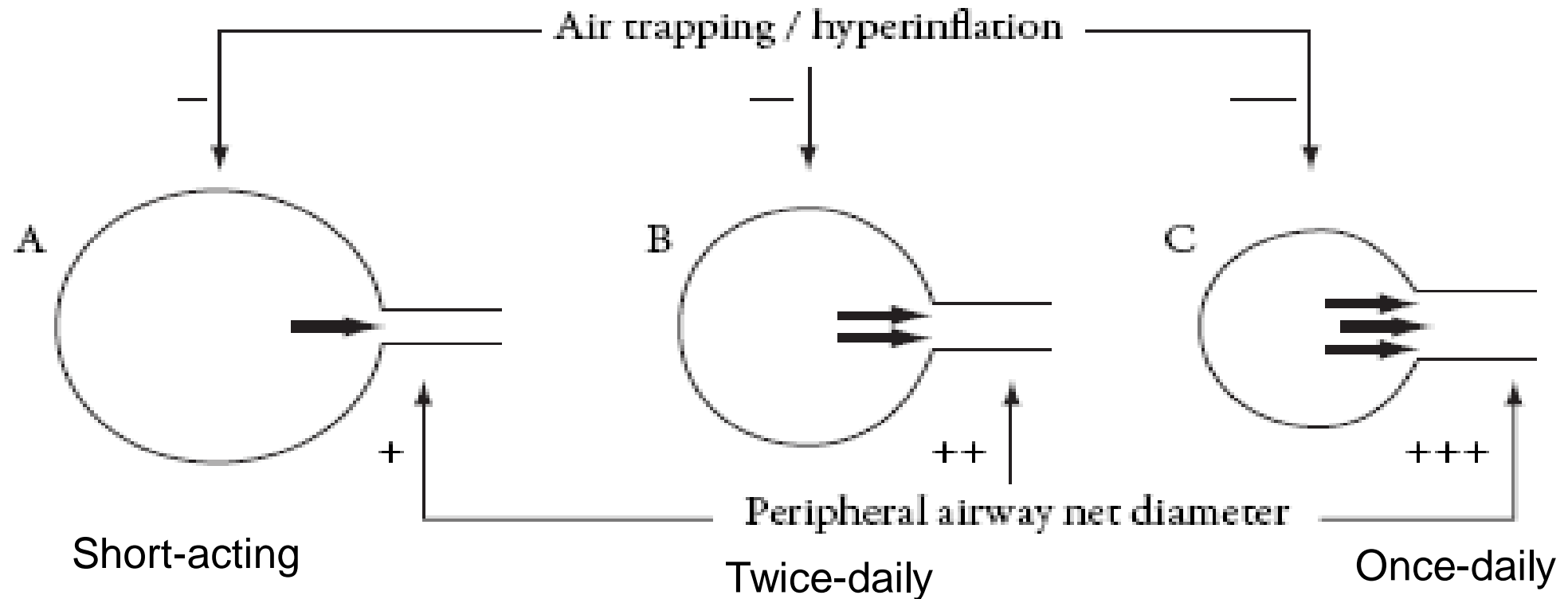
*Smoothing of improvement in 24 hr bronchial tone →  
Net increase in 24 hour AUC for FEV1  
Increase in trough FEV1*

↑  
Airway Calibre  
↓



Time (h)

# Hypothetical model of lung deflation with increased airway calibre by duration of action of bronchodilator







# Management of Stable COPD

## Individualized assessment

### GOALS FOR TREATMENT OF STABLE



#### Reduce symptoms

Relieve symptoms  
Improve exercise tolerance  
Improve health status



#### Reduce risk

Prevent & treat exacerbations  
Prevent disease progression  
Reduce mortality



# ABCD assessment tool

## ▶ THE REFINED ABCD ASSESSMENT TOOL

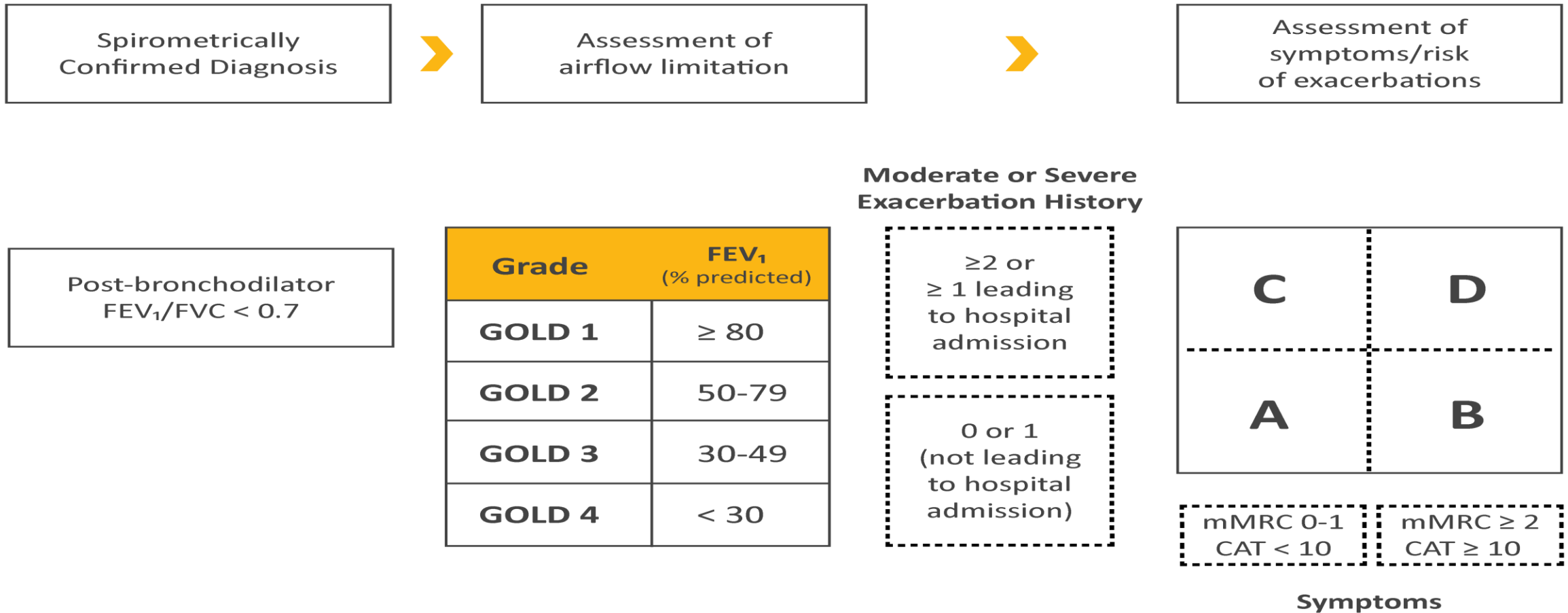


FIGURE 2.4

# การรักษาผู้ป่วย COPD ช่วงเริ่มต้น กรณีที่ให้การรักษาครั้งแรก หรือเคยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม\*\*

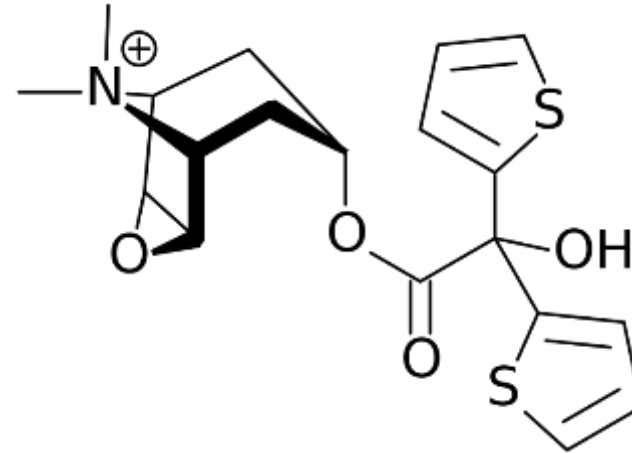
<p>≥ 2 moderate exacerbations or ≥ 1 hospitalization</p>	<p><b>Group C</b></p> <p>LAMA</p>	<p><b>Group D</b></p> <p>LAMA or LAMA + LABA* or ICS + LABA**</p> <p>* Consider if highly symptomatic (CAT &gt; 20 or mMRC ≥ 2) ** Consider if Eos ≥ 300</p>
<p>0 or 1 moderate exacerbations (not leading to hospitalization)</p>	<p><b>Group A</b></p> <p>A Bronchodilator</p>	<p><b>Group B</b></p> <p>A Long-acting bronchodilator (LABA or LAMA)*</p> <p>* Consider LAMA + LABA if highly symptomatic (CAT &gt; 20 or mMRC ≥ 2)</p>
	<p>mMRC 0-1 or CAT &lt; 10</p>	<p>mMRC ≥ 2 or CAT ≥ 10</p>

คำย่อ: LABA: long-acting  $\beta_2$  agonist, LAMA: long-acting anti-muscarinic agent, ICS: inhaled corticosteroids

\*\* การรักษาที่ไม่เหมาะสม เช่น ได้ยา ICS เพียงอย่างเดียว หรือยา SABA (short-acting  $\beta_2$  agonist) หรือ SABA/SAMA (short-acting anti-muscarinic agent) เพียงอย่างเดียว (ยกเว้นในผู้ป่วย COPD กลุ่ม A) หรือได้ยา theophylline เพียงอย่างเดียว

## Tiotropium: with 20 years clinical experience proven for

- Benefit to lung function
- Decrease dyspnea
- Decrease exacerbations
- Improve health status
- Improve quality of life
- Well established safety profile



