

Time to shift paradigm in asthma treatment

Arief Bakhtiar

Muhammad Amin

FK Universitas Airlangga



PIRMA 2019



Pasien masih berisiko mengalami serangan asma dan angka mortalitas asma masih tinggi di global, meski terdapat pilihan pengobatan ^{1,2}

(Global asthma 2014/p5/p2) (Pavord 2018/p8/col1/p2)

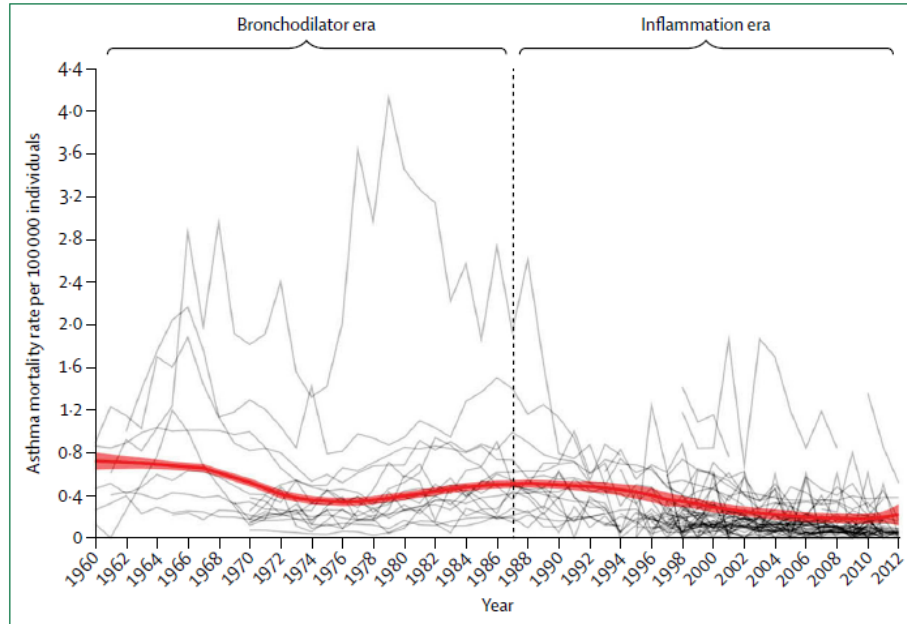


Figure 1: Crude asthma mortality rates between 1960 and 2012 for individuals aged 5–34 years in 46 countries during the bronchodilator and inflammation eras of asthma management

The association between the anti-inflammatory era and improved outcomes, and the flat-line with regard to further improvements between 2005 and today, is evident. The red lines indicate the locally weighted scatter plot rates after scatterplot smoothing with 90% confidence intervals, weighted by country population. The grey lines represent the rates of individual countries. Reproduced from Ebmeier et al. ^{2,3} (Pavord 2018/ p4/fig1) (Ebmeier 2017/p4/fig1)

Angka mortalitas asma usia 5-34 tahun di 46 negara dari data online WHO Mortality Database (36 negara *high-income* dan 10 *middle-income*)

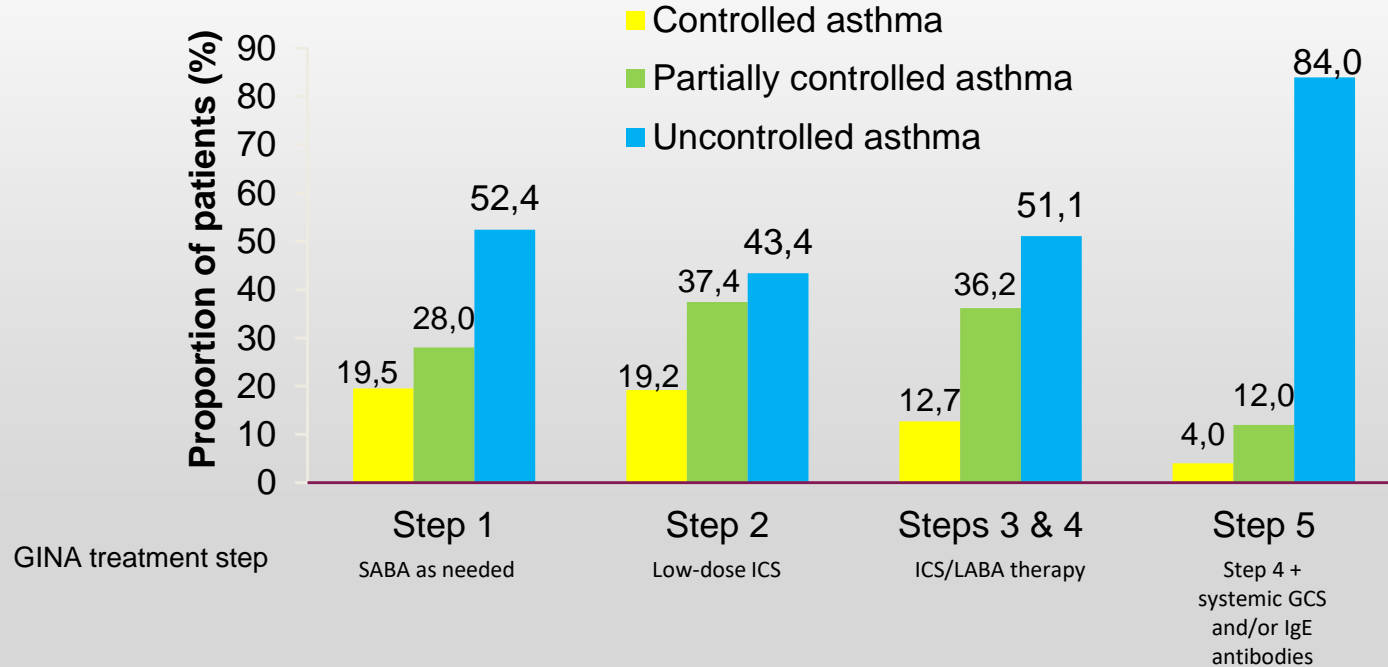
Tidak ada perubahan berarti angka mortalitas asma dari 2006 (kematian 0-19 per 100.000 orang (0.18-0.21) ke 2012 (juga kematian 0-19 per 100 000 orang (0.16-0.21)).³ (Ebmeier 2017/p1/p3)

