



SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGUNAAN ANTIKOAGULAN ORAL PADA PASIEN FIBRILASI ATRIUM

Riskayanti¹, Tri Murti Andayani², Jason Merari P³

Program Studi S2 Manajemen Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

Email Korespondensi: riskayantifarmasi14@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas terapi dan efektivitas biaya antikoagulan oral pada pasien fibrilasi atrium di berbagai negara. Penelitian ini menggunakan pendekatan *systematic review* yaitu metode penelitian yang merupakan ulasan kembali beberapa literatur yang mengidentifikasi, menilai dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan mengenai suatu topik penelitian untuk menjawab permasalahan dalam penelitian yang telah ditetapkan sebelumnya menggunakan protokol penelitian PRISMA. Penelitian ini terdapat 690 jurnal yang teridentifikasi memiliki potensi relevan. dari 690 jurnal tersebut 128 jurnal diantaranya berasal dari *PubMed* dan sebanyak 562 jurnal berasal dari *Science Direct*. Sebanyak 5 jurnal termasuk dalam sintesis kualitatif yang diidentifikasi memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat dabigatran 110 mg dua kali sehari, apixaban 5 mg dua kali sehari, edoxaban 30 mg sekali sehari, edoxaban 60 mg sekali sehari, lebih mampu mengurangi resiko pendarahan besar dibandingkan warfarin. Dabigatran 150 mg dua kali sehari cenderung meningkatkan resiko pendarahan dibandingkan dengan apixaban 5 mg dua kali sehari. Resiko pendarahan juga cenderung meningkat akibat pengobatan dengan rivaroxaban 20 mg dua kali sehari dibandingkan dengan edoxaban 60 mg sekali sehari. Sebagian besar obat DOAC lebih mampu menurunkan resiko pendarahan intrakranial dibandingkan dengan warfarin, sedangkan beberapa obat DOAC cenderung meningkatkan resiko pendarahan gastrointestinal dibanding warfarin. Apixaban 5 mg dua kali sehari dikategorikan sebagai obat yang paling manjur dan hemat biaya dibandingkan dengan warfarin.

Kata kunci: Sistematis review, Efektivitas Biaya, Antikoagulan Oral, Fibrilasi Atrium

ABSTRACT

This study aims to determine the therapeutic effectiveness and cost-effectiveness of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients in various countries. This study uses a systematic review approach, namely a research method which is a review of some of the literature that identifies, assesses, and interprets all findings regarding a research topic to answer research problems that have been previously determined using the PRISMA research protocol. In this study, there were 690 journals identified as potentially relevant. of the 690 journals, 128 of them came from PubMed and as many as 562 journals came from Science Direct. A total of 5 journals included in the qualitative synthesis were identified as meeting the inclusion criteria.

The results showed that dabigatran 110 mg twice a day, apixaban 5 mg twice a day, edoxaban 30 mg once a day, and edoxaban 60 mg once a day, were more able to reduce the risk of major bleeding than warfarin. Dabigatran 150 mg twice daily tends to increase the risk of bleeding compared to apixaban 5 mg twice daily. The risk of bleeding also tends to increase with treatment with rivaroxaban 20 mg twice daily compared with edoxaban 60 mg once daily. This study concluded that most DOAC drugs were more able to reduce the risk of intracranial bleeding compared to warfarin, while some DOAC drugs tended to increase the risk of gastrointestinal bleeding compared to warfarin. Apixaban 5 mg twice daily is categorized as the most efficacious and cost-effective drug compared to warfarin.

