

## Efektivitas, Keamanan, dan Biaya *Terlipressin* pada *Acute Variceal Haemorrhage*: Sebuah Kajian Naratif

### The Efficacy, Safety, and Cost of Terlipressin on Acute Variceal Bleeding: a Narrative Review

Steven Victoria Halim<sup>1,2,\*</sup>, Eko Setiawan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Universitas Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

\*Corresponding author: stevenvictoria@staff.ubaya.ac.id

(tanggal diterima: 11-02-2020, tanggal disetujui: 17-04-2020)

#### INTISARI

Penanganan pendarahan secara tepat merupakan salah satu pilar dalam tata laksana *acute variceal haemorrhage* (AVH). *Terlipressin* merupakan obat yang baru masuk Indonesia pada 2019 dan dapat digunakan untuk mengatasi AVH. Kajian terhadap bukti efektivitas dan keamanan penggunaan *Terlipressin* pada uji klinis diperlukan untuk menunjang penggunaan obat yang rasional khususnya pada periode awal keberadaan obat tersebut di Indonesia. Tujuan kajian pustaka ini adalah untuk memaparkan profil dasar *Terlipressin*, bukti efektivitas dan keamanan pada kasus AVH, posisi *Terlipressin* sebagai terapi AVH pada beberapa pedoman terapi, serta biaya terapi.

Kajian naratif ini hanya menggunakan kajian sistematis dan meta-analisis dalam tinjauan efektivitas dan keamanan. Oktreotid, somatostatin, vasopressin, dan plasebo digunakan sebagai pembanding. Beberapa parameter terkait efektivitas yang diamati yaitu: mortalitas, kegagalan mengatasi pendarahan, kejadian pendarahan ulangan, kebutuhan tindakan medis untuk mengatasi pendarahan, jumlah transfusi darah. Kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki yang menyebabkan kematian dan pengunduran diri dari penelitian digunakan sebagai parameter untuk menggambarkan keamanan.

*Terlipressin* memiliki karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik yang dapat memberikan keuntungan terkait teknis pemberian dibandingkan dengan beberapa obat vasoaktif yang lain. Namun demikian, hasil kajian terhadap tiga kajian sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa efektivitas dan keamanan *Terlipressin* tidak lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan vasoaktif lain. Oleh karena itu, *Terlipressin* bukan merupakan satu-satunya vasoaktif pilihan pertama yang direkomendasikan dalam pedoman terapi. Sebagai obat baru, biaya penggunaan *Terlipressin* lebih tinggi dibandingkan vasoaktif pilihan pertama yang lain. Dengan mempertimbangkan beberapa hal tersebut, *Terlipressin* sebaiknya digunakan pada pasien yang dapat memperoleh keuntungan klinis optimal, misalnya pasien dengan kontraindikasi atau riwayat efek samping dengan vasoaktif lain.

**Kata kunci : pendarahan akut; terlipressin; vasoaktif**

#### ABSTRACT

Providing treatment to stop bleeding is the key pathway in the management of acute variceal haemorrhage (AVH). Terlipressin is new agent recently approved in Indonesia in 2019 for AVH. Review of clinical trials on the efficacy dan safety is needed to help optimising effort to use Terlipressin responsibly, specifically in this early phase of entering Indonesian market. The aim of this review was to describe the basic profile, the evidence of efficacy and safety, position of therapy in several guidelines, and cost of treatment of Terlipressin.

This narrative review only included systematic review and meta-analysis to describe the efficacy and safety of Terlipressin. Octreotide, somatostatin, vasopressin, and placebo were used as comparators. Parameters of efficacy in this review were: mortality, failure to stop bleeding, recurrent bleeding, number of procedures for uncontrolled bleeding, number of blood transfusions. Adverse events causing death and withdrawal from treatment were used as safety parameters.

Some unique pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of Terlipressin, which are not found in other vasoactive, can provide advantages when it is administered to patients in the clinical practice. However, findings of our review on three systematic review and meta-analysis found that the efficacy and safety of Terlipressin were not significantly different compared to other vasoactive. Therefore, Terlipressin is not the only recommended agent to be used as the first-line vasoactive in the management of AVH. Owing to it is relatively new introduced in Indonesia, the cost of Terlipressin is relatively higher compared to other first-line vasoactive. It therefore could be suggested to use Terlipressin only for patients who can attain benefit at most such as patients with contraindications or history of side effect from other vasoactive agents.