1. The Global Asthma Report 2014. Available from http://globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf

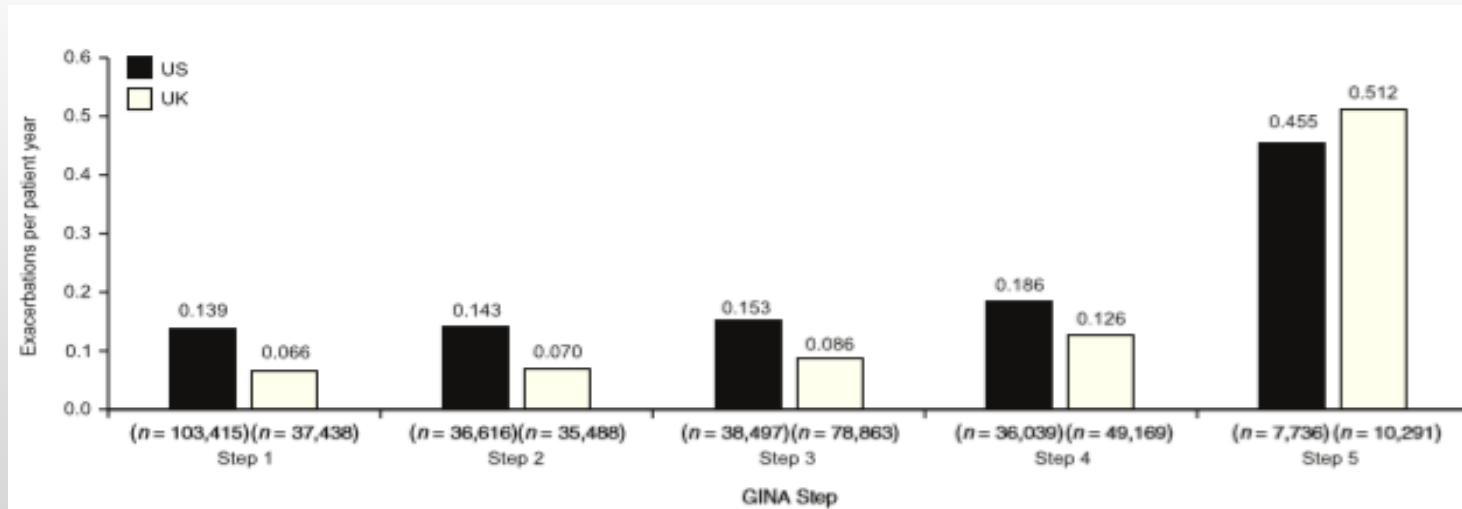
2. Pavord I et al. Lancet 2018; 391(10118):350–400.; 3. Ebmeier S et al. Lancet 2017; 390(10098):935–45.

Studi MAGIC: Kontrol asma belum optimal di semua jenjang GINA

Kontrol asma berdasarkan jenjang pengobatan (n = 624)



Jumlah eksaserbasi selama period monitoring terjadi di semua jenjang GINA



Eksaserbasi didefinisikan sebagai perburukan asma yang membutuhkan perawatan UGD/RS atau steroid oral (studi US: steroid oral yang digunakan ekivalen dengan 20 mg/hari prednisone selama 3-28 hari; studi UK: peresepan steroid oral apapun dalam 2 minggu)

GINA 2019: faktor risiko penyebab eksaserbasi asma



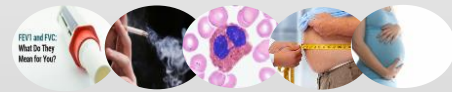
Gejala asma yang tidak terkontrol – faktor risiko utama terjadi eksaserbasi



Penggunaan SABA yang tinggi (Mortalitas asma meningkat jika >1x200-dosis *canister*/bulan)



Kurang penggunaan ICS: tidak diresepkan ICS, tidak taat menggunakan ICS, atau salah teknik menggunakan inhaler



- **Komorbid:** obesitas, rhinosinusitis kronis, GERD, alergi makanan, kecemasan, depresi, dan kehamilan
- **Paparan:** merokok, paparan allergen, polusi udara
- **Masalah status ekonomi sosial (SES)**
- **Fungsi paru:** FEV₁ rendah, terutama jika <60% dari prediksi, reversibilitas yang tinggi
- **Uji lain:** eosinofil sputum/darah, FENO yang tinggi di pasien alergi usia dewasa dengan ICS
- **Faktor risiko lain:** pernah diintubasi atau dirawat di unit intensif asma, atau menderita eksaserbasi ≥ 1 dalam 12 bulan terakhir

Inflamasi adalah fitur yang mendasari penyakit asma



Definisi asma – Penyakit inflamasi kronis

Definisi asma – GINA 2002:

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play a role

Definisi asma – GINA 2014

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation.

Definisi asma – GINA 2018

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation.



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

The paradoxes of asthma management: time for a new approach?

Paul M. O'Byrne¹, Christine Jenkins² and Eric D. Bateman³

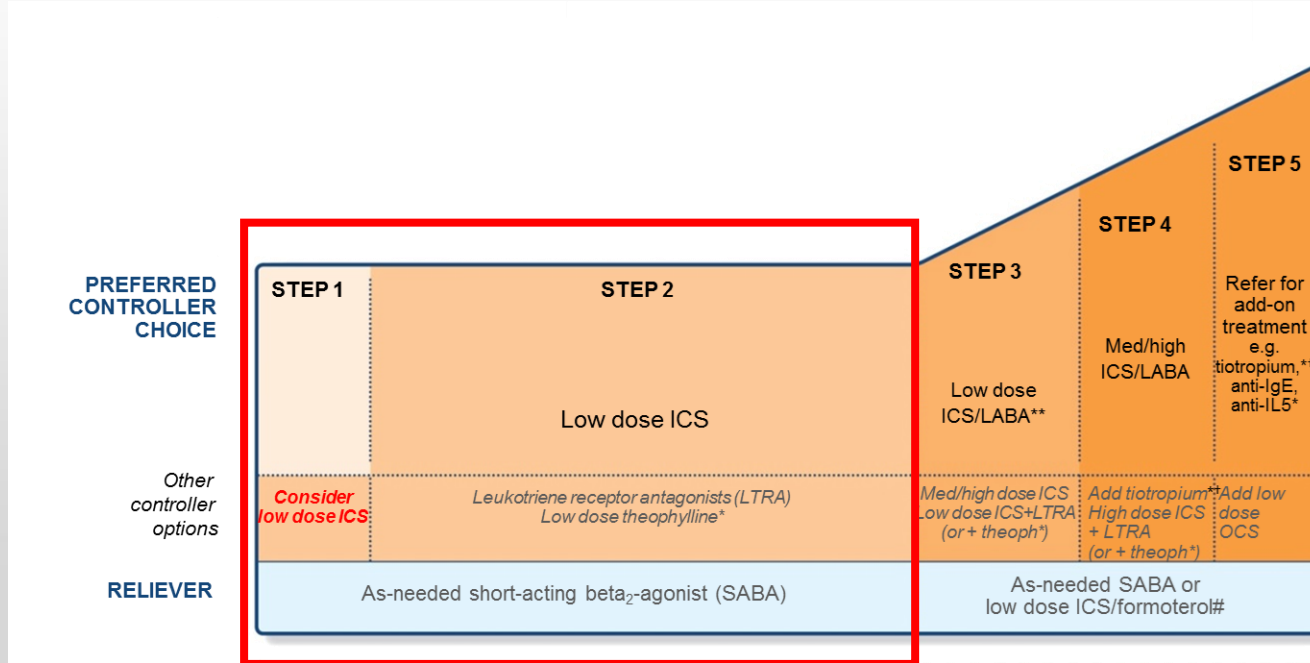
Definisi Paradox

Kamus Oxford:

