

## Pengaruh Pemberian Inhalasi Budesonid/Formoterol Fumarat Dibandingkan Dengan Flutikason Propionat/Salmeterol Xinafoat pada Rehospitalisasi Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Paru Respira

*Effect of Inhaled Budesonide/Formoterol Fumarate Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Xinafoate on Rehospitalization of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Respira Pulmonary Hospital*

Eni Yulianti<sup>1\*</sup>, Probosuseno<sup>2</sup>, Zullies Ikawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

<sup>3</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Eni Yulianti: Email: eniyulianti@mail.ugm.ac.id

Submitted: 08-06-2022

Revised: 25-08-2022

Accepted: 26-08-2022

### ABSTRAK

Pengontrol gejala Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yaitu kombinasi *Inhaled Corticosteroid/Long Acting  $\beta_2$ -Agonist* (ICS/LABA) sering digunakan, namun data efektivitasnya masih terbatas. Tujuan penelitian adalah mengetahui pengaruh pemberian inhalasi budesonid/formoterol fumarate (Bud/Form) terhadap kejadian rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan dibandingkan dengan flutikason propionat/salmeterol xinafoat (FP/Salm). Penelitian observasional kohort retrospektif ini menggunakan sampel data rekam medik pasien *post-ranap* RS Paru Respira periode *discharged* 1 Januari 2019-31 Desember 2020. Pengaruh penggunaan kedua obat terhadap kejadian rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan dianalisis dengan *survival analysis Kaplan-Meier test*. Pengaruh variabel perancu terhadap *outcome* dianalisis dengan *Cox Proportional Hazard Model*. Pada penelitian diperoleh 190 sampel, terbagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok Bud/Form (n=95) dan kelompok FP/Salm (n=95). Hasil *survival analysis* menunjukkan persentase yang lebih besar pada inhalasi Bud/Form (87,4%) dibanding pada FP/Salm (83,2%) namun tidak berbeda bermakna (*p value* 0,442). Analisis multivariat dengan melibatkan pengaruh variabel perancu menunjukkan penurunan *hazard* namun tidak bermakna pada penggunaan inhalasi Bud/Form dibanding FP/Salm (HR 0,689; 95% CI 0,313-1,517; sig. 0,355). Sebagai kesimpulan, persentase ketahanan terhadap rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan pada penggunaan inhalasi budesonid/formoterol fumarat lebih besar dibanding pada penggunaan flutikason propionat/salmeterol xinafoat tanpa beda bermakna. Kedua sediaan ICS/LABA tersebut tetap dapat direkomendasikan sebagai terapi pengontrol pada pasien PPOK.

**Kata Kunci:** PPOK; rehospitalisasi; readmisi; *survival analysis*; ICS/LABA

### ABSTRACT

The controller for Chronic Obstructive Pulmonary Disease symptoms, namely the combination of Inhaled Corticosteroids/ Long Acting  $\beta_2$ -Agonist is often used, but data on its effectiveness are still limited. The aim of this study was to determine the effect of inhaled budesonide/formoterol fumarate on the incidence of COPD-related rehospitalization within 6 months when compared to inhaled fluticasone propionate/salmeterol xinafoate. This observational study with a retrospective cohort design used medical record data samples from post-hospitalized patients at the Respira Pulmonary Hospital for the period of discharged within January 1, 2019-December 31, 2020. The effect of the both inhaled drugs on the incidence of COPD-related rehospitalization within 6 months after discharged was analyzed by Kaplan-Meier survival analysis test. The effect of confounding variables on outcomes was analyzed using the Cox Proportional Hazard Model. In the study, 190 samples were obtained which were divided into 2 groups, namely the Bud/Form inhalation group (n=95) and the FP/Salm inhalation group (n=95). The results of the survival analysis showed a greater percentage of the inhalation of Bud/Form (87.4%) than the inhalation of FP/Salm (83.2%) but not significantly different (*p value* 0.442). Multivariate analysis involving the confounding variables showed a

decrease in hazard but not significant in the use of inhalation Bud/Form compared to FP/Salm (HR 0.689; 95% CI 0.313-1.517; sig. 0.355). In conclusion, the percentage of survival to COPD-related rehospitalization in 6 months with the use of inhaled budesonide/formoterol fumarate was greater than the use of inhaled fluticasone propionate/salmeterol xinafoate without any significant difference. Both inhaled ICS/LABA preparations can still be recommended as controller therapy in patients with COPD.

