

Ultra-Long Acting β_2 Agonist (LABA) : Indacaterol untuk Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Muhammad Amin

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran pernapasan. Berdasarkan pedoman the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), bronkodilator merupakan obat utama untuk PPOK. Peranan LABA untuk pengobatan PPOK stabil adalah melebarkan saluran pernapasan (bronkodilatasi) dan mencegah airtrapping sehingga terjadi perbaikan fungsi paru, toleransi latihan, kualitas hidup, gejala serta mengurangi eksaserbasi. LABA inhalasi yaitu formoterol dan salmeterol telah dipakai sejak akhir 1990, akan tetapi kedua obat tersebut durasi kerjanya terbatas (12 jam). Penelitian tentang obat-obat baru untuk PPOK banyak menarik perhatian peneliti dan industri farmasi. β_2 kerja lama yang durasinya mencapai 24 jam dan hanya sekali sehari merupakan strategi yang penting untuk memperbaiki ketaatan penderita. Empat penelitian besar dengan sampel lebih dari 400, selama 12 minggu, dilakukan secara acak, kontrol plasebo, multi senter, fase III, pada penderita PPOK yang mendapat inhalasi indacaterol 150 μ g atau 300 μ g sekali sehari, memberikan hasil secara bermakna peningkatan rata-rata (VEP₁) dibandingkan plasebo. (*J Respir Indo. 2012; 32:250-4*)

Kata kunci: bronkodilator, ultra LABA, indacaterol

Ultra-Long Acting β_2 Agonist (LABA) : Indacaterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterised by progressive airflow limitation. According to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), bronchodilators are the mainstay of therapy. The role of LABAs in the treatment of stable COPD, including bronchodilation and reduced air trapping resulting in improved lung function and exercise tolerance, improved quality of life and symptoms, and reduced exacerbations. Inhaled long-acting β_2 -agonists (LABAs), such as formoterol and salmeterol have been used for the treatment of COPD since the late 1990s but they have a limited duration of action. There has been greatly increased interest in COPD by researchers and the pharmaceutical industry for the discovery of new treatments. Novel ultra-long-acting β_2 -agonists with a 24-hour duration, the once-daily dosing, is an important strategy in improving compliance. Additionally, they demonstrate fast onset of action, and a safety profile comparable to current LABAs. In four large (n > 400), randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase III trials, patients with COPD who received indacaterol 150 μ g or 300 μ g once daily had a significantly higher mean through forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) than placebo recipients after 12 weeks. (*J Respir Indo. 2012; 32:250-4*)

Keywords: bronchodilator, ultra-LABA, indacaterol.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang progresif dan terjadi obstruksi saluran pernapasan yang persisten. Faktor risiko utama adalah rokok, selain itu bahan-bahan polusi berbahaya juga berperan pada terjadinya PPOK. Akibat paparan dengan bahan-bahan berbahaya tersebut, terjadi penurunan fungsi paru yang progresif, yang tidak bisa membaik meskipun penderita sudah tidak merokok/terpapar lagi. Kelainan patologis terjadi di hampir semua bagian di saluran pernapasan dan parenkim paru. Manifestasi PPOK diperparah dengan adanya kelainan

di organ lain akibat inflamasi sistemik. Penyakit ini pada dasarnya dapat dicegah dan diobati.¹

Beberapa studi yang dipublikasi sejak 1990-2004 menunjukkan prevalens global PPOK pada orang dewasa umur lebih dari 40 tahun yang secara fisiologis didiagnosis PPOK sekitar 9-10%.² Prediksi tahun 2020, PPOK global akan naik ke peringkat ke-3 sebagai penyakit penyebab kematian terbanyak, sementara itu penyakit kardiovaskuler dan stroke cenderung membaik.¹ Di Indonesia tidak ada data nasional yang pasti, beberapa penelitian menunjukkan bahwa angka

kejadian PPOK di beberapa daerah di Indonesia sekitar 5-7%.^{3,4} Konsumsi rokok yang meningkat khususnya pada anak muda, akan menimbulkan masalah PPOK dikemudian hari apabila sejak sekarang tidak dilakukan tindakan preventif dan promotif.

