

Cost Effectiveness Analysis (CEA) Strategi Terapi Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis

Cost Effectiveness Analysis (CEA) Strategy for Anemia Therapy in Chronic Kidney Disease Patients

Nurfina Dian K*, Tri Murti Andayani, Dwi Endarti

Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 23-02-2022

Revised: 11-03-2022

Accepted: 22-09-2022

Corresponding : Nurfina Dian K; Email : nurfina.dian@mail.ugm.ac.id

ABSTRAK

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan kondisi dimana ginjal tidak mampu mempertahankan keseimbangan cairan sisa metabolisme yang bersifat progresif, *irreversible* dan berlangsung secara lambat. Anemia sebagai komplikasi pada PGK berkontribusi pada morbiditas, mortalitas, kualitas hidup pasien, serta biaya perawatan yang lebih besar. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan efektivitas dan biaya terapi anemia dengan epoetin pada pasien penyakit ginjal kronis. Penelitian dilakukan secara observasional-analitik dengan desain *cohort* retrospektif dari perspektif provider. Sampel yang digunakan yaitu pasien PGK dengan anemia yang memenuhi kriteria inklusi periode Januari - Desember 2020, data diambil dari catatan medis dan rekap keuangan pasien. Dilakukan analisis statistik pada efektivitas terapi anemia dengan epoetin berdasarkan ketercapaian *outcome* klinis peningkatan nilai Hb dalam waktu 3 bulan dan pembiayaan yang dihitung berdasarkan biaya medis langsung. Sebanyak 113 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri atas 96 pasien kelompok epoetin alfa dan 17 pasien kelompok epoetin beta. Persentase ketercapaian target terapi pada kelompok epoetin beta lebih tinggi (11,76%) dibandingkan kelompok epoetin alfa (10,42%). Rata-rata kenaikan Hb kelompok epo beta lebih tinggi dibandingkan kelompok epo alfa. Biaya epoetin pada terapi pengobatan anemia kelompok epoetin beta (Rp 1.005.365) lebih rendah dibandingkan kelompok epoetin alfa (Rp 1.017.188). Nilai ICER yang diperoleh sebesar Rp -125.966 menunjukkan penghematan biaya Rp 125.966 untuk meningkatkan 1% ketercapaian target terapi nilai Hb >10 g/dl. Biaya terapi dengan epo beta lebih rendah dibandingkan epo alfa dan ketercapaian target terapi Hb lebih baik pada epo beta dibandingkan epo alfa.

Kata Kunci: anemia; *cost effectiveness analysis* (CEA); penyakit ginjal kronik

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a condition in which the kidneys are unable to maintain a fluid balance of metabolic waste that is progressive, irreversible, and takes place slowly. Anemia is a complication of CKD that contributes to morbidity, mortality, and quality of life of patients, as well as greater costs of care. This study aims to evaluate the differences in the effectiveness and cost of anemia therapy with epoetin in patients with chronic kidney disease. The study was conducted in an analytical-observational manner with a retrospective cohort design from the provider's perspective. The sample used was CKD patients with anemia who met the inclusion criteria for the period January - December 2020, data were taken from medical records and patient financial recapitulation. Statistical analysis was carried out on the effectiveness of anemia therapy with epoetin based on the achievement of clinical outcomes of increasing Hb values within 3 months and financing calculated based on direct medical costs. A total of 113 patients met the inclusion criteria, consisting of 96 patients in the epoetin alpha group and 17 patients in the epoetin beta group. The percentage of achieving therapeutic targets in the epoetin beta group was higher (11.76%) than in the epoetin alpha group (10.42%). The average increase in Hb in the EPO beta group was higher than in the EPO alpha group. The cost of epoetin for anemia treatment in the beta epoetin group (Rp 1,005,365) was lower than the epoetin alpha group (Rp 1,017,188). The ICER value obtained was IDR -125,966, indicating a cost savings of IDR 125,966 to increase 1% of the achievement of therapeutic targets for Hb values >10 g/dl. The cost of therapy with EPO beta is lower than EPO alpha and the achievement of Hb therapy targets is better in EPO beta than EPO alpha.

Keywords: anemia; *cost-effectiveness analysis* (CEA); chronic kidney disease

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai adanya kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang terjadi selama tiga bulan atau lebih yang mempengaruhi kesehatan. Dalam beberapa dekade, penyakit ginjal ditandai dengan adanya penurunan kliren kreatinin menjadi kurang dari 50 mL/menit (0,83 mL/s)¹⁻³. Penelitian *Global Burden of Disease* pada tahun 2010 menyebutkan bahwa penyakit ginjal kronis berada di urutan 27 penyebab kematian di dunia dan menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010⁴. Penyakit ginjal kronik juga dapat menyebabkan adanya penurunan fungsi ginjal yang berpengaruh dalam proses eritropoesis yang menyebabkan terjadinya anemia, hipertensi maupun edema. Anemia terjadi pada 80-90% pasien penyakit ginjal kronik. Anemia merupakan keadaan dimana terjadi penurunan kadar hemoglobin (Hb) dalam sel darah merah yang berfungsi untuk mengangkut oksigen ke seluruh tubuh sehingga kebutuhan oksigen jaringan tidak terpenuhi. Pada penyakit ginjal kronik, anemia memberikan kontribusi bermakna terhadap gejala, progresivitas, rawat inap, *cognitive impairment*, komplikasi kardiovaskuler pada pasien serta kematian⁵. Prevalensi anemia meningkat seiring meningkatnya *stage* penyakit ginjal kronik, pada *stage* 1 sebesar 8,4% menjadi 53,4% pada *stage* 5. Sebanyak 22,8% pasien penyakit ginjal kronik dirawat akibat anemia sebelum terdiagnosis anemia, 14,6% pasien pada penyakit ginjal kronik *stage* 1-2 dan 26,4% pada pasien *stage* 3-4⁶.