Suatu pernyataan atau saran yang meskipun terdengar masuk akal, ternyata membawa ke kesimpulan yang **kontradiksi atau tidak bisa diterima logika**

Asma adalah penyakit inflamasi kronis, tetapi pengobatan sejak awal adalah bronkodilator

GINA 2018



Global Initiative for Asthma (GINA) updated 2018

*Not for children <12 years; **For children 6–11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS; #Low dose ICS/formoterol is the reliever medication for patients prescribed low dose budesonide/formoterol or low dose beclometasone/formoterol maintenance and reliever therapy; †Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <12 years

ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β_2 -agonist; LTRA, leukotriene receptor antagonists; SABA, short-acting β_2 -agonist; SR, sustained release

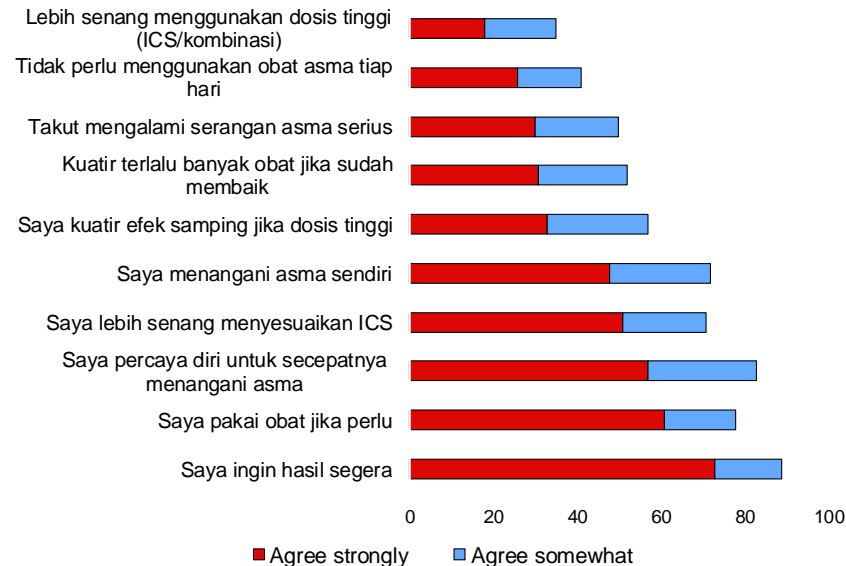
Global Initiative For Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention, <http://ginasthma.org>. 2018

Paradoks 1

Di jenjang 1, SABA tunggal direkomendasikan meskipun faktanya asma adalah penyakit dengan inflamasi

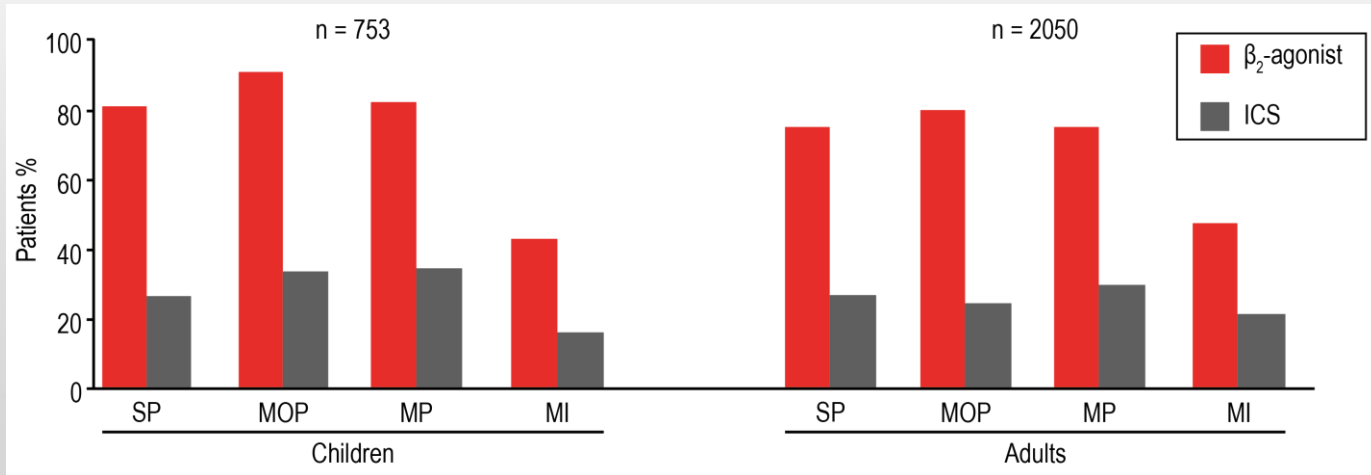
- Sebelumnya, *guideline* merekomendasikan pengobatan awal hanya untuk simptomatik saja
- Dari sejak awal, pasien diajarkan mengobati simtom saja dapat diterima, **menguatkan anggapan mengenai peran kunci SABA**
- Mayoritas pasien yakin dan mau swamedikasi, tetapi ingin lega dari gejala secepat mungkin

Perilaku pasien terhadap manajemen asma dari studi INSPIRE (n=3,415)



Ketergantungan pada SABA terjadi pada anak dan dewasa, apapun tingkat keparahan asmanya

Pengobatan yang digunakan untuk mengobati asma:
ICS Vs SABA



ICS, inhaled corticosteroid; MI, mild intermittent; MP, mild persistent; MOP, moderate persistent; SABA, short-acting β₂-agonist; SP, severe persistent.

