

# Tata Laksana Farmakologis Asma

**Johan Indra Lukito**  
Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Pengobatan asma bertujuan untuk mencapai kontrol yang baik atas gejala dan untuk meminimalkan risiko eksaserbasi, morbiditas, dan mortalitas. Global Initiative for Asthma (GINA) menganjurkan pendekatan bertahap untuk mencapai kontrol gejala dan kontrol risiko yang terbaik. Pendekatan ini dibagi untuk 3 kelompok usia (5 tahun atau kurang, 6-11 tahun, dewasa atau remaja). Setiap langkah pengobatan mencakup obat utama (*controller* dan/atau *reliever*).

**Kata kunci:** Asma, *controller*, *reliever*, terapi

## ABSTRACT

Asthma treatment aims to achieve good symptom control and minimize the risk of exacerbations, morbidity, and mortality. Global Initiative for Asthma (GINA) recommends a phased treatment approach with several adjustable steps to achieve the best possible symptom and risk control. This stepped approach is divided into three age groups (5 years or less, 6-11 years, adults or adolescents). Each treatment step includes primary drug (*controller* and/or *reliever*). **Johan Indra Lukito. Pharmacological Management of Asthma**

**Keywords:** Asthma, *controller*, *reliever*, treatment



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit tidak menular kronis yang dapat diderita oleh anak hingga dewasa.<sup>1-4</sup> Asma ditandai dengan sesak napas, mengi, batuk, gangguan aliran ekspirasi, yang terjadi akibat inflamasi kronis, hiperresponsivitas saluran napas (bronkospasme), hipersekresi mukus, dan *remodelling* saluran napas (hipertrofi dan hiperplasia otot polos, angiogenesis, dan fibrosis) yang terjadi pada penyakit asma kronis yang tidak diobati.<sup>1-4</sup> Asma merupakan penyakit yang heterogen dengan proses penyakit yang berbeda-beda.<sup>2</sup> Dari sifatnya yang heterogen tersebut, ada karakteristik demografi, klinis, dan/atau patofisiologis yang dapat dikenali, serta dikelompokkan yang disebut 'fenotipe asma'.<sup>2</sup> Pengobatan asma berdasarkan fenotipe tersedia untuk asma yang lebih berat.<sup>2</sup>

Tujuan jangka panjang pengobatan asma

adalah untuk mencapai kontrol gejala yang baik, dan untuk meminimalkan risiko terkait asma di masa depan, yang meliputi kematian, eksaserbasi, gangguan bernapas persisten, dan efek samping pengobatan.<sup>2</sup> Pengobatan asma yang efektif memerlukan kerjasama dan komunikasi yang baik antara penderita asma (atau orang tua/pengasuhnya) dan tenaga kesehatan.<sup>2,3</sup> Kerjasama ini harus memungkinkan penderita asma mendapat pengetahuan, kepercayaan diri, dan keterampilan untuk mampu dan patuh mengambil peran utama dalam pengobatan asma mereka.<sup>1-3</sup>

Kontrol asma dinilai dalam dua aspek, yaitu kontrol gejala dan kontrol risiko yang tidak diinginkan.<sup>2</sup> Kontrol gejala yang buruk akan membebani pasien dan meningkatkan risiko eksaserbasi, meskipun pasien dengan kontrol gejala yang baik masih dapat mengalami eksaserbasi berat.<sup>2</sup> Kedua aspek kontrol

asma harus diperhitungkan saat memilih pengobatan asma dan meninjau responsnya.<sup>2</sup> Tata laksana farmakologis menggunakan berbagai jenis obat-obatan (**Tabel 1**) ataupun non-farmakologis perlu disesuaikan dalam siklus berkelanjutan yang melibatkan penilaian, pengobatan, dan peninjauan oleh tenaga kesehatan yang ahli.<sup>2</sup> Keparahan asma didasarkan pada penilaian retrospektif setelah minimal 2-3 bulan minum obat.<sup>2</sup> Hal ini secara klinis berguna untuk menentukan asma berat, yang relatif refrakter terhadap pengobatan dosis tinggi dan mungkin mendapat manfaat dari pengobatan tambahan seperti terapi biologis.<sup>2</sup> Penting untuk membedakan antara asma berat dan asma yang tidak terkontrol akibat faktor yang dapat dimodifikasi seperti teknik penggunaan *inhaler* yang salah dan/atau kepatuhan berobat yang buruk.<sup>2</sup>

Berdasarkan tujuan penggunaannya, obat asma terbagi dalam tiga kategori utama,

**Alamat Korespondensi** email: [johanindra7@gmail.com](mailto:johanindra7@gmail.com)



yaitu:<sup>2,3</sup>

1. Obat Pengontrol (*controller*)

Obat-obatan ini mengandung ICS (*inhaled corticosteroid*), digunakan untuk mengurangi peradangan saluran napas, mengendalikan gejala, dan mengurangi risiko seperti eksaserbasi dan penurunan fungsi paru. Pada asma ringan, *controller* dapat diberikan dalam bentuk kombinasi ICS-*formoterol* dosis rendah sesuai kebutuhan, yang diminum saat gejala muncul dan sebelum berolahraga. Dosis dan rejimen *controller* harus dioptimalkan untuk meminimalkan risiko efek samping obat, termasuk risiko membutuhkan *corticosteroid* oral (OCS).