Patofisiologi anemia pada penyakit ginjal kronik bersifat multifaktor. Faktor utama yang berperan yaitu insufisiensi produksi dari hormon eritropoetin endogen. Kontribusi dari defisiensi EPO semakin besar dengan semakin menurunnya nilai laju filtrasi glomerulus⁷. Defisiensi besi sering terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik sehingga dapat menyebabkan anemia dan terjadi *hyporesponsiveness* terhadap eritropoetin, sehingga diperlukan terapi untuk mengoptimalkan eritropoesis⁸. Penatalaksanaan anemia mengalami perkembangan yang pesat, dengan semakin

berkembangnya riset mengenai anemia pada penyakit ginjal kronik⁹. Terapi eritropoetin menjadi terapi utama untuk anemia pada pasien PGK sejak 1989 dan terbukti efektif dan aman mengurangi morbiditas, menurunkan biaya perawatan di rumah sakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Peningkatan Hb > 1 g% diperkirakan merupakan terapi EPO yang paling optimal pada akhir minggu kedua dan jika target Hb sudah tercapai maka perlu dilakukan monitoring setiap satu bulan sekali¹⁰.

Pertimbangan penggunaan obat dalam pengobatan suatu penyakit selain memenuhi syarat efektivitas dan keamanan juga memperhitungkan aspek farmakoekonomi¹¹. Terapi anemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronik dilakukan secara kontinyu untuk menghambat progresivitas dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Farmakoekonomi sangat penting dalam upaya mencari sistem pengobatan yang efisien, mulai dari diagnosis, penanganan pasien hingga penggunaan obat dengan harga terjangkau¹². Terdapat beberapa jenis eritropoetin (EPO) yang digunakan untuk terapi anemia diantaranya EPO α dan EPO β . Belum terdapat laporan yang menyatakan terdapat perbedaan klinis yang sangat signifikan antara EPO α dan EPO β , namun perbedaan dalam beberapa sistem analisis menyarankan bahwa ada kebutuhan untuk memisahkan standar internasional pada kedua tipe EPO tersebut.

Penelitian Insani dkk pada pasien hemodialisis dengan terapi anemia menunjukkan bahwa terapi EPO efektif meningkatkan kadar RBC, Hb, Hct dan MCV pada pasien anemia hemodialisis¹³. Penelitian Omrani dkk menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan statistik secara signifikan kenaikan nilai Hb pada pasien dengan terapi EPO alfa dan EPO beta¹⁴. Penelitian Azmandian dkk menyebutkan bahwa EPO beta dapat mempertahankan dan mencapai target level Hb yang lebih efektif dibandingkan dengan EPO alfa. Pada penelitian tersebut, dilakukan perbandingan biaya dimana diperkirakan bahwa biaya tahunan pasien dengan EPO alfa sekitar 2,5

kali lebih besar dibandingkan pada pasien dengan EPO beta. Perbedaan ini merupakan indikasi bahwa terdapat perbedaan total biaya pada terapi kedua EPO tersebut. Penggunaan EPO beta berpotensi menurunkan biaya terapi bagi pasien maupun pembayar pada terapi anemia pasien PGK¹⁵. Penelitian Widianti menunjukkan penggunaan epoetin beta (Recormon®) memiliki efektivitas yang lebih tinggi dalam peningkatan Hb sebesar 56,41%. Berdasarkan nilai CER dan tabel efektivitas-biaya Recormon® adalah pilihan terapi yang lebih *cost-effective*¹².

Perbedaan penelitian ini dibandingkan dengan penelitian yang sudah dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yaitu penelitian ini dilakukan pada pasien PGK dengan anemia normokromik normositik dan dilakukan analisis efektivitas biaya terhadap terapi anemia pada pasien PGK *stage* 4 dan 5 dengan epoetin berdasarkan target kadar Hb. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi apakah terdapat perbedaan efektivitas dan biaya terapi epoetin beta dibandingkan epoetin alfa berdasarkan ketercapaian nilai Hb serta berapakah nilai ICER untuk pencapaian target Hb pada terapi epoetin beta dibandingkan epoetin alfa pada pasien hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Pada penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan efektivitas dan biaya terapi antara terapi epoetin beta dan epoetin alfa pada terapi anemia pasien PGK dengan hemodialisa berdasarkan pencapaian target Hb dan untuk mengevaluasi nilai ICER untuk pencapaian target Hb pada terapi epoetin beta dibandingkan epoetin alfa.

METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan secara observasional-analitik dengan desain penelitian *cohort* retrospektif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan catatan medis pada pasien penyakit ginjal kronik dengan anemia yang menjalani hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta secara *purposive nonrandom sampling* pada pasien dengan PGK periode Januari – Desember 2020 selama 3

bulan. Sampel penelitian harus memenuhi kriteria inklusi berupa pasien dengan usia >18 tahun (usia dewasa dan usia lanjut), pasien penyakit ginjal kronik *stage* 4 dan 5 yang menjalani rawat jalan dan hemodialisis rutin minimal selama 3 bulan dengan kondisi yang stabil, pasien dengan diagnosis anemia normositik normokromik dan mendapatkan terapi anemia berupa eritropoetin, tersedia data rekam medis dan rekap keuangan yang lengkap untuk dilakukan penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian berupa pasien anemia karena penyebab lain (kehilangan darah yang cukup banyak, dan keganasan). Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan *ethical clearance* dari FK-KMK UGM dengan nomor KE/FK/0091/EC/2021 dan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan nomor 00203/KT.7.4/VIII/2021. Besar minimal sampel yang memenuhi kriteria inklusi diperoleh berdasarkan perhitungan rumus untuk penelitian *cohort* sebesar 87 sampel setiap kelompok¹⁶. Dari 139 pasien PGK menggunakan epoetin yang menjalani hemodialisa rutin, terdapat 26 yang tidak memenuhi kriteria inklusi.

Pencatatan data selama 3 bulan periode penelitian berupa nama pasien, nomor rekam medis, tanggal lahir, jenis kelamin, frekuensi hemodialisis setiap bulan, terapi yang diperoleh setiap bulan, komorbid, dan data laboratorium yang mendukung penelitian yaitu nilai pemeriksaan darah yang meliputi nilai Hb dan nilai fungsi ginjal yaitu ureum dan kreatinin yang dilakukan setiap awal bulan selama 3 bulan penelitian. Rekap keuangan pasien berupa biaya medis langsung yang meliputi yang meliputi biaya administrasi setiap hemodialisis dan kontrol selama 3 bulan, biaya konsultasi dengan dokter spesialis saat kontrol selama 3 bulan, biaya tindakan hemodialisis selama 3 bulan, biaya pemeriksaan laboratorium dan biaya obat dalam waktu 3 bulan.

Pengukuran *outcome* klinik yaitu nilai Hb dan Hct dalam 3 bulan. Analisis rata-rata nilai Hb setiap kelompok dan nilai rata-rata kenaikan Hb pada setiap kelompok dilakukan uji *independent sample t-test* untuk mengetahui

ada tidaknya perbedaan rata-rata nilai Hb dan rata-rata kenaikan Hb jika data terdistribusi normal dan uji *Mann Whitney test* jika data terdistribusi tidak normal. Penilaian pencapaian target yaitu jika nilai Hb > 10g/dl dan HCT >30%. Uji *Chi Square* dilakukan dengan membandingkan capaian target Hb dan Hct dari terapi epoetin. Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan menganalisis rasio efektivitas biaya yang diperoleh dari rata-rata biaya penggunaan (Rp) dibagi dengan % efektivitas (% pada pasien yang mencapai target terapi anemia) dalam jangka waktu 3 bulan.. Analisis ICER dilakukan dengan membandingkan selisih biaya medis langsung dengan selisih *outcome* atau efek dalam hal ini berupa persentase pasien yang mencapai target terapi anemia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 96 pasien menggunakan epoetin alfa dan 17 pasien menggunakan epoetin beta. Sedikitnya pasien yang menggunakan epoetin beta (Recormon®) disebabkan adanya kebijakan dari RS yang merekomendasikan penggunaan epoetin yaitu epoetin alfa. Hal tersebut dapat disebabkan Recormon® merupakan epoetin pertama yang mencantumkan keterangan pada proses pembuatannya bersinggungan dengan bahan bersumber babi sehingga terdapat kebijakan RS untuk menjamin kehalalan pengobatan yang digunakan oleh pasien dengan merekomendasikan epoetin alfa. Adanya kebijakan tersebut menjadikan pasien yang menggunakan epoetin beta sangatlah sedikit, berdasarkan Arikunto apabila subjek penelitian kurang dari 100, maka seluruh populasi dapat menjadi sampel penelitian sehingga adanya perbedaan jumlah sampel ini masih dapat diterima untuk dilakukan penelitian¹⁷. Karakteristik subyek penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, frekuensi hemodialisa, dan jumlah komorbid. Uji normalitas pada semua data penelitian dilakukan dengan uji *Shapiro Wilk*, jika data

tidak terdistribusi normal maka selanjutnya dilakukan analisis *Mann Whitney U Test* sedangkan jika data terdistribusi normal dilakukan dengan Uji *Independent T test*. Terdapat beberapa data yang dianalisis dengan uji *Chi Square*. Proporsi subyek penelitian dikatakan berbeda signifikan jika nilai $p < 0.05$. Hasil analisis karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel I. Berdasarkan hasil analisis statistik pada kedua kelompok diperoleh tidak terdapat perbedaan signifikan secara statistik pada variabel jenis kelamin, usia, frekuensi hemodialisis, dan komorbid.

