

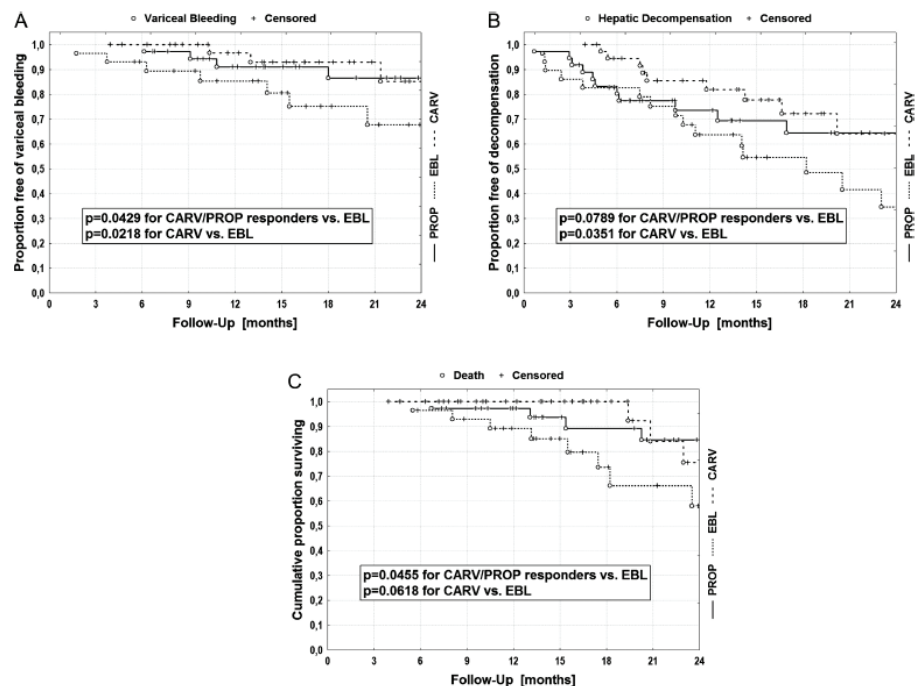


## Carvedilol untuk Profilaksis Perdarahan Varises

Hipertensi portal merupakan komplikasi penyakit sirosis dengan perdarahan varises sebagai konsekuensi yang paling serius, dengan angka kematian sebesar 7-15%. *Hepatic vein pressure gradient* (HVPG) dipakai sebagai baku emas untuk evaluasi terapi hipertensi portal. Pengukuran HVPG dapat secara akurat menggambarkan tekanan pada hipertensi portal, HVPG akan meningkat di atas 12 mmHg pada perdarahan varises. Respons hemodinamik yang baik didefinisikan sebagai penurunan HVPG ke nilai <12 mmHg atau  $\geq 20\%$  dari garis dasar, yang secara signifikan dapat mengurangi risiko perdarahan atau kematian serta memberikan luaran lebih baik dibandingkan pada *nonresponder* hemodinamik.

Rekomendasi pencegahan perdarahan varises saat ini, yaitu farmakoterapi dengan *non-selective beta-blockers* (NSBB) atau tindakan *endoscopic band ligation* (EBL). Propranolol dan nadolol merupakan NSBB yang biasa digunakan; namun, hanya sedikit yang berhasil setelah pemberian propranolol. Sedangkan EBL bersifat invasif dan membutuhkan biaya besar. *Carvedilol*, varian NSBB yang lebih baru, dengan aktivitas anti-adrenergik  $\alpha$ -1 intrinsik (sepersesepuluh aktivitas *beta-blockernya*) menunjukkan potensi lebih besar bahwa obat ini dapat menurunkan tekanan portal dibandingkan propranolol.

Chen S, *et al*, melakukan meta-analisis untuk membandingkan efikasi pemberian *carvedilol* dengan propranolol pada tekanan portal. Sebanyak 290 pasien terlibat dalam studi-studi acak terkontrol yang dipilah dari *PubMed*, *the Cochrane Library*, *Chinese Journal Full-text Data*, dan *Wanfang Database* pada periode Januari 1995 sampai dengan Desember 2013. Luaran yang diukur meliputi *mean difference* (MD) persentase penurunan HVPG, *risk ratio* (RR) *nonresponder* pada evaluasi hemodinamik, dan persentase penurunan *mean arterial pressure*/MAP. Hasil yang didapatkan dari tujuh studi pada meta-analisis ini sebagai berikut: MD persentase penurunan HVPG keseluruhan sebesar -8,62 (CI -11,76 s/d -5,48;  $P < 0,00001$ ), akut sebesar -10,05 (CI -14,24 s/d -5,86;  $P < 0,00001$ ), dan jangka panjang sebesar -6,80 (CI -11,53 s/d -2,07;  $P = 0,005$ ); sedangkan



Gambar 1. Angka perdarahan, dekomposisi hepatis, dan *survival* pada kelompok pasien yang diterapi dengan *carvedilol* (CARV), *endoscopic band ligation* (EBL), dan propranolol (PROP).