Bronkodilator masih memegang peranan penting pada terapi farmakologi PPOK, terutama pada PPOK dengan fenotip gejala yang dominan. Obat-obat bronkodilator berdasarkan lama kerjanya dibagi menjadi kerja singkat (*short acting*), kerja lama (*long acting*) dan ultra lama (*ultra long acting*). Pengobatan farmakologik ditujukan untuk memperbaiki gejala, meningkatkan fungsi paru, mencegah *air trapping*, dan mengurangi kejadian eksaserbasi.^{5,6} Tidak ada bukti yang mendukung bahwa farmakoterapi dapat mencegah progresivitas PPOK. Pada artikel ini disajikan sifat, efikasi dan keamanan indacaterol hasil dari beberapa penelitian klinis.

PERAN RESEPTOR ADRENERGIK- β_2 SALURAN PERNAPASAN

Reseptor adrenergik β_2 (disebut juga reseptor β_2), sekali teraktivasi, menginisiasi perubahan jalur biokimia yang mengakibatkan peningkatan *messenger* intraseluler, cAMP. Pada saluran pernapasan kecil dan medium, cAMP berperan mengontrol tonus otot polos. Peningkatan kadar cAMP terjadi bronkodilatasi, sebaliknya bila terjadi penurunan kadar cAMP maka bronkus akan konstiksi. Jadi, melalui aktivasi reseptor- β_2 pada otot polos saluran pernapasan secara langsung akan terjadi relaksasi otot polos.^{7,8}

INDACATEROL

Profil farmakodinamik

Indacaterol merupakan *long-acting β_2 agonist* (LABA) dengan potensi pada konsentrasi nano molar dan onset kerja cepat. Pada reseptor β_2 , indacaterol bersifat mendekati agonis penuh dengan efikasi intrinsik yang tinggi. Efek maksimum (E_{max}) dilaporkan 73% dari efek maksimum agonis reseptor β_2 penuh yaitu isoprenalin. Dibandingkan dengan LABA yang lain, rata-rata nilai E_{max} 90%, 38% dan 47% masing-masing untuk formoterol, salmeterol dan salbutamol.^{2,8,9}

Aktivitas indacaterol dengan dosis sekali sehari mencapai 24 jam. Dibandingkan dengan LABA yang lain, indacaterol lebih disukai pemakai sehingga dapat memberikan hasil pengobatan yang maksimal. Di samping itu indacaterol mempunyai onset yang sama cepatnya dengan formoterol dan salbutamol yaitu tidak lebih dari 5 menit. Efek yang lama dan onset yang cepat dibandingkan dengan LABA yang lain kemungkinan disebabkan oleh afinitas pada membran sel, interaksi antara obat dan membran sel dan sifat farmakologik yang *inherent*.²

Meskipun efek indacaterol dapat bertahan sampai 24 jam yang merupakan keuntungan bagi penderita PPOK, penting untuk diketahui bahwa efek yang lama tersebut tidak disertai dengan berkurangnya efikasi sepanjang waktu. Studi klinik indacaterol selama 1 tahun tidak menunjukkan terjadi *down regulation* pada reseptor yang mengakibatkan berkurangnya fungsi bronkodilatasi dan terjadi takipilaksis.⁸

Peningkatan VEP₁ 10-15 % didapatkan pada 15 menit setelah inhalasi indacaterol secara bermakna dibandingkan dengan plasebo atau salmeterol / flutikason. Peningkatan VEP₁ dari *baseline* $\geq 10\%$ dicapai sebesar 41,2% dan 56,3% dengan indacaterol 150 μg atau 300 μg , sedangkan 17% dan 6,8% dengan salmeterol/flutikason 50 μg / 500 μg dan plasebo.²

Profil indacaterol aman untuk gangguan pada sistem kardiovaskuler. Penelitian pada 404 orang sehat yang diberi 50-800 μg sekali sehari atau obat tunggal 400-300 μg , tidak didapatkan kelainan pada EKG dan kejadian perubahan pada interval QT.^{2,10}

Ketahanan latihan lebih baik setelah pemberian indacaterol. Tiga minggu setelah inhalasi indacaterol 300 g/hari terjadi perbaikan ketahanan latihan 111 detik dibanding plasebo ($p=0,011$) yang diukur dengan uji *constant-load cycle ergometry*. Di samping itu juga terjadi peningkatan bermakna pada kapasitas inspirasi (IC) sebesar 0,28 L, $p=0,002$ dibandingkan plasebo.⁶