2. Obat Pereda (*reliever*)

Obat-obatan ini ditujukan untuk menghilangkan gejala saat diperlukan, termasuk selama serangan asma atau eksaserbasi. Obat ini juga direkomendasikan untuk pencegahan jangka pendek bronkokonstriksi yang dipicu olahraga (*exercise-induced bronchoconstriction*/EIB). *Reliever* dapat berupa ICS-*formoterol* dosis rendah sesuai kebutuhan (*reliever* utama yang direkomendasikan, namun jangan dipilih jika *controller* mengandung ICS-LABA yang berbeda karena bukti klinis keamanan dan efikasinya masih kurang), atau *short-acting beta-agonist* (SABA) sesuai kebutuhan. Penggunaan SABA yang berlebihan (misalnya membutuhkan tiga atau lebih *canister* 200 dosis dalam 1 tahun, yang berarti digunakan rata-rata lebih dari satu kali per hari) akan meningkatkan risiko eksaserbasi asma. Mengurangi dan idealnya menghilangkan kebutuhan *reliever* SABA merupakan tujuan penting tata laksana asma dan ukuran keberhasilan pengobatan asma.

3. Obat Tambahan (*Add-on*) untuk Pasien Asma Berat

*Add-on* dapat dipertimbangkan jika pasien memiliki gejala asma persisten dan/atau eksaserbasi meskipun pengobatan sudah dioptimalkan dengan *controller* dosis tinggi (biasanya ICS dosis tinggi ditambah *long acting beta-agonist*/LABA) dan mengatasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

Prinsip dan Langkah Pengobatan Asma

Pengobatan asma mengikuti pendekatan bertahap dengan beberapa langkah yang dapat disesuaikan untuk mencapai kontrol gejala dan kontrol risiko terbaik.<sup>2</sup> Pada

setiap langkah pengobatan, terdapat obat utama (*controller* dan/atau *reliever*) yang direkomendasikan berdasarkan bukti ilmiah yang menunjukkan rasio manfaat-risiko terbaik untuk pengendalian gejala dan pengurangan risiko.<sup>2</sup> Pendekatan langkah ini dibagi ke dalam 3 kelompok usia (5 tahun atau kurang, 6-11 tahun, dewasa atau remaja).<sup>2</sup> Keputusan pengobatan juga harus mempertimbangkan karakteristik atau fenotipe pasien secara individual yang memprediksi kemungkinan respons pasien terhadap pengobatan, juga pada tujuan atau kekhawatiran pasien serta hal-hal praktikal (teknik inhalasi, kepatuhan, akses pengobatan, dan biaya).<sup>2</sup> Idealnya, pasien diperiksa 1-3 bulan setelah memulai pengobatan dan setiap 3-12 bulan setelahnya. Setelah eksaserbasi, perlu dijadualkan kunjungan kontrol dalam 1 minggu.<sup>2</sup>

Global Initiative for Asthma (GINA) tidak lagi merekomendasikan pengobatan asma hanya dengan SABA saja pada orang dewasa dan remaja, namun juga harus menerima

obat *controller* mengandung ICS untuk mengurangi risiko eksaserbasi serius dan untuk mengendalikan gejala.<sup>2</sup> *Controller* mengandung ICS dapat diberikan rutin setiap hari atau pada asma ringan, dalam kombinasi ICS-*formoterol* yang digunakan bila perlu untuk meredakan gejala.<sup>2</sup>

Pengobatan asma orang dewasa dan remaja memiliki 2 jalur dan masing-masing jalur terdiri dari 5 langkah berdasarkan keparahan gejala asma (Tabel 3). Pengobatan dapat ditingkatkan atau diturunkan langkahnya dalam satu jalur, atau dapat dialihkan ke jalur berbeda, sesuai kebutuhan setiap pasien. Sebelum meningkatkan langkah, pastikan terlebih dahulu bahwa gejalanya memang disebabkan oleh asma dan identifikasi serta atasi masalah umum seperti teknik inhalasi, kepatuhan, dan paparan alergen. Langkah dapat ditingkatkan jika asma tetap tidak terkontrol meskipun kepatuhan dan teknik inhalasi sudah baik.<sup>2</sup>