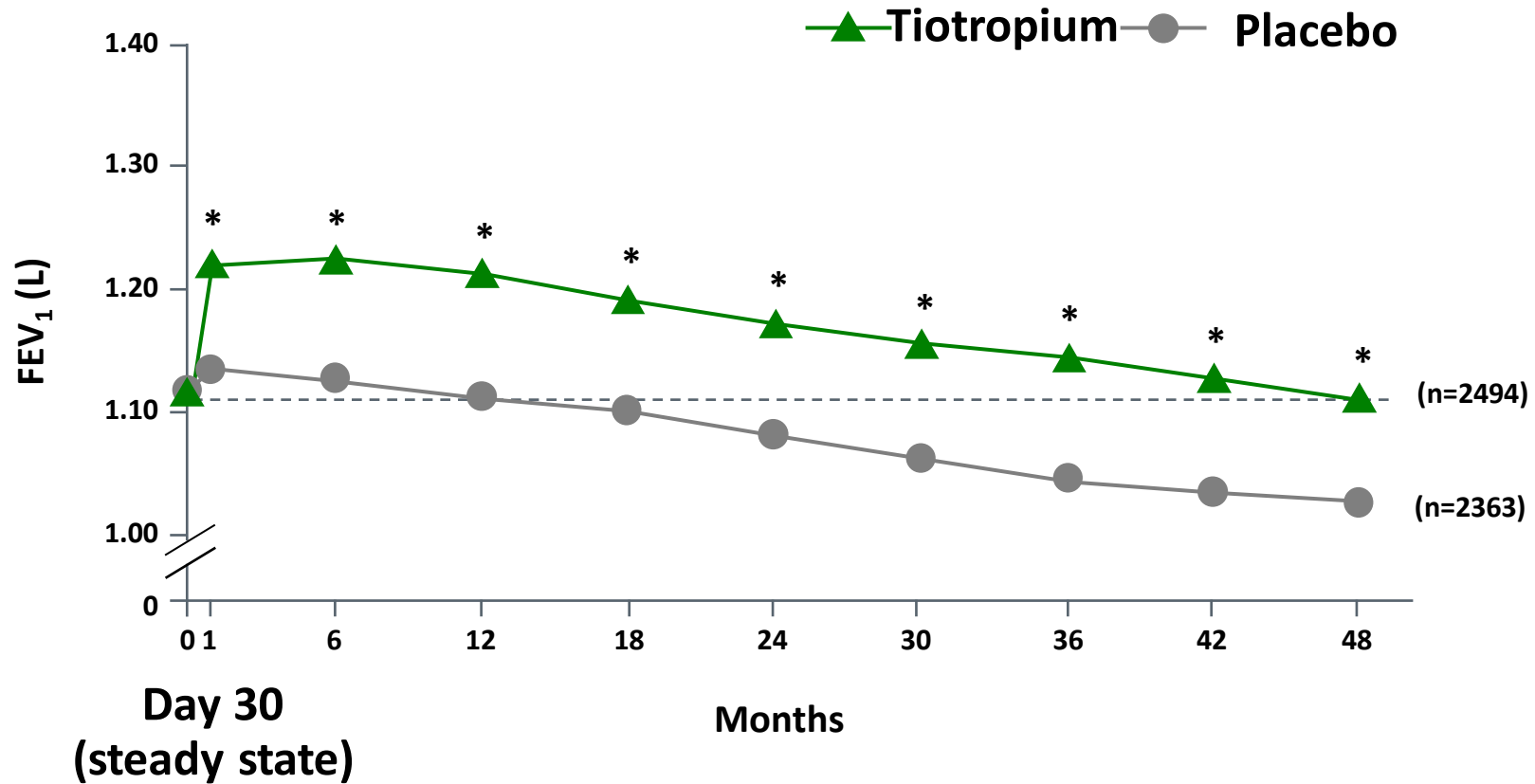
**Tiotropium**



# Lung Function

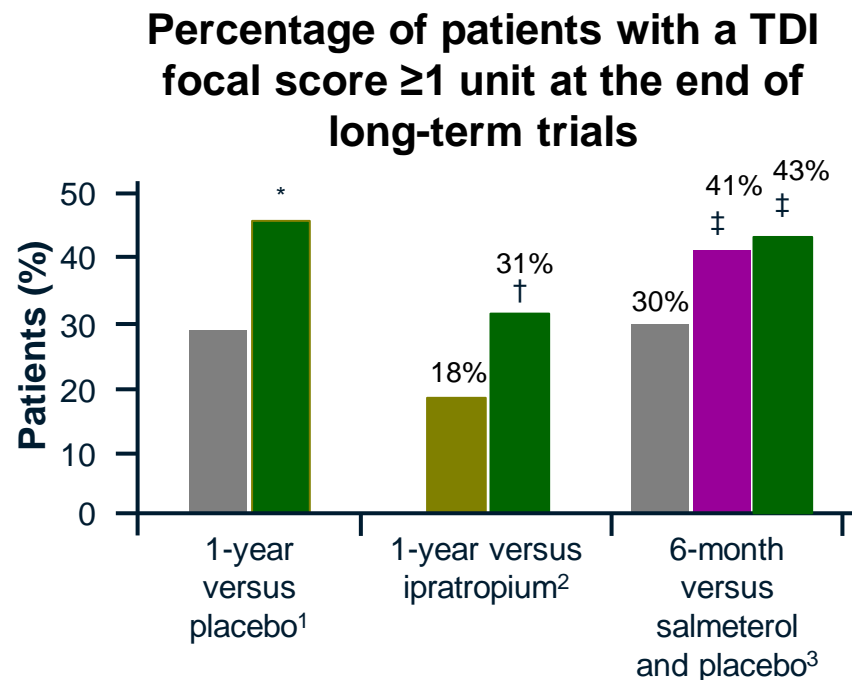


# UPLIFT: Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> significantly improved trough FEV<sub>1</sub> over 4 years



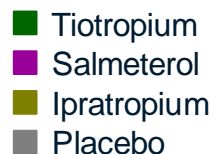
# Symptom (Dyspnea)

# Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> improves dyspnoea (TDI)

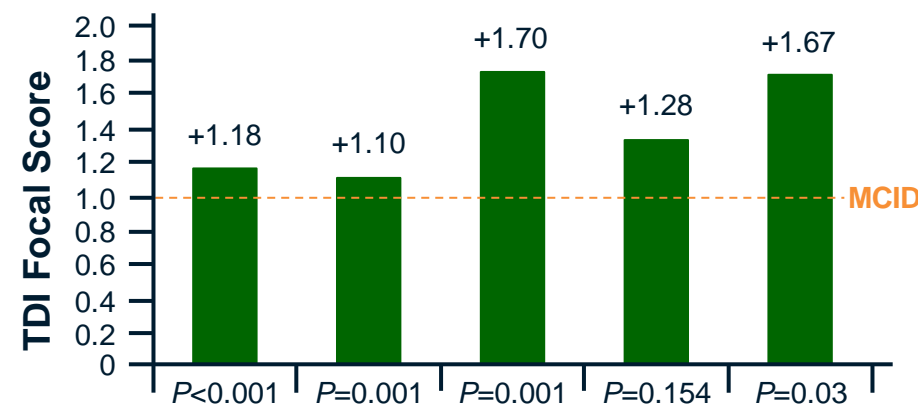


\* $P < 0.0001$  versus placebo  
 † $P < 0.01$  versus ipratropium  
 ‡ $P < 0.01$  versus placebo

**Trial**



**TDI: difference versus control in controlled clinical trials (in points)**



Author	Casaburi 2002 <sup>1</sup>	Brusasco 2003 <sup>3</sup>	O'Donnell 2004 <sup>4</sup>	Verkindre 2006 <sup>5</sup>	Casaburi 2005 <sup>6</sup>
n	921	1207	187	100	91
Duration	1 year	6 month	6 weeks	12 weeks	25 weeks

1. Adapted from Casaburi R, et al. *Eur Respir J.* 2002;19:217–224; data on file; 2. Vincken W, et al. *Eur Respir J* 2002;19:209-216; 3. Brusasco V, et al. *Thorax.* 2003;58:399–404; 4. O'Donnell DE, et al. *Eur Respir J.* 2004;23:832–840; 5. Verkindre C, et al. *Respiration.* 2006;73:420–427; 6. Casaburi R, et al. *Chest.* 2005;127:809–817.

MCID, minimal clinically important difference;  
 TDI, Transition Dyspnoea Index

# Quality Of Life

# Tiotropium HandiHaler® improves SGRQ: early trials

Author	Casaburi 2002 <sup>#</sup>	Vincken 2002 <sup>#</sup>	Brusasco 2003 <sup>#</sup>	Verkindre 2006 <sup>#</sup>	Casaburi 2005 <sup>#</sup>	Tonnel 2008 <sup>*</sup>
Versus	Placebo	Ipratropium	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Duration	1 year	1 year	6 months	12 weeks (SWT)	25 weeks (pulmonary rehabilitation)	9 months
Number of patients	921	535	1207	100	91	554
Total score	-3.68	-3.3	-2.7	-6.5	-4.44	-4.19
≥4 units	+19%	+17%	+9.6%	+24%	n/a	+10.9%

**\*Primary endpoint: proportion of patients achieving ≥4 unit improvement in SGRQ total score.**

MCID is generally considered ≥4 units.

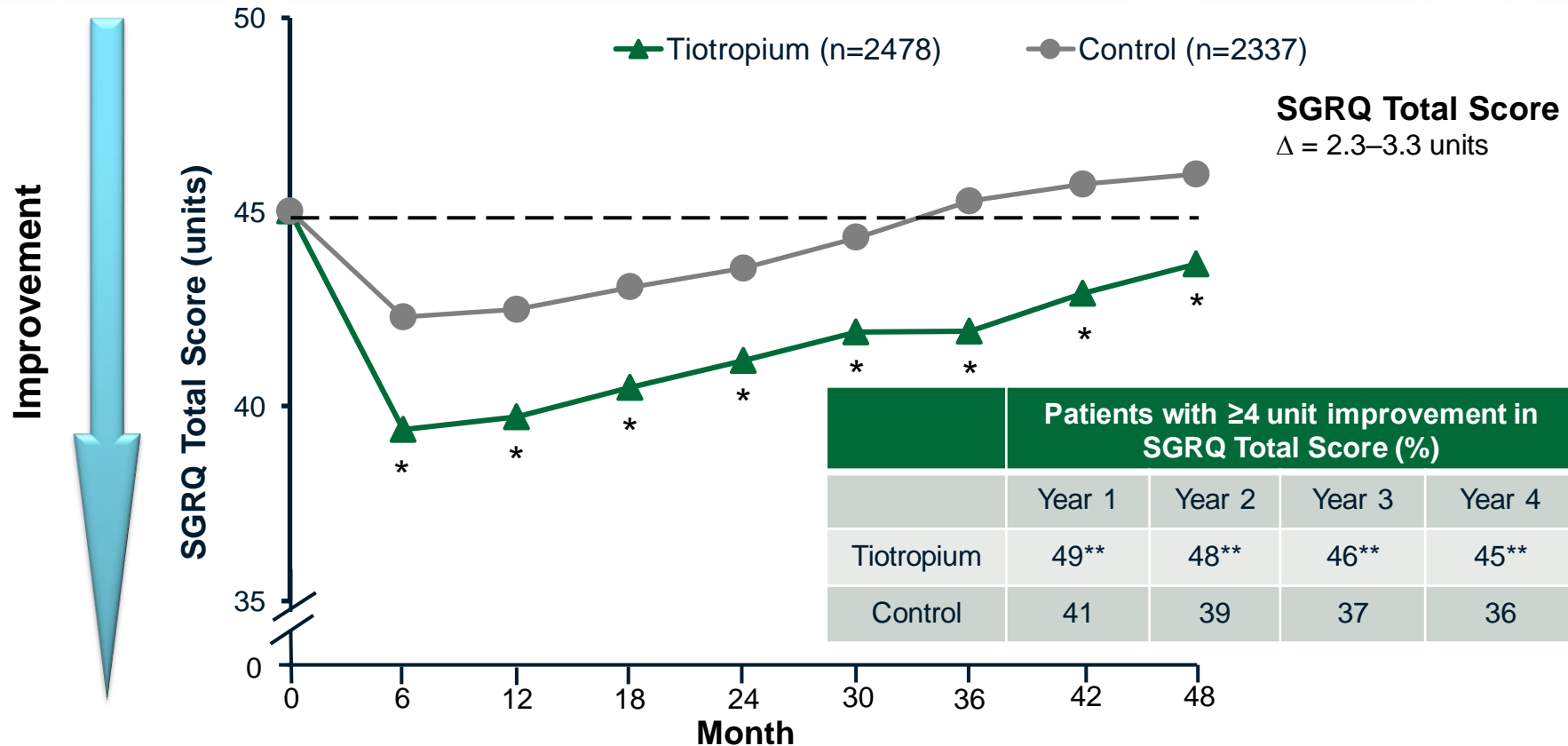
 = Statistically significant, tiotropium versus control.

MCID, minimal clinically important difference; n/a, not applicable; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire; SWT, shuttle walking test

Casaburi R, et al. *Eur Respir J*. 2002;19:217–224; Vincken W, et al. *Eur Respir J*. 2002;19:209–216; Brusasco V, et al. *Thorax*. 2003;58:399–404; Verkindre C, et al. *Respiration*. 2006;73:420–427; Casaburi R, et al. *Chest*. 2005;127:809–817; Tonnel AB, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:301–310.



# UPLIFT<sup>®</sup>: Sustained improvements in HRQoL over 4 years for Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> versus control



\* $P < 0.001$  versus control. Means are adjusted for baseline measurements. Baseline SGRQ Total Score (observed mean) = 45.028. \*\*Compared to Day 1  $P < 0.001$  at all time points.


HRQoL, health-related quality of life; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire; UPLIFT<sup>®</sup>, Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium

Adapted from Tashkin DP et al. *N Eng J Med* 2008;359:1543-1554.

# Exercise Endurance

# Improvements in exercise endurance with Tiotropium HandiHaler®

Author	O'Donnell 2004	Maltais 2005	Verkindre 2006	Casaburi 2005	Cooper 2013
N	187	261	100	91	519
Exercise test	Cycle ergometry	Cycle ergometry	Shuttle walking test	Treadmill test	Treadmill test
Study days	Mean increase in endurance time/distance versus placebo				
21	+13.6%	+40.5%	–	–	–
42	+21.4%	+41.5%	+10.8%	–	–
56	–	–	–	–	+12.5%
84	–	–	+11.8%	–	–
92	–	–	–	+32%	–
112	–	–	–	–	+9.7%
176	–	–	–	+42%	–
224	–	–	–	–	+15.0%
336	–	–	–	–	+18.0%
448	–	–	–	–	+11.4%
560	–	–	–	–	+12.3%
672	–	–	–	–	+13.3%

 = Statistically significant, tiotropium versus control.