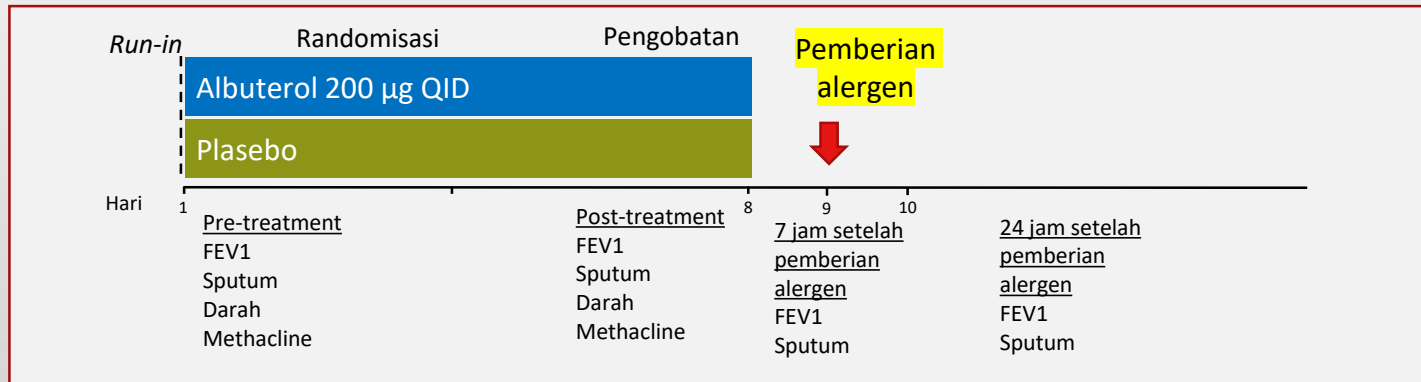
Rabe KF et al. Eur Respir J 2000; 16: 802-7.

Effect of Regular Inhaled Albuterol on Allergen-induced Late Responses and Sputum Eosinophils in Asthmatic Subjects

G. M. GAUVREAU, M. JORDANA, R. M. WATSON, D. W. COCKCROFT, and P. M. O'BYRNE

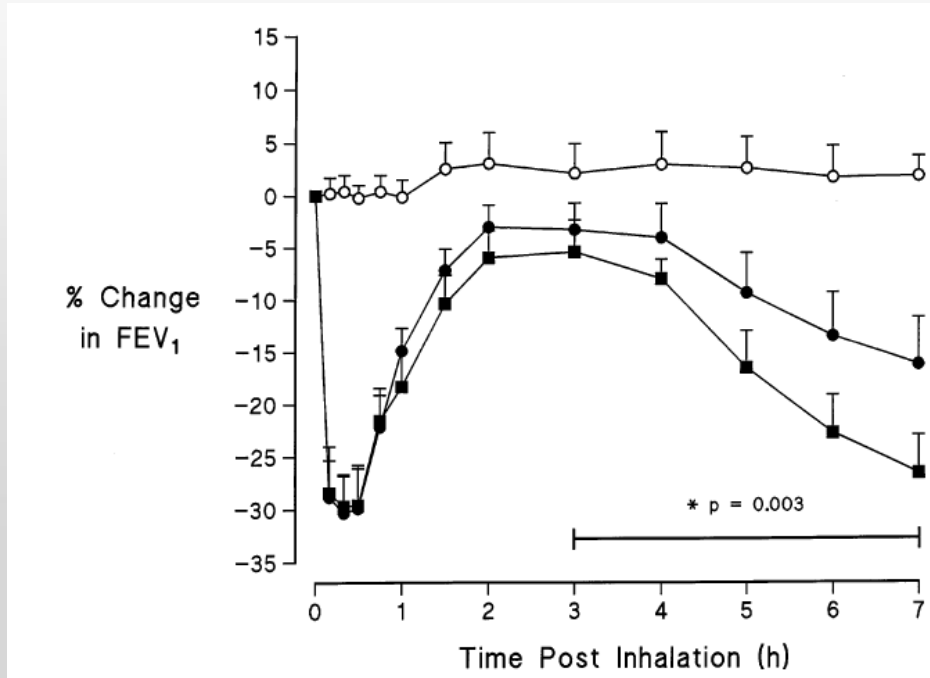
Asthma Research Group, Departments of Medicine and Pathology, McMaster University, Hamilton; and Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine Royal University Hospital, Saskatoon, Saskatchewan, Canada

Desain studi



N: 14 subyek bukan perokok

Konstriksi bronkus akibat alergen bermakna lebih tinggi pada pasien yang menerima Albuterol vs plasebo



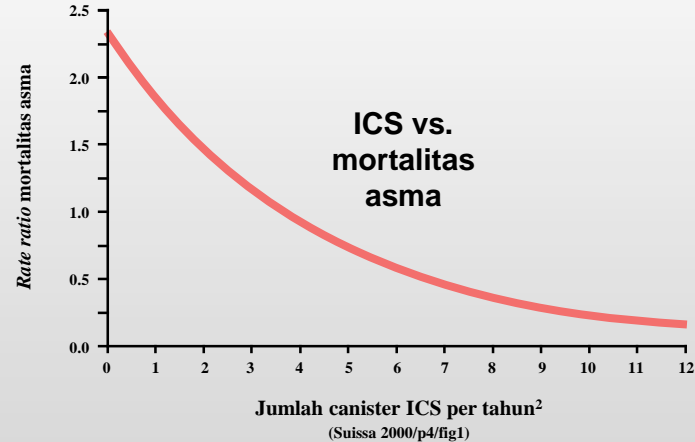
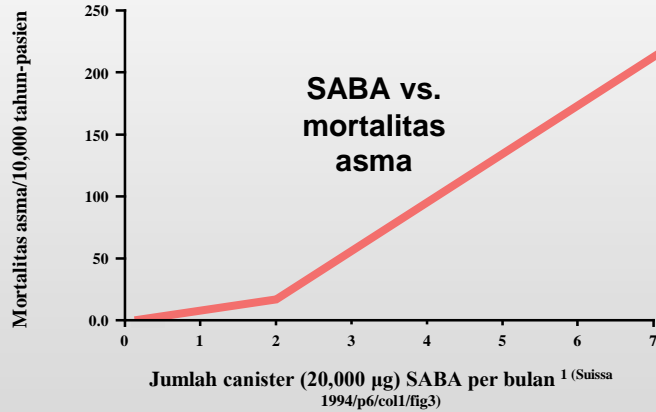
Pelarut

**Kelompok Plasebo +
Alergen**

**Kelompok Albuterol
+ Alergen**

* p = 0.003

Overuse SABA dan Underuse ICS: meningkatkan risiko mortalitas asma



Penggunaan SABA >6 inhalasi/hari minimal 1 hari saja merupakan prediksi peningkatan resiko eksaserbasi³
(Buhl 2012/p1/p3)

Paradoks 2

Pada step 1, pasien diberikan otonomi dan persepsi pasien mengenai kebutuhan obat dan kendali atas penyakit dapat diterima, tetapi pada step lebih tinggi, direkomendasi pengobatan dosis tetap