Tabel 1. Jenis obat untuk tata laksana asma.<sup>5</sup>

Golongan	Contoh	Efek
SABA ( <i>short-acting beta<sub>2</sub>-agonist</i> )	Salbutamol/Albuterol Terbutaline	Bronkodilator
LABA ( <i>long-acting beta<sub>2</sub>-agonist</i> )	Formoterol Salmeterol	Bronkodilator
ICS ( <i>inhaled corticosteroid</i> )	Budesonide Fluticasone	Anti-inflamasi
OCS ( <i>oral corticosteroid</i> )	Prednisolone	Anti-inflamasi
LAMA ( <i>long-acting muscarinic antagonist</i> )	Tiotropium Umeclidinium	Bronkodilator Mengurangi sekresi mukus
SAMA ( <i>short acting muscarinic antagonist</i> )	Ipratropium	Bronkodilator Mengurangi sekresi mukus
LTRA ( <i>leukotriene receptor antagonist</i> )	Montelukast Zafirlukast	Anti-inflamasi
Methylxanthine	Theophylline	Anti-inflamasi & bronkodilator

Tabel 2. Kategori obat asma.<sup>2</sup>

	Controller	Reliever	Add-on
Tujuan	Anti-inflamasi, mengurangi gejala & risiko eksaserbasi/morbid/mortalitas	Digunakan pada saat terjadi serangan asma untuk meredakan gejala	Digunakan pada kasus asma berat atau untuk mengendalikan faktor risiko lain
Pilihan Obat	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ICS</li> <li>■ ICS-<i>formoterol</i> (sesuai kebutuhan) saat serangan/ sebelum olahraga pada asma ringan</li> <li>■ ICS-LABA</li> <li>■ ICS-LTRA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SABA</li> <li>■ ICS-<i>formoterol</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ LAMA</li> <li>■ Anti-IgE (<i>omalizumab</i>)</li> <li>■ Anti-IL5 (<i>mepolizumab</i>)</li> <li>■ dan lain lain</li> </ul>



Jalur 1 dengan *reliever* ICS-*formoterol* dosis rendah lebih direkomendasikan oleh GINA karena dapat mengurangi risiko eksaserbasi berat lebih baik dibandingkan dengan menggunakan *reliever* SABA, dengan kontrol gejala yang serupa pada asma ringan.<sup>6,7</sup> Pada setiap langkah di jalur ini, pasien yang mengalami gejala asma menggunakan ICS-*formoterol* dosis rendah sesuai kebutuhan untuk menghilangkan gejala. Pada langkah 3-5, pasien menggunakan ICS-*formoterol* sebagai pengobatan rutin setiap hari.<sup>2</sup>

*Budesonide-formoterol* merupakan kombinasi ICS-*formoterol* yang direkomendasikan pada langkah 1 dan 2 digunakan sesuai kebutuhan.<sup>2</sup> Dosis umum *budesonide-formoterol* berupa satu inhalasi 200/6 mcg untuk meredakan gejala, dengan dosis maksimum harian sebesar

72 mcg *formoterol*;<sup>2</sup> biasanya dosis maksimum tersebut jarang diperlukan dan ICS-*formoterol* sesuai kebutuhan rata-rata digunakan 3-4 kali per minggu.<sup>6-9</sup> *Budesonide-formoterol* dosis rendah juga dapat digunakan sebelum olahraga karena bermanfaat menurunkan insiden bronkokonstriksi akibat olahraga.<sup>10</sup> Berkumur tidak wajib saat mendapat dosis rendah ICS-*formoterol*.<sup>2</sup> ICS-*formoterol* lain selain *budesonide-formoterol* belum pernah diteliti untuk penggunaan sesuai kebutuhan (hanya digunakan saat bergejala) untuk tata laksana asma,<sup>2</sup> namun *beclometasone-formoterol* bisa menjadi alternatif dengan dosis maksimum harian sebesar 48 mcg *formoterol*.<sup>2,11-14</sup>

Jalur 2 dengan *reliever* berupa SABA dapat menjadi alternatif jika jalur 1 tidak mungkin

atau jika pasien stabil, patuh berobat, dan tidak ada eksaserbasi dalam satu tahun terakhir dengan rejimen pengobatan terakhir. Pada langkah 1, pasien menggunakan SABA dan ICS dosis rendah bersama-sama untuk meredakan gejala (dalam kombinasi atau dengan ICS yang dihirup tepat setelah SABA). Sebelum meresepkan *reliever* SABA, pertimbangkan apakah pasien mampu patuh menggunakan terapi *controller* mengandung ICS, karena jika tidak, mereka akan berisiko lebih tinggi mengalami eksaserbasi.<sup>2</sup>

Pada pasien berusia 6 tahun atau lebih, obat yang direkomendasikan GINA untuk langkah 3 adalah ICS-*formoterol* dosis rendah sebagai terapi pemeliharaan dan pereda/*maintenance and reliever therapy* (MART) (Tabel 3 dan 4).<sup>2</sup> *Budesonide-formoterol* atau *beclometasone-*

Tabel 3. Tata laksana asma untuk dewasa dan remaja (usia 12 tahun atau lebih).<sup>2</sup>