**Keyword:** COPD; rehospitalization; readmission; survival analysis; ICS/LABA

---

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit kronik yang bersifat progresif, ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh respon inflamasi, bersifat persisten dan *irreversible* yang disebabkan paparan gas ataupun partikel berbahaya.<sup>1</sup> Penyakit paru obstruktif kronik menempati empat besar penyakit penyebab kematian di dunia, dan diproyeksikan menjadi tiga besar penyakit penyebab kematian dunia di tahun 2020. Pada tahun 2012, lebih dari 3 juta kematian disebabkan oleh PPOK yang merupakan 6% dari seluruh kematian secara global. Di Amerika Serikat, biaya yang diperkirakan untuk penanganan PPOK pada tahun 2020 adalah \$ 49 miliar, terkait dengan frekuensi eksaserbasi dan keparahan dari penyakit.<sup>2</sup> Penanganan utama pada PPOK adalah farmakoterapi dengan bronkodilator dan kortikosteroid. Bronkodilator yang umum digunakan pada penatalaksanaan terapi PPOK adalah  $\beta_2$ -agonist, antikolinergik, dan metilxantin.<sup>3</sup> Panduan praktek klinik global untuk penatalaksanaan terapi PPOK persisten merekomendasikan penggunaan kombinasi dosis tetap ICS/LABA sebagai terapi pemeliharaan untuk mengontrol perburukan penyakit.<sup>4</sup>

Rumah Sakit Paru Respira merupakan rumah sakit dengan pelayanan kesehatan paru-paru dan pernafasan sebagai unggulan. Berdasarkan data kunjungan pasien rawat inap pada tahun 2019, PPOK menempati posisi pertama diagnosis utama penyakit yang dikelola oleh RS yaitu sebesar 29%. Anggaran belanja obat RS sebagian besar dialokasikan untuk pembelian obat inhalasi diantaranya kombinasi ICS/LABA, dengan proporsi untuk pembelian inhalasi budesonid/formoterol fumarat lebih besar dibandingkan flutikason propionat /salmeterol xinafoat pada tahun 2019. Hal tersebut menunjukkan penggunaan obat inhalasi budesonid/formoterol fumarate memiliki proporsi yang lebih besar. Sampai saat ini belum ada penelitian pada populasi lokal terkait efektivitas dari obat-obat inhalasi yang digunakan di RS Paru Respira.

Penelitian terkait efektivitas terapi inhalasi ICS/LABA pada pasien PPOK di tingkat global masih terbatas jika dibandingkan dengan efektivitas terapi inhalasi ICS/LABA pada pasien asma. Salah satu penelitian yang telah dilakukan terkait penggunaan terapi ICS/LABA pada pasien PPOK menunjukkan peningkatan fungsi paru-paru dengan parameter *peak expiratory flow* (PEF) ataupun *Forced Expiratory Volume in the first second of expiration* (FEV1) pagi 5 menit *post-dose* dibandingkan *baseline* dan perbaikan skor gejala dalam 15 menit setelah penggunaan *dry powdered inhalation* (DPI) budesonid/formoterol dan DPI salmeterol/flutikason jangka pendek (1 minggu terapi) yang tidak berbeda signifikan antara kedua sediaan, namun onset yang lebih cepat dicapai pada pemberian DPI budesonide/formoterol.<sup>5</sup> Penurunan angka eksaserbasi dilaporkan terjadi baik pada penggunaan budesonid/formoterol maupun flutikasone/salmeterol. Beban biaya penanganan pasien dengan budesonid/formoterol lebih rendah dibandingkan beban biaya penanganan pasien dengan flutikason/salmeterol namun tidak berbeda signifikan.<sup>6</sup> Paduan kombinasi LABA/ICS yang berisi formoterol fumarate/budesonid menunjukkan onset aksi bronkodilator yang cepat dan efektif sehingga dapat juga digunakan sebagai terapi pelega yang ditambahkan pada regimen rutin terapi pemeliharaan.<sup>7</sup> Namun demikian, sampai saat ini belum ada bukti yang menyatakan adanya keuntungan salah satu sediaan dibanding yang lain antara kombinasi ICS/LABA.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian inhalasi budesonid/formoterol fumarat terhadap rehospitalisasi pasien terkait PPOK dalam 6 bulan setelah rawat inap di RS Paru Respira jika dibandingkan dengan pemberian inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah bukti terkait efektivitas penggunaan terapi inhalasi ICS/LABA dalam penanganan PPOK dan pencegahan rehospitalisasi.

## METODE

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan di RS Paru Respira. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian inhalasi budesonid/formoterol fumarat terhadap kejadian rehospitalisasi pasien terkait PPOK 6 bulan setelah rawat inap di RS Paru Respira jika dibandingkan dengan pemberian inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat.

### Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien rawat inap di RS Paru Respira dengan diagnosis PPOK, pada periode keluar rumah sakit (KRS) 1 Januari 2019 - 31 Desember 2020. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pasien yang menerima terapi pemeliharaan obat pulang inhalasi budesonid/formoterol fumarat dan kelompok kedua adalah pasien yang menerima terapi obat pulang inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat. Kriteria inklusi antara lain pasien dengan diagnosis PPOK yang KRS setelah gejala klinik teratasi, pasien rawat inap pria dan wanita dalam rentang usia  $\geq 18$  tahun, pasien dengan data catatan rekam medik lengkap. Kriteria eksklusi antara lain pasien dengan diagnosis PPOK KRS pulang paksa/atas permintaan sendiri (APS), dirujuk ke rumah sakit lain dan/atau meninggal, pasien dengan penyakit penyerta kanker paru, tuberkulosis, dan/atau penyakit psikiatrik.

