

Hadirnya Terapi Tambahan Untuk Asma

Menurut INSPIRE Study, 5 dari 10 pasien dengan asma tidak memenuhi kriteria asma terkontrol walaupun sudah mendapatkan terapi steroid inhalasi atau steroid inhalasi + LABA (*Long-Acting Beta-Adrenoceptor Agonist*). Penatalaksanaan asma bertujuan untuk mengendalikan gejala dan menjaga/memperbaiki aktivitas sehari-hari serta meminimalisir risiko baik eksaserbasi, keterbatasan aliran udara dan efek samping dari obat-obatan. Hal ini dibahas secara komprehensif dalam simposium yang bertema 'Achieving Current Control in Asthma Reducing Future Risk' beberapa waktu lalu di Jakarta, menghadirkan Prof. dr. Tamsil Syafiuddin, SpP(K), dan Prof. Dr. dr. Faisal Yunus, SpP(K), beserta dr. Dianiaty K.S., SpP (K) sebagai moderator.

Peran Leukotrien

Leukotrien merupakan salah satu mediator

inflamasi yang berperan penting pada proses inflamasi pada saluran napas, seperti asma, rinitis. Mediator tersebut dihasilkan oleh berbagai sel tubuh yang berperan dalam proses imun. Pada paru, leukotrien terbentuk oleh berbagai rangsangan antigen terhadap sel inflamasi dan sel epitelial yang menghasilkan leukotrien sisteinil (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Hal ini dibahas oleh Prof. dr. Tamsil Syafiuddin, SpP(K) pada presentasinya yang bertajuk 'An Update on Advance Role of Leukotriene in Asthma'.

Leukotrien sisteinil tersebut merupakan mediator yang berperan dalam asma yang dapat mengakibatkan obstruksi saluran udara, dan dengan adanya bukti klinis dan in vitro mendukung peran mediator ini yang menimbulkan 'aliran' eosinofil ke dalam saluran napas, meningkatkan permeabilitas mikrovaskular, meningkatkan sekresi mukus dan bronkokonstriksi yang ditandai dengan kontraksi

otot-otot polos pada dinding saluran napas.

Kategori farmakologis pada asma berupa *controller medications*, obat pereda gejala dan *add-on therapy*. Bentuk terapi yang terakhir dapat dipertimbangkan bila pasien memiliki gejala persisten dan/atau eksaserbasi walaupun sudah dioptimalkan dengan dengan controller dosis lebih tinggi.

Selanjutnya, Prof. Tamsil memaparkan dampak in vivo dari montelukast terhadap inflamasi saluran udara pada alergi yang berupa mengurangi sputum eosinofil, mengurangi kadar nitrit oksida exhale, mengurangi sel-sel inflamasi pada mukosa saluran udara, dan memperbaiki petanda inflamasi dan indirect remodeling, misalnya hiper-responsif bronchial. Sedangkan dampak klinis terhadap pasien asma dapat berupa inhibisi vasokonstriksi, inhibisi kontraksi otot polos, reduksi edema dan inhibisi bronkokonstriksi.

Beberapa individu dengan asma, baik ringan maupun berat, dapat mengalami proses tertentu yaitu remodeling saluran napas. Perubahan struktur ini bisa saja bersifat ireversibel yang diakibatkan oleh terjadinya inflamasi kronik dari waktu ke waktu. Perubahan struktur pada sel dan jaringan ditandai dengan meningkatnya masa otot polos, deposisi kolagen, fibrosi dari region subepitel dan intersitia, hipertrofi dan hiperplasia monosit, hiperplasia miofibroblas, dan metaplasia mucus.

Terapi dengan pemberian montelukast + deksametason dapat mengurangi deposit eosinofil ke saluran udara, dan metaplasia sel goblet. Bila montelukast, dengan bukan deksametason, dapat mengurangi meningkatnya massa lapisan otot polos saluran udara, meningkatkan reseptor CysLT₁, dan deposisi/fibrosis kolagen subepitelial. "Montelukast mengandung antiinflamasi dengan memberikan efek tambahan pada kortikosteroid inhalasi dan dapat digunakan sebagai pencegahan terjadinya proses remodeling bronki," tukasnya lebih lanjut.

Peran Montelukast

Pembicara berikutnya adalah Prof. Dr. dr. Faisal Yunus, SpP(K) yang membawakan presentasi berjudul 'Montelukast in Asthma: Its Role, Efficacy, and Safety in Clinical Practice of Asthma Management'. Pengobatan asma memiliki tantangan tertentu. Studi AIRE (*Asthma Insight and Reality in Europe*), menunjukkan sekitar 97,4% pasien asma tidak terkontrol sesuai dengan kriteria GINA (*Global Initiative for Asthma*). Penyebabnya cukup beragam antara lain kesalahan diagnosis, pemilihan inhaler yang buruk atau tekniknya yang salah, merokok (menyebabkan resistensi kortikosteroid pada pasien asma perokok), adanya komorbiditas rinitis, kepatuhan pasien, dan variasi respon individu terhadap terapi.

Antagonis reseptor leukotrien (montelukast) merupakan perkembangan yang sangat penting dalam terapi asma. "Montelukast merupakan obat oral sekali sehari yang pertama dan dapat diindikasikan untuk orang dewasa dan anak-anak," tukas Ketua Umum Dewan Asma Indonesia ini.

Montelukast akan memblokir kerja leukotrien D₄ (dan secondary ligands LTC₄ dan LTD₄) dengan mengikat reseptor CysLT₁ (pada paru dan bronchial), dan direkomendasikan untuk asma akibat olahraga, asma dengan rinitis alergi, dan mungkin juga dapat direkomendasikan untuk asma pada pasien dengan obesitas, merokok, dan asma dengan resistensi aspirin, serta episode viral-induced wheezing.