JALUR 1					
Langkah	1	2	3	4	5
Gejala	Timbul <4-5 hari /minggu		Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma ≥1x/ minggu	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma ≥1x/ minggu, dan fungsi paru buruk	
Controller	ICS- <i>Formoterol</i> (sesuai kebutuhan)		ICS- <i>Formoterol maintenance</i> (dosis rendah)	ICS- <i>Formoterol maintenance</i> (dosis sedang) Pada pasien asma berat yang tidak terkontrol dapat ditambahkan OCS durasi singkat	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Add-on LAMA</li> <li>■ Rujuk untuk penilaian fenotipe asma</li> <li>■ pertimbangkan ICS-<i>formoterol maintenance</i> (dosis tinggi)</li> <li>■ ± Anti-IgE, Anti-IL5/5R, Anti-IL4R, Anti-TSLP</li> </ul>
Reliever	ICS- <i>Formoterol</i> (sesuai kebutuhan)				
JALUR 2					
Langkah	1	2	3	4	5
Gejala	Timbul <2x/bulan	Timbul <2x/bulan namun <4-5 hari/ minggu	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma ≥1x/ minggu	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma ≥1x/ minggu, dan fungsi paru buruk	
Controller	ICS diberikan saat menggunakan SABA	ICS <i>maintenance</i> (dosis rendah)	ICS-LABA <i>maintenance</i> (dosis rendah)	ICS-LABA <i>maintenance</i> (dosis sedang) Pada pasien asma berat yang tidak terkontrol dapat ditambahkan OCS durasi singkat	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Add-on LAMA</li> <li>■ Rujuk untuk penilaian fenotipe asma</li> <li>■ pertimbangkan ICS-LABA <i>maintenance</i> (dosis tinggi)</li> <li>■ ± Anti-IgE, Anti-IL5/5R, Anti-IL4R, Anti-TSLP</li> </ul>
Reliever	SABA (sesuai kebutuhan)				



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

*formoterol* dapat digunakan sebagai MART.<sup>2</sup> Pada pasien asma dewasa dan remaja dengan  $\geq 1$  eksaserbasi pada tahun sebelumnya,

penggunaan ICS-*formoterol* sebagai MART mengurangi eksaserbasi dan memberikan tingkat kontrol asma yang sama pada dosis

ICS yang relatif rendah, dibandingkan dengan ICS-LABA dosis tetap atau dosis ICS yang lebih tinggi sebagai terapi pemeliharaan

Tabel 4. Tata laksana asma untuk anak usia 6-11 tahun.<sup>2</sup>

Tata Laksana Asma untuk Usia 6-11 Tahun					
Langkah	1	2	3	4	5
Gejala	Timbul <2x/bulan	Timbul $\geq 2$ x/bulan namun tidak setiap hari	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma $\geq 1$ x/minggu	Timbul hampir tiap hari, atau terbangun dengan asma $\geq 1$ x/minggu, dan fungsi paru buruk	
Controler (utama)	ICS (dosis rendah) diberikan saat menggunakan SABA	ICS (dosis rendah) tiap hari	ICS-LABA (dosis rendah), <b>ATAU</b> ICS (dosis medium), <b>ATAU</b> ICS- <i>formoterol</i> (dosis sangat rendah) (sebagai MART)	ICS-LABA (dosis sedang), <b>ATAU</b> ICS- <i>formoterol</i> (dosis rendah) (sebagai MART) Pada pasien asma berat yang tidak terkontrol dapat ditambahkan OCS durasi singkat rujuk ke ahli	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rujuk untuk penilaian fenotipe asma</li> <li>■ Pertimbangkan ICS-<i>formoterol maintenance</i> (dosis tinggi)</li> <li>■ <math>\pm</math> ICS-LABA dengan dosis lebih tinggi <b>ATAU</b> <i>Add-on</i> Anti-IgE, Anti-IL4R</li> </ul>
Controler (alternatif)	ICS (dosis rendah) tiap hari	LTRA tiap hari, <b>ATAU</b> ICS (dosis rendah) diberikan saat menggunakan SABA	ICS-LTRA (dosis rendah)	Tambahkan <i>tiotropium</i> atau LTRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Add-on</i> Anti-IL5, <b>ATAU</b></li> <li>■ Pertimbangkan <i>ADD-on</i> OCS dosis rendah, namun juga pertimbangkan efek sampingnya</li> </ul>
Reliever	SABA (sesuai kebutuhan) [atau ICS- <i>formoterol</i> (sebagai MART)]				