O'Donnell DE, et al. *Eur Respir J.* 2004;23:832–840; Maltais F, et al. *Chest.* 2005;128:1168–1178; Verkindre C, et al. *Respiration.* 2006;73:420–427; Casaburi R, et al. *Chest.* 2005;127:809–817; Cooper CB, et al. *Chest;* 2013;144:490–497.

# Exacerbation

# Tiotropium HandiHaler® reduces exacerbations: data from early trials

Parameter	Brusasco 2003	Niewoehner 2005*	Casaburi 2002	Vincken 2002	Dusser 2006	Powrie 2007	Freeman 2007	Chan 2007
Versus	Placebo	Placebo	Placebo	Ipratropium	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Number of patients	1207	1829	921	535	1010	142	395	913
Duration	6 months	6 months	1 year	1 year	1 year	1 year	12 weeks	48 weeks
Number of exacerbations	-28% <i>P</i> <0.025	-19% <i>P</i> =0.03	-20% <i>P</i> =0.045	-24% <i>P</i> =0.006	-35% <i>P</i> <0.001	-52% <i>P</i> =0.001	n/a	-4% <i>P</i> =0.599
Patients with ≥1 exacerbation	-18% <i>P</i> >0.05	-14% <i>P</i> =0.04	-14% <i>P</i> <0.05	-11% <i>P</i> =0.014	-17% <i>P</i> <0.01	-33% <i>P</i> =0.01	-47% <i>P</i> =0.0147	+8% <i>P</i> =0.0395
Time to first exacerbation	<i>P</i> =0.005	<i>P</i> =0.03	<i>P</i> =0.011	<i>P</i> =0.008	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.009	n/a	n/a

 = Statistically significant, tiotropium versus placebo.

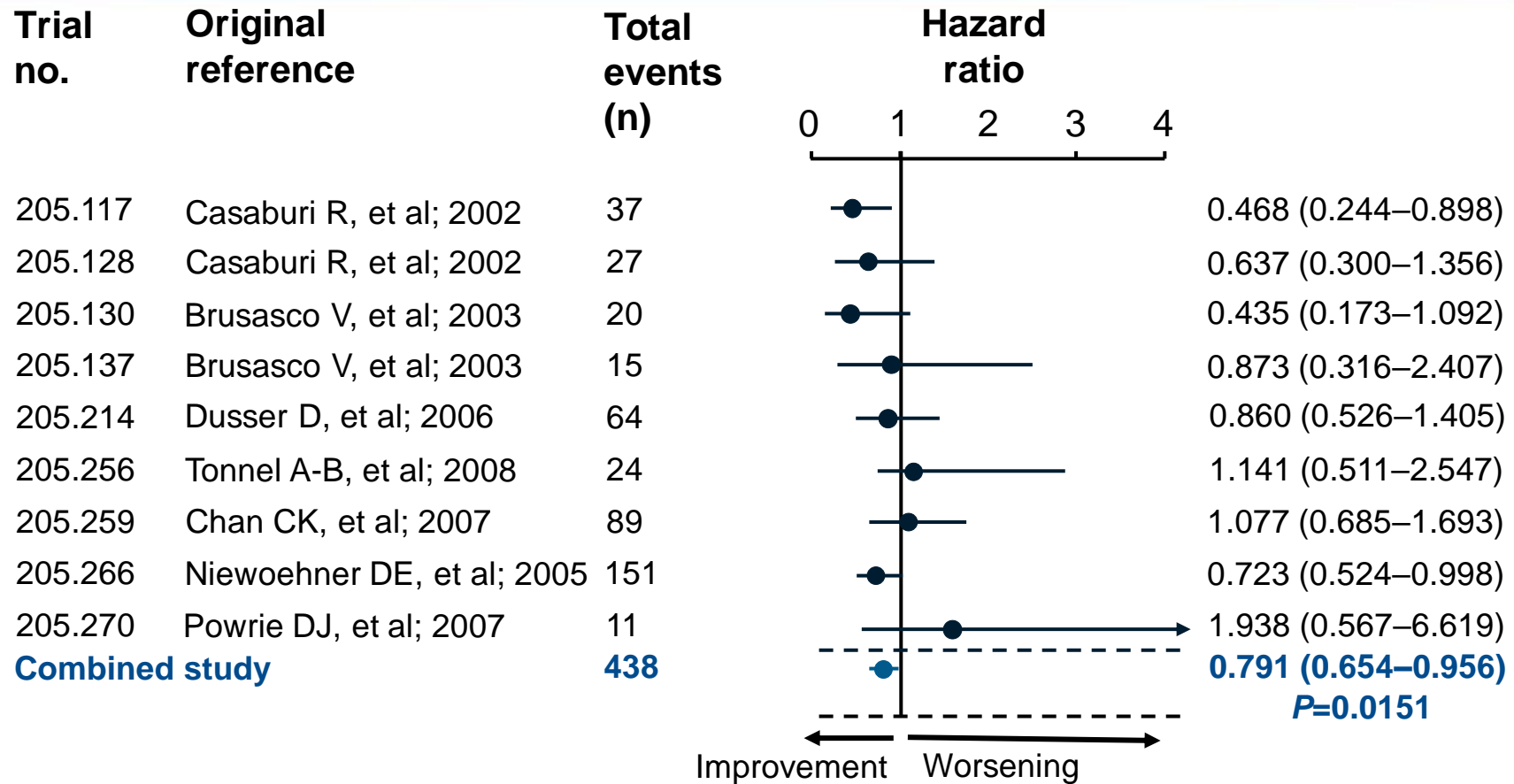
COPD medication was permitted for the Niewoehner and Powrie trials.

\*Primary endpoint: exacerbation.

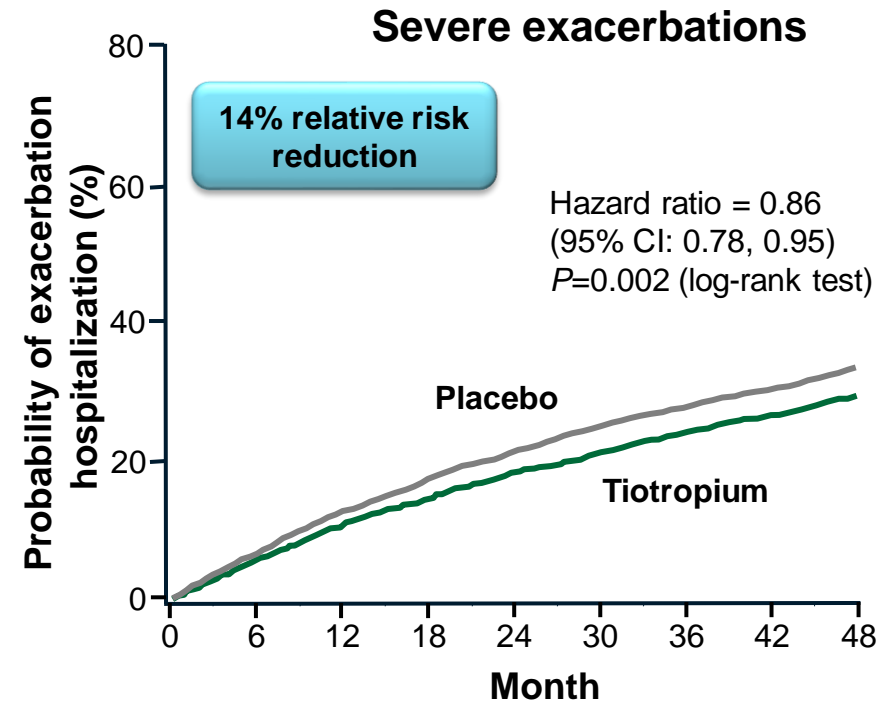
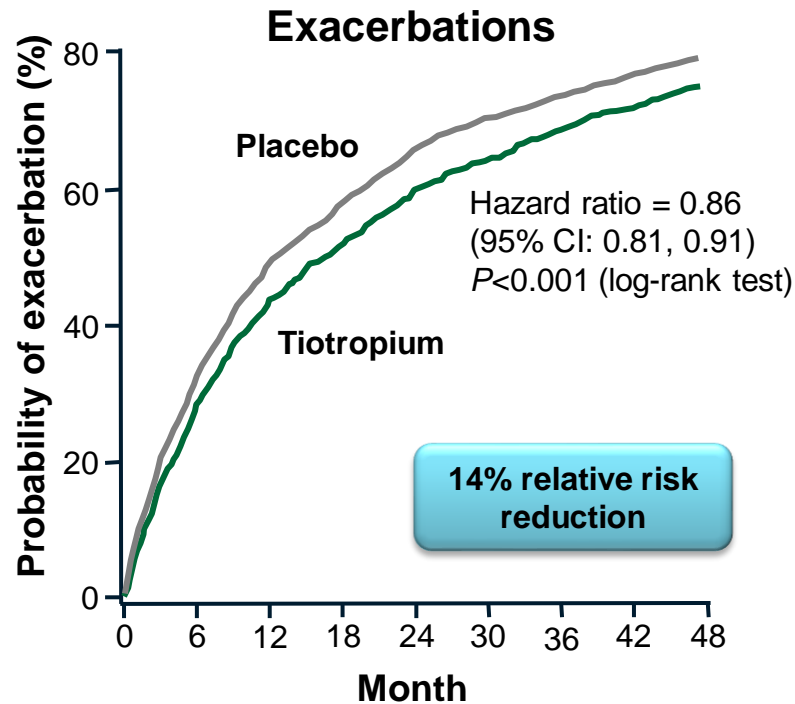
Brusasco V, et al. *Thorax*. 2003;58:399–404; Niewoehner DE, et al. *Ann Intern Med*. 2005;143:317–326; Casaburi R, et al. *Eur Respir J*. 2002;19:217–224; Vincken W, et al. *Eur Respir J*. 2002;19:209–216; Dusser D, et al. *Eur Respir J*, 2006;27:547–555; Powrie DJ, et al. *Eur Respir J*. 2007;30:472–478; Freeman D, et al. *Respir Res*. 2007;8:45; Chan CK, et al. *Can Respir J* 2007;14:465–472.

n/a, not applicable

# Meta-analysis: Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> reduces severe (hospitalized) exacerbations



# UPLIFT<sup>®</sup>: Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> reduces risk of exacerbations and severe (hospitalized) exacerbations



