
Ringkasan (Summary in Bahasa Indonesia)

Bagian pertama dari tesis ini bertujuan untuk meneliti aspek-aspek farmako epidemiologi dari screening albuminuria. Penelitian ini menggunakan data klinis pasien yang berpartisipasi pada dua kali tahapan screening (PREVEND studi). Kedua tahap screening ini berjarak lebih kurang 4,2 tahun. Data klinis ini kemudian bertaut dengan data peresepan obat dari apotik. Data peresepan obat ini tersedia di dalam suatu elektronik database yang disebut Inter-Action Data-Base (IADB). Di dalam tesis ini, kami meneliti apakah suatu program screening bisa menjadi **kausal** dari penggunaan obat. Selanjutnya, kami juga meneliti **dampak/akibat** dari penggunaan obat terhadap risiko-risiko penyakit jantung dan ginjal. Untuk itu, kami meneliti dampak jangka panjang statins (obat untuk penurun kolesterol darah) dan hormon kontrasepsi pada perubahan kadar albumin urin dan fungsi ginjal.

Pada bagian kedua dari tesis ini, kami menyelidiki aspek-aspek farmako ekonomi dari screening albuminuria di populasi umum. Data yang digunakan kali ini adalah data dari PREVEND Interventon Trial (IT). Hasil dari penelitian ini akan dicoba untuk diterapkan pada masyarakat umum, menggunakan model cost-effectiveness dari screening microalbuminuria. Kami meneliti apakah screening albuminuria pada populasi umum ini *cost-effective*. Selanjutnya, kami juga melakukan review penelitian-penelitian farmako-ekonomi yang telah dilakukan di Belanda, ketaatannya terhadap guideline untuk penelitian di bidang ekonomi kesehatan.

Dampak program screening terhadap penggunaan obat.

Suatu program screening akan efektif apabila upaya-upaya pengobatan dilakukan secara langsung setelah hasil screening diketahui. Pada PREVEND studi, kami menggunakan 'surat' sebagai alat intervensi untuk meningkatkan proporsi jumlah pasien yang menerima pengobatan. Di dalam surat tersebut, kami menginformasikan hasil screening dari pasien seperti tingginya tekanan darah pasien, kadar lipid, gula darah, dan kadar albumin di air seni (urin). Surat ini dikirimkan untuk pasien itu sendiri dan dokter yang merawatnya. Di dalam surat ini kami memberi anjuran agar pasien diberikan obat penurun tekanan darah dan/atau obat penurun kolesterol, tentunya hanya untuk pasien yang mempunyai hasil screening yang abnormal.

Pada Bab 2, kami telah mengevaluasi efek dari intervensi ini terhadap peresepan obat-obat antihypertensive dan anti kolesterol. Setahun setelah

screening, ternyata nasihat pengobatan yang kami anjurkan hanya diikuti oleh satu dari tiga penderita hipertensi dan satu dari empat penderita hiper lipidemia. Kami juga menemukan bahwa keputusan para dokter untuk memberikan obat penurun tekanan darah dan kolesterol, dipengaruhi hanya oleh tingginya tekanan darah dan kadar lipid pasien saja. Sedangkan faktor risiko lainnya seperti usia, jenis kelamin, riwayat penyakit jantung, tingginya kadar gula darah dan albumin dalam urin dan faktor risiko lainnya, tidak berpengaruh terhadap keputusan dokter dalam pemberian obat.

Disamping itu,. Selain keuntungan karena ditemukannya penyakit secara dini, program screening itu sendiri ternyata dapat memberikan dampak negatif atau efek samping pada pasien, terutama dampak yang berhubungan langsung dengan screening, penegakan diagnosis dan pengobatan yang diberikan. Beberapa kalangan yang menentang program screening berpendapat bahwa program seperti screening ini akan membawa dampak medikalisasi di masyarakat (pemberian obat secara massal di masyarakat). Namun demikian, efek negatif dari program screening yang ditujukan untuk pencegahan dini penyakit-penyakit jantung dan ginjal, belum banyak diteliti.

Pada Bab 3, kami meneliti efek dari screening terhadap risiko penggunaan obat. Kami menemukan bahwa insidensi penggunaan obat, baik obat yang berhubungan dengan tujuan dari screening ataupun yang tidak berhubungan dengan tujuan screening, tidak berbeda secara bermakna antara pasien yang berpartisipasi dalam screening dengan yang tidak berpartisipasi dalam screening. Studi kami menyimpulkan bahwa screening tidak berakibat terhadap peningkatan penggunaan obat pada populasi screening. Selanjutnya, kami menemukan bahwa jika screening dilakukan hanya pada populasi yang mempunyai risiko tinggi, maka program screening tersebut akan berdampak meningkatkan penggunaan obat khususnya obat-obat untuk penyakit yang berhubungan dengan program screening itu sendiri, dan tidak terhadap penggunaan obat secara umum.