Keywords: Systematic review, Cost Effectiveness, Oral Anticoagulants, Atrial Fibrillation

PENDAHULUAN

Salah satu permasalahan dalam penelitian kesehatan adalah terkait dengan kurangnya pemanfaatan hasil penelitian oleh pengguna (*the utilization of research results*). Agar dapat memberikan fakta bagi pengguna (pembuat keputusan). Peneliti disamping harus mampu memberikan fakta yang valid dan komprehensif, juga harus mampu mengemas fakta tersebut dalam format yang mudah dipahami oleh penentu kebijakan. *World Health Organization* (2004) menganjurkan beberapa hierarki metode penyajian fakta kepada pengguna, salah satunya adalah dengan sintesis hasil penelitian (*systematic review*).

Systematic review adalah studi sekunder (*secondary study*), sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga fakta yang disajikan kepada pembuat keputusan menjadi lebih komprehensif dan berimbang (Siswanto, 2010).

Fibrilasi atrium adalah salah satu jenis aritmia yang paling sering terjadi dan prevalensinya terus meningkat di dunia. Karakteristik dari pasien dengan Fibrilasi atrium dapat berupa aktivasi elektrik atrium yang tidak teratur dan kontraksi atrium yang tidak terkoordinasi. Prevalensi terus meningkat seiring dengan pertambahan usia, Fibrilasi atrium diderita oleh 1-2% penduduk dunia dengan rata-rata usia 40-50 tahun dan sekitar 5-15% penderita diantaranya berusia diatas 80 tahun (January et al., 2014). Fibrilasi atrium adalah faktor risiko munculnya kejadian tromboemboli yang menghasilkan lima kali lipat lebih besar risiko stroke dibandingkan irama sinus (Agustini, dkk., 2013).

Seiring dengan berkembangnya pengobatan Fibrilasi atrium, dikembangkan juga berbagai antikoagulan baru dari kelas yang berbeda dengan masing-masing keunggulan dan kerugiannya. Kehadiran antikoagulan baru, seperti rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban dapat menjadi alternatif baru pada tatalaksana Fibrilasi atrium (Nursalim dan Setiabudi, 2012). Pemberian antikoagulan memerlukan pemantauan secara berkala mengingat risiko perdarahan yang ditimbulkan, baik ringan maupun berat (Roveny, 2015).