## UPLIFT<sup>®</sup>

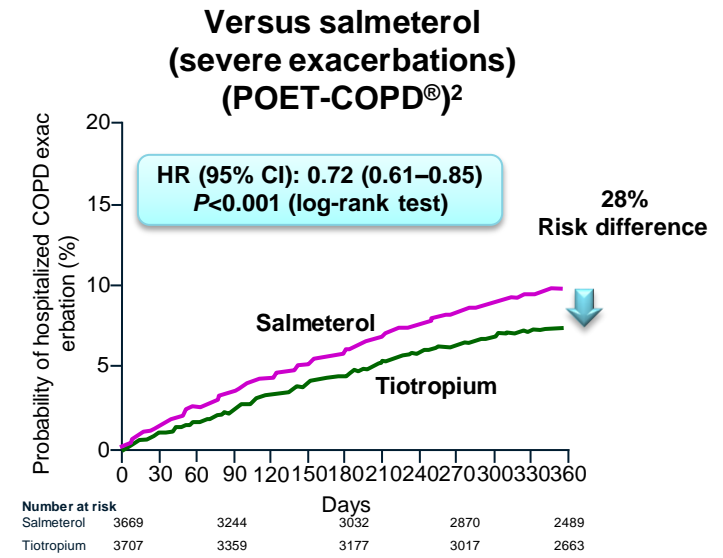
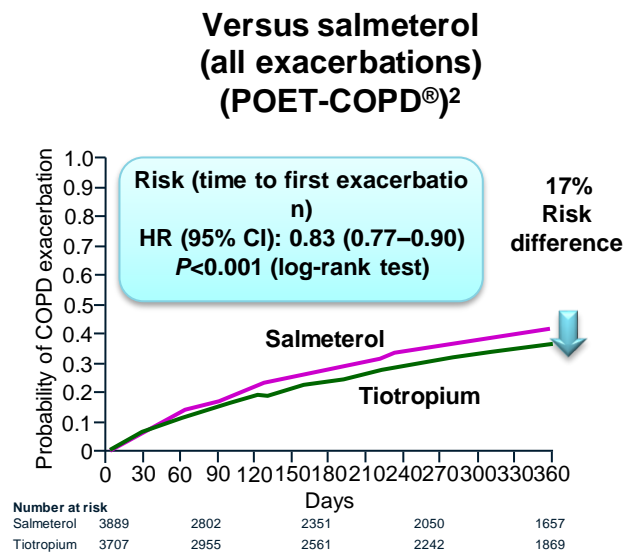
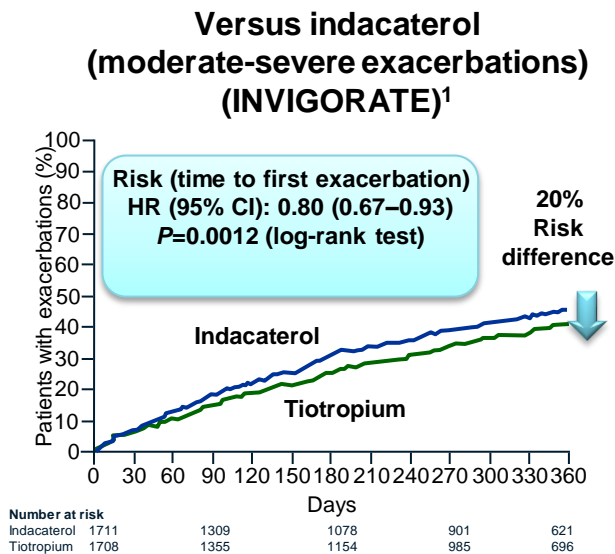
- Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> 18 µg versus placebo on top of usual therapy (LABA and LABA/ICS allowed)
- GOLD Stage II to IV (moderate to severe) patient population covered
- **Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> 18 µg significantly delayed time to first exacerbation by 4.2 months**

CI, confidence interval; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting  $\beta_2$ -agonist; UPLIFT<sup>®</sup>, Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium

Tashkin DP et al. *N Engl J Med* 2008;359:1543–1554.

# Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> is better at reducing the risk of exacerbations than the LABAs indacaterol<sup>1</sup> and salmeterol<sup>2</sup>

▶ Tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> 18 µg significantly reduced the annual number of moderate/severe exacerbations of COPD:



CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; INVIGORATE, Comparison of Indacaterol and Tiotropium on Lung Function and Related Outcomes in Patients With COPD; LABA, long-acting  $\beta_2$ -agonist; POET-COPD<sup>®</sup>, Prevent Ion Of Exacerbations with Tiotropium in COPD

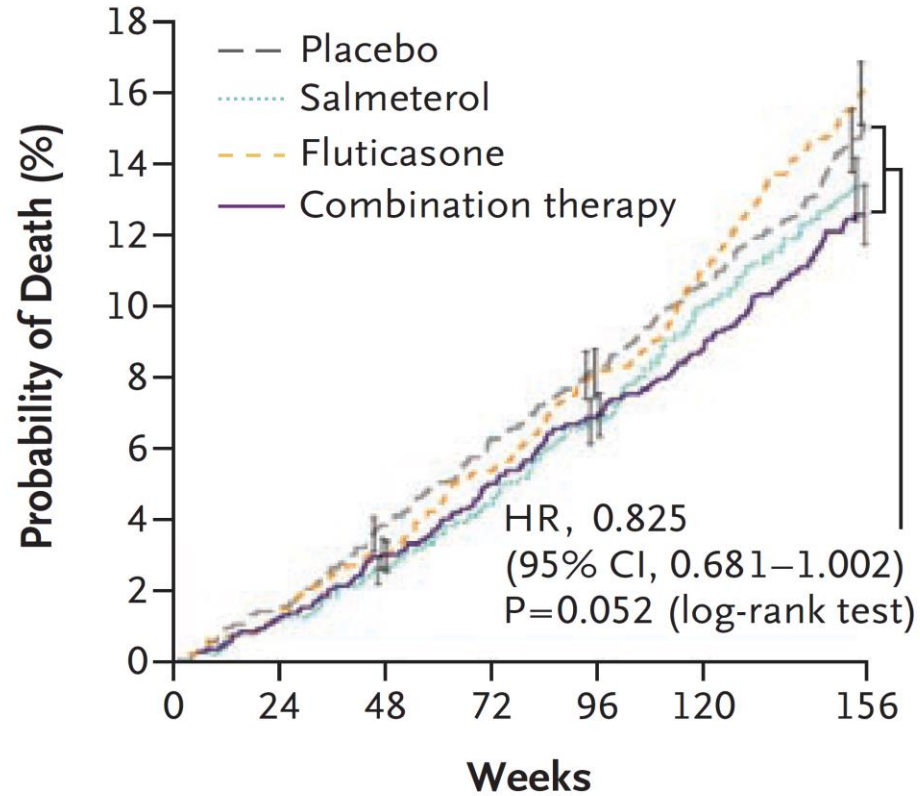
1. Decramer ML, et al. *Lancet Respir Med.* 2013;1: 524–533; 2. Vogelmeier C, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1093–1103.



# **Tiotropium Vs ICS/LABA and potential risk of ICS in COPD**

# TORCH study

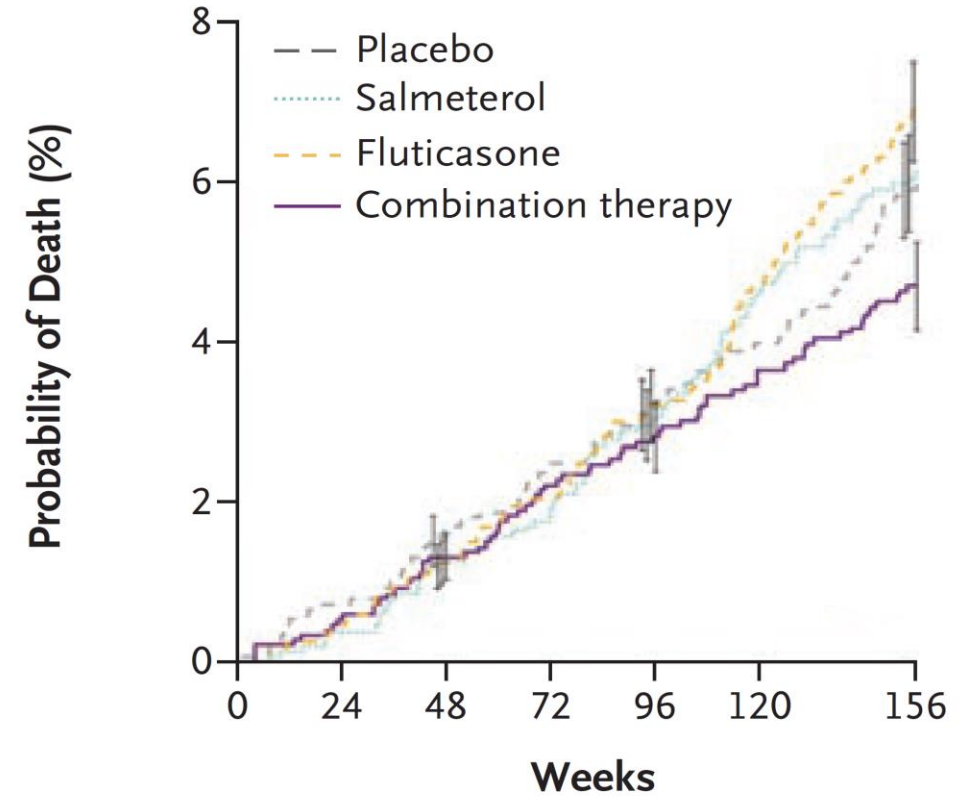
## B Death from Any Cause



### No. of Patients

Placebo	1524	1500	1464	1428	1399	1361	1293
Salmeterol	1521	1502	1481	1451	1417	1368	1316
Fluticasone	1534	1512	1487	1450	1409	1363	1288
Combination therapy	1533	1514	1487	1456	1426	1393	1339

## C COPD-Related Death



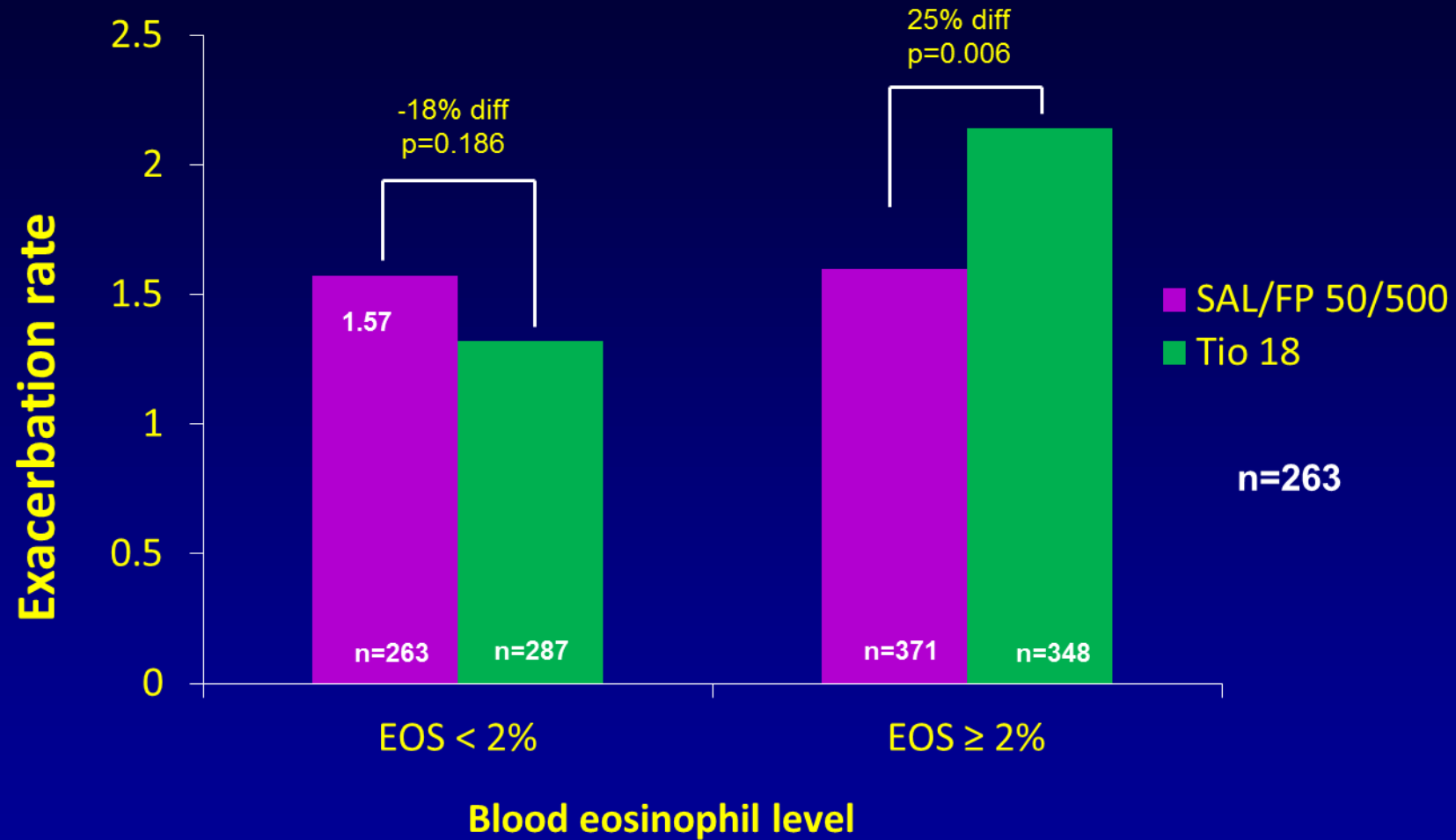
### No. of Patients

Placebo	1524	1513	1499	1486	1476	1463	1433
Salmeterol	1521	1515	1502	1492	1475	1450	1428
Fluticasone	1534	1527	1515	1503	1485	1461	1428
Combination therapy	1533	1525	1513	1499	1490	1477	1460