Pada kedua kelompok persentase pasien laki-laki lebih dominan dibandingkan perempuan. Hal ini sama dengan dengan beberapa penelitian sebelumnya dimana persentase pasien laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Penelitian Sihombing menunjukkan persentase laki-laki sebanyak 54,02% dan Murtisiwi menunjukkan persentase laki-laki sebanyak 59,4%^{18,19}. Jenis kelamin merupakan prediktor yang tidak dapat diprediksi terkait risiko inisiasi dan progresi PGK. Laki-laki lebih mungkin untuk mencapai gagal ginjal lebih cepat daripada perempuan sehingga laki-laki digunakan sebagai faktor risiko untuk memprediksi waktu yang lebih cepat dalam mencapai gagal ginjal. Penurunan nilai GFR pada perempuan lebih lambat dibandingkan laki-laki dapat dipengaruhi oleh tekanan darah sistolik perempuan cenderung lebih rendah 10 mmHg dibanding laki-laki. Tekanan darah merupakan penentu perburukan PGK. Perempuan dihubungkan dengan progresi yang lebih lambat, proteksi ginjal dan luaran yang lebih baik dibanding laki-laki. Adanya *sex dimorphic adipokine* dan *adiponectin* dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal pada pria, tetapi tidak pada wanita^{20,21}. Usia subyek penelitian didominasi oleh pasien dengan usia 18-59 tahun sebanyak 68% pada kelompok epoetin alfa dan 76% pada epoetin beta. Studi epidemiologis menunjukkan peningkatan prevalensi penurunan GFR, peningkatan ACR, meningkatnya faktor risiko CVD pada pasien geriatri²². Berdasarkan data USRDS

Tabel I. Karakteristik Pasien PGK yang menjalani hemodialisa rutin

Karakteristik	EPO beta		EPO alfa		p value	
	n(=96)	%	n(=17)	%		
Jenis kelamin	Laki-laki	10	58,82	56	58,33	0,97
	Perempuan	7	41,18	40	41,67	
Usia	18-60 tahun	13	76,47	65	67,71	0,471
	> 60 tahun	4	23,53	31	32,29	
Frekuensi HD/ minggu	2x	16	94,12	88	91,67	0,731
	3x	1	5,88	8	8,33	
	<3	6	35,29	24	25,00	
Skor CCI	3-5	11	64,71	65	67,71	0,88
	>5	0	0,00	7	7,29	
Komorbid	≤ 3	16	94,12	87	90,63	0,64
	> 3	1	5,88	9	9,38%	

* Charson Comorbid Index; ** Uji Chi-Square tidak signifikan secara statistik (p>0,05)

2020, kejadian PGK meningkat 4 kali lebih umum pada usia lebih dari 65 tahun dibandingkan individu yang lebih muda. Pada usia ≥ 40 tahun akan terjadi penurunan jumlah nefron fungsional sebesar ±10% setiap sepuluh tahunnya akibat nefrosklerosis dan glomerulosklerosis^{23,24}.

Hemodialisis dapat dilakukan dengan frekuensi 3x per minggu dengan durasi 4-5 jam. Hemodialisis dapat mengontrol anemia dengan lebih baik. Di Indonesia frekuensi hemodialisis dibatasi 2x per minggu oleh BPJS untuk membatasi pengeluaran biaya dan pemerataan pelayanan hemodialisis. Pada pasien PGK umumnya memiliki komorbid tambahan yang merupakan faktor penting pada hasil akhir atau *outcome* pasien. Komorbid dapat mempengaruhi terapi, biaya medis maupun luaran klinis dari pasien. CCI dapat digunakan untuk memprediksi hasil klinis dari pasien dengan ESRD dan tingkat mortalitas pada pasien yang menjalani hemodialisis secara sederhana dan efektif²⁵. Usia, PGK, dan *cardiovascular disease* merupakan kontributor utama pada skor CCI dalam penelitian ini. Pasien dengan skor 3 memiliki 77% *survival rate* dalam 10 tahun sedangkan pasien dengan skor 5 memiliki 21% *survival rate* dalam 10 tahun²⁶. Karakteristik komorbid pada kedua kelompok didominasi

dengan kurang 3 komorbid. Komorbid dapat mempengaruhi luaran klinis dan biaya terapi pada pasien. Berdasarkan tabel II, hipertensi, diabetes melitus, dan gangguan kardiovaskuler merupakan komorbid yang paling banyak terjadi. Komorbid pada penelitian tidak memiliki perbedaan signifikan secara statistik pada kedua kelompok tersebut. Hipertensi merupakan komplikasi dan penyebab utama dari PGK. Hipertensi dapat merusak ginjal secara progresif. Berdasarkan NHANES peningkatan serum kreatinin lebih tinggi pada pasien hipertensi dibandingkan pasien non hipertensi.