### Data Penelitian

Sumber data adalah data rekam medik pasien RS Paru Respira dengan metode pengumpulan data sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*. Pengambilan data penelitian dilakukan setelah dilakukan review protokol penelitian oleh Komite Etik dan Penelitian Kesehatan (KEPK) RS Paru Respira dan diperoleh *Ethical Clearance* dengan nomor 007/KEPK/IV/2022. Data baseline diambil berdasarkan data pada saat pasien KRS, dan dilakukan *follow up* selama 6 bulan untuk melihat ada/tidaknya insidensi rehospitalisasi. Data variabel perancu yang dikumpulkan antara lain usia, jenis kelamin, status merokok, kepatuhan dalam pengambilan refill obat inhalasi, koinfeksi pneumonia, komorbid (diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler), durasi rawat inap, dan kombinasi obat pulang (bronkodilator oral, kortikosteroid oral, inhalasi SABA, inhalasi LAMA, mukolitik dan antibiotik).

### Analisis Data

Perbedaan pada data karakteristik kedua kelompok subjek penelitian dianalisis dengan uji *Chi square* pada data kategorik, dan uji *Mann-Whitney* pada data numerik. Perbandingan efektivitas antara penggunaan inhalasi budesonid/formoterol fumarat dibandingkan dengan penggunaan inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat pada insidensi rehospitalisasi dalam periode follow up selama 6 bulan dianalisis dengan menggunakan *survival analysis Kaplan-Meier*. Analisis multivariat terkait pengaruh variabel perancu terhadap *outcome* dilakukan dengan *Cox Proportional Hazard Model*. Semua analisis data pada penelitian ini dilakukan menggunakan *software* statistik dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha=0,05$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Pasien

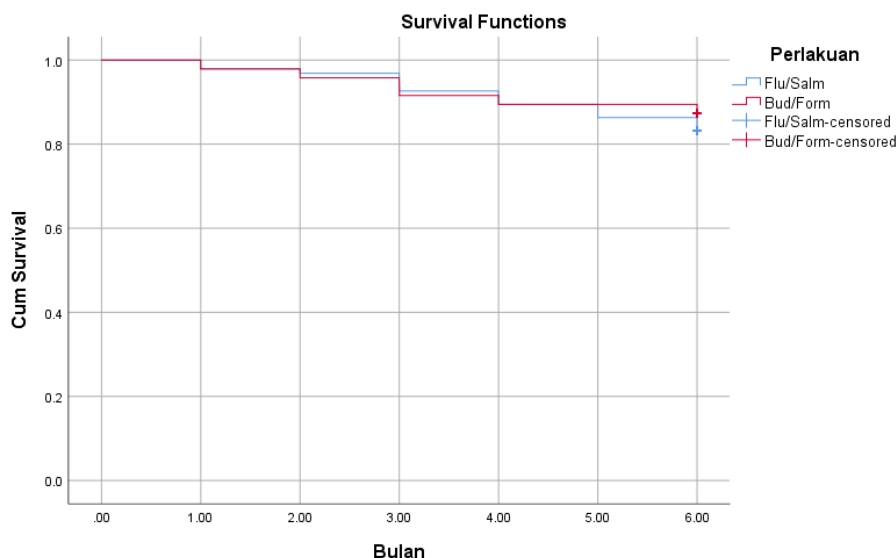
Selama periode 1 Januari 2019 – 31 Desember 2020, terdapat 489 pasien rawat inap dengan diagnosis PPOK yang diperoleh dari data sistem informasi manajemen RS, dengan 254 data pasien yang memenuhi inklusi periode *follow up* selama 6 bulan *post*-KRS. Sebanyak 190 sampel dari kedua kelompok pemberian terapi pengontrol PPOK yaitu kelompok terapi inhalasi budesonid/formoterol fumarat (n=95) dan kelompok terapi inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat (n=95) dengan data karakteristik yang disajikan dalam Tabel I.