## INSPIRE Study: Exacerbation rates at 2 years in COPD patients with FEV<sub>1</sub> <50% predicted



# Exacerbation rate by EOS: INSPIRE post-hoc analysis



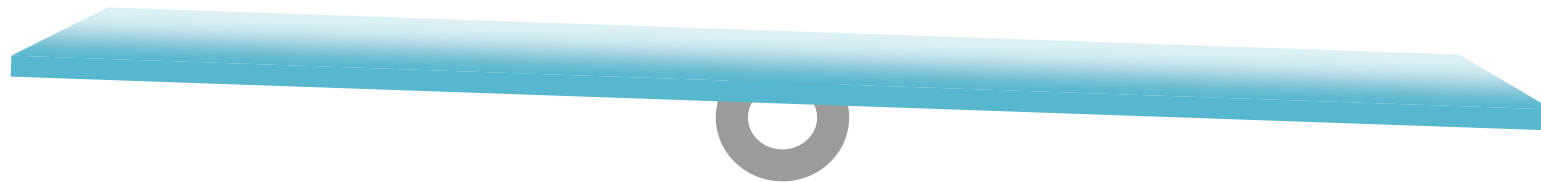
# Use of ICS in COPD is associated with both benefits and potential risks



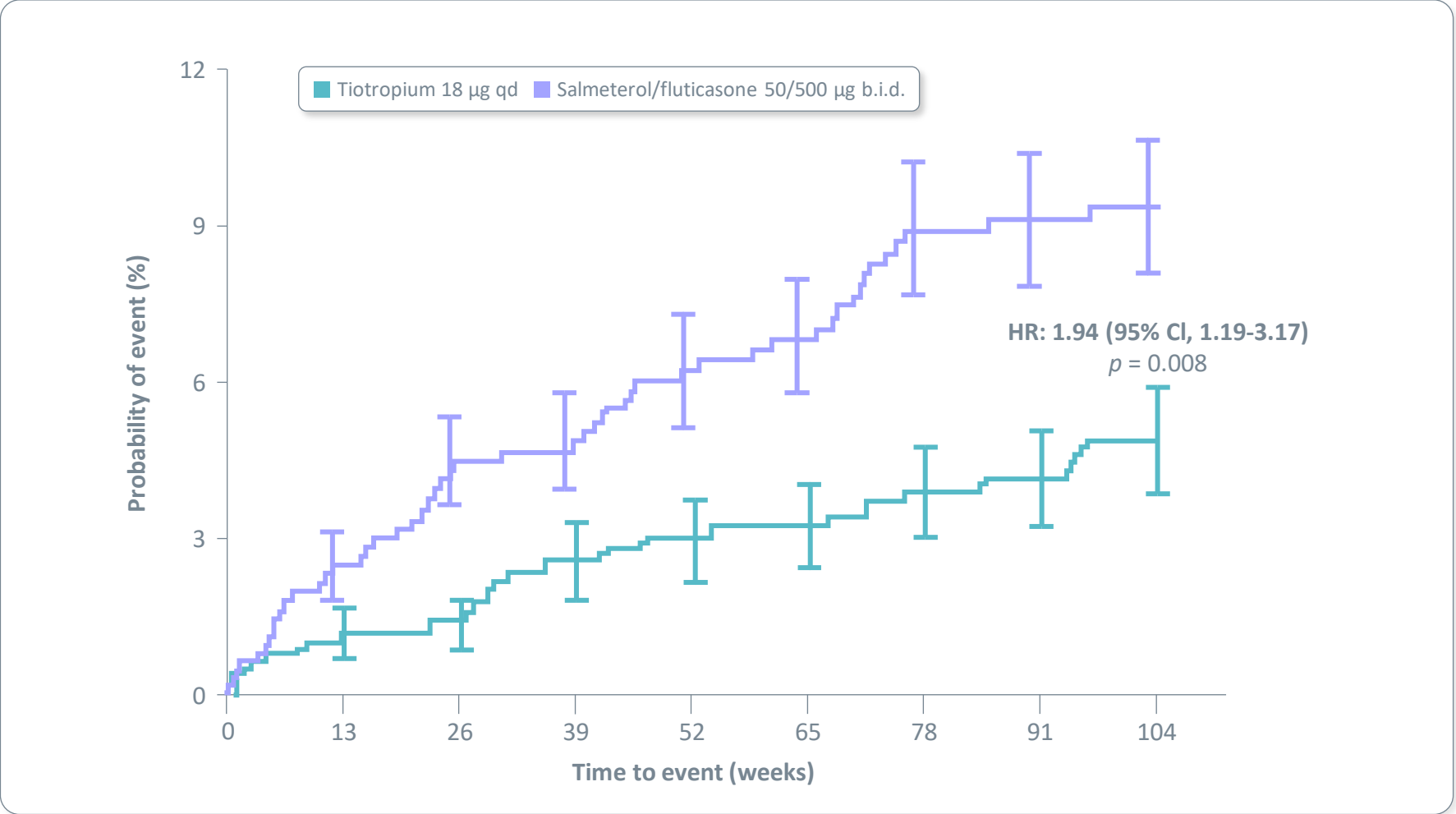
ICS-containing treatments may benefit a select group of patients with a **history of exacerbations and elevated blood eosinophil levels**<sup>1</sup>



Long-term ICS use is associated with a range of **local and systemic side effects**<sup>1-3</sup>



# INSPIRE Study: Reduced time to reported pneumonia with Salmeterol/fluticasone 50/500 µg bid versus Tiotropium 18µg



Wedzicha JA et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19–26

# Risk of Exacerbation and Pneumonia hospitalization in LAMA vs ICS/LABA drug



Cochrane Database of Systematic Reviews

Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis (Review)

Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S



ICS/LABA compared to LAMA for COPD Intervention = ICS/LABA and comparator = LAMA			
Outcomes	Risk with LAMA	Relative effect (OR, 95% CI)	No. of participants
Severe exacerbation in high-risk population	112 per 1000	<b>1.28</b> (0.95 – 1.73)	1580 (2 RCTs)
Severe exacerbation in low-risk population	3 per 1000	<b>3.05</b> (0.32 – 29.47)	623 (1 RCT)
Pneumonia in high-risk population	28 per 1000	<b>1.80</b> (1.06 – 3.06)	1580 (2 RCTs)
Pneumonia in low-risk population	0 per 1000	<b>5.82</b> (0.7 – 48.80)	885 (2 RCTs)

From the pairwise meta-analysis by Cochrane,

- **ICS/LABA** associated with **higher risk of severe exacerbation hospitalization** than LAMA
  - **1.28 higher risk** in high-risk group
  - **3.05 higher risk** in low-risk group
- **ICS/LABA** associated with **higher risk of pneumonia hospitalization** than LAMA
  - **1.80 higher risk** in high-risk group
  - **5.82 higher risk** in low-risk group



- LAMA ควรเป็นยาที่เริ่มตัวแรกในผู้ป่วย COPD เพราะการใช้ ICS/LABA เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด Exacerbation จากความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิด Pneumonia ในยาที่มีส่วนผสมของ ICS
- ICS/LABA เหมาะกับผู้ป่วย COPD ที่มีค่า blood eosinophil concentrations > 300 cells per  $\mu\text{L}$  เท่านั้น

## Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study

*Samy Suissa, Sophie Dell'Aniello, Pierre Ernst*

**Interpretation** In this real-world, clinical practice, observational study, initial COPD treatment with LABA-ICS inhalers was only more effective than with LAMAs in patients with high blood eosinophil concentrations (>4%) or counts (>300 cells per  $\mu\text{L}$ ) and possibly in frequent exacerbators. Because of the increased risk of pneumonia associated with the ICS component, initiation with a LAMA should be preferred in patients with blood eosinophil concentrations of less than 4%.



# ICS/LABA vs LAMA

การลด **Exacerbation** อาจไม่แตกต่างกัน  
แต่ **LAMA** มี **side effect** เรื่อง  
**pneumonia** น้อยกว่า

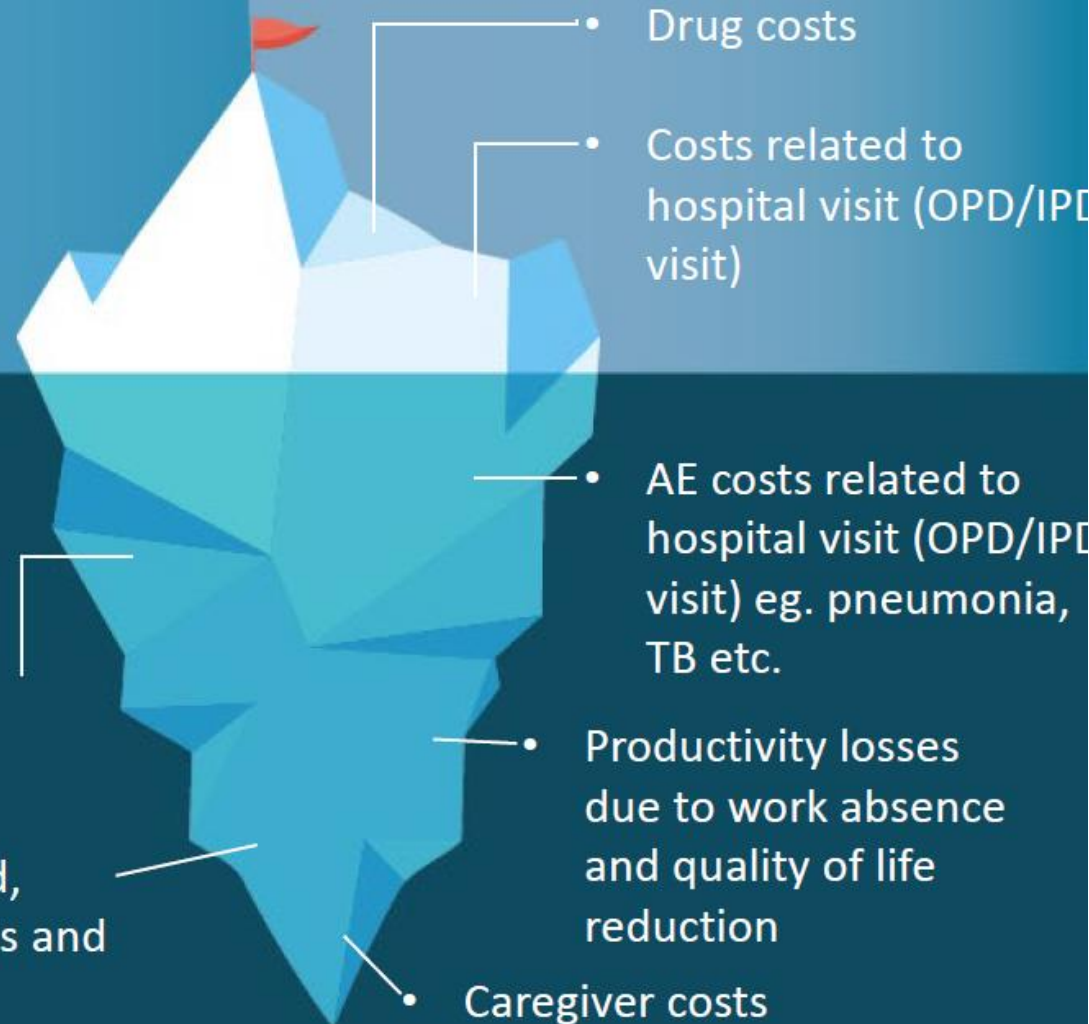
# COPD treatment costs

True economic values for COPD treatment to patients, hospitals and

## VISIBLE COSTS

## HIDDEN COSTS

- Exacerbation costs related to hospital visit (OPD/IPD visit)
- Hospital resources costs including HCPs workload, equipment, infrastructures due to underdiagnosis and undertreatment etc.