Profil farmakokinetik

Setelah inhalasi indacaterol, bioavailabilitas absolut sebesar 43%. Konsentrasi puncak (C_{max}) dicapai pada median 15 menit setelah inhalasi

indacaterol 150-600 µg. Nilai Cmax indacaterol setelah dosis tunggal indacaterol 150 µg atau 300 µg sebesar 252,9 dan 537,2 pg/mL dan dihubungkan dengan area di bawah kurva waktu konsentrasi serum (AUC₂₄) sebesar 1202 dan 2639 pg h/mL. Paparan pada sistemik meningkat sebanding dengan dosis 150-600 µg pada hari ke-14.²

Konsentrasi serum *steady state* dicapai setelah 12-14 jam dengan indacaterol sekali sehari, dengan rasio akumulasi 2,9-3,5 pada hari ke-14 vs hari pertama untuk AUC₂₄. Pada keadaan *steady state* (hari ke-14), nilai Cmax 438,6 dan 858,6 pg/mL pada pemberian indacaterol 150 µg dan 300 µg sekali sehari dengan nilai AUC₂₄ 3882 dan 8137 pg h/mL. Rata-rata eliminasi *half life* terminal indacaterol berkisar 45,5 sampai 126 jam. Berdasarkan akumulasi indacaterol setelah dosis berulang, perhitungan *half life* efektif sebesar 40-49 jam.²

Efektivitas klinis

Efektivitas indacaterol sebagai terapi pemeliharaan dapat dilihat pada 4 publikasi penelitian besar (n > 400) yaitu:²

1. INHANCE (*Indacaterol: vs tiotropium to help achieve new COPD treatment excellence*)
2. INVOLVE (*Indacaterol: value in COPD: longer term validation of efficacy and safety*)
3. INLIGHT (*Indacaterol: efficacy evaluation using 150 µg dosis with COPD patients*)
4. INSIST (*Indacaterol: investigating superiority vs salmeterol*)

INHANCE

Studi ini dilakukan dengan 3 tahap. Tahap I penelitian tentang dosis indacaterol (tidak dibahas di sini). Tahap II *double blind*, acak dengan memakai indacaterol 150 µg (n = 416) atau 300 µg (n = 416) atau plasebo (n = 418) dosis tunggal, inhaler bubuk kering (*single-dose dry powder inhaler-SDDPI*, atau label terbuka tiotropium 18 µg (n = 415) melalui inhaler pabrik, sekali sehari, selama 26 minggu dan tahap III dilanjutkan dengan indacaterol dan plasebo 26 minggu selanjutnya, penilaian yang utama adalah keamanan.

INVOLVE

Penelitian ini dilakukan selama 52 minggu, diberikan indacaterol 300 µg (n = 437) atau 600 µg (n = 425) sekali sehari melalui SDDPI, formoterol 12 µg (n = 434) dua kali sehari melalui SDDPI atau plasebo (n = 432).

INLIGHT

Penelitian ini dilakukan selama 12 minggu, INLIGHT-1, dosis indacaterol yang diberikan 150 µg (n = 211) atau plasebo (n = 205) pada penderita PPOK sekali sehari melalui SDDPI. Penderita pada INLIGHT-2 resipien menerima indacaterol 150 µg sekali sehari (n = 330), salmeterol 50 µg dua kali sehari (n = 333) atau plasebo (n = 335) selama 26 minggu.

INSIST

Pada penelitian ini secara acak resipien diberi indacaterol 150 µg sekali sehari pagi hari (n = 559) atau salmeterol 50 mg dua kali sehari (n = 562) selama 12 minggu.

Hasil keempat penelitian di atas dengan beberapa variabel

Indacaterol pada perbaikan fungsi paru

Setelah 12 minggu, dari keempat studi di atas, terjadi perbaikan fungsi paru penderita PPOK derajat sedang dan berat, secara bermakna, pada resipien indacaterol. Indacaterol dosis 150 µg atau 300 µg sekali sehari pada kelompok pengobatan menunjukkan nilai tertinggi perubahan nilai VEP₁ dibandingkan kelompok plasebo. Perubahan rata - rata nilai VEP₁ antara indacaterol dan plasebo antara 130 dan 180 ml pada semua studi. Batas kenaikan yang relevan adalah 120 ml.