Tabel 5. Tata laksana asma untuk anak usia 5 tahun atau kurang.<sup>2</sup>

TATA LAKSANA ASMA UNTUK USIA $\leq 5$ TAHUN				
Langkah	1	2	3	4
Gejala	Mengi akibat infeksi virus yang jarang dan tanpa/sedikit gejala interval	Pola gejala tidak konsisten dengan asma namun episode mengi yang butuh SABA terjadi $>3$ x/tahun <b>ATAU</b> Pola gejala konsisten dengan asma dan gejala asam tidak terkontrol atau $>3$ eksaserbasi/tahun	Terdiagnosis asma, dan asma tidak terkontrol dengan ICS (dosis rendah)	Asma tidak terkontrol dengan Dosis ICS (dosis rendah) yang telah digandakan
Controller (rekomendasi)		ICS (dosis rendah) tiap hari	Gandakan dosis rendah ICS pada langkah sebelumnya, diberikan tiap hari	Lanjutkan <i>Controller</i> dan rujuk ke ahli
Controller (alternatif)	ICS intermiten durasi singkat saat <i>onset</i> infeksi virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ LTRA tiap hari, <b>ATAU</b></li> <li>■ ICS intermiten durasi singkat saat <i>onset</i> gejala</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ICS-LTRA (dosis rendah)</li> <li>■ Pertimbangkan rujuk ke ahli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tambahkan LTRA, <b>ATAU</b></li> <li>■ Tingkatkan frekuensi ICS, <b>ATAU</b></li> <li>■ Tambahkan ICS intermiten</li> </ul>
Reliever	SABA (sesuai kebutuhan)			

Tabel 6. Pilihan alat inhalasi untuk anak usia 5 tahun atau kurang.<sup>2</sup>

Usia	Alat (rekomendasi)	Alat (alternatif)
0-3 tahun	<i>Pressurized metered dose inhaler</i> dan <i>spacer</i> , dengan masker wajah	<i>Nebulizer</i> dengan masker wajah
4-5 tahun	<i>Pressurized metered dose inhaler</i> dan <i>spacer</i> , dengan <i>mouthpiece</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Pressurized metered dose inhaler</i> dan <i>spacer</i>, dengan masker wajah, <b>ATAU</b></li> <li>■ <i>Nebulizer</i> dengan <i>mouthpiece</i> atau masker wajah</li> </ul>



yang ditambah dengan *reliever* SABA sesuai kebutuhan.<sup>15-20</sup> Belum ada studi penggunaan hanya ICS-*formoterol* sesuai kebutuhan pada anak usia 6-11 tahun.<sup>2</sup> Jika perlu,

dosis pemeliharaan ICS-*formoterol* dapat ditingkatkan ke langkah 4.<sup>2</sup> Pada langkah 4, rejimen MART berupa terapi pemeliharaan *budesonide-formoterol* atau *beclometasone-*

*formoterol* dosis sedang, namun *reliever* tetap ICS-*formoterol* dosis rendah.<sup>2</sup> Pada langkah 5 terdapat rekomendasi pengobatan berdasarkan fenotipe asma.<sup>2</sup>

Tabel 7. Dosis ICS.<sup>2</sup>

Dewasa dan Remaja (Usia 12 Tahun atau Lebih)			
Inhaled Corticosteroid (ICS) dan Sediaannya	Dosis Total Harian ICS (mcg)		
	Rendah	Sedang	Tinggi
<i>Beclometasone dipropionate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	200-500	>500-1000	>1000
<i>Beclometasone dipropionate</i> (DPI or pMDI, <i>extrafine particle</i> , HFA)	100-200	>200-400	>400
<i>Budesonide</i> (DPI, or pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	200-400	>400-800	>800
<i>Ciclesonide</i> (pMDI, <i>extrafine particle</i> , HFA)	80-160	>160-320	>320
<i>Fluticasone furoate</i> (DPI)	100		200
<i>Fluticasone propionate</i> (DPI)	100-250	>250-500	>500
<i>Fluticasone propionate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	100-250	>250-500	>500
<i>Mometasone furoate</i> (DPI)	Bergantung pada alat DPI masing-masing produk		
<i>Mometasone furoate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	200-400		>400
Anak Usia 6-11 Tahun			
<i>Beclometasone dipropionate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	100-200	>200-400	>400
<i>Beclometasone dipropionate</i> (pMDI, <i>extrafine particle</i> , HFA)	50-100	>100-200	>200
<i>Budesonide</i> (DPI)	100-200	>200-400	>400
<i>Budesonide</i> ( <i>nebulizer</i> )	250-500	>500-1000	>1000
<i>Ciclesonide</i> (pMDI, <i>extrafine particle</i> , HFA)	80	>80-160	>160
<i>Fluticasone furoate</i> (DPI)	50		n.a.
<i>Fluticasone propionate</i> (DPI)	50-100	>100-200	>200
<i>Fluticasone propionate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	50-100	>100-200	>200
<i>Mometasone furoate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	100		200
Anak Usia 5 Tahun atau Kurang			
Inhaled Corticosteroid (ICS) dan Sediaannya	Dosis Total Harian Rendah ICS (mcg) (kelompok usia yang didukung data keamanan dan efektivitas yang memadai)		
<i>Beclometasone dipropionate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	100 (usia 5 tahun atau lebih)		
<i>Beclometasone dipropionate</i> (pMDI, <i>extrafine particle</i> , HFA)	50 (usia 5 tahun atau lebih)		
<i>Budesonide nebulized</i>	500 (usia 1 tahun atau lebih)		
<i>Fluticasone propionate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	50 (usia 4 tahun atau lebih)		
<i>Fluticasone furoate</i> (DPI)	Belum cukup diteliti pada anak usia 5 tahun atau kurang		
<i>Mometasone furoate</i> (pMDI, <i>standard particle</i> , HFA)	100 (usia 5 tahun atau lebih)		
<i>Ciclesonide</i> (pMDI, <i>extrafine particle</i> , HFA)	Belum cukup diteliti pada anak usia 5 tahun atau kurang		