Prevalensi hipertensi pada CKD 60-90% tergantung pada keparahan PGK dan penyebabnya. Sekitar 50-70% pasien dengan GFR <60 ml/min/1,73 m² atau CKD *stage* 3-5 mengalami hipertensi. Tekanan darah yang tinggi dan hipertensi yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan meningkatnya tekanan glomerulus dan risiko lebih tinggi terjadinya morbiditas kardiovaskuler dan kematian. Kerusakan dalam jangka panjang dapat mengakibatkan PGK dan hipertensi. Mekanisme hipertensi pada PGK dapat terjadi akibat volume cairan yang berlebihan, aktivitas simpatis yang berlebihan, retensi garam, disfungsi endotel dan perubahan

Tabel II. Jenis komorbid pasien PGK yang menjalani hemodialisis rutin

Komorbid	EPO beta		EPO alfa	
	n (=17)	%	n (=96)	%
Hipertensi	14	82,35	68	70,83
DM	4	23,53	29	30,21
CHF	3	17,65	8	8,33
<i>Angina Pectoris</i>	2	11,76	1	1,04
<i>Heart Disease</i>			1	1,04
COPD			1	1,04
CHD			3	3,13
Hiperkolesterolemia			2	2,08
<i>Hiperurecemia</i>			4	4,17
<i>Chronic NS</i>			1	1,04
IHD			3	3,13
Asma			1	1,04

DM= *Diabetes melitus*; CHF= *Congestive heart failure*; COPD= *Chronic obstructive pulmonary disease*; CHD= *Coronary heart disease*; NS= *Nephrotic syndrome*; IHD= *Ischemic heart disease*

dalam sistem hormonal yang mengatur tekanan darah²⁷⁻²⁹. Di Amerika, diabetes menjadi penyebab utama ESRD. Komplikasi mikrovaskuler ini berkembang sekitar 30% pada pasien dengan DM tipe 1 dan 40% pada pasien dengan DM tipe 2. Kontrol gula darah yang baik telah terbukti memperlambat CKD dan CVD. Kontrol gula darah yang buruk merupakan prediktor independen berkembangnya proteinuri dengan atau tanpa ESRD. Berdasarkan penelitian, kontrol gula darah secara intensif pada saat awal PGK menunjukkan efek menguntungkan jangka panjang pada risiko perkembangan PGK. Penurunan sensitivitas insulin pada jaringan perifer (resistensi insulin) pada pasien PGK menyebabkan gangguan pada metabolisme glukosa. Hati dan ginjal merupakan organ penting dalam proses eliminasi insulin^{30,31}.

Nilai eritrosit yang rendah pada pasien PGK dengan anemia dapat memicu jantung bekerja lebih keras dan terjadi pelebaran ventrikel kiri jantung. Pada pasien CKD dengan anemia oksigen yang masuk pada jaringan dan organ lebih sedikit sehingga meningkatkan risiko kerusakan jantung. Tekanan darah tinggi dapat menyebabkan ginjal melepas enzim renin secara berlebihan

sehingga meningkatkan risiko terjadinya serangan jantung, gagal jantung kongestif dan stroke³². Perburukan fungsi ginjal dapat mengakibatkan perburukan fungsi jantung. Pasien PGK dapat mengalami gagal jantung akibat efek metabolisme progresivitas PGK. Pasien PGK terjadi peningkatan risiko gangguan kardiovaskuler yang dapat bermanifestasi sebagai penyakit arteri koroner, gagal jantung, aritmia dan *cardiac arrest*. Insiden dan prevalensi kejadian kardiovaskuler meningkat secara signifikan pada PGK lanjutan (CKD *stage IV* dan *V*) dari pada awal PGK (CKD *stage I-III*) dibandingkan dengan populasi umum³³.

Luaran klinis terapi anemia

Outcome klinis pada penelitian berdasarkan perubahan nilai Hb setelah penggunaan epoetin selama 3 bulan. Epoetin yang digunakan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta untuk terapi anemia pada pasien PGK yaitu Hemapo® yang mengandung epoetin alfa 3000 IU atau Recormon® yang mengandung epoetin beta 2000 IU. Terapi anemia dengan epoetin pada pasien dengan Hb 10-12g/dl dapat menurunkan resiko terjadinya CVD pada pasien dengan

Tabel III. Ketercapaian target terapi anemia pada pasien hemodialisis rutin

Kategori	Epo beta (n=17)	Epo alfa (n=96)	p value*
Mencapai target	2 (11,76%)	10 (10,42%)	0,896
Tidak mencapai target	15 (88,24%)	86 (89,58%)	

*uji *Chi-Square* tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$)

Tabel IV. Rata-rata kenaikan nilai Hb pada pasien yang mencapai target terapi anemia

Kelompok	Rata-rata kenaikan Hb (g/dl)	P value*
Epo beta	0,46 ± 1,17	0,726
Epo alfa	0,41 ± 1,13	

*uji *Mann Whitney U Test* tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$)

hipertensi, diabetes melitus, dan gagal jantung kongestif. Terapi anemia pada PGK menggunakan epoetin berdasarkan PERNEFRI diharapkan dapat mencapai target 10-11 g/dl.

Berdasarkan tabel III, pada kelompok epoetin beta persentase pasien yang mencapai target terapi lebih baik dibandingkan pada kelompok epoetin alfa. Terdapat 11,76% pasien mencapai target terapi dalam 3 bulan. Target terapi yang tidak tercapai kemungkinan dapat terjadi akibat adanya penurunan nilai TSAT dan nilai ferritin pada pasien. Adanya penurunan nilai besi pada pasien PGK dapat menurunkan efektifitas penggunaan epoetin⁸. Tidak semua pasien PGK di RS PKU dilakukan pemeriksaan status besi secara rutin sehingga tidak dapat dilakukan pencegahan penurunan efektifitas terapi epoetin akibat status besi yang rendah secara optimal. Adanya komorbid dapat mempengaruhi respon terhadap epoetin. Komorbid dapat menyebabkan hipo-responsif ESA. Adanya peningkatan fibrosis sumsum tulang belakang dan efek hormonal dapat menyebabkan penghambatan pada proses eritropoiesis³⁴. Nilai Hb selama 3 bulan pemberian epoetin dapat dilihat pada tabel IV.