**Keywords: acute bleeding, terlipressin; vasoactive**

## 1. PENDAHULUAN

*Acute variceal haemorrhage (AVH)* merupakan salah satu komplikasi yang seringkali terjadi pada pasien dengan gangguan hepar, salah satunya sirosis. Kerusakan jaringan hepar pada pasien sirosis menyebabkan aliran darah menuju hepar melalui vena porta terhambat [1], [2]. Hal tersebut berdampak pada penumpukan darah yang berada di cabang vena porta (salah satunya vena esofagus). Salah satu upaya kompensasi tubuh terhadap peningkatan tekanan tersebut adalah pelebaran pembuluh darah vena (varises). Varises yang terjadi di esofagus menyebabkan pembuluh darah menjadi rentan untuk pecah yang dapat berdampak pada terjadinya pendarahan [2], [3]. Sebanyak 30-70% kasus pendarahan saluran cerna atas disebabkan oleh pecahnya varises pada bagian esofagus [4], [5]. Selain itu, pendarahan akut akibat pecahnya varises merupakan salah satu penyebab kematian utama pada pasien dengan sirosis [6]. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko pecahnya varises pada esofagus, antara lain: peningkatan tekanan darah pada pembuluh darah portal, ukuran varises yang besar, konsumsi alkohol yang berlebihan, serta gangguan hepar yang parah. Pemberian tata laksana secara cepat dan tepat diharapkan dapat mencegah terjadinya kejadian yang bersifat fatal.

Terdapat beberapa tujuan pada tatalaksana terapi pasien dengan AVH, yaitu: 1) mengatasi pendarahan secepat mungkin, 2) mencegah terjadinya keterulangan pendarahan (*rebleeding*), 3) mencegah terjadinya komplikasi akibat pendarahan, 4) mencegah kematian, dan 5) mengatasi hipovolemia yang disesuaikan dengan tingkat keparahannya. Pemberian obat yang menyebabkan vasokonstriksi, khususnya pada daerah *splanchnic*, merupakan salah satu pilar utama penatalaksanaan terapi pasien AVH. Terdapat beberapa pilihan obat yang dapat digunakan untuk mengatasi pendarahan pada pasien dengan AVH, antara lain: vasopresin, somatostatin, oktreotid, vapreotid, dan *Terlipressin* [7], [8], [9], [10]. *Terlipressin* merupakan obat yang baru saja memperoleh ijin edar dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) pada tahun 2019 [11]. Tanpa pengetahuan yang tepat terkait efektivitas dan keamanan obat yang komprehensif, dikhawatirkan dapat terjadi penggunaan yang tidak tepat atau

cenderung berlebihan sehingga berdampak pada peningkatan biaya kesehatan di era implementasi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) di Indonesia.

Kajian pustaka ini bersifat naratif dan bertujuan untuk memaparkan profil dasar *Terlipressin*, bukti efektivitas dan keamanan obat pada kasus AVH, posisi *Terlipressin* sebagai terapi AVH pada beberapa pedoman terapi, serta biaya terapi. Profil dasar yang dimaksud pada kajian naratif ini meliputi: indikasi dan ketersediaan di beberapa negara, struktur kimia, mekanisme kerja, dan profil farmakokinetika. Kajian efektivitas, keamanan, dan biaya dilakukan terhadap sediaan lain untuk indikasi serupa yang tersedia di Indonesia. Hanya pustaka terpublikasi dalam bentuk kajian sistematis dan meta-analisis yang digunakan dalam tinjauan efektivitas dan keamanan dengan mempertimbangkan hirarki bukti penelitian yang menempatkan kedua jenis pustaka tersebut sebagai urutan hirarki tertinggi.

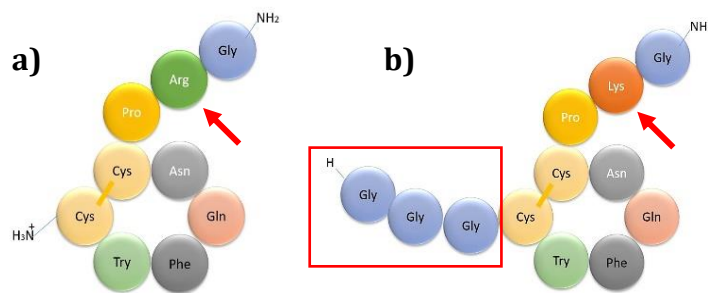
## 2. PROFIL DASAR TERLIPRESSIN

### 2. 1. INDIKASI, DOSIS, DAN KETERSEDIAAN *TERLIPRESSIN* PADA BEBERAPA NEGARA

*Terlipressin* merupakan obat yang pertama kali mendapat ijin edar di negara Australia pada tahun 2012 dengan nama dagang Glypressin®. *Therapeutics Goods Administration* (TGA), sebuah lembaga resmi perijinan obat di Australia memberikan persetujuan indikasi penggunaan *Terlipressin* untuk mengatasi pendarahan akibat varises esofagus atau *bleeding oesophageal varices* [12], [13]. Lucassin® merupakan nama dagang *Terlipressin* di Amerika Serikat. Namun hingga tulisan ini dibuat, lembaga pemberi ijin edar obat di Amerika Serikat, yaitu: *Food and Drug Administration* (FDA) belum memberikan ijin edar untuk Lucassin®. Salah satu informasi yang menarik dari Lucassin® adalah indikasi penggunaan obat untuk menangani pasien dengan sindrom hepatorenal tipe 1, salah satunya akibat komplikasi sirosis. *Terlipressin* di Indonesia memiliki dua nama dagang, yakni: Glypressin® dan Terlipin® yang mendapat ijin edar dari (BPOM) pada 2 April 2019 dan 11 Juni 2019, secara berturut-turut. Sediaan *Terlipressin* pada kedua merek dagang tersebut berupa serbuk injeksi yang setiap ampulnya berisi *Terlipressin acetate* 1 mg.