Indacaterol lebih efektif dibandingkan tiotropium dilihat dari perbaikan nilai VEP₁ dan plasebo pada studi INHANCE. Perubahan nilai VEP₁ pada resipien indacaterol dosis 150 µg dan 300 µg sekali sehari secara bermakna (p < 0,01) lebih tinggi dibandingkan tiotropium 18 µg sekali sehari penilaian selama 12 minggu, dengan perbedaan absolut sebesar 40-50 ml antara indacaterol dan tiotropium.

Pada studi INVOLVE dan INLIGHT-2 menunjukkan indacaterol 300 µg sekali sehari secara bermakna ($p < 0,001$) lebih efektif dibandingkan formoterol 12 µg dua kali sehari dan indacaterol 150 µg sekali sehari secara bermakna lebih efektif dari pada salmeterol 50 µg dua kali sehari melalui pengukuran perbedaan VEP_1 selama 12 minggu.

Pada studi INSIST, indacaterol 150 µg sekali sehari lebih efektif dibandingkan salmeterol 50 µg dua kali sehari setelah 12 minggu. Perbedaan rata-rata VEP_1 yang distandarisasi waktu (*time-standardized*) AUC antara 5 menit sampai 11 jam 45 menit pada minggu ke-12 adalah 60 ml (95% CI 40, 80; $p < 0,001$) dan rata-rata perbedaan VEP_1 pada 12 minggu antara indacaterol dan salmeterol adalah 60 ml (95% CI 40,80; $p < 0,001$).

Indacaterol pada penurunan frekuensi eksaserbasi

Pada studi INHANCE, frekuensi eksaserbasi PPOK secara bermakna berkurang dibandingkan plasebo pada pemberian indacaterol 150 µg sekali sehari dan indacaterol 300 µg sekali sehari pada studi INVOLVE. Pada studi INLIGHT-1 tidak dilaporkan tentang efek pada eksaserbasi.

Pada studi INHANCE selama 26 minggu, *hazard ratio* (HR) saat pertama terjadi eksaserbasi untuk indacaterol 150 µg sehari vs plasebo adalah 0,69 (95% CI 0,51, 0,94; $p = 0,019$). *Hazard ratio* untuk indacaterol 300 µg sekali sehari (0,74; 95% CI 0,55, 1,01) atau tiotropium 18 µg label terbuka sekali sehari (0,76; 95% CI 0,56, 1,03) vs plasebo secara statistik tidak menunjukkan penurunan. Frekuensi eksaserbasi PPOK juga secara bermakna berkurang vs plasebo untuk indacaterol 150 µg sekali sehari (*rate ratio* [RR] 0,67; 95% CI 0,46, 0,99; $p = 0,044$), tapi tidak untuk indacaterol 300 µg sekali sehari atau tiotropium label terbuka.

Pada studi INVOLVE selama 52 minggu, terdapat perbaikan secara bermakna saat pertama terjadi eksaserbasi untuk indacaterol 300 µg sekali sehari (HR 0,77; 95% CI 0,61, 0,98) dan formoterol 12 µg dua kali sehari (HR 0,77; 95% CI 0,61, 0,98) vs plasebo, dengan perbedaan yang tidak bermakna antara indacaterol dan formoterol. Persentasi penderita

yang mengalami eksaserbasi sebesar 32,8% pada kelompok indacaterol 300 µg sekali sehari, 31,5% pada kelompok formoterol dan 36,3% pada kelompok plasebo.

Indacaterol pada kualitas hidup

Kualitas hidup terkait kesehatan (*health-related quality of life* - HR-QoL), dinilai berdasarkan the *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) pada 3 studi yaitu INHANCE, INVOLVE dan INLIGHT-2. Perbaikan klinis (≥ 4 poin) dibandingkan plasebo didapatkan pada resipien indacaterol di INVOLVE dan INLIGHT-2.

Pada studi INHANCE selama 26 minggu, perbaikan rata-rata skor total SGRQ terhadap plasebo, secara bermakna lebih besar pada indacaterol 150 µg (-3,4 poin) dengan $p < 0,001$ vs plasebo; dan $\leq 0,01$ vs tiotropium, disusul indacaterol 300 µg (-2,5 poin) dengan $p < 0,01$ vs plasebo, sekali sehari dan paling rendah adalah tiotropium 18 µg (-1,3 poin).

Pada studi INLIGHT-2, selama 12 dan 52 minggu, skor SGQR terhadap plasebo juga secara bermakna lebih tinggi untuk indacaterol (-6,3 poin) dibandingkan salmeterol (-4,2 poin). Pada studi INVOLVE tidak didapatkan perbedaan antara indacaterol dan formoterol.