**Keterangan:** DPI: *dry powder inhaler*; HFA: propelan *hydrofluoroalkane*; n.a: tidak tersedia; pMDI: *pressurized metered dose inhaler*. Penggunaan ICS oleh pMDI sebaiknya dengan *spacer* dan hal ini berlaku wajib untuk anak.

Terapi pemeliharaan dengan ICS-LABA ditambah *reliever* SABA sesuai kebutuhan dapat menjadi alternatif jika MART tidak mungkin atau jika asma pasien stabil dengan kepatuhan yang baik dan tidak ada eksaserbasi dengan rejimen pengobatan terakhir.<sup>2</sup> Selain *budesonide-formoterol* dan *beclometasone-formoterol*, *inhaler* kombinasi ICS-LABA lain yang saat ini disetujui untuk terapi pemeliharaan langkah 3 mencakup *fluticasone propionate-formoterol*, *fluticasone furoate-vilanterol*, *fluticasone propionate-salmeterol*, *mometasone-formoterol*, dan *mometasone-indacaterol*.<sup>2</sup>

Setelah kontrol asma yang baik telah dicapai dan dipertahankan selama 3 bulan, pertimbangkan penurunan langkah secara bertahap untuk menemukan dosis/rejimen pengobatan terendah yang optimal mengendalikan gejala dan eksaserbasi.<sup>2</sup> Jangan menghentikan ICS sepenuhnya, kecuali diperlukan sementara untuk memastikan diagnosis asma.<sup>2</sup> Untuk pasien anak, coba alternatif *controller* pada langkah yang sama sebelum menaikkan langkah.<sup>2</sup>

Identifikasi dan atasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi (misalnya merokok, fungsi paru buruk, penggunaan SABA berlebihan). Pertimbangkan strategi dan intervensi non-farmakologis untuk membantu pengendalian gejala dan pengurangan risiko, misalnya berhenti merokok, latihan pernapasan.<sup>2</sup>

Pada pasien dengan kontrol gejala dan/atau eksaserbasi yang buruk meskipun telah menjalani pengobatan ICS-LABA dosis sedang atau tinggi, harus dinilai faktor-faktor kontribusi serta optimalisasi pengobatan asma. Jika masalah berlanjut atau diagnosis tidak pasti, rujuk ke dokter spesialis untuk penilaian fenotipe dan pertimbangan terapi tambahan termasuk terapi biologis.<sup>2</sup>

Diagnosis asma pada anak usia 5 tahun atau kurang umumnya didasarkan pada adanya mengi atau batuk saat aktivitas, tertawa atau menangis, tanpa infeksi pernapasan yang nyata; riwayat alergi atau asma pada kerabat tingkat pertama; serta adanya perbaikan



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

klinis selama 2-3 bulan pengobatan *controller* dan memburuk setelah dihentikan.<sup>2</sup> Episode mengi pada anak usia ini mula-mula harus diterapi dengan inhalasi SABA terlepas dari diagnosis asma.<sup>2</sup> Namun, SABA umumnya tidak efektif untuk mengi pada anak usia <1 tahun akibat bronkiolitis.<sup>2</sup> Terapi *controller* harus diberikan jika pola gejala mengarah ke asma, diagnosis alternatif telah disingkirkan, dan gejala pernapasan tidak terkontrol dan/atau episode mengi yang sering atau berat (Tabel 5).<sup>2</sup> Penggunaan bronkodilator oral tidak dianjurkan karena *onset* kerjanya yang lebih lambat dan tingkat efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan SABA inhalasi.<sup>2</sup> Penggunaan ICS-LABA tidak direkomendasikan untuk anak usia <4 tahun karena belum ada data efikasi dan keamanan yang memadai.<sup>2</sup>

Pemilihan alat *inhaler* harus disesuaikan dengan usia dan kemampuan anak. Alat yang disarankan adalah *pressurized metered dose inhaler* dan *spacer*.<sup>2</sup> Anak harus beralih dari masker wajah ke *mouthpiece* segera setelah mereka mampu menguasai teknik yang baik (Tabel 6).<sup>2</sup>