หลักการเปรียบเทียบ  
ค่าใช้จ่ายในการรักษา  
ผู้ป่วย COPD  
ควรพิจารณาปัจจัยใด  
ในมุมมองของ  
โรงพยาบาล

Visible costs

Drug cost  
at Right dose

ค่ายาต่อเดือน (คำนวณจากขนาดยาที่  
แนะนำต่อวัน X ราคาต่อ 30 วัน)

ค่าใช้จ่ายในกรณีเกิด

Exacerbation

ค่าใช้จ่ายในกรณีเกิด

Pneumonia

Hidden costs

# NNT of Tiotropium to prevent exacerbation is 13\*

ing NNT for tiotropium to prevent one exacerbation per year was 13 (95% CI 10 to 21).

## Clinical events

### COPD exacerbations

The cumulative incidence of COPD exacerbations among controls was 35% over the mean duration (7.0 months) of all trials, and 52% in the 1 year trials. Tiotropium reduced COPD exacerbations compared with placebo and compared with ipratropium (fig 2A). The cumulative incidence of exacerbations was lower with tiotropium than with salmeterol, but this difference was smaller and not statistically significant. The treatment effect of tiotropium was statistically homogeneous across the control groups ( $p = 0.77$ ) and the summary OR for tiotropium compared with placebo or ipratropium was 0.73 (95% CI 0.66 to 0.81). The corresponding NNT for tiotropium to prevent one exacerbation per year was 13 (95% CI 10 to 21).

## CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis

R G Barr, J Bourbeau, C A Camargo, F S F Ram



\*R G Barr et.al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.

# NNT comparison

**NNT aspirin = 241 \*Ischemic stroke (median duration 5 yr)**

**NNT Clopidogrel = 47 \*Ischemic stroke (Follow up 1 yr)**

**NNT Atorvastatin = 138 \*treated with statins**

**for 5 years to prevent one death (5yr)**

**VS**

**NNT of Tiotropium to prevent exacerbation is 13\***

## CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis

R G Barr, J Bourbeau, C A Camargo, F S F Ram



### Clinical events

#### COPD exacerbations

The cumulative incidence of COPD exacerbations among controls was 35% over the mean duration (7.0 months) of all trials, and 52% in the 1 year trials. Tiotropium reduced COPD exacerbations compared with placebo and compared with ipratropium (fig 2A). The cumulative incidence of exacerbations was lower with tiotropium than with salmeterol, but this difference was smaller and not statistically significant. The treatment effect of tiotropium was statistically homogeneous across the control groups ( $p=0.77$ ) and the summary OR for tiotropium compared with placebo or ipratropium was 0.73 (95% CI 0.66 to 0.81). The corresponding **NNT for tiotropium to prevent one exacerbation per year was 13 (95% CI 10 to 21).**

Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277–287. doi:10.1001/jama.2018.20578

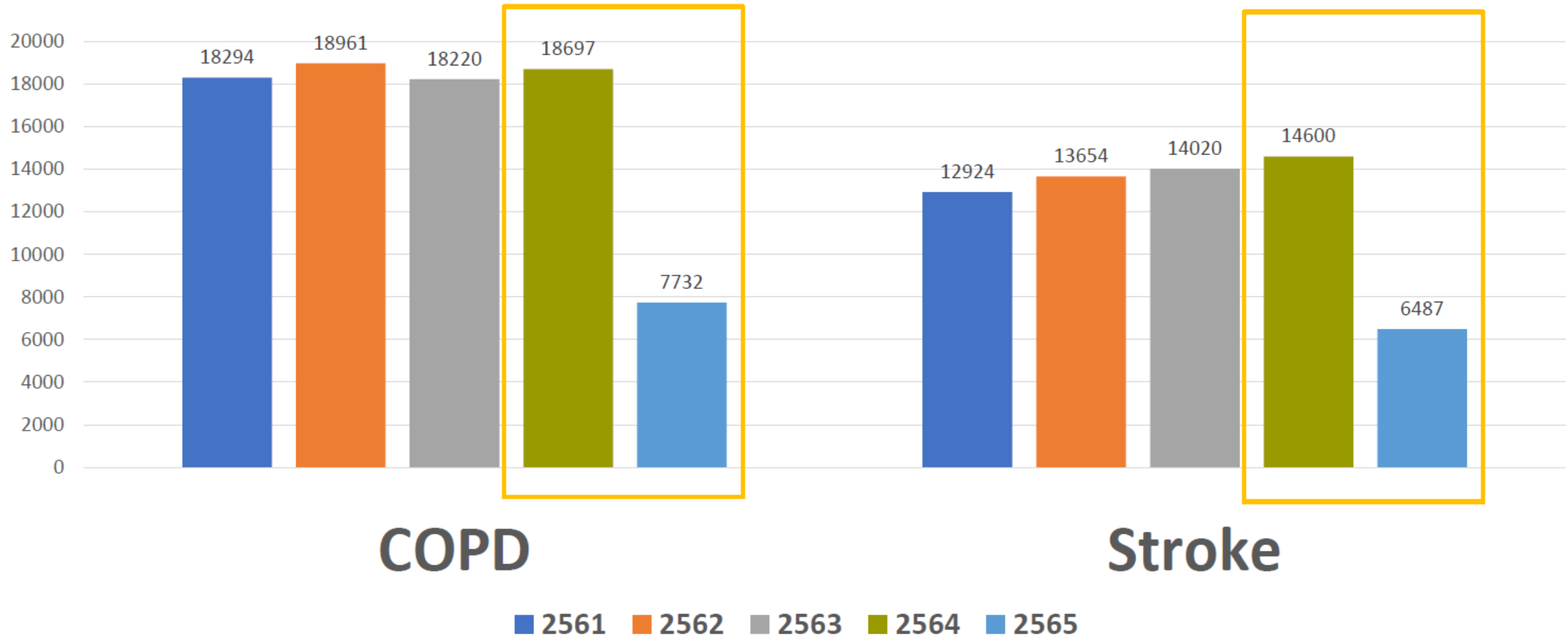
Gidwani S, Body R. Best evidence topic report. Clopidogrel plus aspirin or aspirin alone in unstable angina. *Emerg Med J*. 2006;23(2):140-142. doi:10.1136/emj.2005.033464

\*R G Barr et.al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. 2006

Yerrakalva D, Griffin SJ. Statins for primary prevention in people with a 10% 10-year cardiovascular risk: too much medicine too soon?. *Br J Gen Pract*. 2017;67(654):40-41. doi:10.3399/bjgp17X688789d



# Mortality rate COPD vs Stroke



# Mean cost of exacerbation from COPD = 80,010 THB/event

complicated by respiratory failure. The mean duration of admission was 17.3 days (range 1–682 days). The mean cost of admission per exacerbation was 80,010 Thai baht (US \$2,666) (range, 2,779–3,433,108 baht). The total

*Background:* Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of hospitalization and economic burden. Frequent exacerbations impair quality of life and effect decline of lung function.

*Objective:* We evaluated characteristics of COPD patients with frequent exacerbations. The precipitating causes, outcomes, hospital stay, and cost of admission were also determined.

*Methods:* The study population included COPD patients admitted because of acute COPD exacerbation at Srinagarind Hospital between 1 January 2006 and 31 December 2010.

*Results:* Over the 5-year period, 183 patients were admitted. Their mean age was 74.9 (SD 9.28) years and the male to female ratio was 170:13. Most patients (144; 79%) had one exacerbation per year and 39 (21%) had more than one per year. The group with more exacerbations, had a higher stage of the disease than those with only one exacerbation ( $p = 0.023$ ), but there was no significant difference in the mortality rate (18% vs 14%,  $p = 0.53$ ). A total of 245 episodes of acute exacerbation of COPD occurred in 183 patients. The mean duration of symptoms was 4.1 (SD 3.46) days. Forty-seven percent presented with Anthonisen type III, 42.4% with Anthonisen type II, and 10.6% with Anthonisen type I exacerbations. For 44 exacerbations (18%), the precipitating causes were not determined. The most common precipitating cause was pneumonia, which occurred in 90 episodes (36.7%). The second common was bronchitis (27.8%); followed by heart failure (8.2%), infected bronchiectasis (5.3%), diarrhea (1.2%), acute urinary retention (0.8%), unstable angina (0.4%), pneumothorax (0.4%), urinary tract infection (0.4%), atrial fibrillation (0.4%) and drug induced cough (0.4%). The organisms responsible for respiratory tract infection were identified in 31% cases of pneumonia and 18% of bronchitis cases. The top three common pathogens for pneumonia were *Pseudomonas aeruginosa* (9%), *Acinetobacter baumannii* (8%), and *Klebsiella pneumoniae* (8%). The top three common pathogens for bronchitis were *P aeruginosa* (7%), *Haemophilus influenza* (6%), and *K pneumoniae* (4%). About one quarter (25.3%) of acute exacerbations were complicated by respiratory failure. The mean duration of admission was 17.3 days (range 1–682 days). The mean cost of admission per exacerbation was 80,010 Thai baht (US \$2,666) (range, 2,779–3,433,108 baht). The total cost for 245 exacerbations was 19.6 million baht (\$653,000).

*Conclusion:* Respiratory tract infections were common causes of COPD exacerbation and one quarter of which developed respiratory failure. Preventive measures such as vaccination, smoking cessation, lung rehabilitation, and appropriate drug use are helpful.

*Keywords:* COPD exacerbation, precipitating causes, outcomes

Asian Biomedicine Vol. 8 No. 2 April 2014; 229-236

DOI: 10.5372/1905-7415.0802.283

Original article

## Precipitating causes and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation at a tertiary care center in northeast Thailand

Wipa Reechaipichitkul

Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

จากค่า NNT ในการลด Exacerbation = 13

การใช้ Tiotropium สำหรับผู้ป่วย COPD 100 คน จะลด Exacerbation ได้ 8 คน

จะสามารถประหยัดงบประมาณได้  $8 \times 80,010 = 640,080$  บาทต่อปี



จะป้องกันการเกิด Exacerbation ได้ 8 คน



ประหยัดงบประมาณได้ปีละ

**640,080 บาท**



การใช้ Tiotropium สามารถป้องกันการเกิด Exacerbation ซึ่ง  
มีค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ย 513 บาทต่อคน/ครั้ง/เดือน

ทุกการรักษาผู้ป่วย COPD 13 คน  
ด้วย Tiotropium



จะป้องกันการเกิด  
Exacerbation  
ได้ 1 คน



ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ยของ  
การเกิด Exacerbation ครั้งละ

**80,010 บาท**



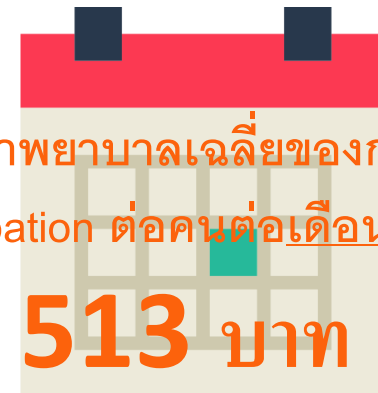
ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ยของ  
การเกิด Exacerbation ต่อคน  
ต่อปีเท่ากับ  $80,010/13 =$