Hubungan antara penggunaan obat dan faktor risiko penyakit cardio-renal

Pada bagian kedua farmakoepidemiologi tesis ini, kami meneliti efek dari hormon kontraseptif dan statin. Penelitian terdahulu menunjukkan efek obat ini terhadap faktor risiko penyakit cardio-renal. Pada Bab 5, kami meneliti hubungan antara penggunaan hormon kontrasepsi dengan peningkatan tekanan darah dan level albumin dalam urin, dan penurunan fungsi ginjal. Studi kami menemukan bahwa penggunaan hormon kontrasepsi akan meningkatkan tekanan darah dan kadar

albumin urin serta penurunan fungsi ginjal. Jika hormon kontrasepsi dihentikan penggunaannya, menyebabkan efek tersebut *reversible*. Penelitian kami juga menemukan bahwa 'generasi ketiga' hormon kontrasepsi mungkin lebih berdampak negatif dibandingkan generasi kedua, terutama pada penyakit jantung dan ginjal, tetapi efeknya akan kembali seperti semula jika berhenti menggunakannya.

Pada Bab 4, kami meneliti efek statin pada kadar albumin urin dan fungsi ginjal. Kami menggunakan data uji klinik PREVEND IT dan data PREVEND observational studi. Data uji klinik menunjukkan tidak ditemukannya peningkatan kadar albumin dalam urin setelah pemberian terapi 40 mg pravastatin selama 4 tahun. Namun sebaliknya, observasional data 3440 pasien menunjukkan adanya peningkatan kadar albumin urin, terutama pada pasien yang menggunakan dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang lama. Dari kedua studi tersebut, kami tidak bisa menyimpulkan bahwa penggunaan obat statins berhubungan dengan peningkatan fungsi ginjal pasien, malah sebaliknya kami menemukan efek negatif pada fungsi ginjal.

Aspek farmakoekonomi dari screening albuminuria

Telah banyak diketahui bahwa albuminuria merupakan predictor untuk penyakit jantung dan ginjal, tidak hanya pada pasien diabetes tetapi juga di populasi umum. Sehingga microalbuminuria bisa dijadikan sebagai *marker* yang relevan untuk *vascular dysfunction*. Dengan kata lain, screening albumin di dalam urin dapat digunakan sebagai alat pendeteksi untuk risiko penyakit jantung dan progresifitas penyakit gagal ginjal.

Namun, sebelum program screening bisa diterapkan, perlu dievaluasi terlebih dahulu *cost-effectiveness* dari program screening tersebut. Pada Bab 7, kami telah mengevaluasi *cost-effectiveness* dari screening dan terapi albuminuria sebagai preventif penyakit jantung dan ginjal. Data yang kami digunakan adalah data uji klinik PREVEND IT dengan *2x2 factorial design*, Data pembiayaan program screening itu sendiri menggunakan data dari PREVEND observational studi.

Dari perspektif pelayanan kesehatan di Belanda, perkiraan *cost-effectiveness ratio* (CER) untuk program screening and terapi albuminuria ini adalah sebesar 16.700 EUR untuk setiap peningkatan usia harapan hidup (LYG). *Cost-effectiveness ratio* ini masih dibawah maksimum *willingness to pay* di Belanda, yaitu sebesar 20.000 EUR untuk setiap peningkatan usia harapan hidup. Studi ini juga menunjukkan bahwa *cost-effectiveness* program screening dan terapi albuminuria ini adalah sebesar 60% berada di bawah maksimum *willingness to pay*. *cost-*

effectiveness ratio akan meningkat 80-90% jika screening dan terapi albuminuria dibatasi hanya untuk individu-individu yang berumur lebih dari 60 tahun dan kadar albumin urin lebih dari 50 mg per hari. Studi farmakoekonomi ini didasarkan pada hasil uji klinik PREVEND-IT, dimana hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya tren penurunan kejadian penyakit jantung pada individu yang mendapatkan terapi fosinopril, dibandingkan dengan individu yang hanya mendapatkan placebo. Namun hasil uji klinik ini tidak berbeda bermakna secara statistik. Karena itu hasil studi ekonomi ini harus diinterpretasikan sebagai suatu *hypothesis-generating* studi dan perlu konfirmasi penelitian lebih lanjut. Selama 4 tahun periode penelitian, kami tidak ditemukan kasus *end stage renal disease* (ESRD), sehingga endpoint dari PREVEND-IT hanya untuk kasus-kasus penyakit jantung saja. Kekurangan lain dari penelitian ini adalah tidak diikutsertakannya biaya 'follow-up' perawatan pasien diluar rumah sakit yang mungkin akan mempengaruhi hasil secara bermakna.