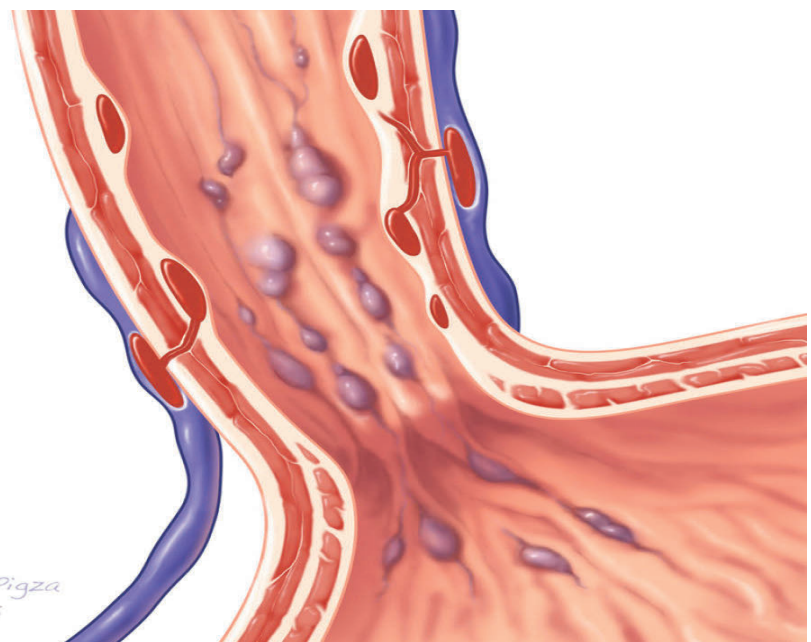
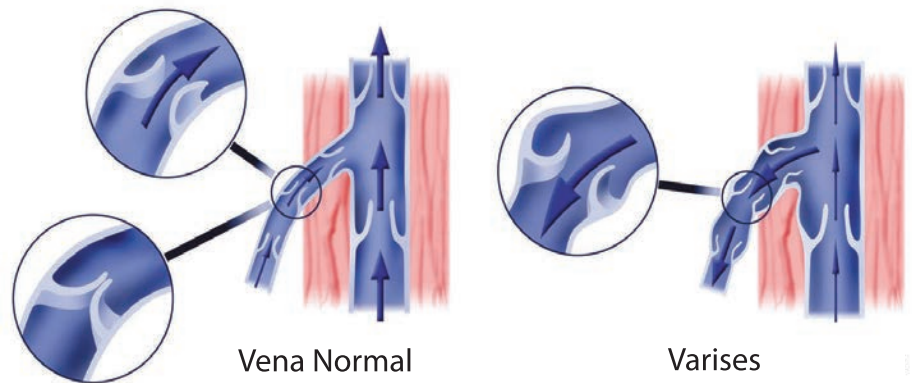
*pooled RR* hemodinamik pada kelompok *nonresponders carvedilol* sebagai berikut: secara keseluruhan 0,64 (CI 0,51 s/d 0,81;  $P = 0,0002$ ), akut sebesar 0,63 (CI 0,47 s/d 0,85;  $P = 0,002$ ), dan jangka panjang sebesar 0,67 (CI 0,47 s/d 0,97;  $P = 0,03$ ). Kedua pengukuran luaran tersebut

memperlihatkan keunggulan *carvedilol* (dibandingkan propranolol). Heterogenitas penurunan persentase MAP yang bermakna ( $P < 0,1$ ) didapatkan di antara kedua kelompok perlakuan.



Hasil yang serupa didapatkan pada studi oleh Reiberger T, *et al.* Studi yang dilakukan pada kurun waktu 2008 hingga 2012 ini mengikutsertakan 104 pasien varises esofageal (didiagnosis dengan endoskopi saluran cerna atas) tanpa riwayat perdarahan dan nilai HVPG basal >12 mmHg. Pada studi ini didapatkan 36% pasien (37/104) menunjukkan respons HVPG dari pemberian propranolol; di antara *nonresponders* propranolol, 56% (38/67) memberikan respons hemodinamik dengan *carvedilol*, sedangkan 44% (29/67) sisanya diterapi dengan EBL. Penurunan HVPG pada kelompok *carvedilol* (median 12,5 mg/hari) secara signifikan lebih besar dibandingkan pada kelompok propranolol (median 100 mg/hari):  $-19 \pm 10\%$  mmHg banding  $-12 \pm 11\%$  mmHg ( $p < 0,001$ ).

Selama pemantauan 2 tahunan, rerata perdarahan kelompok propranolol sebesar 11%, sedangkan pada kelompok *carvedilol* sebesar 5%, kelompok EBL 25% ( $p = 0,0429$ ). Kejadian dekompensasi hepatic pada studi ini adalah pada kelompok propranolol sebesar 38%, *carvedilol* sebesar 26%, dan EBL sebesar 55% dengan nilai  $p = 0,0789$ . Mortalitas pasien *responders* hemodinamik pada kelompok *carvedilol* juga secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kelompok propranolol ataupun EBL (11% banding 14% banding 31%, secara berurutan;  $p = 0,0455$ ) (**Gambar**). Simpulan studi ini menyatakan bahwa *carvedilol* memberikan penurunan HVPG yang signifikan lebih besar dibandingkan propranolol. Penggunaan *carvedilol* sebagai profilaksis primer pada pasien *nonresponders* propranolol dapat mencapai respons hemodinamik yang berasosiasi dengan perbaikan luaran terkait pencegahan perdarahan varises, dekompensasi hepatic,



dan kematian.

Melihat efikasi *carvedilol* pada pasien *nonresponders* propranolol, *carvedilol*

dapat menggantikan propranolol sebagai NSBB tanpa aktivitas anti-adrenergik  $\alpha$ -1 pada profilaksis primer perdarahan varises, setidaknya pada pasien tanpa hipotensi arterial atau disfungsi renal.(JCH)

**REFERENSI:**

1. Chen S, Wang JJ, Wang QQ, Hu JW, Dong S, Hi LJ, et al. The effect of carvedilol and propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Patient Preference and Adherence* 2015;9:961–70.
2. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. The effect of carvedilol and propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Patient Preference and Adherence* 2015;9 961–70