Pada pasien yang mencapai target terapi dapat dilihat rata-rata kenaikan Hb pasien dengan epoetin beta memiliki peningkatan yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok epoetin alfa. Hal ini

sejalan dengan penelitian Widianti yang menyebutkan bahwa terjadi peningkatan nilai Hb sebesar 56,41% pada pasien epoetin beta dan 54% pada pasien dengan epoetin alfa. Rata-rata peningkatan Hb pada kelompok epoetin beta sebesar 1,02 g/dl sedangkan epoetin alfa sebesar 0,76 g/dl. Peningkatan nilai Hb bergantung pada variasi respon individual terhadap penggunaan epoetin¹². Pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis dengan anemia selain terapi epoetin sebagai terapi utama, diberikan terapi anemia lainnya sebagai kombinasi. Obat yang digunakan sebagai terapi anemia lainnya pada penelitian ini terdapat pada tabel V.

Umumnya sebagian besar pasien PGK mendapatkan asam folat sebagai anti anemia lainnya akibat berkurangnya asam folat saat hemodialisis. Asam folat dan vitamin yang larut air seperti vitamin b kompleks ikut terbuat bersama cairan hemodialisis. Asam folat dan vitamin B kompleks sebagai terapi kombinasi yang dapat meningkatkan optimalisasi epoetin belum terdapat bukti yang cukup, namun pemberian kedua obat tersebut dapat direkomendasikan untuk memenuhi nutrisi pada pasien PGK³⁵. Pemberian asam folat pada pasien PGK dapat menurunkan homosistein yang meningkat³⁶. Pada guideline *Red Blood Cell Transfusion* merekomendasikan pemberian transfusi pada pasien yang disesuaikan dengan situasi klinik pasien. pasien dengan nilai Hb ≤ 7 mg/dL

Tabel V. Terapi anemia lainnya yang digunakan pada penelitian

Terapi anemia	Epo beta n = 17 (%)	Epo alfa n = 96 (%)	<i>p value</i> *
Asam folat	17(100,00%)	81(84,38%)	0,121
Vitamin B <i>complex</i>	1(5,88%)	11(11,46%)	0,69
Nefrover®/ Venofer® (Besi Sukrosa iv)	3(17,65%)	15(15,63)	0,733
Transfusi darah	3(17,65)	22 (22,92)	0,76

*uji *Chi-Square* tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$)

sangat direkomendasikan untuk dilakukan *PRC Transfusion*. Satu kantong RBC dapat meningkatkan Hb ~1 g/dl dan HCT ~3%³⁷. Pada penelitian ini persentase pasien yang membutuhkan transfusi darah pada kelompok epoetin beta lebih rendah dibandingkan kelompok epoetin alfa.

Cost Effectiveness Analysis Penggunaan Eritropoetin

Komponen biaya yang dianalisis berupa biaya administrasi, biaya konsultasi dengan dokter spesialis, biaya tindakan hemodialisis, biaya pemeriksaan laboratorium dan biaya obat selama 3 bulan terapi. Rata-rata biaya tiap bulan pada kedua kelompok disajikan pada tabel VI. Uji normalitas data rata-rata rincian biaya medik langsung terapi anemia pasien hemodialisis dilakukan dengan uji *Shapiro Wilk* diperoleh data tidak terdistribusi normal, dan selanjutnya dilakukan analisis *Mann Whitney U Test*. Hasil analisis perbedaan biaya pada kedua kelompok diperoleh nilai *p* sebesar 0,091 sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua rata-rata biaya tersebut tidak terdapat perbedaan signifikan.

Berdasarkan tabel VI, biaya yang paling besar pada kedua kelompok yaitu biaya hemodialisis. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Lcks dan Roggeri yang menyatakan bahwa pada pasien dengan hemodialisis biaya yang paling besar yaitu biaya hemodialisis itu sendiri. Biaya pengobatan anemia pada PGK dengan terapi epoetin, suplementasi zat besi, dan transfusi darah berdasarkan pada target Hb, jenis dan dosis EPO, harga pengobatan anemia dan komplikasi yang menyertainya. Semakin lama

pasien menjalani hemodialisis, semakin banyak komplikasi yang dapat terjadi dan memerlukan biaya tambahan untuk mengatasi komplikasi tersebut³⁸. Pada penelitian ini dilakukan *cost effectiveness analysis* untuk mengukur biaya terapi anemia dalam rupiah dengan *outcome* klinis berupa ketercapaian target nilai Hb yang menunjukkan perbaikan kesehatan.

