



Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-electrolyte Solution untuk Terapi Hepatic Encephalopathy



Overt hepatic encephalopathy (OHE), bersama asites dan varises lambung, merupakan komplikasi primer sirosis hati. Diperkirakan 5,5 juta orang di Amerika Serikat memiliki sirosis hati, dan 30% sampai 45% dari mereka mengalami OHE. Perawatan di RS karena sirosis (sesuai diagnosis) meningkat dari 6% dari tahun 2009 (498.181 pasien) ke tahun 2010 (526.096 pasien). Masih sulit untuk memperkirakan insidens OHE, tampaknya juga meningkat bahkan dengan rerata yang lebih tinggi dibanding sirosis. Selama periode yang sama, perawatan di RS karena hepatic encephalopathy (sesuai diagnosis) meningkat 21% dari tahun 2009 (345.887 pasien) sampai tahun 2010 (419.389 pasien). Perkembangan OHE pada sirosis merupakan tanda yang kurang menguntungkan. Tanpa terapi profilaksis yang sesuai untuk mencegah rekurensi dan/atau transplantasi hati, ketahanan hidup adalah 42% pada 1 tahun dan 23% pada 3 tahun.

Tahap pertama manajemen tahap akut

OHE termasuk mengidentifikasi dan terapi pencetusnya. Hal-hal pencetus termasuk hipovolemia, perdarahan saluran cerna, infeksi, dehidrasi sekunder penggunaan diuretik, diare, muntah, hiponatremia, hipokalemia atau hiperkalemia, alkalosis, tindakan bedah, gagal ginjal, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, konstipasi, penggunaan *benzodiazepine*, penggunaan narkotika, hipoksemia, hepatoma, dan *noncompliance* terapi *lactulose*. Identifikasi dan koreksi faktor pencetus bertujuan untuk menurunkan nitrogen di usus untuk menurunkan akumulasi amonia.

Amonia diperkirakan memegang peranan penting dalam patogenesis terjadinya *hepatic encephalopathy*. Hati yang mengalami sirosis, tidak dapat memetabolisme amonia yang dibentuk saat protein dipecah oleh bakteri di usus, menghasilkan peningkatan serum amonia. Ambilan amonia oleh *astrocytes* menyebabkan edema serebral dan menghasilkan disfungsi neurologik. Dua jenis

terapi primer dalam menurunkan amonia yang bersirkulasi adalah *nonabsorbable disaccharide*, *lactulose*, dan *nonabsorbable antibiotic*, *rifaximin*. Agen tersebut sering digunakan selama tahap akut OHE, sedangkan *lactulose*, *rifaximin*, atau kombinasi *lactulose/rifaximin* sebaiknya digunakan untuk profilaksis mencegah rekurensi setelah episode OHE diatasi, dikenal dengan profilaksis sekunder; sebaiknya dilanjutkan sampai waktu yang tidak ditentukan atau sampai dilakukan transplantasi hati.¹

AASLD merekomendasikan terapi lini pertama adalah *lactulose* (GRADE II-1, B, 1) dan penggunaan *lactulose* untuk pencegahan episode rekurensi (GRADE II-1, A, 1). *Lactulose* menurunkan kadar amonia melalui efek prebiotik asidifikasi kolon yang menghasilkan konversi amonia menjadi amonium. Sebagai tambahan *lactulose*, *lactitol*, dan *polyethylene glycol* (PEG) memberikan efek katartik. Meskipun bukti metodologis yang mendukung penggunaan *lactulose* terbatas,



namun penggunaan yang telah puluhan tahun dan perbandingan biaya mendukung rekomendasi tersebut.²

Oleh sebab itu, dilakukan studi untuk membandingkan agen terapi OHE, antara *polyethylene glycol 3350-electrolyte solution* (PEG) dan *lactulose* pada pasien sirosis yang masuk ke RS karena ensefalopati hepatic (HE). Hipotesis studi ini bahwa efek katartik usus yang cepat karena pemberian PEG dapat mengatasi HE lebih efektif dibandingkan *lactulose*.

Studi ini disebut the HELP (*Hepatic Encephalopathy: Lactulose vs Polyethylene Glycol 3350-Electrolyte Solution*) merupakan *randomized clinical trial* di rumah sakit pendidikan dilakukan pada subjek 50 pasien sirosis yang dirawat karena HE. Partisipan mendapat terapi dengan pembagian *block randomized* dengan PEG, dosis 4-L (n=25),

Table. Study outcomes

Characteristic	Total (N = 50)	Lactulose (n = 25)	PEG (n = 25)	P Value ^a
24-h HESA score change, mean (SD)	1.1 (0.8)	0.7 (0.8)	1.5 (0.8) ^b	.002
Length of stay, d	6(9)	8(12)	4(3)	.07
6- to 24-h Ammonia, mean (SD), $\mu\text{mol/L}$ ^c	(n = 33)	(n = 15)	(n = 18)	
Baseline	159 (73)	175 (70)	146 (75)	.19
After study	103 (51)	82 (29)	120 (60)	.049
Difference	56 (88)	93 (71)	26 (90)	.03

Abbreviations: HESA, hepatic encephalopathy scoring algorithm; PEG, polyethylene glycol 3350-electrolyte solution.

^a Control (lactulose) and experimental (PEG) groups were compared using Wilcoxon (Mann-Whitney) rank-sum tests for ammonia and HESA score, Kaplan-Meier analysis for length of stay, and Fisher exact test for categorical variables.

^b Twenty-four hour HESA score was missing from 2 patients in the PEG group: one was competent and refused testing, the other was discharged in less than 24 h; thus, the 24-h HESA score change was calculated for 23 patients.

^c Ammonia levels at 6 to 24 hours were not available for all patients.

atau terapi standar *lactulose* (n=25) selama perawatan di RS.

Keluaran primer adalah perbaikan pada 1 atau lebih *grade* HE dalam 24 jam, yang diukur

menggunakan *hepatic encephalopathy scoring algorithm* (HESA), berkisar dari 0 (klinis dan neuropsikologi normal) sampai 4 (koma). Keluaran sekunder termasuk waktu sampai resolusi HE dan lama rawat secara umum.

Gambaran klinis *baseline* pasien saat masuk sama pada kedua kelompok; 13 dari 25 pasien terapi standar (52%) memiliki perbaikan pada 1 atau lebih skor HESA, sesuai dengan pengukuran keluaran klinis, dibandingkan 21 dari 23 pasien yang menerima PEG (91%) ($p < 0,01$); 1 pasien keluar sebelum analisis final dan 1 menolak berpartisipasi. Rerata (SD) skor HESA pada 24 jam untuk pasien yang menerima terapi standar berubah dari 2,3 (0,9) jadi 1,6 (0,9) dibandingkan dengan perubahan dari 2,3 (0,9) menjadi 0,9 (1,0) untuk pasien dengan terapi PEG ($p = 0,002$).

Median waktu untuk resolusi HE adalah 2 hari pada terapi standar dan 1 hari pada PEG ($p = 0,01$). Efek samping jarang dan tidak ada yang berhubungan dengan studi. Studi ini menunjukkan PEG menghasilkan resolusi HE yang lebih cepat dibandingkan terapi standar, bahwa PEG lebih superior daripada *lactulose* standar untuk pasien sirosis yang dirawat di RS karena HE.(AYN)



REFERENSI:

1. Hepatology Center of Educational Expertise. Hepatic encephalopathy update: Reports from ACG 2012 and the liver meeting 2012. [Internet] 2012 [cited 2016 Feb 13]. Available from: http://www.chronicliverdisease.org/disease_focus/enewsletters/HepCoEE_eNewsletter_Reports_From_ACG2012_2013_01.pdf
2. Ausmus A, Ludwig S. Overt hepatic encephalopathy: Pharmacotherapy review. [Internet]. 2015 [cited 2016 Apr 28]. Available from: <http://medicine.missouri.edu/jahm/overt-hepatic-encephalopathy-pharmacotherapy-review/>
3. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: The HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1727-33. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4746.