Tidak terdapat perbedaan signifikan terkait karakteristik pasien dari kedua kelompok, kecuali pada persentase kombinasi obat pulang pasien yaitu kombinasi dengan bronkodilator oral dan inhalasi LAMA. Pada kelompok budesonid/formoterol fumarate proporsi penggunaan kombinasi obat pulang dengan bronkodilator lebih kecil yakni sebesar 62,1% dibandingkan dengan 78,9% pada

**Tabel I. Karakteristik Pasien pada Kelompok Inhalasi Budesonide/Formoterol Fumarat dibanding Inhalasi Flutikason Propionat/Salmeterol Xinafoat**

Karakteristik	Kelompok		<i>p</i> -value (sig.)
	Inhalasi Bud/Form (n=95)	Inhalasi FP/Salm (n=95)	
<b>Usia (rata-rata±SD)</b>	65,8842±11,10095	65,8737±9,75797	0,753
<b>Jenis Kelamin (n [%])</b>			
Laki-laki	64 [67,4]	65 [68,4]	0,500
Perempuan	31 [32,6]	30 [31,6]	
<b>Status Merokok (n [%])</b>			
Tidak Merokok	57 [60,0]	50 [52,6]	0,190
Merokok	38 [40,0]	45 [47,4]	
<b>Kepatuhan (n [%])</b>			
Patuh	35 [36,8]	34 [35,8]	0,500
Tidak Patuh	60 [63,2]	61 [64,2]	
<b>Koinfeksi Pneumonia (n [%])</b>			
Tidak	54 [56,8]	52 [54,7]	0,442
Ya	41 [43,2]	43 [45,3]	
<b>Komorbid Diabetes (n [%])</b>			
Tidak	87 [91,6]	88 [92,6]	0,500
Ya	8 [8,4]	7 [7,4]	
<b>Komorbid Hipertensi (n [%])</b>			
Tidak	74 [77,9]	69 [72,6]	0,251
Ya	21 [22,1]	26 [27,4]	
<b>Komorbid CVD (n [%])</b>			
Tidak	78 [82,1]	78 [82,1]	0,575
Ya	17 [17,9]	17 [17,9]	
<b>Obat lain saat KRS</b>			
<b>Bronkodilator Oral (n [%])</b>			
Tidak	36 [37,9]	20 [21,1]	<b>0,008</b>
Ya	59 [62,1]	75 [78,9]	
<b>Kortikosteroid Oral (n [%])</b>			
Tidak	70 [73,7]	74 [77,9]	0,306
Ya	25 [26,3]	21 [22,1]	
<b>Inhalasi SABA (n [%])</b>			
Tidak	92 [96,8]	89 [93,7]	0,249
Ya	3 [3,2]	6 [6,3]	
<b>Inhalasi LAMA (n [%])</b>			
Tidak	79 [83,2]	91 [95,8]	<b>0,004</b>
Ya	16 [16,8]	4 [4,2]	
<b>Mukolitik (n [%])</b>			
Tidak	13 [13,7]	9 [9,5]	0,249
Ya	82 [86,3]	86 [90,5]	
<b>Antibiotik (n [%])</b>			
Tidak	8 [8,4]	6 [6,3]	0,361
Ya	87 [91,6]	89 [93,7]	
<b>Durasi Rawat inap (rata-rata±SD)</b>	3,8316±1,15457	3,6737±1,01523	0,191

kelompok flutikason propionat/salmeterol xinafoat (*p* value 0,008). Perbedaan signifikan juga diperoleh pada penggunaan kombinasi obat pulang dengan inhalasi LAMA, yaitu proporsi lebih besar 16,8% pada kelompok budesonid/formoterol fumarat dibanding 4,2% pada kelompok flutikason propionat/salmeterol xinafoat (*p* value 0,004).



**Gambar 1. Kaplan-Meier Plot Survival Function Pasien PPOK dengan Terapi Budesonid/Formoterol Fumarat dibanding Flutikason Propionat/Salmeterol Xinafoat**

Karakteristik pasien lainnya memiliki beda yang tidak bermakna dan memiliki kecenderungan proporsi yang lebih besar pada jenis kelamin laki-laki, tidak merokok, dan tidak patuh dalam pengambilan (*refill*) obat inhalasi pengontrol gejala PPOK selama periode *follow up* post-rawat inap. Proporsi pasien PPOK rawat inap tidak merokok yang lebih besar ini tidak sesuai dengan dasar teori yang menyatakan bahwa etiologi PPOK adalah karena adanya faktor resiko menghirup partikel atau gas berbahaya, terutama asap rokok. Pada individu yang merokok tembakau, terjadi peningkatan laju penurunan fungsi paru yang lebih cepat, yaitu terjadi penurunan FEV1 ketika dibandingkan dengan individu yang tidak merokok. Adanya paparan asap rokok mengakibatkan ketidakseimbangan level *matrix metalloproteinase* dengan inhibisinya yang mengakibatkan gangguan perbaikan jaringan paru-paru.<sup>8</sup> Pada penelitian ini, penyebab proporsi tidak merokok yang lebih besar terkait dengan desain penelitian retrospektif sehingga tidak dapat dikonfirmasi apakah pasien merupakan mantan perokok, perokok pasif ataupun kemungkinan adanya paparan senyawa iritan lainnya.