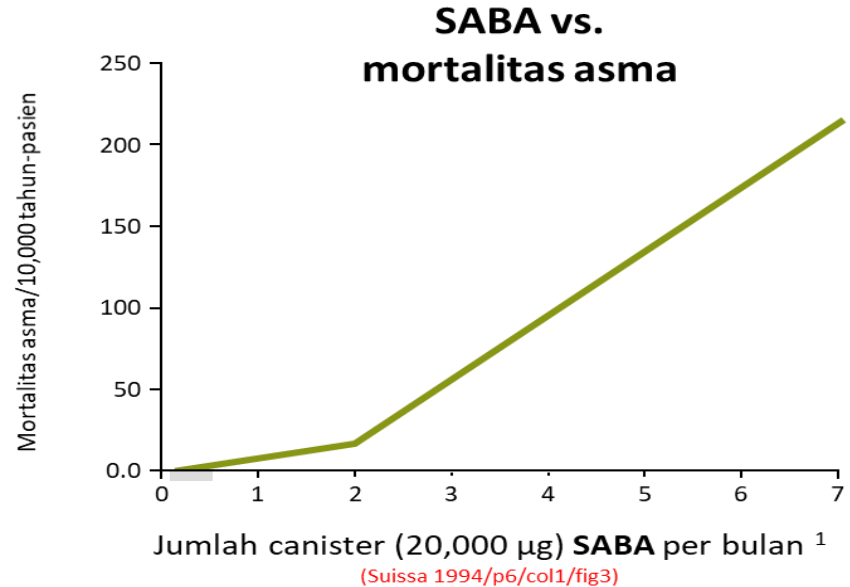
- Pada jenjang 1, pasien diberikan **kewenangan** untuk mengobati asma berdasarkan gejala dengan pengobatan SABA
- Pada jenjang 2 ke atas, pasien bisa **menjadi bingung karena diharuskan** untuk mengubah pola penggunaan SABA jika perlu menjadi pengobatan kontroler yang harus tiap hari meski tanpa gejala
- Akibatnya, pengobatan kontroler sering tidak dipakai dan **banyak pasien masih mengandalkan SABA**



Paradoks 3

Peran ICS mengatasi inflamasi tidak dipahami pasien, tetapi pasien percaya SABA adalah pengobatan yang paling bermanfaat

- Banyak pasien yang **sulit menerima** fakta bahwa SABA mungkin saja tidak aman dan berkaitan dengan kematian akibat asma
- Banyak pasien meningkatkan SABA tetapi tidak ICS ketika mulai terjadi eksaserbasi
- Tingginya rasio pelega:pengontrol di banyak negara (> 2:1)
- Penurunan rasio tersebut akan menurunkan morbiditas asma, UGD, rawat inap dan kematian



ICS, inhaled corticosteroid; IQR, interquartile range; SABA, short-acting β_2 -agonist.

1. O'Byrne PM, et al. Eur Respir J 2017;50. pii:1701103; 2. Suissa S, et al. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:604–10; 3. Royal College of Physicians. Why Asthma Still Kills? The National Review of Asthma Deaths (NRAD) [online] 2014. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills> [Last accessed: December 2016]; 4. Pilcher J, et al. NPJ Prim Care Respir Med 2017; 27:33; 5. Laforest L, et al. BMC Fam Pract 2015; 16: 49;

Paradoks pada pengelolaan asma terkini

Paradoks	Deskripsi
----------	-----------

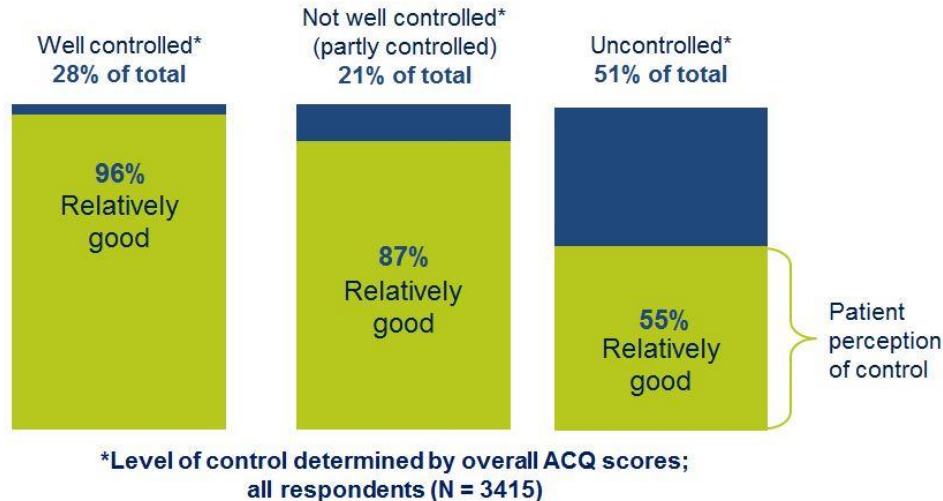
4	Informasi keamanan antara pengobatan SABA dan LABA dalam <i>guideline</i> saling bertentangan
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------

5	Dislokasi pengertian antara pemahaman pasien mengenai kontrol asma dan situasi asma yang sedang mereka alami
---	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Paradoks 5

Dislokasi pengertian antara pemahaman pasien mengenai kontrol asma dan situasi asma yang sedang mereka alami

- Perbedaan pengertian mengenai “kontrol asma” antara pasien dan dokter
- Perbedaan pengertian tersebut dapat mengakibatkan SABA overuse dan ICS underuse