### 2. 2. STRUKTUR KIMIA

*Terlipressin* merupakan analog dari vasopresin yang memiliki beberapa perbedaan pada komponen asam amino penyusunnya, yaitu: *Terlipressin* memiliki rantai samping berupa 3 asam amino glisin (gambar 1) dan asam amino arginin di vasopresin diganti dengan asam amino lisin pada *Terlipressin* [14], [15]. Rantai samping berupa 3 asam amino glisin ini yang akan dipecah oleh enzim peptidase di endotel tubuh dan menyisakan rantai 9 asam amino yang akan memiliki aktivitas serupa dengan vasopresin dengan waktu paruh yang relatif lebih lama.



Gambar 1. Komponen Asam Amino pada a) Vasopresin dan b) Terlipressin

### 2. 3. MEKANISME KERJA DAN PROFIL FARMAKODINAMIKA

Terdapat beberapa reseptor yang menjadi tempat kerja *Terlipressin*, yakni reseptor vasopresin (V1 hingga V3) dan reseptor oksitosin. *Terlipressin* memiliki afinitas terhadap reseptor V1 yang lebih baik dibandingkan vasopresin. Detail letak reseptor dan respon dari ikatan *Terlipressin* dengan reseptor adalah sebagai berikut [14], [15], [16], [17]:

- 1) Reseptor vasopresin 1 (V1 atau V<sub>1a</sub>) terletak di otot polos vaskular, ginjal, kandung kemih, hepatosit, platelet, limpa, dan adiposit. Ikatan *Terlipressin* dengan reseptor ini menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, termasuk pada pembuluh darah di daerah *splanchnic* hepar. Selain itu, ikatan obat pada reseptor ini menyebabkan pelepasan faktor VIII (berperan dalam proses pembekuan darah) dan dapat menyebabkan terjadinya agregasi platelet.
- 2) Reseptor vasopresin 2 (V2) yang terletak di ginjal, secara khusus di tubulus distal dan *collecting duct*, serta di sel endotel dimana ikatan antara *Terlipressin* dengan reseptor ini berdampak pada pengaturan proses reabsorpsi air dan valodilatasi.
- 3) Reseptor vasopresin 3 (V3 atau V<sub>1b</sub>) yang terletak di kelenjar pituitari. Ikatan obat pada reseptor ini dapat menstimulasi sekresi hormon *adrenocorticotrophic* (ACTH).
- 4) Reseptor oksitoksin yang terdapat di sel endotel vena umbilikal, aorta, dan arteri paru. Ikatan *Terlipressin* pada reseptor ini dapat meningkatkan pelepasan nitrit oksida (NO) yang menyebabkan vasodilatasi.

### 2. 4. PROFIL FARMAKOKINETIKA

Volume distribusi *Terlipressin* tidak berbeda antara subyek sehat maupun pasien sirosis, yaitu: 0,5 L/kg [12], [13]. Proses metabolisme *Terlipressin* melibatkan enzim peptidase yang ada di plasma dengan memotong rantai samping *Terlipressin* yang terdiri dari tiga asam amino glisin. *Terlipressin* diekskresi melalui urin sebesar 1% dalam bentuk tidak berubah yang berarti metabolisme obat tersebut hampir sempurna. Waktu paruh *Terlipressin* adalah 40-80 menit yang mana lebih panjang dibandingkan dengan waktu paruh somatostatin (1-3 menit). Oleh karena itu, *Terlipressin* dapat diberikan melalui rute selain infus berkelanjutan (*continuous infusin*). Kemungkinan penggunaan rute lain tersebut dapat bermanfaat khususnya pada pasien yang telah mendapat banyak obat secara infus berkelanjutan dan terdapat permasalahan terkait kompatibilitas ketika hendak ditambahkan

vasoaktif. Konsentrasi puncak *Terlipressin* dicapai dalam waktu sekitar 60 hingga 120 menit setelah administrasi [12], [13], [15].