**6,155 บาท**

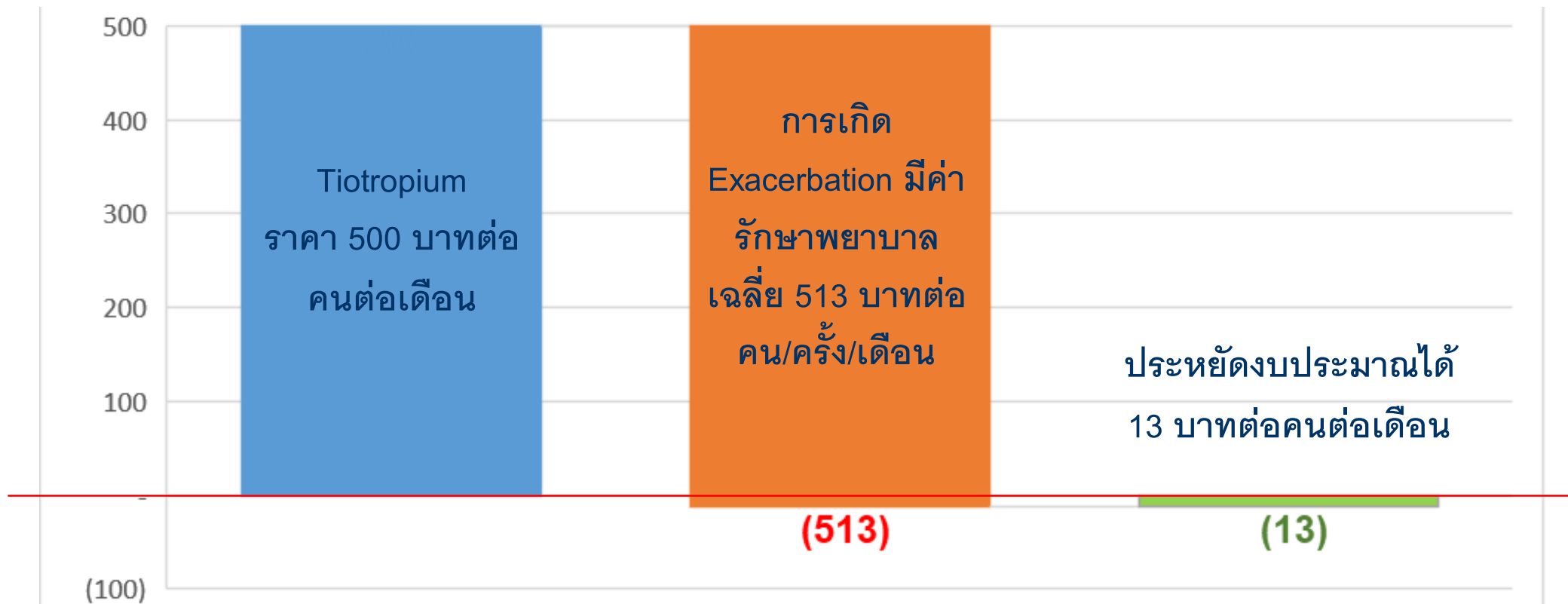


ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ยของการเกิด  
Exacerbation ต่อคนต่อเดือนเท่ากับ

**513 บาท**



การใช้ Tiotropium ในราคา 500 บาทต่อคนต่อเดือน สามารถป้องกันการเกิด Exacerbation ซึ่งมีค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ย 513 บาทต่อคน/ครั้ง/เดือน จึงประหยัดงบประมาณได้ 13 บาทต่อคนต่อเดือน โดยยังไม่รวมค่าเสียโอกาสอื่น เช่น ลดอัตราการครองเตียงลง



Calculation based on NNT to reduce exacerbation and cost of exacerbation management in Thailand.

การใช้ Tiotropium สำหรับผู้ป่วย COPD

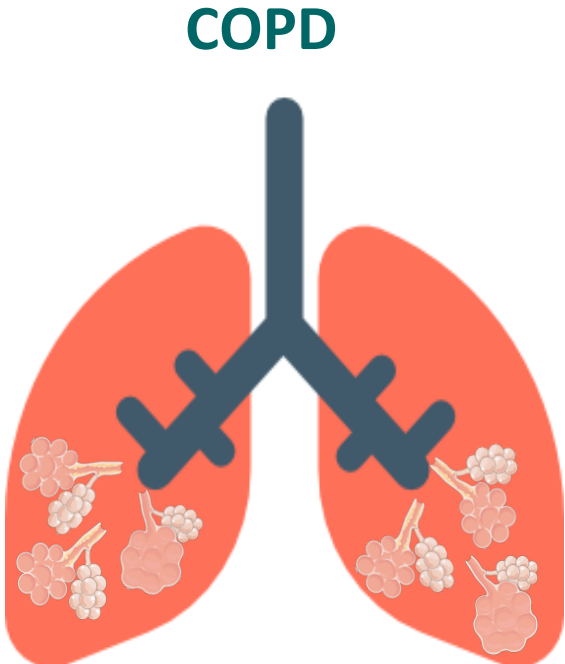
จะสามารถประหยัดงบประมาณได้ 156 บาทต่อคนต่อปี (13 บาทต่อเดือน)



ถ้ารักษาผู้ป่วย COPD ทั้งหมด 100 คน  
โรงพยาบาลจะประหยัดงบประมาณได้

ปีละ **15,600 บาท**

# Both Thai COPD and GOLD 2019 guideline supported to use LAMA as foundation therapy for COPD treatment



### Pathology

- Not fully reversible airflow obstruction

### Treatment: Bronchodilator

- LAMAs i.e. Tiotropium
- LABA

LABA less effective than LAMA in exacerbation reduction

## INITIAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT

<p>≥ 2 moderate exacerbations or ≥ 1 leading to hospitalization</p>	<p><b>Group C</b></p> <p>LAMA ✓</p>	<p><b>Group D</b> LAMA or LAMA + LABA* or ICS + LABA** ✓</p> <p><small>*Consider if highly symptomatic (e.g. CAT &gt; 20) **Consider if eos ≥ 300</small></p>
<p>0 or 1 moderate exacerbations (not leading to hospital admission)</p>	<p><b>Group A</b></p> <p>A Bronchodilator ✓</p>	<p><b>Group B</b></p> <p>A Long Acting Bronchodilator (LABA or LAMA) ✓</p>
	<p>mMRC 0-1 CAT &lt; 10</p>	<p>mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10</p>

FIGURE 4.1

# Rationale Drug use in Thailand – Long Acting Bronchodilator is main medication in COPD



- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>❶ ข้อบ่งชี้ (indication)<br/>ใช้ยาเมื่อมีความจำเป็น</li> <li>❷ ประสิทธิภาพ (efficacy)<br/>เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างแท้จริง</li> <li>❸ ความเสี่ยง (risk)<br/>คำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ</li> <li>❹ ค่าใช้จ่าย (cost)<br/>ใช้ยาอย่างพอเพียงและคุ้มค่า</li> <li>❺ องค์ประกอบอื่นๆ ที่จำเป็น (other considerations)<br/>รอบรู้ รอบคอบ ระมัดระวัง รับผิดชอบและใช้ยาอย่างเป็นขั้นตอนตามมาตรฐานทางวิชาการ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❻ ขนาดยา (dose)<br/>ถูกขนาด</li> <li>❼ วิธีให้ยา (method of administration)<br/>ถูกวิธี</li> <li>❽ ความถี่ในการให้ยา (frequency of dose)<br/>ด้วยความถี่ในการให้ยาที่เหมาะสม</li> <li>❾ ระยะเวลาในการให้ยา (duration of treatment)<br/>ด้วยระยะเวลาการรักษาที่พอเหมาะ</li> <li>❿ ความสะอาด (patient compliance)<br/>โดยคำนึงถึงความสะดวกและการยอมรับของผู้ป่วย</li> </ul> |
|--|--|

6.6 ข้อควรปฏิบัติและข้อควรหลีกเลี่ยงที่สำคัญของการใช้ยาในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	
รหัส	ข้อควรปฏิบัติและข้อควรหลีกเลี่ยง
E-COPD-R-01	ควรใช้ long acting bronchodilator เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

# Why “Tiotropium” is treatment of choice for COPD in NLEM?

## Guideline supported

- ✓ GOLD 2023
- ✓ Thai COPD guideline 2565

## Cost saving

- ✓ Price is lower than ICS/LABA\*
- ✓ Save cost from ICS related pneumoniae\*\*

## Paradigm of treatment

- ✓ LAMA: Tiotropium is foundation treatment for COPD
- ✓ ICS/LABA is foundation treatment for asthma

\*ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา. ธันวาคม 2560

\*Salmeterol xinafoate+Fluticasone propionate DPI (50 mcg +500 mcg)/dose , 60 doses = 597 THB inc.VAT

\*Formoterol fumarate + Budesonide DPI (9 mcg+320 mcg)/dose, 60 doses = 631 THB inc.VAT

\*\*Suisa S, et al. Thorax 2013;68:1029–1036.

## ผู้ป่วยชาย อายุ 78 ปี อาชีพข้าราชการบำนาญ

- มีอาการเหนื่อยหอบมากขึ้นมาหลายปี มีอาการไอแห้งๆ ช่วง 1 ปี ผู้ป่วยไม่เคยมาห้องฉุกเฉินที่โรงพยาบาล
  - ผู้ป่วยมีประวัติสูบบุหรี่วันละ 1 ซองมา 30 ปี ปัจจุบันเลิกสูบ
  - มีโรคประจำตัว HT
  - ผู้ป่วยได้ยา Theophylline, Salbutamol MDI , salmeterol/fluticasone
  - หลังได้ยาดังกล่าวผู้ป่วยยังมีอาการเหนื่อย
  - ตรวจร่างกาย
    - No cyanosis, no clubbing of fingers
    - Diminished breath sounds on auscultation
- CBC : Hb 14 g/dl WC 5,200 Neu 60% lym 39% Eo 1 % Plt 250,000/uL



ชื่อ-นามสกุล

วันที่วันนี้



## ปอดของท่านเป็นอย่างไรบ้าง? ได้รับการประเมินผลเกี่ยวกับโรคถุงลมโป่งพอง (COPD Assessment Test™, CAT)

แบบสอบถามนี้จะช่วยให้คุณและแพทย์ของท่านสามารถทำการประเมินผลกระทบของโรคถุงลมโป่งพองต่อความผาสุกและการทำกิจวัตรประจำวันของท่าน ท่านและแพทย์ของท่านสามารถใช้คำตอบและคะแนนทดสอบของท่านเพื่อช่วยในการปรับปรุงการจัดการโรคของท่านและได้รับการรักษาที่จะเป็นประโยชน์สูงสุดของท่าน

โปรดกาเครื่องหมาย (X) ลงในช่องด้านล่างที่อธิบายถึงอาการปัจจุบันของท่านได้ดีที่สุด กรุณาเลือกเพียงคำตอบเดียวสำหรับแต่ละคำถามเท่านั้น

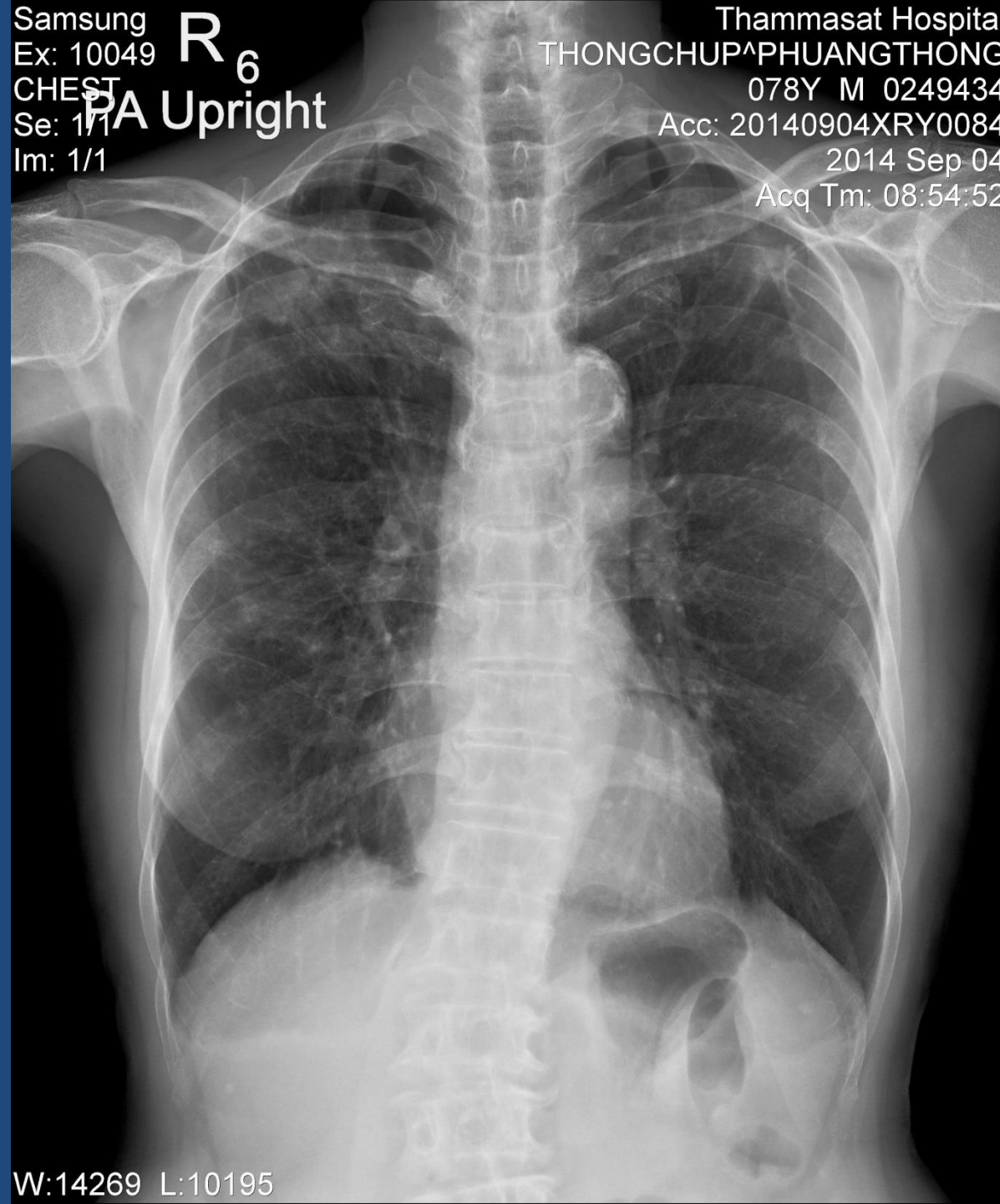
ตัวอย่าง: ข้าพเจ้ามีความสุขมาก  0  1  2  3  4  5 ข้าพเจ้าเศร้าใจมาก