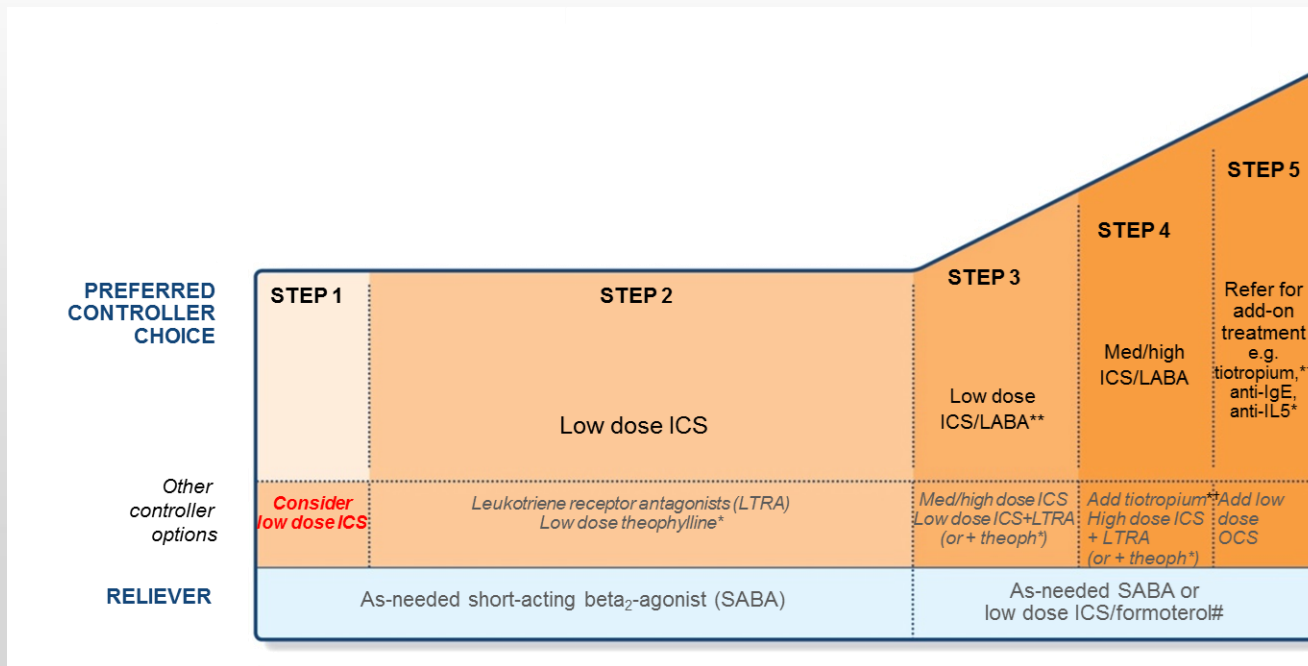
Dari populasi pasien tidak terkontrol, ternyata 80% berpikir asma mereka terkontrol dan 70% menganggap kondisi asma mereka tidak serius

Table 5. Patients' perceptions of asthma control for the overall population and by GINA-defined control levels and exacerbations

	GINA-defined asthma control			Acute exacerbations ^a			
	Overall (N=8,000)	Controlled (n=1,604)	Partially controlled (n=2,785)	Uncontrolled (n=3,611)	Oral steroid (n=3,516)	Emergency department visits (n=1,910)	Hospitalisations (n=934)
<i>Perception of asthma control</i>							
Not controlled	757 (9.5)	42 (2.6)	127 (4.6)	588 (16.3)	417 (11.9)	288 (15.1)	164 (17.6)
Controlled	7,243 (90.5)	1,562 (97.4)	2,658 (95.4)	3,023 (83.7)	3,099 (88.1)	1,622 (84.9)	770 (82.4)
<i>Perception of asthma seriousness</i>							
Not serious	6,682 (83.5)	1,572 (98.0)	2,587 (92.9)	2,523 (69.9)	2,636 (75.0)	1,300 (68.1)	541 (57.9)
Serious	1,318 (16.5)	32 (2.0)	198 (7.1)	1,088 (30.1)	880 (25.0)	610 (31.9)	393 (42.1)
<i>Concern about asthma</i>							
Not concerned	5,992 (74.9)	1,532 (95.5)	2,354 (84.5)	2,106 (58.3)	2,240 (63.7)	1,108 (58.0)	477 (51.1)
Concerned	2,008 (25.1)	72 (4.5)	431 (15.5)	1,505 (41.7)	1,276 (36.3)	802 (42.0)	457 (48.9)

Data are shown as n (%) of patients.
 Abbreviation: GINA, Global Initiative for Asthma.
^aAt least one in the previous 12 months due to asthma.

Solusinya adalah pendekatan terapi yang mengkombinasikan kontroler (antiinflamasi) dan pelega dalam 1 inhaler



GINA 2019 Updated

POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION

(for Adults and Children Older than 5 Years)



A Pocket Guide for Health Professionals
Updated 2019

BASED ON THE GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA
MANAGEMENT AND PREVENTION

© 2019 Global Initiative for Asthma

Definisi asma – GINA 2019

Asma adalah penyakit heterogen, biasanya ditandai dengan **inflamasi kronis** di saluran pernapasan.

Asma memiliki **2 ciri utama**, yaitu:

- Riwayat gejala pernapasan seperti mengi, napas pendek, dada sesak dan batuk yang bervariasi sepanjang waktu, dan variasi dalam intensitas DAN
- Keterbatasan aliran udara yang bervariasi



Tujuan perubahan pada GINA 2019

1. Untuk **mengurangi** risiko eksaserbasi dan kematian akibat asma termasuk pasien asma ringan
2. Untuk memberikan **pesan konsisten** mengenai tujuan pengobatan asma, termasuk pencegahan eksaserbasi, di semua jenjang asma
3. Untuk mencegah pasien menjadi **ketergantungan SABA** sejak jenjang awal

Rekomendasi GINA 2019

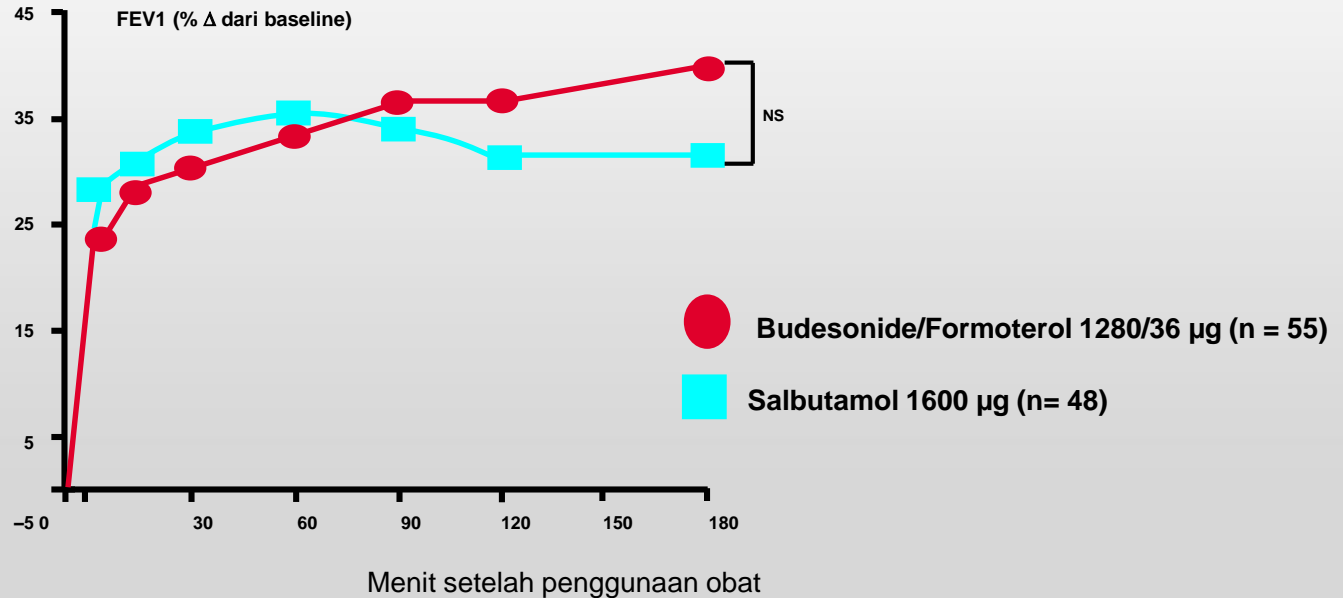
ICS/Formoterol menjadi pelega pilihan utama