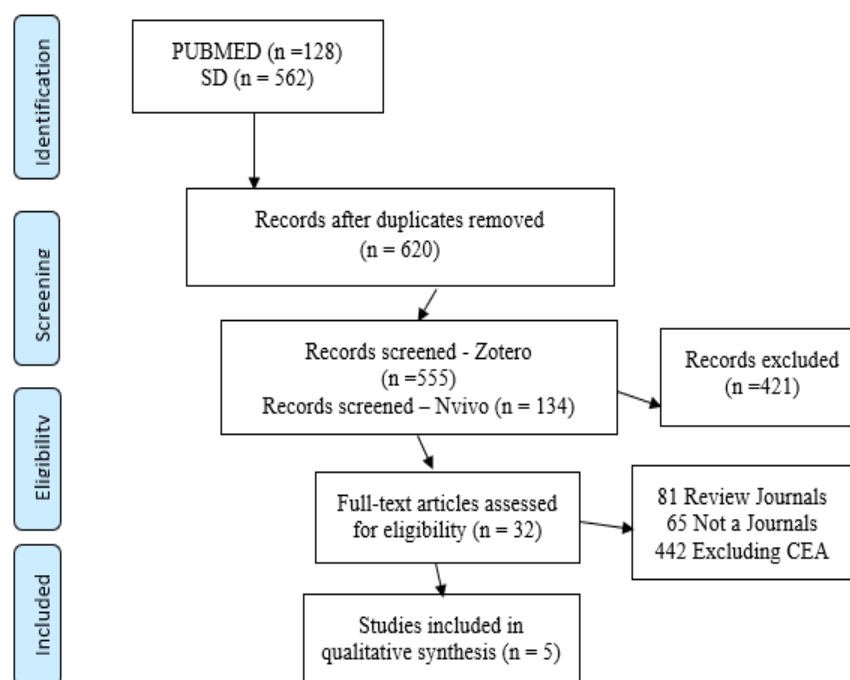
Cost-Effectiveness Analysis (CEA) merupakan teknik yang dirancang untuk membantu pembuat keputusan dalam mengidentifikasi pilihan dari beberapa kemungkinan alternatif dan juga merupakan salah satu metode farmakoekonomi dengan mendefinisikan, menilai dan membandingkan sumber daya yang digunakan (*input*) dengan konsekuensi dari pelayanan (*output*) antara dua atau lebih alternatif. CEA mengevaluasi berbagai treatment pengobatan untuk kondisi yang sama. Biaya perawatan obat diukur dengan efektivitas obat. Biaya perawatan obat meliputi biaya perolehan, keterlibatan dokter, dan biaya perawatan untuk pemberian obat. Efektivitas terapi obat diukur dalam ukuran nyata seperti lama tinggal di rumah sakit, durasi perawatan yang diperlukan, dan angka kematian (Walley, 2004).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan *systematic review* yaitu metode penelitian yang merupakan ulasan kembali beberapa literatur yang mengidentifikasi, menilai dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan mengenai suatu topik penelitian untuk menjawab permasalahan dalam penelitian yang telah ditetapkan sebelumnya (Kitchenham dan Charters, 2007). Pencarian literatur dilakukan secara elektronik menggunakan *database* PubMed dan *Science Direct*. Pencarian ini menggunakan metode PICO (*Population, Intervention, Control, Outcome*). Strategi pencarian data pada *science direct* dengan *these terms* menggunakan kata kunci disertai dengan *Boolean operator* yaitu *cost effectiveness analysis AND oral anticoagulant AND atrial fibrillation*. Pada *pubmed* menggunakan kata kunci disertai dengan *Boolean operator* yaitu ((*Cost effectiveness analysis {Mesh Terms} AND (oral anticoagulant {Mesh Terms}) OR (atrial fibrillation {Mesh Terms})*)). Telaah kritis untuk menilai validasi penelitian dilakukan untuk setiap artikel yang terseleksi, menggunakan ECOBIAS. bertujuan untuk membantu peneliti mengidentifikasi bias.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini terdapat 690 jurnal yang teridentifikasi memiliki potensi relevan. Dari 690 jurnal tersebut 128 jurnal diantaranya berasal dari PubMed dan sebanyak 562 jurnal berasal dari Science Direct. Setelah dilakukan tahap skrining menggunakan Zotero terdapat duplikasi jurnal sebanyak 70 jurnal dan hasil skirining terhadap metadata tersisa 555 jurnal. Setelah itu dilakukan tahap skrining menggunakan Nvivo R1 sehingga tersisa 134 jurnal yang relevan dan sebanyak 421 jurnal dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi dan tidak relevan dengan tinjauan teoritis. Pada tahap kelayakan terdapat 32 Artikel teks lengkap yang dinilai kelayakannya. Setelah penyaringan tersebut, 5 jurnal termasuk dalam sintesis kualitatif yang diidentifikasi memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian dan dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini.