Dampak klinis dan penelitian di masa datang

Program screening yang kami lakukan, ternyata mampu mendeteksi kasus-kasus baru untuk diabetes, hipertensi dan hiperlipidemia yang sebelumnya tidak terdiagnosis. Studi kami ini juga menunjukkan bahwa sepertiga dari penderita hipertensi dan hiperlipidemia tidak mendapatkan pengobatan secara adekuat. Studi ini menyimpulkan bahwa keputusan dokter untuk obat antihipertensi dan anticholesterol hanya dipengaruhi oleh tingginya tekanan darah dan kadar kolesterol itu sendiri. Sedangkan faktor risiko lainnya tidak mempengaruhi perilaku pemberian obat (peresepan). Aspek screening ini diteliti lebih lanjut pada Bab 3. Setelah hampir 6 tahun *follow-up*, kami tidak menemukan adanya efek medikalisasi pada populasi yang berpartisipasi dan yang tidak berpartisipasi dalam screening. Kami ini juga menemukan bahwa program screening akan efektif meningkatkan penggunaan obat jika dilakukan terbatas pada individu yang mempunyai risiko yang tinggi, seperti pada individu-individu yang mempunyai kadar albumin urin yang tinggi.

Aspek lain yang dibahas dalam tesis ini adalah hubungan antara penggunaan obat dengan perubahan kadar albumin urin dan fungsi ginjal. Hasil observasi yang kami lakukan menunjukkan bahwa statins berefek meningkatkan kadar albumin urin. Walaupun hasil ini tidak didukung oleh hasil uji klinik PREVEND IT, namun temuan kami ini perlu mendapat perhatian dikalangan klinisi. Studi ini juga menemukan bahwa penggunaan statins tidak berefek pada penurunan fungsi ginjal. Studi kami yang lain menemukan bahwa hormon

kontrasepsi akan meningkatkan tekanan darah, kadar albumin urin dan menurunkan fungsi ginjal, tetapi efek tersebut akan terkoreksi jika berhenti menggunakannya. Meskipun studi kami ini terbatas pada kelompok individu dengan kerusakan ginjal yang minimal, namun studi ini perlu mendapat perhatian lebih lanjut dikalangan klinisi karena kerusakan ginjal minimal merupakan awal dari gagal ginjal dan penyakit vascular. Statin dan hormon kontrasepsi sangat luas digunakan di masyarakat, sehingga hasil temuan ini sangat penting bagi 'public health' dan perlu konfirmasi studi lebih lanjut.

Apakah program screening albuminuria bisa diimplementasikan dalam praktek klinik sehari-hari? Bukti-bukti menunjukkan bahwa program screening dan terapi albuminuria akan menurunkan angka kejadian penyakit jantung dan ginjal. Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa program screening dan terapi ini *cost-efektive*. Biaya yang diperlukan untuk meningkatkan setahun harapan hidup sebesar 16.700 EUR. *Cost-effectiveness ratio* akan lebih rendah jika terapi dilakukan pada pasien dengan kadar albumin urin lebih dari 50 mg per hari dan pasien berusia lebih dari 50 atau 60 tahun. Studi kami ini berdasarkan 'single screening program' untuk albuminuria di populasi umum. Studi lebih lanjut perlu dilakukan untuk meneliti apakah screening ulangan akan memberi keuntungan yang lebih. Markov model, suatu jenis model *cost-effectiveness* analisis sangat tepat untuk dikembangkan sebagai model simulasi untuk menilai *cost-effectiveness* suatu program screening yang berkelanjutan di populasi umum.

PREVEND cohort studi dan IADB merupakan data set yang unik. Saat ini telah tersedia data screening tahap ketiga dari PREVEND, termasuk data morbidity dan mortality penyakit cardiovascular dan ginjal. Data peresepan obat dari seluruh farmasi juga sudah tersedia hingga akhir tahun 2005. Dengan data follow-up yang cukup lama ini (hampir 10 tahun), memungkinkan untuk dilakukannya longitudinal studi untuk meneliti lebih detail tentang hubungan antara penggunaan obat dengan penyakit-penyakit jantung dan ginjal.