						คะแนน		
ข้าพเจ้าไม่เคยมีอาการไอ	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input checked="" type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	ข้าพเจ้าไอตลอดเวลา	2
ข้าพเจ้าไม่มีเสมหะในปอดเลย	<input type="radio"/> 0	<input checked="" type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	ปอดของข้าพเจ้าเต็มไปด้วยเสมหะ	1
ข้าพเจ้าไม่รู้สึกรแน่นหน้าอกเลย	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input checked="" type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	ข้าพเจ้ารู้สึกแน่นหน้าอกมาก	4
เมื่อข้าพเจ้าเดินขึ้นเนินหรือขึ้นบันไดหนึ่งชั้น ข้าพเจ้ายังคงหายใจได้คล่อง	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input checked="" type="radio"/> 5	เมื่อข้าพเจ้าเดินขึ้นเนินหรือขึ้นบันไดหนึ่งชั้น ข้าพเจ้ารู้สึกเหนื่อยหอบอย่างมาก	5
ข้าพเจ้าทำกิจกรรมต่างๆ ที่บ้านได้โดยไม่จำกัด	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input checked="" type="radio"/> 5	ข้าพเจ้าทำกิจกรรมต่างๆ ที่บ้านได้อย่างจำกัดมาก	5
ข้าพเจ้ามีความมั่นใจที่จะออกไปนอกบ้าน ทั้งๆที่ปอดข้าพเจ้ามีปัญหา	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input checked="" type="radio"/> 5	ข้าพเจ้าไม่มีความมั่นใจเลยที่จะออกไปนอกบ้าน เพราะปอดข้าพเจ้ามีปัญหา	5
ข้าพเจ้านอนหลับสนิท	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input checked="" type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	ข้าพเจ้านอนหลับไม่สนิท เพราะปอดข้าพเจ้ามีปัญหา	3
ข้าพเจ้ารู้สึกกระตือรือร้นและเหนื่อยมาก	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input checked="" type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	ข้าพเจ้ารู้สึกอ่อนเพลียและเหนื่อยมาก	4
							<b>คะแนนรวม</b>	<b>29</b>



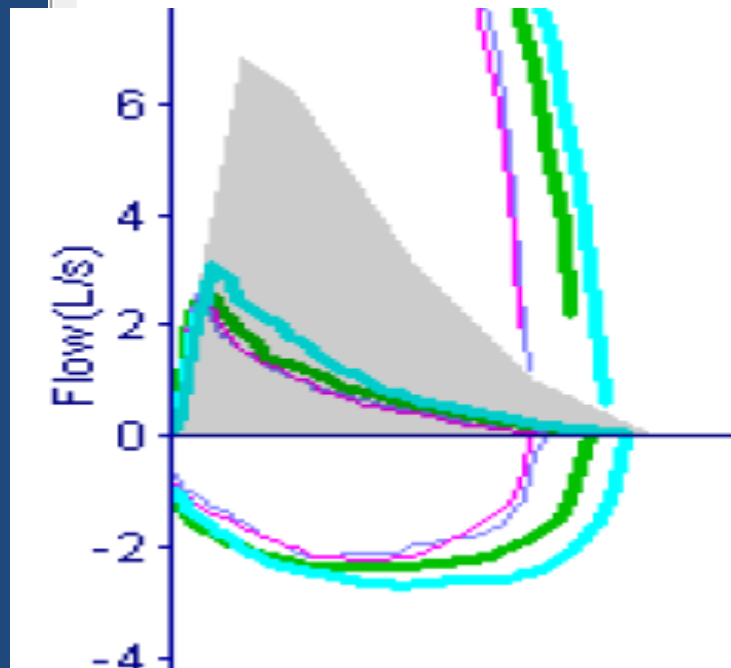
Samsung  
Ex: 10049 R<sub>6</sub>  
CHEST  
Se: 1/1 PA Upright  
Im: 1/1

Thammasat Hospital  
THONGCHUP^PHUANGTHONG  
078Y M 0249434  
Acc: 20140904XRY0084  
2014 Sep 04  
Acq Tm: 08:54:52



W:14269 L:10195

Parameters	BTPS	Pred	PRE	%Pred	POST	%Pred	%Chg
<b>Forced Vital Capacity</b>							
Best values from all loops							
<b>FVC</b>	L	2.87	2.51	87	2.75	96	10
<b>FEV1</b>	L	2.31	1.31	57	1.49	64	14
<b>FEV1/FVC</b>	%	81.8	52.2	64	54.2	66	4
<b>PEF</b>	L/s	6.88	2.65	39	3.10	45	17



# การรักษาผู้ป่วย COPD ช่วงเริ่มต้น กรณีที่ให้การรักษาครั้งแรก หรือเคยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม\*\*

<p>≥ 2 moderate exacerbations or ≥ 1 hospitalization</p>	<p><b>Group C</b></p> <p>LAMA</p>	<p><b>Group D</b></p> <p>LAMA or LAMA + LABA* or ICS + LABA**</p> <p>* Consider if highly symptomatic (CAT &gt; 20 or mMRC ≥ 2) ** Consider if Eos ≥ 300</p>
<p>0 or 1 moderate exacerbations (not leading to hospitalization)</p>	<p><b>Group A</b></p> <p>A Bronchodilator</p>	<p><b>Group B</b></p> <p>A Long-acting bronchodilator (LABA or LAMA)*</p> <p>* Consider LAMA + LABA if highly symptomatic (CAT &gt; 20 or mMRC ≥ 2)</p>
	<p>mMRC 0-1 or CAT &lt; 10</p>	<p>mMRC ≥ 2 or CAT ≥ 10</p>

คำย่อ: LABA: long-acting  $\beta_2$  agonist, LAMA: long-acting anti-muscarinic agent, ICS: inhaled corticosteroids

\*\* การรักษาที่ไม่เหมาะสม เช่น ได้ยา ICS เพียงอย่างเดียว หรือยา SABA (short-acting  $\beta_2$  agonist) หรือ SABA/SAMA (short-acting anti-muscarinic agent) เพียงอย่างเดียว (ยกเว้นในผู้ป่วย COPD กลุ่ม A) หรือได้ยา theophylline เพียงอย่างเดียว

- Stop Salmeterol/Fluticasone change to Tiotropium
- CAT 25 after 3 months and 20 after 6 months
- Lung Function After 6 Months Of Tiotropium

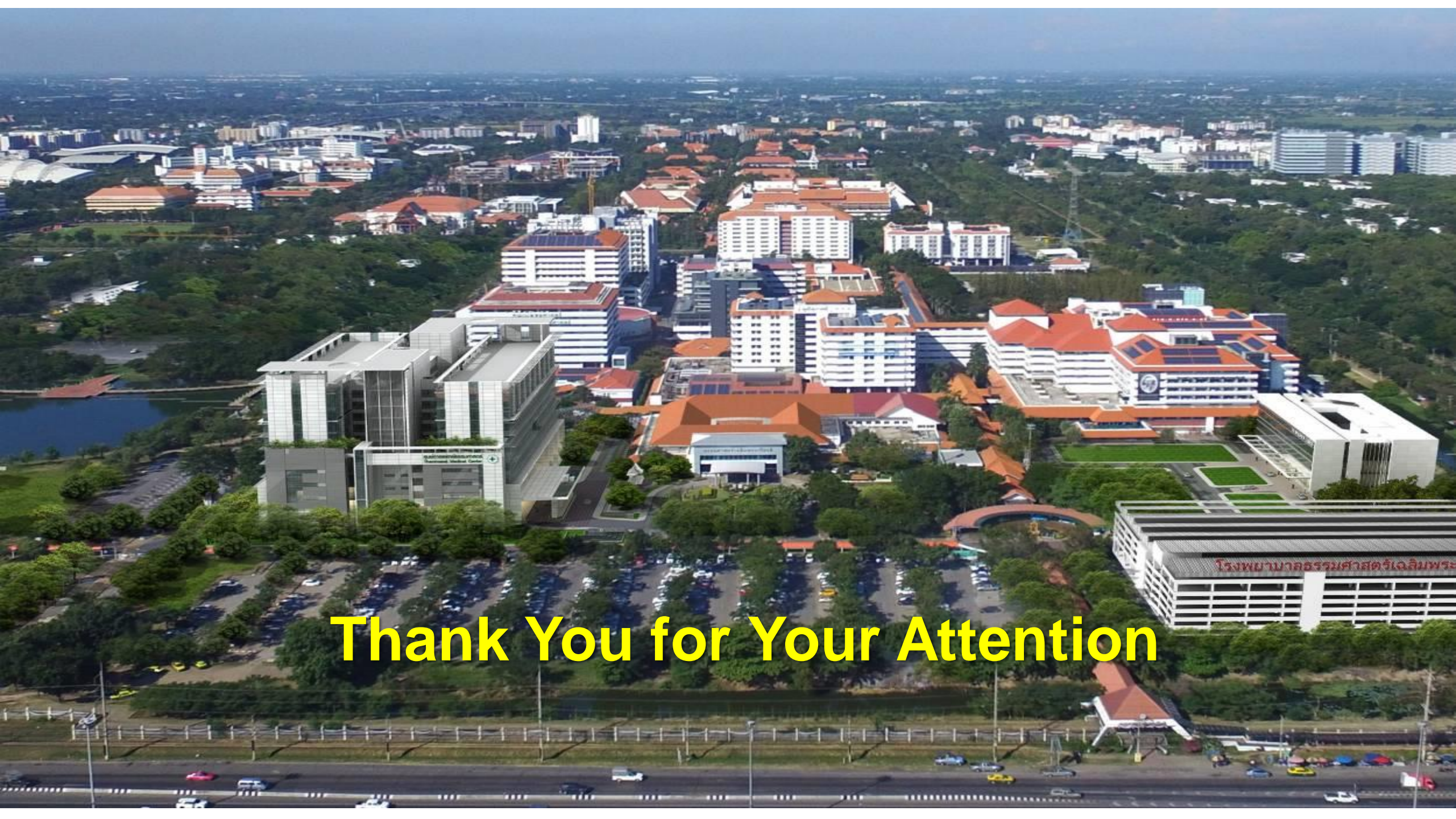
$\Delta$  FVC  $\uparrow$  0.48 L

$\Delta$  FEV1  $\uparrow$  0.26 L

# Conclusions

- Important mechanism of dyspnea in COPD patients are dynamic hyperinflation
- Presence of symptoms is associated with higher mortality rates in COPD
- To eliminate or minimize DHI, we should maximize bronchodilator
- From many studies ; Tiotropium had
  - **Benefit to lung function, Decrease dyspnea, Decrease exacerbations, Improve health status, Improve quality of life, Safety profile**





**Thank You for Your Attention**