	JENJANG 3	JENJANG 4	JENJANG 5
TERAPI KONTROLER UTAMA Untuk mencegah eksaserbasi dan kontrol gejala	Dosis rendah ICS/LABA	Dosis menengah ICS/LABA	Dosis tinggi ICS/LABA
Pilihan kontroler lainnya	LTRA atau dosis rendah ICS yang dipakai saat SABA dipakai	Dosis menengah ICS atau dosis rendah ICS+LTRA	Tambah dosis rendah ICS, tapi perhatikan efek samping
PELEGA UTAMA	Dosis rendah ICS/Formoterol saat gejala		
Pilihan pelega lainnya	Short-acting β 2-agonist (SABA)		

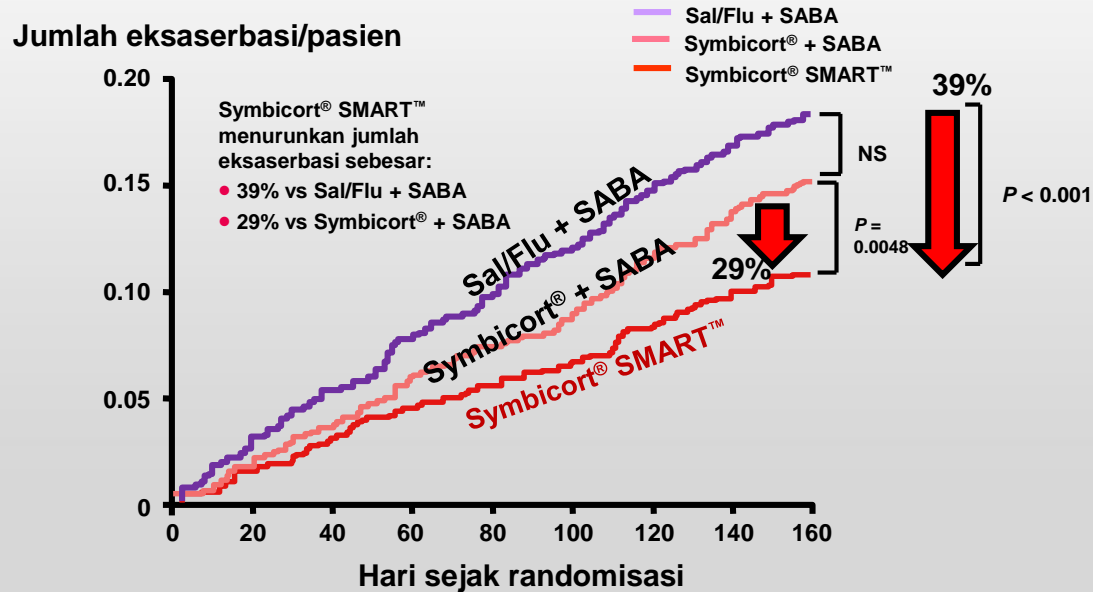
Perubahan GINA 2019

- Terapi SABA tunggal **tidak** direkomendasikan lagi jenjang awal pengobatan
- Pelega ICS/Formoterol menjadi **pelega pilihan utama**, menggeser posisi SABA

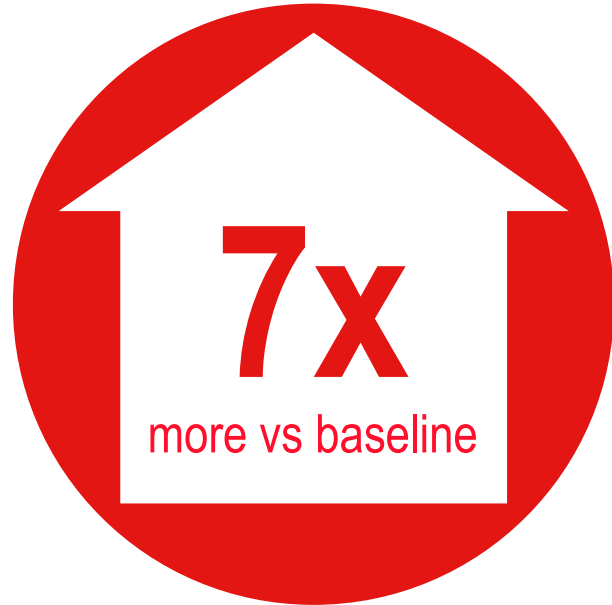
Bud/Form Turbuhaler bekerja secepat dan seefektif Salbutamol pMDI untuk mengatasi gejala



Kombinasi Bud/Form digunakan pagi, sore, dan bila diperlukan, menurunkan bermakna jumlah eksaserbasi vs Salmeterol/Fluticason Vs Formoterol/Budesonide + SABA



**Budesonide/Formoterol digunakan pagi, sore, dan jika ada gejala,
meningkatkan *asthma control days* 7x lebih tinggi vs. *baseline***



Hari dengan asma terkontrol (*asthma control days*)

Asthma control days didefinisikan sebagai:

- Hari tanpa gejala
- Hari tanpa gejala pada malam hari
- Hari tanpa terbangun akibat asma
- Hari tanpa penggunaan *reliever*