Gambar Hasil Protokol Penelitian

Tabel Ekstraksi Data

Peneliti (Tahun)	Ying Zheng et al., 2014	Jonathan et al., 2018	Ying Jiao Zhao et al., 2016	Hong Tao et al., 2021	Evelyn Walter et al., 2020
Negara	Inggris	Amerika Serikat	Singapura	China	Austria
Regional	GBP	OMR	WPR	WPR	EUR
Perspektif	Layanan Kesehatan	Masyarakat		Layanan Kesehatan	Pembayar
Intervensi	Dabigatran Apixaban Rivaroxaban Warfarin	Dabigatran, Rivaroxaban Warfarin	Warfarin Aspirin Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban Dabigatran Aspirin	Warfarin Rivaroxaban Dabigatran 110 mg Dabigatran 150 mg	Warfarin Apixaban Edoxaban Dabigatran Rivaroxaban
Target Populasi	AF	NVAF	AF	NVAF	NVAF
Tipe Model	Marcov Model	Marcov Model	Marcov Model	Marcov Model	Marcov Model
Time Horizon	5 & 10 Tahun	25 Tahun	10 Tahun		
Diskonto	3,5%	3%	3%	3%	5%
Pilihan Outcome Kesehatan	Analisis Efektivitas Biaya	Analisis Efektivitas Biaya	Analisis Efektivitas Biaya	Analisis Efektivitas Biaya	Analisis Efektivitas Biaya
Parameter	ICER/QALY	ICER/QALY	ICER/QALY	ICER/QALY	ICER/QALY
Cost	£ 23.342 £24.014 £25.220	\$66.075 \$78.504	31.505 38.797 41.845 41.927 42.224 45.782 42.831	\$5317,31 \$29673,33 \$23615,49 \$34324,91	12.968 € 15.269 € 15.534 € 15.687 € 17.522 €
ICER	-	-	- 723,200 24,476 41,448 28,808 26,824 129,246 -	- 5548.07 1375 8.02 7381.07	12,743.04
QALY	7,68 7,63 7,47	5,69 5,22	10.80 10.81 11.22 11.05 11.17 11.22	11.07 15.46 12.04 15.00	- 5.45

Analisis Sensitivitas	DSA, PSA	DSA, PSA	DSA, PSA	PSA, I Way	DSA, PSA
-----------------------	----------	----------	----------	------------	----------

Keterangan: AF (*Atrial Fibrillation*), NVAf (*Non Valvular Atrial Fibrillation*), ICER (*Incremental Cost-effectiveness ratio*), QALY (*Quality-adjusted life year*), DSA (*Deterministic Sensitivity Analysis*), PSA (*Probabilistic Sensitivity Analysis*).

Berdasarkan penelitian studi literatur ini merupakan tinjauan sistematik review yang membahas mengenai efektivitas biaya penggunaan obat Antikoagulan oral bukan berdasarkan pada murah tidaknya harga obat, tetapi dari seberapa besar peningkatan kelangsungan kualitas hidup (QALY/ *quality-adjusted life year*) pasien yang diberikan obat antikoagulan oral. nilai QALY itu pada akhirnya akan menentukan besaran efektivitas penggunaan obat terhadap pasien fibrilasi atrium di berbagai negara, selain QALY, Nilai ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) juga merupakan salah parameter untuk menilai *cost effectiveness* suatu terapi, dimana semakin tinggi nilai ICER menunjukkan tingkat efektivitas yang semakin baik. diantaranya terdapat pada Tabel ekstraksi data di negara inggris yang dilakukan oleh *Ying Zheng., et al* (2014) menunjukkan *cost effectiveness* antikoagulan oral dengan menggunakan intervensi obat dabigatran, apixaban, dan rivaroxaban menunjukkan *cost effectiveness* dimana dabigatran sebesar 23.342 euro, Apixaban sebesar 24.014 euro, dan Rivaroxaban sebesar 25.220 euro dengan QALY 7,68, 7,63, dan 7,47.

Pada negara U.S yang dilakukan oleh peneliti *Jonathan Salcedo., et al* (2018) menunjukkan *cost effectiveness* antikoagulan oral dengan menggunakan intervensi obat rivaroxaban dan warfarin menunjukkan *Cost effectiveness* rivaroxaban sebesar \$66.075 dan warfarin sebesar \$78.504 dengan QALY 5,69 dan 5,22.

Pada negara singapura oleh *Ying Jiao Zhao., et al* (2016) menunjukkan *cost effectiveness* antikoagulan oral dengan menggunakan intervensi obat warfarin, aspirin medium low, avixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran dan aspirin sebesar \$31.565, \$38.797, \$41.845, \$41.927, \$42.224, \$42.831, \$45.782, dan sebesar \$58.814 dengan QALY 10.80, 10.81, 11.22, 11.05, 11.17, 11.22, 10.91, dan 10.50.

Kemudian di negara china yang dilakukan oleh *Hongtao wei., et al* (2021) menunjukkan *cost effectiveness* antikoagulan oral dengan menggunakan intervensi obat warfarin, rivaroxaban, dabigatran 110 mg, dan dabigatran 150 mg sebesar \$ 5317,31, \$5317,31, \$29673,33, \$23615,49, dan \$34324,91. Dimana, QALY yaitu 10.50, 11.07, 15.46, 12.4, dan 15.00. Sedangkan Pada negara Austria yang dilakukan oleh *Evelyn Walter., et al* (2020) menunjukkan *cost effectiveness* antikoagulan oral dengan menggunakan intervensi obat Warfarin, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, dan Rivaroxaban sebesar 12.968 euro, 15.269 euro, 15.534 euro, 15.689 euro, dan 17.522 euro. Dimana QALY pada Apixaban adalah 5,45 dianggap lebih murah dan lebih efektif.

KESIMPULAN

Sebagian besar obat DOAC lebih mampu menurunkan resiko pendarahan intrakranial dibandingkan dengan warfarin, sedangkan beberapa obat DOAC cenderung meningkatkan resiko pendarahan gastrointestinal dibanding warfarin. Apixaban 5 mg dikategorikan sebagai obat yang paling manjur dan hemat biaya dibandingkan dengan warfarin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan penelitian ini. Penelitian ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Magister

Manajemen Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

DAFTAR PUSTAKA

- Andayani, Tri Murti, (2013). Farmakoekonomi Prinsip dan Metodologi, Yogyakarta :Bursa Ilmu.
- Costa, J., Fiorentino, F., Caldeira, D., Inês, M., Lopes Pereira, C., Pinheiro, L., Vaz-Carneiro, A., Borges, M., & Gouveia, M. (2015a). Custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 34(12), 723–737. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.07.004>
- Costa, J., Fiorentino, F., Caldeira, D., Inês, M., Lopes Pereira, C., Pinheiro, L., Vaz-Carneiro, A., Borges, M., & Gouveia, M. (2015b). Custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 34(12), 723–737. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.07.004>
- Coyle, D., Coyle, K., Cameron, C., Lee, K., Kelly, S., Hons, B. A., Steiner, S., & Wells, G. A. (2013). Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Value in Health*, 16(4), 498–506. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.01.009>
- Ng, S. S., Nathisuwan, S., Phrommintikul, A., & Chaikunapruk, N. (2020). Cost-effectiveness of warfarin care bundles and novel oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Thailand. *Thrombosis Research*, 185, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.012>
- Pletscher, M., Plessow, R., Eichler, K., & Wieser, S. (2013). Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2013.13732>
- Rattanachotphanit, T., Limwattananon, C., Waleekhachonloet, O., Limwattananon, P., & Sawanyawisuth, K. (2019). Cost-Effectiveness Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Thai Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and a High Risk of Bleeding. *PharmacoEconomics*, 37(2), 279–289. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0741-3>
- Reddy, V. Y., Akehurst, R. L., Amorosi, S. L., Gavaghan, M. B., Hertz, D. S., & Holmes, D. R. (2018). Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Device Compared With Warfarin or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Secondary Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*, 49(6), 1464–1470. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018825>
- Reddy, V. Y., Akehurst, R. L., Armstrong, S. O., Amorosi, S. L., Brereton, N., Hertz, D. S., & Holmes, D. R. (2016). Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. *Europace*, 18(7), 979–986. <https://doi.org/10.1093/europace/euv412>
- Salcedo, J., Hay, J. W., & Lam, J. (2019). Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for treatment of nonvalvular atrial fibrillation in patients with worsening renal function. *International Journal of Cardiology*, 282, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.087>
- Walley, T. (2004). Pharmacoeconomics and Economic Evaluation of Drug Therapies. *The IUPHAR Compendium of Basic Principles For Pharmacological Research in Humans*, June 2014, 67–75.
- Walter, E., Voit, M., & Eichhofer, G. (2021). Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to other direct oral anticoagulants for prevention of stroke in Austrian atrial fibrillation patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 21(2), 265–275. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1798233>