Manfaat antagonis reseptor CysLT₁ ini ditunjukkan oleh beberapa studi. Studi COMPACT (*Clinical Observation on Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy*) 2003, merupakan studi terkontrol secara acak dengan memberikan montelukast + budesonid inhalasi vs. double dose inhaled budesonid pasien asma dewasa. Hasilnya, penambahan montelukast pada pasien asma dan rinitis alergi yang diterapi dengan ICS menunjukkan dapat mengurangi obstruksi saluran napas (angka PEF di pagi hari lebih baik) dibandingkan dengan dosis ganda budesonid. Bahkan pada pasien yang diterapi dengan obat rinitis, menggandakan dosis budesonid kurang efektif dibandingkan dengan pemberian montelukast + ICS. Dan montelukast dapat ditoleransi dengan baik.

Studi MONICA (studi prospektif multisenter, open label) menilai efek montelukast (10 mg sekali sehari) sebagai add-on therapy terhadap ICS atau ICS + LABA. Manfaat montelukast sebagai add-on therapy pada 12 bulan studi yang dilakukan terhadap pasien yang diterapi dengan ICS atau ICS+LABA yang memiliki gejala asma tidak terkontrol menunjukkan perbaikan signifikan hasil kontrol asma (3, 6, dan 12 bulan) skor ACT, perbaikan signifikan kualitas hidup (3, 6, 12 bulan) dengan skor mini AQLQ, dan perbaikan fungsi paru signifikan (3, dan 6 bulan) pada nilai FEV₁ dan PEF. MD

EFFECTIVE ASTHMA CONTROL

Treating dual pathways of inflammation in the airway of asthmatic patients provide **better control** of inflammation and effective asthma control¹

Illustration is an artistic rendition

SINGULAIR[®] added to an ICS improved asthma control over 12 months¹

In a subgroup analysis of the MONICA study involving 389 adult patients with asthma who were symptomatic despite daily ICS use²

Time Point	ICS Only (n)	ICS + SINGULAIR (n)
Baseline	195	194
3 Months	145	145
6 Months	152	152
9 Months	183	183
12 Months	251	251

■ 25+ completely controlled asthma
■ 20-24 well-controlled asthma
■ 15-19 poorly controlled asthma
■ <14 uncontrolled asthma

SINGULAIR[®] added to current therapy in asthmatic patient with allergic rhinitis improved asthma control over 12 months¹

In a subgroup analysis of the MONICA study involving 968 adult patients with asthma and allergic who were symptomatic despite daily ICS or ICS + LABA use²

Time Point	ICS or ICS+LABA (n)	ICS or ICS+LABA + SINGULAIR (n)
Baseline	483	485
3 Months	341	341
6 Months	382	382
9 Months	436	436
12 Months	543	543

■ 25+ completely controlled asthma
■ 20-24 well-controlled asthma
■ 15-19 poorly controlled asthma
■ <14 uncontrolled asthma

COMPACT Study⁴ result:
 Adding Montelukast to ICS in patients who had both asthma and allergic rhinitis provided greater benefit in reducing airflow obstruction (significant greater AM PEF), compared with doubling the dose of budesonide

ONCE DAILY SINGULAIR[®] (montelukast sodium, MSD) Take Control.
INDICATIONS: SINGULAIR is indicated in adults for the prophylaxis and chronic treatment of asthma, including the prevention of exercise-induced bronchoconstriction. **DOSE AND ADMINISTRATION:** Asthma - SINGULAIR should be taken once daily in the evening (one 10 mg tablet). Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) - For patients on ICS, a single dose (one 10 mg tablet) of SINGULAIR should be taken at least 2 hours before exercise. An additional dose of SINGULAIR should not be taken within 24 hours of previous dose. Patients already taking SINGULAIR daily for another indication (including chronic asthma) should not take an additional dose to prevent EIB. All patients should have available for rescue a short acting β₂-agonist. **SAFETY PROFILE:** SINGULAIR has been generally well tolerated. Side effects, which usually were mild, generally did not require discontinuation of therapy. **PRECAUTION:** oral SINGULAIR should not be used to treat acute asthma attacks. SINGULAIR should not be abruptly substituted for inhaled or oral corticosteroids. In rare cases there have been report of case or cases of the following: neuro-psychiatric events, eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or anaphylactoid reactions sometimes diagnosed as Churg-Straus syndrome, a systemic eosinophilic vasculitis. Although a causal relationship with leukotriene receptor antagonism has not been established, caution and appropriate clinical monitoring are recommended in patients receiving SINGULAIR. **CONTRA INDICATION:** Hypersensitivity to any component of this product. **Drug interaction:** SINGULAIR did not change the pharmacokinetic profile of other drugs routinely used in prophylaxis and chronic treatment of asthma. **STORAGE:** Store at controlled room temperature 15-30 °C, protect from moisture and light.

SEE SELECTED SAFETY INFORMATION
References: 1. Vinchow K, et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (JACI) 2010;125:1044-1051. 2. Garsner Z, Sarason AP. Anti-inflammatory mechanism of leukotriene modulation. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1439-1453. 3. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:527-537. 4. Price DB, Hernandez J, Margot E, et al. For the Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent in Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomized controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*. 2003;58:211-216.

Angka Prevalensi Asma

- Prevalensi 1-18% populasi dari berbagai negara
- Prevalensi asma pada kelompok umur > 45 tahun cenderung menurun
- Prevalensi pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki
- Antara kota dan pedesaan memiliki prevalensi yang sama