### 3. KEDUDUKAN DALAM PEDOMAN TERAPI

Pemberian obat yang bersifat vasoaktif, antibiotik profilaksis, dan resusitasi perlu dilakukan sesegera mungkin pada kasus AVH. Pedoman terapi yang diterbitkan oleh *British Society of Gastroenterology* (BSG) dan *European Association for the Study of the Liver* (EASL) menyebutkan bahwa pilihan pertama obat vasoaktif pada kasus AVH adalah somatostatin atau *Terlipressin* [8], [18]. Pedoman terapi BSG merekomendasikan penggunaan oktreotid pada kondisi dimana tidak terdapat somatostatin dan *Terlipressin* [18]. Hal berbeda ditemukan pada pedoman terapi dari Amerika Serikat yang menyatakan oktreotid sebagai pilihan pertama vasoaktif karena obat tersebut merupakan satu-satunya vasoaktif yang tersedia [19].

Pedoman terapi EASL merekomendasikan obat vasoaktif sebaiknya diberikan sebelum endoskopi sebagai upaya untuk menurunkan risiko terjadinya pendarahan baru akibat endoskopi [8]. Bila hasil endoskopi menunjukkan pendarahan terjadi akibat dari pecahnya varises, pemberian obat vasoaktif perlu dilanjutkan selama 3-5 hari sebagai upaya untuk menurunkan risiko terjadinya pendarahan ulangan (*rebleeding*). Dosis dan durasi penggunaan obat vasoaktif dapat dilihat pada tabel 1 [12], [13], [19].

**Tabel 1. Dosis Obat Golongan Vasoaktif untuk Terapi Pendarahan Akut Akibat Pecahnya Varises**

Obat vasoaktif	Dosis	Lama Penggunaan
<b>Terlipressin</b>	Dosis dalam 48 jam awal pemberian pertama: 2 mg secara intravena yang diberikan setiap 4 jam sampai pendarahan dapat dikontrol. Dosis penjagaan: 1 mg secara intravena yang diberikan setiap 4 jam untuk mencegah terjadinya pendarahan ulangan ( <i>rebleeding</i> )	2-5 hari
<b>Somatostatin</b>	Dosis awal pemberian adalah 250 mikrogram (dapat diulang dalam waktu satu (1) jam kemudian apabila pendarahan masih terjadi) Dosis penjagaan: 250-500 mikrogram/jam yang diberikan secara infus berkelanjutan ( <i>continuous IV infusion</i> )	2-5 hari
<b>Oktreotid</b>	Dosis pada awal pemberian adalah 50 mikrogram (dapat diulang dalam waktu satu (1) jam kemudian apabila pendarahan masih terjadi) Dosis penjagaan: 50 mikrogram/jam yang diberikan secara infus berkelanjutan ( <i>continuous IV infusion</i> )	2-5 hari
<b>Vasopresin</b>	Pemberian dilakukan secara infus berkelanjutan ( <i>continuous IV infusion</i> ) dengan dosis 0,2-0,4 unit/menit (dosis dapat ditingkatkan sampai 0,8 unit/menit). Pemberian vasopresin harus disertai dengan pemberian nitrogliserin dengan dosis awal 40 mikrogram/menit yang dapat ditingkatkan sampai maksimum 400 mikrogram/menit. Dosis perlu disesuaikan untuk menjaga tekanan darah sistolik 90mmHg	24 jam

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat dua jenis obat, yakni somatostatin dan *Terlipressin*, yang dapat dipertimbangkan sebagai pilihan pertama obat vasoaktif pada kasus pendarahan saluran cerna. Pertanyaan yang sepatutnya dipertanyakan berikutnya adalah “apakah terdapat perbedaan efektivitas, keamanan, dan biaya antara somatostatin dan *Terlipressin*?”.

#### **4. BUKTI EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN PENGGUNAAN *TERLIPRESSIN***

Pada bagian ini akan dipaparkan perbedaan efektivitas dan keamanan penggunaan *Terlipressin* dibandingkan dengan plasebo dan beberapa obat vasoaktif yang lain. Bukti penelitian terkait efektivitas dan keamanan penggunaan *Terlipressin* dipaparkan secara lebih terperinci pada tabel 2 dan tabel 3, secara berturut-turut [20], [21], [22]. Pada dasarnya, efektivitas *Terlipressin*, ditinjau berdasarkan beberapa *outcome* klinis, tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan somatostatin termasuk pada kasus AVH. Dari segi keamanan penggunaan, kejadian ROTD yang dapat menyebabkan kematian dan pengunduran diri pada kelompok yang mendapatkan *Terlipressin* tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan plasebo dan vasoaktif lainnya.

#### **5. PERBANDINGAN HARGA**

Total biaya pengobatan dengan menggunakan *Terlipressin* untuk pasien dengan AVH relatif lebih tinggi bila dibandingkan dengan obat vasoaktif lainnya. Detail perbandingan harga dan biaya untuk 1 siklus pengobatan AVH dapat dilihat pada tabel 4. Pada tabel tersebut, perhitungan dilakukan dengan asumsi vasoaktif diindikasikan penggunaannya untuk 24 jam. Selain itu, penting untuk diketahui bahwa harga obat yang digunakan untuk menghitung total biaya diperoleh dari salah satu rumah sakit swasta di Surabaya. Oleh karena itu, hasil perhitungan tersebut tidak mencerminkan biaya penggunaan untuk seluruh rumah sakit di Indonesia.

**Tabel 2. Ringkasan Kajian Sistematis Terkait Efektivitas Terlipressin**

Pengarang	Populasi	Terapi	Jumlah Penelitian	Luaran Penelitian
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs</i> plasebo	7	1) Kematian: risiko kematian pada kelompok yang mendapat <i>Terlipressin</i> <b>lebih rendah secara signifikan</b> dibandingkan dengan kelompok yang mendapat plasebo (RR 0,66; 95%CI 0,49 – 0,88)
			7	2) Kegagalan untuk mengatasi pendarahan: risiko kegagalan pada kelompok yang mendapat <i>Terlipressin</i> <b>lebih rendah secara signifikan</b> dibandingkan dengan kelompok yang mendapat plasebo (OR 0,47; 95%CI 0,32 – 0,70)
			4	3) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR = 0,98; 95%CI 0,49 – 1,96)
			6	4) Kebutuhan tindakan medis* untuk mengatasi pendarahan yang tidak terkendali atau kejadian <i>rebleeding</i> : risiko untuk membutuhkan tindakan medis <b>lebih rendah secara signifikan</b> pada kelompok yang mendapatkan <i>Terlipressin</i> dibandingkan dengan kelompok plasebo (OR = 0,58; 95%CI 0,38 – 0,88)
			2	5) Jumlah darah yang ditransfusikan kepada pasien: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (MD = -1,07; 95%CI -2,92 – 0,77)
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs</i> oktreotid	3	1) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR = 1,24; 95%CI 0,60 – 2,57)
			3	2) Kegagalan untuk mengatasi pendarahan: risiko kegagalan pada kelompok yang mendapat oktreotid <b>lebih tinggi secara signifikan</b> dibandingkan dengan kelompok yang mendapat <i>Terlipressin</i> (OR 1,97; 95%CI 1,08-3,59)
			2	3) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): tidak terdapat perbedaan yang signifikan (OR = 0,46; 95%CI 0,19 – 1,10)
			2	4) Kebutuhan tindakan medis* untuk mengatasi pendarahan yang tidak terkendali atau kejadian <i>rebleeding</i> : <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR = 1,67; 95%CI 0,86 – 3,24)
			2	5) Jumlah darah yang ditransfusikan kepada pasien: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (MD = 0,68; 95%CI 0,09 – 1,28)

Pengarang	Populasi	Terapi	Jumlah Penelitian	Luaran Penelitian
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs somatostatin</i>	3	1) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR = 0,94; 95%CI 0,54 - 1,65)
			3	2) Kegagalan untuk mengatasi pendarahan: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 1,06; 95%CI 0,61 - 1,85)
			3	3) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): tidak terdapat perbedaan yang signifikan (OR = 1,27; 95%CI 0,74 - 2,19)
			3	4) Kebutuhan tindakan medis* untuk mengatasi pendarahan yang tidak terkendali atau kejadian <i>rebleeding</i> : <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR = 1,02; 95%CI 0,56 - 1,84)
			3	5) Jumlah darah yang ditransfusikan kepada pasien: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (MD = 0,00; 95%CI -0,42 - 0,41)
			1	6) Lama tinggal pasien di rumah sakit: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (MD = 2,00; 95%CI -2,03 - 6,03)
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs vasopresin</i>	5	1) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR 1,39; 95%CI 0,96 - 2,00)
			5	2) Kegagalan untuk mengatasi pendarahan: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 0,74; 95%CI 0,44 - 1,24)
			4	3) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR = 1,63; 95%CI 0,92 - 2,88)
			1	4) Kebutuhan tindakan medis* untuk mengatasi pendarahan yang tidak terkendali atau kejadian <i>rebleeding</i> : <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR = 0,52; 95%CI 0,24 - 1,11)
			2	5) Jumlah darah yang ditransfusikan kepada pasien: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (MD = -0,03; 95%CI -0,52 - 0,45)
<b>Wells (2012)</b>	Pasien dengan <i>acute variceal bleeds</i>	<i>Terlipressin vs oktreotid</i>	6	1) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR = 0,98; 95%CI 0,63 - 1,52)
			7	2) Kegagalan untuk mengatasi per-darahan: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR 1,00; 95%CI 0,91 - 1,10)
			5	3) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR = 1,10; 95%CI 0,73 - 1,68)



Pengarang	Populasi	Terapi	Jumlah Penelitian	Luaran Penelitian
			2	4) Lama tinggal pasien di rumah sakit: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR = 1,25; 95%CI 0,54 - 3,04)
			4	5) Jumlah darah yang ditransfusikan kepada pasien: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR = -0,49; 95%CI -1,52 - 0,55)
<b>Wells (2012)</b>	Pasien dengan <i>acute variceal bleeds</i>	<i>Terlipressin vs</i> somatostatin	7	1) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR = 1,05; 95%CI 0,74 - 1,49)
			7	2) Kegagalan untuk mengatasi pendarahan: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR 1,01; 95%CI 0,94 - 1,07)
			5	3) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR = 1,07; 95%CI 0,74 - 1,54)
<b>Wells (2012)</b>	Pasien dengan <i>acute variceal bleeds</i>	<i>Terlipressin vs</i> vasopresin	5	1) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR 1,36; 95%CI 0,94 - 1,96)
			5	2) Kegagalan untuk mengatasi per-darahan: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR 1,08; 95%CI 0,85 - 1,39)
			5	3) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (RR = 1,41; 95%CI 0,92 - 2,18)
<b>Zhou (2018)</b>	Pasien dengan <i>acute variceal bleeds</i>	<i>Terlipressin vs</i> tanpa vasoaktif	1	1) Pengendalian pendarahan dalam beberapa waktu setelah pemberian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 2,50; 95%CI 0,59 - 10,62)
			4	2) Pengendalian pendarahan dalam ≤ 48 jam setelah pemberian: kelompok yang tidak mendapat vasoaktif <b>lebih baik secara signifikan</b> dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan <i>Terlipressin</i> (OR 2,94; 95%CI 1,57 - 5,51)
			3	3) Pengendalian pendarahan dalam 5 hari setelah pemberian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 1,86; 95%CI 0,90 - 3,87)
			3	4) Kematian selama rawat inap di rumah sakit: risiko kematian kelompok yang mendapatkan <i>Terlipressin</i> <b>lebih rendah secara signifikan</b> dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat vasoaktif signifikan dibandingkan dengan kelompok (OR 0,31; 95%CI 0,13 - 0,73)

Pengarang	Populasi	Terapi	Jumlah Penelitian	Luaran Penelitian
			2	5) Kematian dalam jangka waktu 5 hari: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 1,17; 95%CI 0,52 – 2,62)
			3	6) Kematian dalam jangka waktu 42 hari: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 0,63; 95%CI 0,37 – 1,06)
<b>Zhou (2018)</b>	Pasien dengan <i>acute variceal bleeds</i>	<i>Terlipressin vs</i> somatostatin	3	1) Pengendalian pendarahan dalam beberapa waktu setelah pemberian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 1,35; 95%CI 0,88 – 2,07)
			3	2) Pengendalian pendarahan dalam waktu 48 jam setelah pemberian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 0,79; 95%CI 0,41 – 1,50)
			1	3) Kegagalan terapi dalam 24 jam setelah pemberian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 0,52; 95%CI 0,20 – 1,32)
			3	4) Kegagalan terapi dalam 5 hari: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 0,92; 95%CI 0,61 – 1,41)
			1 2 2 2	5) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> antara kelompok pada beberapa waktu pengamatan antara lain: a. selama di rumah sakit (OR 1,76; 95%CI 0,74 – 4,15) b. selama 48 jam pertama (OR 0,86; 95%CI 0,27 – 2,74) c. dalam 5 hari (OR 1,10; 95%CI 0,37 – 3,26) d. dalam 42 hari (OR 0,99; 95%CI 0,57 – 1,71)
			2 3 4	6) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> antara kelompok pada beberapa waktu pengamatan antara lain: a. selama di rumah sakit (OR 0,85; 95%CI 0,38 – 1,91) b. dalam 5 hari (OR 1,01; 95%CI 0,59 – 1,71) c. dalam 42 hari (OR 1,12; 95%CI 0,76 – 1,66)
<b>Zhou (2018)</b>	Pasien dengan <i>acute variceal bleeds</i>	<i>Terlipressin vs</i> okteotrid	5	1) Pengendalian pendarahan dalam beberapa waktu setelah pemberian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> antara (OR 1,26; 95%CI 0,74 – 2,14)
			2	2) Pengendalian pendarahan dalam waktu 24 jam setelah pemberian: kelompok yang mendapatkan <i>Terlipressin</i> <b>lebih baik</b>

Pengarang	Populasi	Terapi	Jumlah Penelitian	Luaran Penelitian
				<b>secara signifikan</b> dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan okteotrid (OR 0,37; 95%CI 0,18 – 0,76)
			1	3) Pengendalian pendarahan dalam 5 hari: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 1,22; 95%CI 0,35 – 4,24)
			1	4) Kegagalan terapi dalam 5 hari: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 0,83; 95%CI 0,51 – 1,35)
			1 3 4 1	5) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> antara pada beberapa waktu pengamatan antara lain: a. selama 48 jam pertama (OR 0,68; 95%CI 0,20 – 2,33) b. dalam 5 hari (OR 0,84; 95%CI 0,41 – 1,71) c. dalam 42 hari (OR 0,96; 95%CI 0,35 – 2,63) d. dalam 60 hari (OR 1,00; 95%CI 0,13 – 7,60)
			1 3 6	6) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> antara kelompok pada beberapa waktu pengamatan antara lain: a. selama di rumah sakit (OR 1,29; 95%CI 0,47 – 3,54) b. dalam 5 hari (OR 0,89; 95%CI 0,51 – 1,53) c. dalam 60 hari (OR 1,03; 95%CI 0,71 – 1,48)
<b>Zhou (2018)</b>	Pasien dengan <i>acute variceal bleeds</i>	<i>Terlipressin vs vasopresin</i>	5	1) Pengendalian pendarahan dalam waktu 24 jam setelah pemberian: kelompok yang mendapatkan <b><i>Terlipressin</i> lebih baik secara signifikan</b> (OR 1,60; 95%CI 0,53 – 4,88)
			2 1	2) Kejadian pendarahan ulangan ( <i>re-bleeding</i> ): <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> antara kelompok pada beberapa waktu pengamatan antara lain: a. selama di rumah sakit (OR 3,27; 95%CI 0,24 – 45,29) b. selama 7 hari (OR 1,78; 95%CI 0,32 – 10,01)
			3 1	3) Kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> antara kelompok pada beberapa waktu pengamatan antara lain: a. selama di rumah sakit (OR 1,20; 95%CI 0,50 – 2,89) b. dalam 42 hari (OR 1,82; 95%CI 0,54 – 6,07)

**Keterangan Tabel 2:** OVH = *Oesophageal variceal haemorrhage*; RR = *risk ratio*; CI = *confidence interval*; OR = *odds ratio*; MD = *mean difference*, \*termasuk: tamponade, operasi, dan *Transjugular portosystemic shunts (TIPS)*, VS: versus/dibandingkan dengan

**Tabel 3. Ringkasan Kajian Sistematis Terkait Keamanan *Terlipressin***

Pengarang	Populasi	Terapi	Jumlah Penelitian	Luaran Penelitian
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs</i> plasebo	7	1) Kejadian ROTD yang menyebabkan kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 1,05; 95%CI 0,25 – 4,49)
			7	2) Kejadian ROTD yang menyebabkan pengunduran diri dari keterlibatan dalam penelitian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 6,93; 95%CI 0,14 – 349,88)
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs</i> oktreotid	3	1) Kejadian ROTD yang menyebabkan kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 8,35; 95%CI 0,16 – 423,42)
			3	2) Kejadian ROTD yang menyebabkan pengunduran diri dari keterlibatan dalam penelitian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 8,35; 95%CI 0,16 – 423,42)
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs</i> somatostatin	3	1) Kejadian ROTD yang menyebabkan kematian: <b>tidak terdapat data</b>
			1	2) Kejadian ROTD yang menyebabkan pengunduran diri dari keterlibatan dalam penelitian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 7,48; 95%CI 0,15 – 377,10)
<b>Ioannou GN (2003)</b>	Pasien dengan OVH	<i>Terlipressin vs</i> vasopresin	5	1) Kejadian ROTD yang menyebabkan kematian: <b>tidak terdapat perbedaan yang signifikan</b> (OR 0,07; 95%CI 0,00 – 3,98)
			5	2) Kejadian ROTD yang menyebabkan pengunduran diri dari keterlibatan dalam penelitian: <b>risiko lebih rendah secara signifikan</b> pada kelompok yang mendapat <i>Terlipressin</i> dibandingkan dengan kelompok yang mendapat vasopresin (OR 0,19; 95%CI 0,05-0,74)

**Keterangan Tabel 3:** OVH = *Oesophageal variceal haemorrhage*; RR = *risk ratio*; CI = *confidence interval*; OR = *odds ratio*; MD = *mean difference*; ROTD = reaksi obat yang tidak dikehendaki