### Dosis ICS

Pada umumnya, ICS dosis rendah sudah memadai bagi sebagian besar pasien asma.<sup>2</sup> Namun, respons ICS dapat bervariasi antar pasien, beberapa pasien mungkin memerlukan ICS dosis lebih tinggi jika asma tetap tidak terkontrol atau mengalami eksaserbasi, meskipun teknik penggunaan dan kepatuhan berobat sudah baik.<sup>2</sup> ICS dosis tinggi (dalam kombinasi dengan LABA atau terpisah) dibutuhkan oleh sebagian kecil pasien, yang penggunaan jangka panjangnya dikaitkan dengan peningkatan risiko efek samping lokal dan sistemik, sehingga pemberiannya perlu diimbangi dengan potensi manfaatnya.<sup>2</sup> Dosis ICS total harian yang disarankan untuk dosis rendah, sedang, dan tinggi untuk orang dewasa/remaja dan anak 6-11 tahun serta ICS dosis rendah untuk anak usia 5 tahun atau kurang terdapat pada Tabel 7. Dosis mungkin dapat berbeda di setiap negara bergantung pada informasi produk, peraturan, dan pedoman klinis lokal.<sup>2</sup>

**Pilihan Pengobatan untuk Asma Berat dan yang Sulit Dikontrol ICS-LABA Dosis Tinggi**  
ICS-LABA dosis tinggi dapat dipertimbangkan

pada dewasa dan remaja, tetapi umumnya hanya memberikan sedikit manfaat tambahan,<sup>21-23</sup> serta ada peningkatan risiko efek samping, termasuk supresi adrenal.<sup>24</sup> Dosis tinggi direkomendasikan dicoba selama 3-6 bulan jika kontrol asma yang baik tidak dapat dicapai dengan ICS dosis menengah ditambah LABA dan/atau *controller* ketiga (misalnya *leukotriene receptor antagonist*/LTRA atau *theophylline*).<sup>2,25,26</sup>

### LAMA

*Add-on* LAMA dapat diberikan dalam *inhaler* terpisah untuk pasien usia ≥6 tahun (*tiotropium*), atau dalam *inhaler* kombinasi 3 obat untuk pasien usia ≥18 tahun (*beclometasone-formoterol-glycopyrronium*, *fluticasone furoate-vilanterol-umeclidinium*, *mometasone-indacaterol-glycopyrronium*) jika asma tidak terkontrol dengan baik dengan ICS-LABA dosis sedang atau tinggi.<sup>2</sup> Penambahan LAMA ke ICS-LABA dapat memperbaiki fungsi paru, menurunkan risiko eksaserbasi, tetapi tidak memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>27</sup> Pastikan ICS diberikan dengan dosis yang cukup (minimal ICS-LABA dosis sedang) sebelum mempertimbangkan penambahan LAMA.<sup>2</sup> Untuk pasien yang diberi ICS-LABA-LAMA dengan LABA non-*formoterol*, *reliever* yang sesuai adalah SABA.<sup>2</sup> Pasien yang diberi ICS-*formoterol*-LAMA dapat melanjutkan *reliever* ICS-*formoterol*.<sup>2</sup> Penggunaan LAMA pada asma tanpa disertai ICS dikaitkan dengan peningkatan risiko eksaserbasi berat.<sup>28</sup>

### Azithromycin

*Add-on azithromycin* (tiga kali/minggu) minimal selama 6 bulan dapat dipertimbangkan untuk pasien dewasa dengan asma simtomatik persisten meskipun telah mendapat ICS-LABA dosis tinggi.<sup>2</sup> Sebelum mempertimbangkan *add-on azithromycin*, dahak harus diperiksa untuk *mycobacteria* atipikal, EKG harus diperiksa untuk pemanjangan QTc dan diperiksa ulang setelah satu bulan pengobatan; risiko peningkatan resistensi antimikroba harus dipertimbangkan.<sup>2,29</sup>

### Terapi Biologis untuk Asma Berat

■ *Anti-immunoglobulin E* (anti-IgE) (*omalizumab*): untuk pasien berusia 6 tahun dengan asma alergi sedang atau berat yang tidak terkontrol pada pengobatan langkah 4-5.<sup>2</sup>

- *Anti-interleukin-5/5R* (*mepolizumab* subkutan untuk pasien berusia ≥6 tahun, *reslizumab* intravena untuk usia ≥18 tahun, atau *benralizumab* subkutan untuk usia ≥12 tahun), pada kasus asma eosinofilik berat yang tidak terkontrol pada langkah 4-5.<sup>2</sup>
- *Anti-interleukin-4Rα* (*dupilumab* subkutan) untuk pasien berusia 6 tahun dengan asma eosinofilik/tipe 2 berat atau untuk orang dewasa atau remaja yang memerlukan terapi pemeliharaan dengan OCS.<sup>2</sup>
- *Anti-thymic stromal lymphopoietin* (anti-TSLP) (*tezepelumab* subkutan): untuk pasien berusia 12 tahun dengan asma berat.<sup>2</sup>