Persentase pasien dengan komorbid diabetes, penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan koinfeksi pneumonia pada kelompok inhalasi budesonid/formoterol fumarate adalah 8,4%; 17,9%; 22,1%; dan 43,2%; sedangkan pada kelompok inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat adalah 7,4%; 17,9%; 27,4%; dan 45,3%. Secara umum penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit komorbid yang banyak terjadi pada pasien PPOK. Menurut Westerik dan kolega (2017), menyatakan adanya pengaruh penyakit komorbid kronik terhadap peningkatan resiko eksaserbasi PPOK pada penelitian dengan pasien PPOK di layanan kesehatan primer.<sup>9</sup> Berdasarkan penelitian di Italia, penyakit kardiovaskuler yang merupakan komorbid utama pada PPOK antara lain hipertensi arterial (55%), *chronic heart failure* (27%), dan *ischaemic heart disease* (17%).<sup>10</sup> Pada pasien yang mengalami eksaserbasi akut PPOK, ditemukan adanya peningkatan troponin, sehingga diduga eksaserbasi akut PPOK menyebabkan *cardiac stress* sehingga mengakibatkan terjadinya *cardiac events* pada saat eksaserbasi akut ataupun setelah kejadian eksaserbasi akut.<sup>10</sup>

#### **Survival Analysis (Kaplan-Meier Test)**

Efektivitas penggunaan terapi pengontrol PPOK dengan inhalasi budesonid/formoterol fumarat dibandingkan dengan inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat dilihat dari pengaruh pemberian terapi terhadap kejadian rehospitalisasi dengan periode *follow up* selama 6 bulan. Periode *follow up* dimulai dari tanggal pasien keluar rumah sakit sampai dengan pasien mengalami rehospitalisasi terkait PPOK atau sampai 6 bulan dari tanggal keluar rumah sakit.

Sebanyak 12 pasien (12,6%) mengalami rehospitalisasi terkait PPOK dalam 6 bulan *post* KRS pada kelompok budesonid/formoterol fumarat, sedangkan pada kelompok flutikason propionat/salmeterol xinafoat sebanyak 16 pasien (16,8%) mengalami rehospitalisasi. Berdasarkan hasil *survival analysis* dengan *Kaplan-Meier test*, diperoleh hasil persentase *survival* yang lebih besar pada penggunaan inhalasi budesonid/formoterol fumarat (87,4%) dibandingkan dengan pada penggunaan inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat (83,2%) namun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (*p value* 0,442).

Penelitian di RS yang berafiliasi dengan *Nanjing Medical University* menunjukkan penurunan resiko readmisi pada pasien yang menerima ICS dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima ICS (OR 0,227, 95% CI 0,076-0,672, *P*=0,007). Terapi ICS memberikan manfaat dengan mengurangi hiperresponsivitas saluran pernafasan dan menurunkan frekuensi eksaserbasi, walaupun manfaat ICS terkait perbaikan pada kecepatan penurunan fungsi paru belum dapat dibuktikan.<sup>11</sup> Menurut Kong dan Wilkinson, terapi dengan ICS dan LABA merupakan terapi utama pada pasien dengan PPOK. Penggunaan inhalasi ICS setelah rawat inap menunjukkan penurunan kejadian readmisi dalam periode *follow up* 1 tahun sebesar 24%. Sedangkan pada penggunaan terapi inhalasi kombinasi ICS/LABA pada pasien PPOK paska rawat inap menunjukkan penurunan resiko readmisi yang lebih besar yaitu 41% jika dibandingkan dengan penggunaan sediaan tunggal ICS atau inhalasi LABA.<sup>12</sup>

Admisi pasien PPOK dengan adanya kerusakan paru-paru yang ditandai dengan nilai FEV<sub>1</sub> yang lebih rendah merupakan faktor prediksi *frequent exacerbator* dan dapat meningkatkan resiko rehospitalisasi dibandingkan pasien dengan nilai FEV<sub>1</sub> yang lebih tinggi.<sup>13</sup> Berkaitan dengan nilai FEV<sub>1</sub>, pada studi RCT multisenter dengan subjek pasien PPOK berusia ≥40 tahun memperoleh hasil perbaikan FEV<sub>1</sub> 5 menit *post-dose* pada inhalasi budesonid/formoterol sebesar 0,12 L dibandingkan 0,09 L pada inhalasi flutikason/salmeterol (*p value* 0,090). Hasil yang menunjukkan perbedaan *outcome* pada perbaikan fungsi paru ini dikarenakan onset aksi yang lebih cepat pada terapi kombinasi budesonide/formoterol dibanding salmeterol/flutikason.<sup>5</sup> Studi komparasi oleh Larsson dan kolega (2013) menunjukkan penurunan angka kejadian eksaserbasi PPOK sebesar 26,6% pada penggunaan budesonide/formoterol dibanding pada penggunaan flutikason/salmeterol (*p value* <0,0001). Angka hospitalisasi terkait PPOK per tahun juga menurun sebesar 29,1% pada penggunaan budesonide/formoterol (*p value* <0,0001). Hal tersebut dimungkinkan karena efek dari flutikason dalam supresi sistem imun lokal di saluran pernafasan, yang diakibatkan oleh efek poten immunosupresan dari flutikason dan merupakan glukokortikoid yang lebih lipofilik dibanding budesonid. Hal tersebut menyebabkan flutikason lebih lama bertahan di mukosa dan epitel saluran pernafasan. Supresi sistem imun di saluran pernafasan tersebut mengakibatkan potensi kolonisasi bakteri yang dapat menyebabkan infeksi dan menstimulasi eksaserbasi PPOK.<sup>14</sup>