Pada tabel VI, tidak terdapat perbedaan pada komponen biaya hemodialisis, biaya laboratorium dan biaya obat. Biaya penggunaan epoetin pada kedua kelompok tersebut berdasarkan analisis statistik tidak terdapat perbedaan signifikan. Kelompok epo beta memiliki biaya epoetin yang lebih mahal namun biaya secara keseluruhan tidak menjadikan biaya terapi kelompok epo beta lebih mahal dibandingkan kelompok epo alfa. Hal ini dapat disebabkan pada kelompok epo beta membutuhkan epoetin yang lebih sedikit dibandingkan pada kelompok epo alfa dalam mencapai target terapi dan mempertahankan nilai Hb dalam rentang terapi. Target terapi yang tidak tercapai dan ketidakstabilan nilai Hb pada kelompok epo alfa menyebabkan peningkatan kebutuhan epoetin. Semakin banyak epoetin yang digunakan berdampak pula pada meningkatnya biaya epoetin pada kelompok epo alfa. Adanya komorbid dapat mempengaruhi biaya medik langsung pada pasien PGK. Banyaknya komorbid sejalan dengan semakin tingginya biaya terhadap terapi yang diperlukan untuk mengatasi komorbid tersebut³⁸.

Nilai ICER yang diperoleh sebesar Rp - 125.966 yang artinya terdapat penghematan biaya sebesar Rp 125.966,- untuk

Tabel VI. Rata-rata rincian biaya medik langsung terapi anemia pasien hemodialisis pada kedua kelompok dalam 1 bulan

Biaya	Epo beta	Epo alfa	p value
Hemodialisis	5.267.294 ± 685.176	5.315.917 ± 841.409	0,845*
EPO	1.005.365 ± 112.380	1.017.188 ± 102.018	0,668**
Laboratorium	278.104 ± 70.128	276.382 ± 70.006	0,926*
Obat	416.388 ± 856.321	523.015 ± 937.749	0,618*
Total	6.965.429 ± 1.078.790	7.134.223 ± 1.464.042	0,091*

*uji *Mann Whitney U Test* tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$); **uji *Independent T-test* tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$)

Tabel VII. Perhitungan nilai ICER dan analisis sensitivitas pada pasien PGK hemodialisis rutin RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta 2020

Epo	Biaya Medik Langsung	% Efektivitas	ICER
Epo beta	6.965.429	11,76	-125.966
Epo alfa	7.134.223	10,42	
Analisis Sensitivitas		Nilai ICER Baru	Selisih ICER
Biaya (Epo beta min)		-931.033	846.636
Biaya (Epo beta max)		679.101	-763.498
Biaya (Epo alfa min)		966.603	-1.051.000
Biaya (Epo alfa max)		-1.218.534	1.134.137

meningkatkan 1% ketercapaian target terapi nilai Hb > 10g/dl. Berdasarkan hasil penelitian Widianti yang menyebutkan bahwa epo beta memiliki nilai rasio efektivitas biaya lebih kecil dibandingkan epo alfa. Epoetin beta memiliki harga yang lebih mahal dibandingkan dengan epoetin alfa, akan tetapi tidak membuat biaya pasien dengan epoetin beta menjadi lebih tinggi. Hal ini dapat disebabkan pasien dengan epoetin beta memiliki efektivitas mencapai target terapi anemia yang lebih tinggi dan menjaga nilai Hb stabil dalam rentang target terapi dibandingkan epoetin alfa. Nilai Hb yang tidak stabil dapat mengakibatkan perlunya penambahan biaya untuk mempertahankan nilai Hb dalam rentang target terapi. Analisis sensitivitas bertujuan untuk memperhitungkan ketidakpastian yang umum terjadi pada evaluasi ekonomi kesehatan karena pada praktik klinis terdapat berbagai macam variasi. Perhitungan dilakukan dengan memodifikasi satu atau

lebih variabel penelitian. Terdapat nilai ICER yang negatif selain pada nilai *base case* yaitu pada biaya epoetin alfa maksimal dan pada biaya epoetin beta minimal. Nilai ICER menunjukkan nilai positif pada perhitungan biaya epoetin alfa minimal dan pada biaya epoetin beta maksimal. Adanya rentang yang besar pada nilai ICER baru dapat disebabkan karena adanya jumlah pasien yang berbeda pada kedua kelompok sehingga dapat mempengaruhi standar deviasi perhitungan biaya medis langsung dan adanya komponen biaya yang memiliki variasi yang lebar yaitu biaya hemodialisis dan biaya obat.

Keterbatasan dalam penelitian ini berupa jumlah sampel yang tidak proporsional antar kedua kelompok penelitian sehingga dapat berpeluang terjadinya *overestimate* dan kurang representatif dalam penelitian, tidak dilakukan penilaian *outcome* klinik berupa nilai Hct dikarenakan tidak semua pasien dilakukan pemeriksaan nilai Hct secara rutin setiap bulannya. Tidak

diketuainya durasi pemakaian epoetin dan tidak dilakukan identifikasi interaksi antar terapi yang diperoleh oleh pasien sehingga tidak dapat diketahui pengaruh interaksi obat terhadap luaran klinik.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan ketercapaian target terapi anemia Hb \geq 10 mg/dl pada kelompok epoetin beta lebih baik dibandingkan kelompok epoetin alfa. Nilai rata-rata peningkatan kadar Hb setiap bulan pada kelompok epoetin beta lebih tinggi dibandingkan kelompok epoetin alfa. Total biaya pada kelompok epoetin beta lebih rendah dibandingkan pada kelompok epoetin alfa namun tidak berbeda secara statistik. Epoetin beta lebih *cost effective* dibandingkan dengan epoetin alfa sebagai terapi anemia pada pasien PGK dengan hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari - Desember 2020.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada khususnya Prodi Magister Farmasi Klinik dan segenap staf RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta atas izin, masukan, dukungan dan bantuan yang diberikan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marriott J, Cockwell P, Stringe S. Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. In: Whittlesea C, Hodson K, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Sixth edition. Elsevier; 2019:294-316.
2. Sowinski KM, Churchwell MD, Decker BS. Chronic Kidney Disease. In: DiPiro JT, ed. *The 11th Edition of Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Eleventh edition. McGraw Hill Medical; 2020:1904-1991.
3. Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(3):442-458.
4. KEMENKES RI. Profil Kesehatan Indonesia 2013. Published 2013. Accessed March 24, 2021. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2013.pdf>
5. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *JASN*. 2012;23(10):1631-1634.
6. Stauffer ME. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. Published online 2014.
7. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Published online 2012:64.
8. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología (English Edition)*. 2018;38(1):8-12.
9. PERNEFRI. Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. Published online 2011.
10. Somvanshi S, Khan NZ, Ahmad M. Anemia in chronic kidney disease patients. *Clinical Queries: Nephrology*. 2012;1(3):198-204.
11. Trisna Y. Aplikasi Farmakoekonomi. Published 2016. Accessed March 16, 2021. <http://iai.id/news/artikel/aplikasi-farmakoekonomi>
12. Widiyanti C, Anggriani Y, Kusumaeni T, Meila O. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Eritropoetin (HEMAPO®, EPOTREX®, RECORMON®) Pada Pasien Hemodialisis Di RSUP Persahabatan. Published online 2018:5.
13. Insani N, Manggau MA, Kasim H. Analisis Efektivitas Terapi Pada Pasien Anemia Gagal Ginjal Hemodialisis Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *MFF*. 2018;22(1):13-15.
14. Omrani HR, Golmohammadi S, Hashemian AH, Vaysmoradi AZ, Safari-Faramani R. Therapeutic efficacy

- of erythropoietin alfa and erythropoietin beta in hemodialysis; a randomized controlled trial. *J Renal Inj Prev*. 2018;8(1):44-49.
15. Azmandian J, Abbasi MR, Pourfarziani V, et al. Comparing Therapeutic Efficacy and Safety of Epoetin Beta and Epoetin Alfa in the Treatment of Anemia in End-Stage Renal Disease Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2018;48(4):251-259.
 16. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK, eds. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. Published on behalf of the World Health Organization by Wiley; Distributed in the U.S.A., Canada, and Japan by Liss; 1990.
 17. Arikunto S. *Pengembangan Instrumen Penelitian Dan Penilaian Program*. Pustaka Pelajar; 2017.
 18. Murtisiwi L. Perbandingan Kualitas Hidup Pasien yang Menjalani Hemodialisis dengan Terapi Epoetin Alfa dan Epoetin Beta di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *jjf*. 2019;4(1):25.
 19. Sihombing JP. Cost Effectiveness Analysis Eritropoetin α Ddibandingkan dengan Eritropoetin β Pada Pengobatan Anemia Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisa Rutin. *Universitas Gadjah Mada*. Published online 2019:202.
 20. Brown LJ, Clark PC, Armstrong KA, Liping Z, Dunbar SB. Identification of Modifiable Chronic Kidney Disease Risk Factors by Gender in an African-American Metabolic Syndrome Cohort. *Nephrol Nurs J*. 2010;37(2):133-142.
 21. Carrero JJ. Gender Differences in Chronic Kidney Disease: Underpinnings and Therapeutic Implications. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(5):383-392.
 22. International Society of Nephrology. Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2013;3(1):19-62.
 23. CDC. Chronic Kidney Disease in the United States 2021. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Published online 2021:4.
 24. USRDS. Unites States Renal Data System Annual Data Report 2020. USRDS. Published 2020. Accessed December 6, 2021. <https://adr.usrds.org/>
 25. Chae JW, Song CS, Kim H, Lee KB, Seo BS, Kim DI. Prediction of Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis by Charlson Comorbidity Index Using ICD-10 Database. *Nephron Clin Pract*. 2010;117(4):379-384.
 26. MDCalc. Charlson Comorbidity Index (CCI). MDCalc. Published 2021. Accessed December 7, 2021. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>
 27. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(1):120-131.
 28. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365-379.
 29. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *CJASN*. 2019;14(5):757-764.
 30. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *CJASN*. 2017;12(12):2032-2045.
 31. Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *American Journal of Kidney Diseases*. Published online September 2021:S0272638621007629.
 32. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-21.
 33. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and

- Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-1172.
34. Selim MFM, Lotfy EEM, Abd L, Mohamed E, Zahran MH. Assessment Of Erythropoietin Efficacy and Dosing in Hemodialysis Patients. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2021;8(02):9.
35. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-735.
36. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV. *Pharmacotherapy Handbook*.; 2015.
37. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025.
38. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SA, et al. The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE*. Published online 2016:14.