**Tabel 4. Perbandingan Harga dan Total Biaya Penggunaan Vasoaktif pada AVH**

Harga	Octreotid	Somatostatin	Terlipressin	
<b>Per ampul</b>	<b>Sandostatin®</b> Rp. 356.260 (0,1mg/ml ~ 100 mcg/ml)  <b>Octide®</b> Rp. 148.500 (0,1mg/ml ~ 100 mcg/ml)	<b>Somatostatin Lyomark®</b> Rp. 880.600,- (ampul 3000 mcg)	<b>Glypressin®</b> Rp. 814.000 (ampul 1 mg <i>Terlipressin acetate</i> )	<b>Terlipin®</b> Rp. 485.000 (ampul 1 mg <i>Terlipressin acetate</i> )
<b>Dosis</b>	50 mcg/jam selama 2-5 hari  1 hari = 50 mcg x 24 = 1200 mcg ~ 12 ampul	250-500 mcg/jam selama 2-5 hari  1 hari = 6000 mcg ~ 2 ampul atau 12.000 mcg ~ 4 ampul	Dosis dalam 48 jam (2 hari) pertama adalah 2 mg <i>Terlipressin acetate</i> setiap 4 jam Dosis untuk 3 hari berikutnya adalah 1 mg setiap 4 jam = Rp. 14.652.000,-	Dosis 48 jam (2 hari pertama) 2 mg <i>Terlipressin acetate</i> setiap 4 jam = Rp. 11.640.000,- Dosis 3 hari 1 mg setiap 4 jam = Rp. 8.730.000,-
<b>Total biaya 1 siklus</b>	<b>Sandostatin®</b> Rp. 8.550.240 – Rp. 21.375.600  <b>Octide®</b> Rp. 3.564.000 – Rp. 8.910.000	250 mcg Rp. 3.522.400 – Rp. 8.806.000,-  500 mcg Rp. 7.044.800 – Rp. 17.612.000	Biaya untuk 2 hari pertama: = Rp. 19.536.000,- ditambah biaya untuk 3 hari berikutnya = Rp. 14.652.000,- Total biaya = Rp. 34.188.000,-	Biaya untuk 2 hari pertama: = Rp. 11.640.000,- ditambah biaya untuk 3 hari berikutnya = Rp. 8.730.000,- Total biaya = Rp. 20.370.000,-

## 6. KESIMPULAN

Dibandingkan dengan somatostatin yang juga direkomendasikan sebagai pilihan terapi pertama, *Terlipressin* memiliki kelebihan secara farmakokinetika, yakni memiliki waktu paruh yang panjang sehingga memungkinkan pemberian melalui rute selain infus berkelanjutan (*continuous infusion*; CI). Dengan demikian, pada pasien dengan terapi intravena yang kompleks, misal pasien di ruang rawat intensif, akses infus dapat digunakan untuk obat lain yang perlu diberikan secara CI. Hasil kajian terhadap bukti penelitian menunjukkan efektivitas dan keamanan *Terlipressin* yang sebanding dengan vasoaktif lain, termasuk somatostatin. Hanya saja, harga yang relatif lebih mahal dibandingkan jenis vasoaktif yang lain dapat menjadi pertimbangan penggunaan *Terlipressin* khususnya di era implementasi JKN. Oleh karena itu, *Terlipressin* dapat berperan penting sebagai pilihan pertama vasoaktif khususnya pada pasien yang tidak dapat menggunakan jenis vasoaktif yang lain baik disebabkan karena kontraindikasi atau efek samping.

## 7. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, et al. *Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- [2]. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. 10th ed. McGraw-Hill Education; 2017.
- [3]. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. *J Hepatol*. 2018;xxx(March).
- [4]. Lim N, Desarno MJ, Lidofsky SD, Ganguly E. Hospitalization for variceal hemorrhage in an era with more prevalent cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11326–32.
- [5]. D'Amico G, De Franchis R. Upper Digestive Bleeding in Cirrhosis. Post-therapeutic Outcome and Prognostic Indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599–612.
- [6]. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31.
- [7]. Kim Y. Management of Acute Variceal Bleeding. *Clin Endosc*. 2014;47(4):308–14.
- [8]. European Association for the Study of the Liver. *Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. *J Hepatol*. 2018;
- [9]. Hackworth WA, Sanyal AJ. Vasoconstrictors for the treatment of portal hypertension. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2(2):119–31.
- [10]. Chen Y, Ghali P. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices in Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2012;
- [11]. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. *Cek Produk BPOM: Terlipressin* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 20]. Available from: <http://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/amk1nk3k4mhlsp9mqdk7hq865/all/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/terlipressin>
- [12]. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutics Goods Administration. *Australian Public Assessment Report for terlipressin acetate* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jan 10]. p. 7–106. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-terlipressin-acetate-121126.pdf>
- [13]. Therapeutic Goods Administration. *Product information for AusPAR Glypressin Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jan 10]. p. 1–18. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-terlipressin-acetate-121126-pi.pdf>
- [14]. Kam PCA, Williams S, Yoong FFY. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*. 2004;59:993–1001.

- [15]. Saner FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE. Pharmacology , clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding , septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007;1(2):207-17.
- [16]. The Governors of the University of Alberta. Terlipressin [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 10]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB02638>
- [17]. Sharman A, Mrcp H, Low J, Frca DCH. Vasopressin and its role in critical care. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2008;8(4):134-7.
- [18]. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015;1-25.
- [19]. Garcia-tSao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis : Risk Stratification , Diagnosis , and Management : 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases A . Purpose and Scope. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
- [20]. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review : terlipressin in acute oesophageal variceal. 2003;53-64.
- [21]. Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):1-11.
- [22]. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis : vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(April):1267-78.