Hasil pada penelitian kali ini menunjukkan persentase *survival* terkait rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan lebih tinggi pada kelompok budesonide/formoterol fumarat namun tidak berbeda signifikan. Hasil ini sejalan dengan penelitian kohort retrospektif di Amerika Serikat, dengan hasil pasien PPOK *post-discharged* dengan terapi budesonide/formoterol menunjukkan kejadian readmisi PPOK dalam 30 hari yang lebih rendah dibanding pada kelompok flutikason/salmeterol, namun bukan beda yang bermakna.<sup>15</sup> Walaupun inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat menunjukkan persentase ketahanan yang lebih rendah dibandingkan dengan pada penggunaan budesonid/formoterol fumarat, namun tidak dapat disingkirkan manfaatnya pada penanganan PPOK. Penelitian RCT pada pasien PPOK di Cina menunjukkan perbaikan fungsi paru (FEV<sub>1</sub> dan FEV<sub>1</sub>/FVC) dan perbaikan gejala klinik (skor St. George's Respiratory Disease Questionnaire) yang signifikan pada penggunaan inhalasi salmeterol/flutikason jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (penggunaan teofilin SR 200 mg) (*P*<0,05).<sup>16</sup>

#### **Analisis Multivariat (Cox Propotional Hazard Model)**

Pengaruh dari variabel perancu terhadap insidensi rehospitalisasi terkait PPOK dalam 6 bulan dianalisis dengan *Cox Proportional Hazard Model*, dimana diperoleh hasil bahwa penggunaan inhalasi budesonid/formoterol fumarate menurunkan resiko rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan dibandingkan penggunaan inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat namun tidak bermakna signifikan (HR 0,689; 95% CI 0,313-1,517; sig.0,355).

**Tabel II. Hasil Analisis dengan Cox Proportional Hazard Model terhadap Rehospitalisasi PPOK dalam 6 Bulan**

Variabel	Hazard Ratio	95% CI		Sig.
		Batas Bawah	Batas Atas	
Penggunaan inhalasi ICS/LABA	0,689	0,313	1,517	0,355
Usia	1,028	0,984	1,074	0,215
Jenis Kelamin	1,228	0,405	3,728	0,717
Status Merokok	1,412	0,532	3,750	0,489
Kepatuhan	0,804	0,346	1,868	0,612
Koinfeksi Pneumonia	<b>2,406</b>	<b>1,029</b>	<b>5,630</b>	<b>*0,043</b>
Komorbid Diabetes	2,565	0,707	9,304	0,152
Komorbid Hipertensi	0,619	0,224	1,709	0,354
Komorbid CVD	0,682	0,265	1,755	0,427
Kombinasi Kortikosteroid Oral	<b>0,214</b>	<b>0,046</b>	<b>0,985</b>	<b>*0,048</b>
Kombinasi Inhalasi SABA	0,000	0,000	-	0,980
Kombinasi Mukolitik	2,868	0,554	14,859	0,209
Kombinasi Antibiotik	0,323	0,085	1,225	0,097
Durasi Rawat Inap	<b>1,701</b>	<b>1,259</b>	<b>2,299</b>	<b>*0,001</b>

Variabel perancu yang memberikan pengaruh secara signifikan terhadap kejadian rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan pada penelitian ini antara lain durasi rawat inap, koinfeksi pneumonia, dan pemberian kombinasi obat pulang kortikosteroid oral. Hasil analisis menunjukkan setiap penambahan durasi rawat inap dapat meningkatkan resiko rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan (HR 1,701; 95% CI 1,259-2,299; sig. 0,001). Hasil ini sejalan dengan studi observasional pada subjek *Veterans Affairs* yang menyatakan bahwa LOS durasi panjang (>4 hari) meningkatkan resiko rehospitalisasi dalam 30 hari sebesar 2 kali lipat dibandingkan pasien dengan LOS durasi pendek (<3 hari). Pasien dengan durasi rawat inap >4 hari tersebut umumnya berusia lebih tua, memiliki lebih banyak penyakit komorbid, lebih banyak menjalani rawat inap sebelumnya, dan lebih banyak menggunakan terapi PPOK.<sup>17</sup> Selain durasi rawat inap yang meningkatkan resiko rehospitalisasi, pada penelitian ini pasien dengan koinfeksi pneumonia dua kali lipat beresiko meningkatkan rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan jika dibandingkan dengan pasien tanpa koinfeksi pneumonia (HR 2,406; 95% CI 1,029-5,630; sig. 0,043). Peningkatan resiko rehospitalisasi akibat koinfeksi pneumonia sesuai dengan Larsson dan kolega (2013) yang menyatakan bahwa adanya infeksi bakteri di saluran pernafasan dapat menyebabkan terjadinya stimulasi eksaserbasi PPOK yang mengakibatkan hospitalisasi.<sup>14</sup>

Hasil lainnya menunjukkan pemberian kombinasi obat pulang pasien *post*-rawat inap PPOK dengan kortikosteroid oral secara signifikan dapat menurunkan resiko rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan jika dibandingkan dengan pasien KRS yang tidak diberikan kombinasi obat kortikosteroid oral (HR 0,214; 95% CI 0,046-0,985; sig. 0,048). Hal ini disebabkan adanya efek perbaikan pada nilai FEV<sub>1</sub> pada penggunaan kortikosteroid oral. Rekomendasi pemberian kortikosteroid sistemik adalah pada kriteria pasien dengan kejadian akut perburukan pada gejala respirasi dibandingkan kondisi keseharian normal pasien. Studi *systematic review* pada penelitian RCT menunjukkan penggunaan kortikosteroid sistemik dapat memperbaiki nilai FEV<sub>1</sub> pada pasien yang mengalami eksaserbasi akut PPOK.<sup>18</sup>

Selain hasil tersebut, pada penelitian ini beberapa variabel menunjukkan peningkatan resiko terjadinya rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan namun tidak bermakna signifikan, diantaranya usia, jenis kelamin laki-laki, pasien yang merokok aktif, adanya komorbid diabetes, dan pemberian obat pulang kombinasi dengan mukolitik. Berdasar penelitian sebelumnya, beberapa prediktor kejadian rehospitalisasi PPOK antara lain adalah pasien dengan usia yang lebih tua, durasi menderita penyakit PPOK, jumlah hospitalisasi sebelumnya dan jenis kelamin laki-laki.<sup>19</sup>

Sebaliknya variabel yang menurunkan resiko terjadinya rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan antara lain pemberian kombinasi obat pulang dengan inhalasi SABA, antibiotik, serta kepatuhan pasien dalam pengambilan obat refill inhalasi pengontrol PPOK, namun tidak berpengaruh secara

signifikan. Penelitian terdahulu di Belanda pada pasien di layanan kesehatan primer dengan usia >50 tahun menunjukkan hasil bahwa penambahan antibiotik pada terapi kortikosteroid oral memberikan manfaat terkait kejadian re-eksaserbasi dalam jangka pendek (6 bulan) maupun jangka panjang (1 tahun). Hal ini terkait dengan efektivitas antibiotik pada eradikasi bakteri yang berkaitan dengan penurunan proses inflamasi sistemik maupun inflamasi di saluran pernafasan.<sup>20</sup> Penelitian eksperimental oleh Blee dan kolega (2015) pada pasien PPOK *post-rawat inap* dengan *outcome* readmisi *all-cause* memperoleh hasil 21,4% pasien mengalami readmisi dalam 30 hari dan 33% pasien mengalami readmisi dalam 60 hari pada kelompok preintervensi (kepatuhan 55%). Sedangkan pada kelompok intervensi (kepatuhan 100%) menunjukkan hasil 8,7% pasien mengalami readmisi dalam 30 hari dan 23% pasien mengalami readmisi dalam 60 hari (p value<0,01).<sup>21</sup>

Pada penelitian ini, adanya komorbid hipertensi dan penyakit kardiovaskuler juga tidak berpengaruh signifikan terhadap probabilitas terjadinya rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan. Pada penelitian kohort retrospektif di Korea menunjukkan bahwa readmisi pasien PPOK disebabkan oleh penyakit pernafasan yaitu sebesar 57% dengan proporsi terbesar adalah eksaserbasi PPOK (27%), pneumonia (14,2%) dan kanker paru (7,1%). Komorbid kardiovaskuler antara lain hipertensi, gagal jantung, dan aritmia menunjukkan kejadian readmisi hanya sebesar 3%.<sup>22</sup> Belum ada penjelasan yang pasti terkait hasil tersebut, namun adanya kemungkinan disebabkan kondisi klinik pasien hipertensi yang terkontrol dan tanpa komplikasi atau pasien mendapatkan layanan kesehatan yang baik terkait penyakitnya.

Sepengetahuan penulis, penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang membandingkan secara langsung pengaruh penggunaan obat inhalasi budesonid/formoterol fumarat dibandingkan dengan inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat terkait dengan kejadian rehospitalisasi PPOK pada periode *follow up* selama 6 bulan. Hasil penelitian ini dapat menambah *evidence* tentang efektivitas kedua sediaan inhalasi dalam penanganan PPOK dan pencegahan rehospitalisasi terkait PPOK.

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan, yaitu tidak menilai hubungan antara rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan dengan kejadian admisi maupun penggunaan obat atau layanan kesehatan lain pada periode pre-indeks (periode sebelum admisi PPOK pada periode pengamatan). Keterbatasan penelitian lain terkait desain penelitian retrospektif, sehingga tidak dapat dilakukan konfirmasi terkait kepatuhan pasien dalam menggunakan obat inhalasi sesuai instruksi dokter ataupun ketepatan cara penggunaan obat inhalasi pada setiap subjek yang diteliti. Oleh karena itu diperlukan penelitian prospektif lebih lanjut mengenai evaluasi ketepatan cara penggunaan obat inhalasi dan kesesuaian dengan instruksi dokter terkait dengan luaran klinik yang diharapkan.

## KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, persentase ketahanan terhadap rehospitalisasi terkait PPOK dalam 6 bulan pada penggunaan inhalasi budesonid/formoterol fumarat lebih besar dibanding pada penggunaan inhalasi flutikason propionat/salmeterol xinafoat namun tidak menunjukkan beda yang bermakna. Kedua sediaan inhalasi ICS/LABA tersebut tetap dapat direkomendasikan sebagai terapi pengontrol pada pasien dengan PPOK. Faktor resiko yang secara signifikan dapat meningkatkan resiko rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan antara lain durasi rawat inap dan adanya koinfeksi pneumonia, sedangkan pemberian kombinasi obat pulang kortikosteroid oral terkait dengan penurunan resiko terjadinya rehospitalisasi PPOK dalam 6 bulan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Rumah Sakit Paru Respira Dinas Kesehatan DIY, dan semua pihak yang telah berkontribusi pada penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tashkin DP, Ohar JA, Koltun A, Allan R, Ward JK. The Role of ICS/LABA Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Asthma and COPD: Bioequivalence of a Generic Fluticasone Propionate-Salmeterol Device. *Pulm Med.* 2021;2021:8881895.



2. Roberts MH, Clerisme-Beaty E, Kozma CM, Paris A, Slaton T, Mapel DW. A retrospective analysis to identify predictors of COPD-related rehospitalization. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):68.
3. GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0\_FINAL-WMV.pdf. Accessed August 25, 2022. [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0\\_FINAL-WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf)
4. Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PNR, et al. The economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and the impact of poor inhalation technique with commonly prescribed dry powder inhalers in three European countries. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:251.
5. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O, Persson T, Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2009;3(4):147-157.
6. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2749-2755.
7. Tashkin DP. Formoterol for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:3105-3122.
8. Bai JW, Chen X xin, Liu S, Yu L, Xu JF. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3323-3328.
9. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respiratory Research.* 2017;18(1):31.
10. Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21(7):1152-1165.
11. Chen L, Chen S. Prediction of readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease within one year after treatment and discharge. *BMC Pulmonary Medicine.* 2021;21(1):320.
12. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Research.* 2020;6(2).
13. Wu YK, Su WL, Yang MC, Chen SY, Wu CW, Lan CC. Characterization Associated with the Frequent Severe Exacerbator Phenotype in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2475-2485.
14. Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *Journal of Internal Medicine.* 2013;273(6):584-594.
15. Blair A, Sathyanarayanan S, Benjamin B. Retrospective, matched cohort study of the effectiveness of common COPD drug treatments on 30-day readmissions. Published online February 22, 2019. Accessed May 27, 2022. <https://shareok.org/handle/11244/323882>
16. Lu D, Ma J, Yang X. Salmeterol combined with fluticasone propionate improved COPD in patients during stable stage. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(9):2907-2911.
17. Rinne ST, Graves MC, Bastian LA, et al. Association Between Length of Stay and Readmission for COPD. *Am J Manag Care.* 2017;23(8):e253-e258.
18. Laue J, Reierth E, Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. *npj Prim Care Resp Med.* 2015;25(1):1-8.
19. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, et al. Social and clinical predictors of short- and long-term readmission after a severe exacerbation of copd. *PLOS ONE.* 2020;15(2):e0229257.
20. Roede BM, Bresser P, Prins JM, Schellevis F, Verheij TJM, Bindels PJE. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *European Respiratory Journal.* 2009;33(2):282-288.

21. Blee J, Roux RK, Gautreaux S, Sherer JT, Garey KW. Dispensing inhalers to patients with chronic obstructive pulmonary disease on hospital discharge: Effects on prescription filling and readmission. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015;72(14):1204-1208.
22. Jo YS, Rhee CK, Kim KJ, Yoo KH, Park YB. Risk factors for early readmission after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620961688.