Budesonide/Formoterol^{®*}: *Baseline* 5.8% vs *Treatment* 41.3%

Rekomendasi GINA 2019 mengenai terapi ICS/Formoterol pelega dan pengontrol

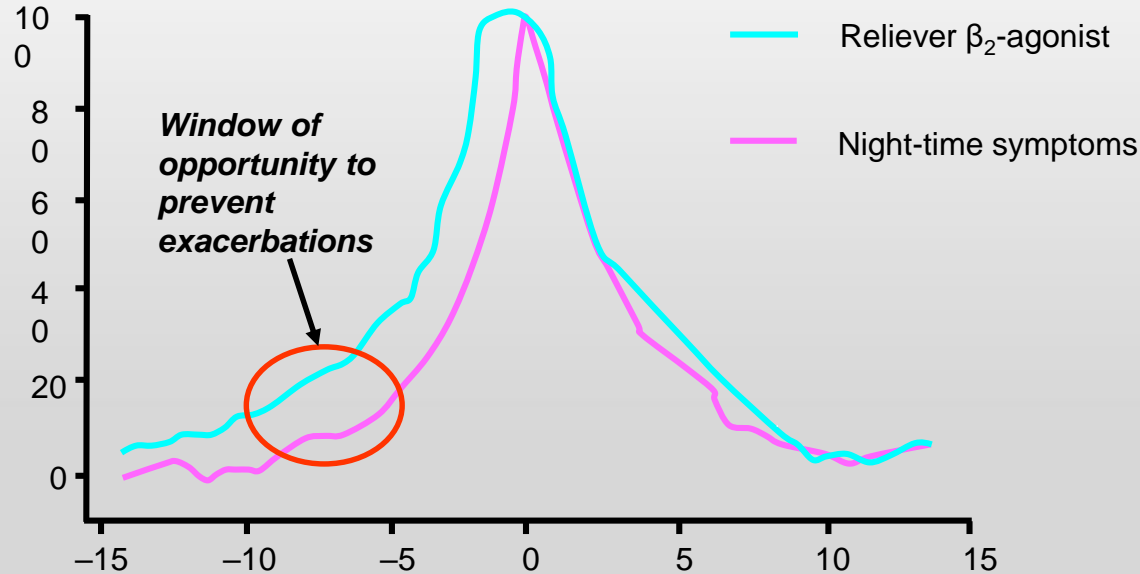
GINA - JENJANG 3

Untuk pasien dengan eksaserbasi ≥ 1 dalam 1 tahun terakhir, dosis rendah BDP/Formoterol atau **Budesonide/Formoterol sebagai terapi *maintenance* dan *reliever* lebih efektif** daripada terapi ICS/LABA+SABA *as needed*

Pemberian kombinasi budesonide/formoterol sebagai pelega, akan meningkatkan kadar ICS pada waktu yang tepat (*window of opportunity*)

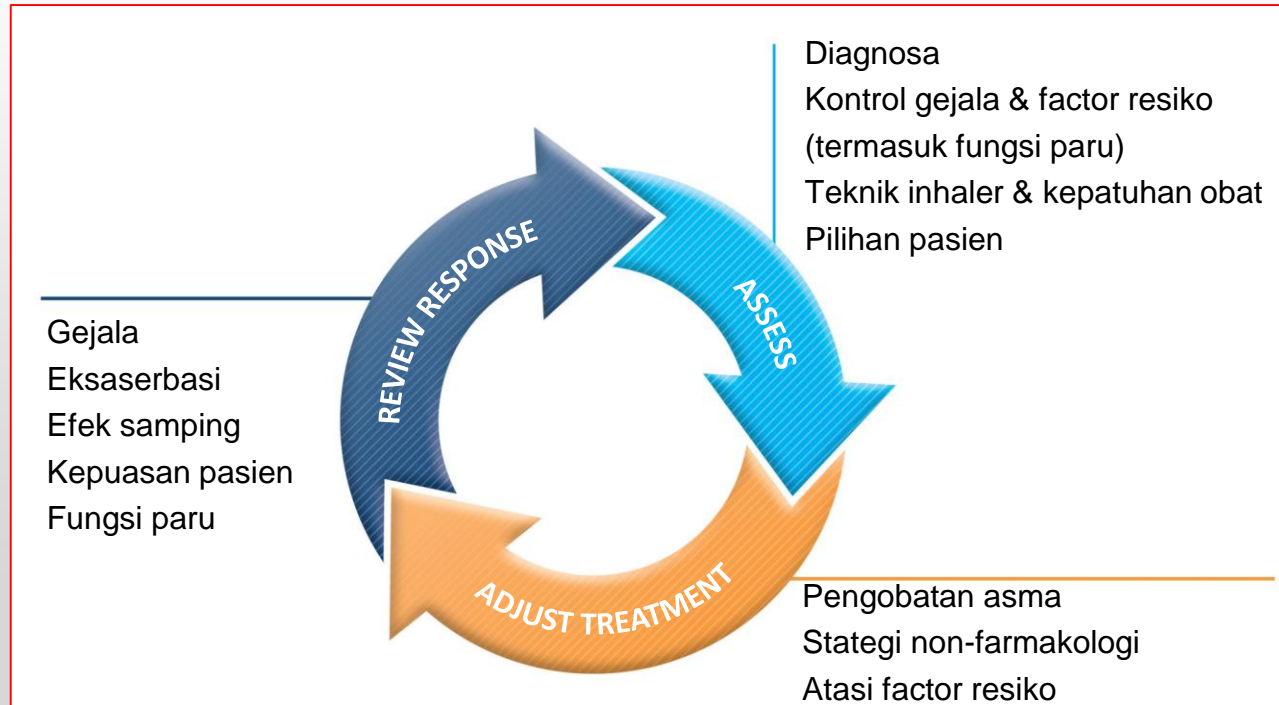
FACET exacerbation profiles

% change from
day -14



Hari sebelum dan sesudah eksaserbasi

Follow up & monitor pengobatan



Kesimpulan

- Pasien asma masih mengalami eksaserbasi dan asma tidak terkontrol di setiap jenjang asma
 - Kecenderungan pasien asma adalah overuse SABA & underuse ICS
 - Terdapat paradoks pada tatalaksana asma di guideline GINA
 - Perubahan GINA 2019 untuk:
 - Mengurangi risiko eksaserbasi dan kematian di tiap jenjang asma
 - Memberikan pesan konsisten di setiap jenjang asma
 - Menurunkan risiko SABA overuse
 - GINA 2019 menempatkan pelega ICS/Formoterol sebagai pelega utama, menggeser kedudukan SABA menjadi pelega opsional
 - Studi COMPASS 2007: kombinasi budesonide/formoterol sebagai pelega & pengontrol memperbaiki kontrol asma 7x vs baseline, dengan jumlah eksaserbasi 39% lebih rendah dan kadar ICS 25% lebih rendah vs. Sal/Flu
-

USA, 2010



Pencapaian optimal terjadi ketika
kita mau bekerja keras

Madiun,Th 1962



The 1st generation of tablet computer



TERIMA KASIH



**PRB
PARU XVII**

Hotel Bumi Surabaya, 19-20 Okt 2019

pkb.pulmoua.com

DEPARTEMEN PULMONOLOGI & ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA – RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA