

Kenaikan Kadar Hemoglobin setelah Pemberian Epoetin Alfa (HEMAPO®) selama 12 minggu, pada Penderita Gagal Ginjal yang Menjalani Hemodialisis

Rully MA Roesli, Enday Sukandar, Rubin Gondodiputro, Rachmat Permana

*Sub-bagian Ginjal dan Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr Hasan Sadikin, Bandung*

ABSTRAK

Recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) dianjurkan diberikan pada semua tingkat penderita Penyakit Ginjal Kronis (PGK) baik yang belum atau telah menjalani terapi dialisis. Terapi EPO pada penderita PGK telah terbukti secara signifikan (*evidence level A*) dapat menghilangkan gejala maupun mengurangi komplikasi akibat anemi pada penderita PGK. Namun demikian, walaupun sudah dibuktikan bahwa pemberian rHu-EPO pada penderita PGK secara bermakna memperbaiki kualitas hidup penderita, mengingat harganya yang mahal, tidak semua pasien beruntung mendapatkannya. Kemajuan bioteknologi di negara-negara Asia menghasilkan kemampuan memproduksi salah satu jenis rHu-EPO, yaitu epoetin alfa (Hemapo®) dengan biaya yang lebih murah sehingga lebih terjangkau oleh pasien.

Dilakukan pengobatan epoetin alfa (Hemapo®), yang dibuat di Indonesia (dengan lisensi dari Cina) terhadap 32 penderita gagal ginjal yang sedang menjalani hemodialisis di 3 pusat dialisis di Bandung. Pengobatan dilakukan menggunakan Konsensus PERNEFRI mengenai Manajemen Anemi Pasien Gagal Ginjal Kronik. Penelitian dilakukan selama 12 minggu. Terjadi kenaikan kadar Hb (g/dl) setelah pemberian epoetin alfa pada minggu ke-4 (sebesar 13,10%), pada minggu ke-8 (24,40%), dan pada minggu ke 12 (29,30%). Hal serupa terlihat pada kadar Ht. Terdapat kenaikan Ht(%) setelah pemberian epoetin alfa pada minggu ke-4 (sebesar 18,80%), pada minggu ke-8 (26,60%), dan pada minggu ke 12 (31,80%). Peningkatan Hb tertinggi, sebesar 5,1-6 g/dl terlihat pada 2 penderita (6,20%). Sedangkan peningkatan Hb tertinggi adalah sebesar 2,1-3 g/dl pada 11 penderita (34,40%). Pada 4 penderita (12,50%) kadar Hb justru menurun (respon tidak adekuat). Peningkatan Ht tertinggi, sebesar 16-20% terjadi pada 4 penderita (12,50%); kebanyakan meningkat 6-10% (pada 9 penderita - 28,10%). Pada 5 penderita (15,64%) kadar Hb justru menurun (respon tidak adekuat). Kemungkinan penyebab tidak naiknya Hb dan Ht adalah defisiensi besi (pada 10 orang penderita), dan proses inflamasi (pada 2 penderita). Efek samping yang didapatkan pada penelitian ini adalah peningkatan tekanan darah (15%), *flu like syndrome* (12,5%) dan kemungkinan *vascular access clotting* (1%).

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian epoetin alfa (Hemapo®) selama 12 minggu efektif meningkatkan Hb dan Ht pada penderita gagal ginjal yang sedang menjalani dialisis.

PENDAHULUAN

National Kidney Foundation di Amerika (NKF-K/DOQI) merekomendasikan pemberian *Recombinant human erythropoietin* (rHu-EPO) pada semua tingkat penderita Penyakit Ginjal Kronis (PGK) baik yang belum atau telah menjalani terapi dialisis¹. Terapi EPO pada penderita PGK telah terbukti secara bermakna (*evidence level A*) dapat menghilangkan gejala maupun mengurangi komplikasi akibat anemi pada penderita PGK. Selain itu terapi EPO dapat mengurangi kebutuhan transfusi darah, mengurangi komplikasi transfusi, mengurangi efek sekunder anemi terhadap sistem kardiovaskuler, serta meningkatkan kualitas hidup secara umum^{1,2}. Sebelum terapi EPO digunakan, penanganan anemia hanya dengan cara transfusi darah. Transfusi digunakan secara luas pada penderita PGK, karena murah dan mudah; namun berpotensi menularkan berbagai penyakit seperti hepatitis B, hepatitis C dan HIV; serta berbagai komplikasi lain, seperti hemosiderosis, overhidrasi, depresi sumsum tulang dan meningkatnya sensitivitas terhadap HLA³.

Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) pada tahun 2001, membuat konsensus manajemen anemi pada penderita gagal ginjal yang disesuaikan dengan kondisi di Indonesia⁴. Namun demikian, walaupun sudah dibuktikan bahwa pemberian EPO pada penderita PGK secara bermakna memperbaiki kualitas hidup penderita, mengingat harganya yang mahal, tidak semua pasien beruntung mendapatkan pengobatan ini.

Terdapat beberapa jenis EPO yang dapat digunakan untuk manajemen anemi. Komposisi rantai karbohidrat, terutama asam sialat membedakan efikasi obat, stabilitas, maupun klirensnya. Ada 3 macam EPO berdasarkan kadar oligosakaridanya, yaitu epoetin alfa (39% oligosakarida), epoetin beta (24%), dan epoetin omega (21%). Kemajuan bioteknologi di negara-negara Asia menghasilkan epoetin alfa (Hemapo[®]) dengan biaya yang lebih murah sehingga lebih terjangkau oleh pasien. Uji klinik telah dilakukan di beberapa rumah sakit di Cina, dengan kenaikan Hb rerata sebesar 46%, dan Ht rerata sebesar 47%, setelah 12 minggu pengobatan⁵.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektifitas epoetin alfa dalam hal kenaikan Hb dan Ht pada penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia dan efek sampingnya.

METODE

Penelitian ini merupakan *clinical trial* melalui *quasi experimentation* Rancangannya adalah setiap pasien berlaku sebagai kontrol dirinya masing-masing yang akan dibandingkan dengan keadaan *baseline* (*repeated measures design, comparison to baseline*). Penelitian dilakukan di RS Perjan Dr. Hasan Sadikin, Klinik Spesialis Penyakit Dalam Perisai Husada Bandung dan RS Khusus Ginjal Ny Habibie. **Kriteria inklusi:** pasien gagal ginjal yang sudah menjalani hemodialisis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan bersedia mengikuti penelitian. Pada semua subjek penelitian yang terpilih dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, foto thorax dan EKG. Keadaan anemia ditentukan dari pemeriksaan Hb dan Ht (Hb < 8 g/dl atau Ht < 30 %). Sebelum terapi diharap-

kan konsentrasi feritin serum > 100 ug/L, nilai saturasi transferin > 20%. Ditentukan kriteria eksklusi, yaitu : tekanan darah sistolik > 180 mmHg dan atau diastolik > 110 mmHg, sedang mengalami infeksi/inflamasi, kehilangan darah kronik, malnutrisi, hemoglobinopati dan anemi hemolisis.

Sebagai protokol pengobatan, digunakan Konsensus Manajemen anemia pasien gagal ginjal kronik (PERNEFRI 2001). Pemberian selama 3 bulan (12 minggu).

Target : Hb > 10 g/dL dan Ht > 30%

Dosis epoetin alfa fase koreksi

- Epoetin alfa : 3000 IU iv, 2 kali seminggu, selama 4 minggu.
- Pemeriksaan Hb dan Ht setiap 4 minggu.
- Target respons: Hb naik 1-2 g/dL dalam 4 minggu atau Ht naik 2-4% dalam 2-4 minggu.
- Jika target respons belum tercapai, dosis dinaikkan 50%, dan jika Hb naik > 2,5 g/dL atau Ht naik > 8% dalam 4 minggu, dosis diturunkan 25%.
- Jika target respons tercapai, pertahankan dosis EPO pada kadar Hb > 10 g/dL

Terapi epoetin alfa fase pemeliharaan

- Dilakukan jika target Hb sudah tercapai (> 10 g/dL)
- Dosis : 2000 IU iv., 2 kali seminggu, selama 2 bulan.
- Pemeriksaan Hb dan Ht setiap 4 minggu.
- Bila Hb mencapai > 12 g/dL dan status besi cukup, dosis diturunkan 25%.

Sediaan Epoetin Alfa (Hemapo[®])

Berupa sediaan dalam bentuk *prefilled syringe* 3000 IU.

Cara pemberian obat: intravena

- Sediaan disimpan dalam suhu 2-8°C di tempat gelap, tidak boleh dikocok atau disimpan dalam keadaan beku

HASIL PENELITIAN

Dilakukan penelitian terhadap 40 orang penderita gagal ginjal yang telah menjalani hemodialisis, 32 orang mengikuti penelitian sampai selesai selama 12 minggu; 8 orang berhenti : 6 orang karena efek samping obat dan 2 orang meninggal oleh sebab yang tidak berhubungan dengan penelitian ini.

Karakteristik pasien

Data rerata pasien pada awal penelitian : Usia 51.5± 48 tahun ; 22 laki-laki dan 10 perempuan. Lama menjalani hemodialisis (HD) 41.2 ± 33 bulan. Penyebab gagal ginjal adalah glomerulonefritis (14 orang), pielonefritis (16 orang), hipertensi dan nefropati urat, masing-masing 1 orang. Hipertensi didiagnosis pada 27 orang; semuanya sedang dalam pengobatan anti hipertensi. Dari hasil pemeriksaan EKG, foto toraks maupun nilai CRP pasien dianggap tidak sedang mengalami gangguan kardiovaskuler⁶, tidak menderita infeksi atau inflamasi⁷. Kadar protein total dan albumin tidak menunjukkan pasien dalam keadaan malnutrisi⁷.

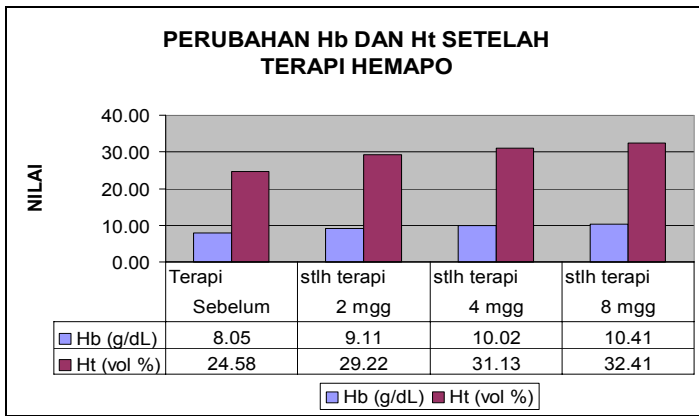
Rentang (*range*) kadar Hb 7,1- 9,7 g/dL dengan rerata 8,05 g/dL. Kadar Ht 21-30% dengan rerata 24.58%. Kadar Fe

23-282 g/dL dengan rerata 112.2 g/dl. TIBC 37-422 g/dl dengan rerata 50,2 g/dL. Kadar Ferritin 100-385 µg/dL dengan rerata 158.1 µg/dL. Sedangkan kadar Sat transferrin 11,2-96,7% dengan rerata 45,3%.

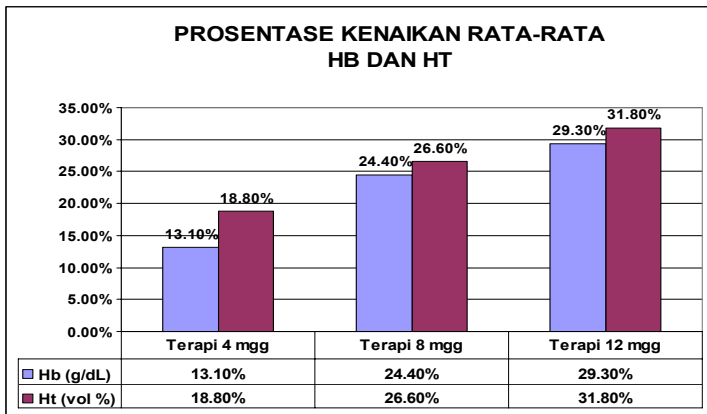
Kenaikan Kadar Hemoglobin (Hb) dan Hematokrit (Ht)

Sebelum pengobatan kadar Hb rata-rata ± 8,05 g/dL, Ht rata-rata ± 24,58 %. Setelah diberi epoetin alfa, kadar Hb maupun Ht naik bermakna (**grafik 1**).

Grafik 1. Kenaikan Hemoglobin dan Hematokrit



Grafik 2 . Kenaikan Rata-rata Hemoglobin dan Hematokrit



Peningkatan kadar Hb dan Ht sudah terjadi secara bermakna pada minggu ke 4, yaitu dari Hb 8.05 g/dl menjadi 9.11 g/dl (meningkat 13,10%) dan Ht dari 24,58% menjadi 29,22% (meningkat 18,8%). Selanjutnya dibandingkan dengan sebelum terapi, pada minggu ke 8 telah terjadi peningkatan sebesar 24,4% untuk Hb dan 26,6% untuk Ht. Pada minggu ke 12 peningkatan Hb mencapai 29,3% dan Ht 31,8% (**Grafik 2**).

Dari 32 penderita, peningkatan kadar Hb tertinggi terjadi pada 2 orang, 5,4 g/dl pada seorang penderita wanita, dan 5,1 g/dl pada seorang penderita laki-laki, (kelompok VII, **tabel 1**). Kebanyakan meningkat 2,1-3 g/dl di kelompok IV (11 orang - 34,4 %). Pada 4 orang (12,5%) kadar Hb tidak meningkat (respon tidak adekuat) bahkan turun (kelompok I). Hal serupa terjadi pada kenaikan Ht. Peningkatan tertinggi pada 4 orang (12,50%) dari kelompok V (meningkat 16-20%).

Tabel 1. Rata-rata kenaikan Hb

KEL	KENAIKAN Hb	Jumlah (n)	Persentase (%)
I	(-2) – 0	4	12.50
II	0 – 1	4	12.50
III	1,1 – 2	3	9.40
IV	2,1 – 3	11	34.40
V	3,1 – 4	4	12.50
VI	4,1 – 5	4	12.50
VII	5,1 – 6	2	6.20
Total		32	100.00

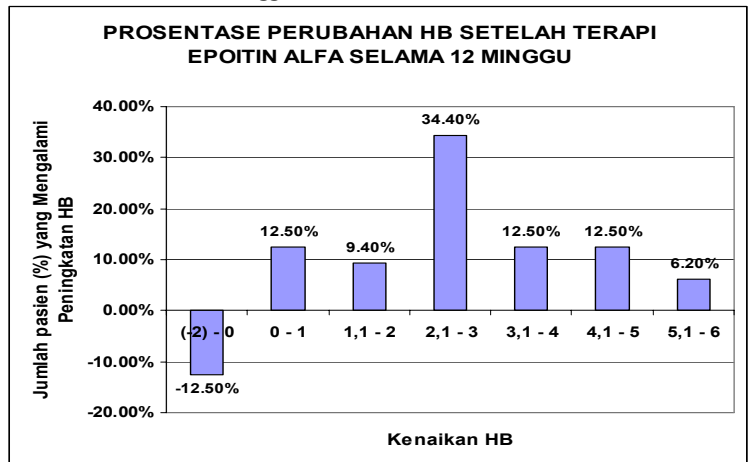
Tabel 2. Rata-rata kenaikan Ht

KEL	KENAIKAN Ht	Jumlah (n)	Persentase (%)
I	(-5) – 0	5	15.64
II	0 – 5	7	21.88
III	6 – 10	9	28.10
IV	11 – 15	7	21.88
V	16 – 20	4	12.50
Total		32	100.00

Terapi peningkatan terbanyak pada kelompok III (antara 6-10%), yaitu pada 9 penderita (28,10%). Terlihat bahwa pada 5 penderita (15,64 %) terjadi respon yang tidak adekuat, karena justru terjadi penurunan kadar Ht (kelompok 1) (**Tabel 2**).

Prosentase peningkatan kadar Hb dan Ht tersebut juga dapat dilihat pada **Grafik 2 dan Grafik 3** .

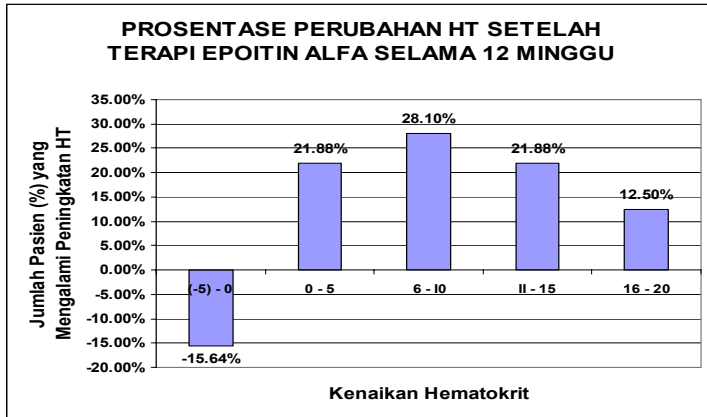
Grafik 3. Prosentase Perubahan kadar Hb setelah Terapi Epoetin Alfa Selama 12 Minggu



Berdasarkan laporan^{8,9,10}, penyebab respon tidak adekuat penggunaan epoetin alfa adalah defisiensi besi, hiperparatiroid sekunder, keracunan aluminium, anemia hemolitik, defisiensi asam folat dan vitamin B12, inflamasi, mieloma multipel, dan *pure red cell anemia*. Pada penelitian ini penyebab respon tidak adekuat tidak diketahui pasti, juga tidak didapatkan komplikasi *pure red cell anemia*; mungkin penyebabnya adalah defisiensi Fe. Hingga minggu ke 12 terdapat 10 (31%) penderita dengan defisiensi besi absolut (feritin < 100µg/dL).

Dari 4 orang penderita dengan respons tidak adekuat, 3 di antaranya mempunyai kadar feritin < 100 µg/dL yang tidak meningkat walaupun sudah diberikan tablet besi sesuai panduan. Sedangkan kemungkinan infeksi pada penelitian

Grafik 4. Prosentase Perubahan Ht Setelah Terapi Epoetin Alfa Selama 12 Minggu



ini ditemukan pada 2 penderita, penderita pertama terkena infeksi paru pada minggu ke-4: kadar Hb pada saat awal 8,1 g/dL, setelah terkena infeksi paru kadar Hb turun sampai 7 g/dL. Setelah infeksi parunya teratasi kadar Hb meningkat sampai 11,1 g/dL pada akhir penelitian. Penderita ke dua terkena gingivitis pada minggu ke-2, kadar CRP meningkat sampai 11,98 mg/dL, tetapi kadar hemoglobinnnya hanya sedikit berubah. Berbagai variabel lain yang dapat menyebabkan tidak beresponnya epoetin alfa seperti dialisis yang tidak adekuat, kualitas cairan dialisis, biokompatibilitas membran, tidak ditentukan dalam penelitian ini^{7,11}. Penggunaan dialiser tipe selulosa dan ginjal *re-use* di tempat penelitian dapat berpengaruh terhadap respon dari eritropoiesis⁷. Sedangkan kelainan darah yang mungkin ada seperti *pure red cell aplasia*, hemoglobinopati, dan hiperparatiroid sekunder juga tidak diteliti^{11,12}.

Efek Samping

Ditemukan efek samping hipertensi pada 6 orang, *flu like syndrome* pada 5 orang, dan kemungkinan *vascular access clotting* pada 1 orang. Hipertensi merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian epoetin alfa. Angka kejadiannya 23% dan terjadi saat awal pemberian^{6,8}. Pada penelitian ini kenaikan tekanan darah rata-rata 22/10 mmHg terjadi pada 6 orang; sebelum terapi berkisar 140/90 mmHg. Para penderita ini sejak awal sudah menggunakan obat antihipertensi, dan setelah dosis obat dinaikkan tekanan darah kembali ke semula; hanya pada satu penderita perlu ditambah jenis obat anti hipertensinya. *Flu like syndrome*, menurut kepustakaan, hanya terjadi pada kurang dari 1 %. Keadaan ini berhubungan dengan pemberian obat secara intravena dan dilaporkan juga pada pemberian subkutan. Gejalanya berupa menggigil, perasaan dingin atau panas, nyeri otot, nyeri tulang, demam, kesemutan dan nyeri abdomen yang muncul pada 2-12 jam setelah penyuntikan; jika demikian, pengobatan dihentikan. Efek samping *flu like syndrome* ini dilaporkan bersifat *self limiting*^{8,11,12}. Pada penelitian ini didapatkan 5 (15%) penderita mengalami keluhan *flu like syndrome*. Keluhan timbul setelah pemberian suntikan pertama; yang menonjol adalah nyeri otot. Karena keluhan tersebut 3 orang menghentikan pengobatan pada penyuntikan pertama dan 1 orang pada penyuntikan kedua. Keluhan *flu like syndrome* hilang setelah pemberian

dihentikan. Satu penderita melanjutkan penyuntikan disertai pemberian parasetamol dan keluhan hilang pada minggu ke-3 setelah penyuntikan.

Kejadian pembekuan sebagian atau keseluruhan pada *vascular access (arteriovenous (AV) fistula)*, dapat ditemukan pada pasien yang menggunakan epoetin alfa. Komplikasi trombosis sering karena kenaikan eritrosit akibat pemberian epoetin dan viskositas darah yang meningkat pada 13% pasien hemodialisis^{6,11,13}. Pada penelitian ini ditemukan 1 orang dengan dugaan *vascular access clotting*. Sedangkan komplikasi lain, seperti kejang, reaksi alergi, nyeri kepala, nyeri dada yang dilaporkan sering ditemukan^{2,9}, tidak dijumpai.

Tabel 4. Efek Samping Epoetin Alfa pada Subjek Penelitian

Jenis efek samping	jumlah	persen
1. Hipertensi	6	15,0
2. <i>Flu like syndrome</i>	5	12,5
3. <i>Vascular access clotting</i>	1	2,5

KESIMPULAN

Pemberian epoetin alfa (Hemapo[®]) selama 12 minggu efektif dalam hal peningkatan Hb dan Ht, pada penderita gagal ginjal yang sedang menjalani dialisis. Setelah 12 minggu rerata Hb meningkat bermakna sebesar 29,30%, dan rerata Ht meningkat bermakna sebesar 31,80%. Terdapat peningkatan tekanan darah pada 15% penderita, tetapi dapat diatasi dengan peningkatan dosis obat hipertensi. Sedangkan *flu like syndrome* terjadi pada 12,5% penderita. Tidak ditemukan efek samping lain selama pengobatan.

KEPUSTAKAAN

- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease 2000. Am J Kidney Dis. 2001;37 (suppl 1):182-238
- Treatment of renal anaemia. Nephrol Dial Transplant 2004;19 (suppl 2): ii16 – ii31
- Eckardt KU. Anemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. Nephrol Dial Transplant 2001;16(suppl):2-8
- Konsensus manajemen anemia pada penderita gagal ginjal kronik. Perhimpunan Nefrologi Indonesia, 2001.
- Schellekens H. Biosimilar epoetins : how similar are they?. EJHP.3/2004; Scientific section 43.
- Plassman GS, Horl WH. Effect of Erythropoietin on Cardiovascular diseases. Am J Kidney Dis. 2001;4 (suppl) 20–5
- Madore F, Lowrie E, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. J Am Soc Nephrol. 1997;8:1921-28
- Kampf D, Eckardt KU, Fischer HC. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in dialysis patients after single and multiple subcutaneous administrations. Nephron. 1992;61:393-8
- Anemia Work Group. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 1997;30 (suppl):192-240
- European best practice guidelines for management in patient with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patient with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1-50
- Richardson. Clinical factors influencing response to epoetin. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:53-9
- Epoetin alfa injection. Drug info. <http://www.medscape.com>
- Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:58-68.