### OCS

OCS dosis rendah (setara dengan *prednisone* ≤7,5 mg/hari) dapat diberikan sebagai upaya terakhir untuk pasien dewasa dengan asma berat yang tidak terkontrol dengan pengobatan Langkah 5 meskipun teknik *inhaler* dan kepatuhan baik setelah mengesampingkan faktor penyebab lain dan penggunaan obat *add-on* lainnya termasuk terapi biologis.<sup>2</sup> Namun, di sisi lain OCS juga memiliki efek samping yang substansial.<sup>30</sup>

### Obat Asma Lain

#### *Theophylline*

*Theophylline* hanya memiliki efikasi yang lemah,<sup>31,32</sup> efek sampingnya umum terjadi, serta dapat mengancam jiwa pada dosis lebih tinggi.<sup>33</sup> *Add-on theophylline* tidak dianjurkan untuk anak karena kurangnya data efikasi dan keamanan.<sup>2</sup>

#### SABA per Oral

SABA yang diberikan per oral memiliki risiko efek samping lebih tinggi dan tidak direkomendasikan.<sup>2</sup> Tidak ada studi keamanan jangka panjang yang menilai risiko eksaserbasi berat dengan obat ini pada pasien yang tidak menggunakan ICS.<sup>2</sup>

#### SAMA

Pada orang dewasa, antikolinergik inhalasi seperti *ipratropium* berpotensi menjadi alternatif SABA untuk menghilangkan gejala asma secara rutin.<sup>2</sup> Namun, obat ini memiliki *onset* kerja yang lebih lambat daripada SABA inhalasi.<sup>28</sup>

#### LTRA

LTRA kurang efektif dibandingkan ICS



terutama terkait eksaserbasi.<sup>34</sup> Perlu pertimbangan manfaat dan risiko sebelum pemberian *montelukast* terkait risiko efek samping neuropsikiatri.<sup>35</sup>

### SIMPULAN

- Berdasarkan tujuan penggunaannya, obat asma terbagi dalam tiga kategori: *controller*, *reliever*, dan *add-on*.
- GINA menganjurkan pendekatan

pengobatan bertahap dengan beberapa langkah yang dapat disesuaikan untuk mencapai kontrol gejala dan kontrol risiko yang terbaik. Pendekatan langkah ini dibagi ke dalam 3 kelompok usia (5 tahun atau kurang, 6-11 tahun, dewasa atau remaja).

- *Budesonide-formoterol* dosis rendah direkomendasikan sebagai *reliever* untuk pengobatan asma untuk orang dewasa

dan remaja. *Beclometasone-formoterol* dapat menjadi alternatifnya.

- *Budesonide-formoterol* atau *beclometasone-formoterol* sebagai MART direkomendasikan untuk langkah 3-4 pengobatan asma bagi pasien berusia 6 tahun atau lebih.
- Pengobatan asma pada dewasa dan remaja tidak boleh hanya dengan SABA saja.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Asthma [Internet]. 2022 [cited 2022 June 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
2. Global Initiative for Asthma – GINA. 2022 GINA MAIN REPORT [Internet]. 2022 [cited 2022 June 20]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Medscape. Asthma [Internet]. 2022 [cited 2022 June 20]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview#a7>
4. de Boer AH, Hagedoorn P, Hoppentocht M, Buttini F, Grasmeijer F, Frijlink HW. Dry powder inhalation: Past, present and future. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(4):499-512
5. Sharma S, Hashmi MF, Chakraborty RK. Asthma medications [Internet]. 2022 [cited 2022 June 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531455/>
6. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-76.
7. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020-30.
8. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-87.
9. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): A 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28.
10. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-6.
11. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356:2040-52.
12. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.
13. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: The BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-97.
14. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, Chadwick-Mansker K, Curtis V, Nash A, et al. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in African-American children with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):176-85.
15. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;4:CD007313
16. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;12:CD009019.
17. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1:23-31.
18. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1:32-42.
19. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respiratory Res*. 2011;12:38.
20. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701688.
21. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
22. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allerg Clin Immunol*. 2002;109:410-8



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

23. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: An evidence-based approach. *Med J Aust.* 2003;178:223-5.
24. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2171-80.
25. Rivington RN, Boulet LP, Côté J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:325-32.
26. Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:578-85.
27. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2021;325:2466-79.
28. Baan EJ, Hoeve CE, De Ridder M, Demoen L, Lahousse L, Brusselle GG, et al. The ALPACA study: (In)Appropriate LAMA prescribing in asthma: A cohort analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;71:102074.
29. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-term azithromycin reduces *Haemophilus influenzae* and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:309-17.
30. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-84.
31. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med.* 2002;96:432-8.
32. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:235-42.
33. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: Update. *Ann Allerg.* 1990;64:241-57.
34. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews* 2012;5:CD002314.
35. Food and Drug Administration. FDA requires boxed warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [Internet]. 2020 [cited 2022 July 28]. Available from: [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug#:~:text=FDA%20is%20requiring%20a%20boxed,allergy%20medicine%20montelukast%20\(Singulair\).](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug#:~:text=FDA%20is%20requiring%20a%20boxed,allergy%20medicine%20montelukast%20(Singulair).)