Tolerabilitas

Berdasarkan keempat studi di atas, indacaterol sekali sehari profil tolerabilitas sama dengan plasebo. Efek samping indacaterol dapat terjadi lebih tinggi pada studi fase II 26 minggu atau 52 minggu dibandingkan 12 minggu. Selama penelitian sebagian besar penderita indacaterol 150 µg atau 300 µg (49-71%) dan plasebo (47-64%) mengalami efek samping. Beberapa penderita dilaporkan mengalami efek samping yang serius (8-9%), dan yang sampai diberhentikan dari penelitian 5-8% (indacaterol) dan 4-11% dengan plasebo.^{2,10}

Efek samping yang menyebabkan PPOK lebih parah terjadi pada 8,5-32% penderita yang mendapat indacaterol 150 µg atau 300 µg sekali sehari dan pada plasebo 12,2-34,7%. Efek lain yang memerlukan tindakan darurat antara indacaterol dan plasebo adalah

nasofaringitis (7,3 - 16,7% vs 6,3 - 13,0%), ISPA (6,5 - 8,4% vs 3,6 - 8,3%) dan batuk (2,4 - 7,3% vs 3,9 - 7,3%).

Pada INHACE dan INVOLVE efek samping yang biasa terjadi pada LABA adalah tremor (0,2-0,5%), dan takikardi (0,2-1,2%). INLIGHT-1 melaporkan insiden tremor, spasme otot atau nyeri kepala yang sama baik pada indacaterol atau plasebo.

Peneliti melaporkan insiden batuk terjadi dalam 5 menit setelah inhalasi tanpa memperhatikan gejala tersebut merupakan efek samping atau bukan. Antara 16,6% - 21,3% resipien indacaterol dan 1,8% - 3,3% resipien plasebo mengeluh batuk dimulai pada 15 detik setelah inhalasi yang berakhir sekitar 6-12 detik.²

Perubahan pada parameter laboratorium hampir sama pada terapi aktif (kelompok indacaterol, tiotropium, formoterol dan salmetrol) dibandingkan kelompok plasebo. Penurunan kalium serum sampai < 3,0 mmol/L terjadi pada $\leq$ 0,6% penderita, pada semua kelompok pengobatan dan plasebo. Peningkatan gula darah > 9,99 mmol/L terjadi pada 3,3-9,9% kelompok indacaterol dan 6,0-7,5% pada kelompok plasebo.²

KESIMPULAN

Pada penelitian kontrol plasebo fase III, selama 12 minggu, dilakukan pada penderita PPOK stadium sedang dan berat, indacaterol 150 µg atau 300 µg sekali sehari memberikan peningkatan fungsi paru yang bermakna dibandingkan plasebo.

Indacaterol memberikan penurunan frekuensi eksaserbasi, perbaikan gejala dan peningkatan kualitas hidup yang bermakna. Tolerabilitas indacaterol pada umumnya baik dengan profil tolerabilitas sama dengan plasebo.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Barcelona: GOLD Inc; 2011. p. 2-4.
2. Moen MD. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug*. 2010;70 (17): 2269-80.
3. Widjaja A. Penelitian epidemiologi pengaruh lingkungan pada penyakit paru obstruktif menahun di 37 puskesmas, mewakili semua kabupaten di Jawa Timur. Kumpulan naskah ilmiah konas VI Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 1993. p. 1-29.
4. Alsagaff H, Mangoennegoro H. Nilai normal faal paru orang indonesia pada usia sekolah dan pekerja dewasa berdasarkan rekomendasi American Thoracic Society (ATS) 1987. Surabaya : Airlangga University Press; 1987.p.5-7.
5. LaForce C, Aumann J, Parreno LT, Iqbal A, Young D, Owen R, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonarry disease: A randomized, cross over study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011; 24: 162-8.
6. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2012; 105: 1030-6.
7. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S. cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012; 30:1-9.
8. Malerba M, Radael A, Morjaria JB. Therapeutic potential for novel ultra long-acting b2-agoist in the management of COPD: Biological and pharmacological aspect. *Drug Discov Today*. 2012; 17: 496-504.
9. Hui CKM, Chung KF. Indacaterol: Pharmacologic profile, efficacy and safety in the treatment of adults with COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2011; 5(1): 9-16.
10. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med*. 2010; 104:1869-76.