- Wei, H., Cui, C., Cui, X., Liu, Y., & Li, D. (2021). Cost-effectiveness analysis of dabigatran, rivaroxaban and warfarin in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in China. *BMC Health Services Research*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06084-1>
- Zheng, Y., Sorensen, S. V., Gonschior, A.-K., Noack, H., Heinrich-Nols, J., Sunderland, T., & Kansal, A. R. (2014). Comparison of the Cost-effectiveness of New Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Atrial Fibrillation in a UK Setting.
- López-López, J. A., Sterne, J., Thom, H., Higgins, J., Hingorani, A. D., Okoli, G. N., Davies, P. A., Bodalia, P. N., Bryden, P. A., Welton, N. J., Hollingworth, W., Caldwell, D. M., Savović, J., Dias, S., Salisbury, C., Eaton, D., Stephens-Boal, A., & Sofat, R. (2017). Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 359, j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>
- Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, Thom HH, Caldwell DM, Dias S, Eaton D, Higgins JP, Hollingworth W, Salisbury C, Savović J, Sofat R, Stephens-Boal A, Welton NJ, Hingorani AD. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017 Mar;21(9):1-386. doi: 10.3310/hta21090. PMID: 28279251; PMCID: PMC5366855.
- January, C. T, Wann, Alpert, Calkins H., Cigarroa J. E, Cleveland J. C, et al. 2014. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 129:1-124.
- Perki. 2014. Pedoman Tata Laksana Fibrilasi Atrium. Edisi Pertama. Jakarta: Centra Communications
- Pinzon, R. T., Astyari, G. A. P. I. B. S., Tarigan, L. 2017. Pola pengobatan antitrombotik pada pasien stroke iskemik dengan fibrilasi atrium berdasarkan skor CHA2DS2-VASc dan skor HAS BLED. *Pharmaciana*. 7(1): 63-70.
- Nursalim, A. dan Setiabudi, E. 2012. Efektivitas Antikoagulan Baru Dibandingkan dengan Warfarin dalam Mencegah Stroke pada Pasien Atrial Fibrilasi. *J Indom Med Assoe*. 62(10): 407-411.
- Roveny. 2015. Antikoagulan untuk Stroke Iskemik Kardioemboli. *CDK-228*. 42(5): 345-349.
- Yakobus, Y. 2017. New Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 8(2): 102-109
- Tran A, Pharm, D., Ceng-Lai, A. 2011. Dabigatran Etxilate, the first oral anticoagulant available in the united states since warfarin. *Cardiology in Review*. 19:154-61.
- Kitchenham, B. (2004). Procedures for Performing Systematic Reviews. Eversleigh: Keele University.
- World Health Organization (2004). World Report on Knowledge for Better Health, Strengthening Health System. Geneva: World Health Organization
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Diakses pada 17 agustus 2021, dari www.prismastatement.org
- Depkes RI, 2013. Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi, Jakarta: Kemenkes RI.
- Wahono, Romi Satria. 2015. A Systematic Literature Review of Software Defect Prediction : Research Trends, Datasets, Methods and Frameworks. *Journal of Software Engineering* 1 (1): 1–16. <https://doi.org/2356-3974>.

(Costa et al., 2015a, 2015b; Coyle et al., 2013; Ng et al., 2020; Pletscher et al., 2013; Rattanachotphanit et al., 2019; Reddy et al., 2016, 2018; Salcedo et al., 2019; Walter et al., 2021; Wei et al., 2021; Zheng et al., 2014)