



## Penatalaksanaan Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik Management of Anemia in Chronic Kidney disease

Nurfana J. Mohtar,<sup>1</sup> Cerelia E. C. Sugeng,<sup>2</sup> Octavianus R. H. Umboh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara

Email: [nurfanaj@gmail.com](mailto:nurfanaj@gmail.com)

Received: January 14, 2022; Accepted: October 13, 2022; Published online: October 21, 2022

**Abstract:** Anemia in chronic kidney disease (CKD) causes a decrease of quality of life, and increases of cardiovascular disease, cognitive impairment and death. Management of anemia in CKD with iron and erythropoiesis stimulating agents (ESA) could improve the patient's quality of life. This study aimed to determine the management of anemia in CKD focused on management of iron and ESA. This was a literature review study. Literature searching was performed by using three databases, namely ProQuest, Pubmed, and ClinicalKey. After an adjustment based on inclusion and exclusion criteria, 10 journals were obtained. The results showed that intravenous (IV) iron was a faster and superior option for iron correction than oral iron in CKD patients with anemia. Correction of anemia using ESA therapy could significantly increase hemoglobin level. If transferrin saturation (TS) was <20% and serum ferritin (SF) <100 ng/ml in CKD-ND and CKD-PD, as well as TS <20% and SF <200 ng/ml CKD-HD, erythropoiesis stimulating agents (ESA) had to be administered to increase hemoglobin levels. In conclusion, in management of anemia, iron status and iron therapy have to be evaluated first, therefore, erythropoiesis stimulating agents (ESA) administration could increase the hemoglobin level of patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** iron management; erythropoiesis stimulating agents; anemia; chronic kidney disease

**Abstrak:** Anemia pada penyakit ginjal kronik (PGK) menyebabkan penurunan kualitas hidup, peningkatan penyakit kardiovaskular, gangguan kognitif, dan kematian. Penatalaksanaan anemia pada PGK dengan pemberian besi dan *erythropoiesis stimulating agents* (ESA) dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penatalaksanaan anemia pada PGK dengan fokus pemberian besi dan ESA. Jenis penelitian ialah *literature review* dan pencarian data menggunakan tiga *database* yaitu *ProQuest*, *Pubmed*, dan *ClinicalKey*. Setelah dilakukan penyesuaian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 10 artikel yang dilakukan *review*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian besi intravena (IV) menjadi pilihan koreksi besi yang lebih cepat dan unggul dibandingkan besi oral terhadap penderita PGK dengan anemia. Koreksi anemia dengan terapi ESA dapat meningkatkan kadar hemoglobin secara bermakna. Jika saturasi transferin (ST) <20% dan feritin serum (FS) <100 ng/ml pada PGK-ND dan PGK-PD, dan ST <20% dan FS <200 ng/ml PGK-HD, dapat dilanjutkan dengan pemberian ESA untuk meningkatkan kadar hemoglobin. Simpulan penelitian ini ialah dalam penatalaksanaan anemia pada penyakit ginjal kronik perlu dilakukan evaluasi status besi dan pemberian besi terlebih dahulu agar pemberian *erythropoiesis stimulating agents* (ESA) dapat meningkatkan kadar hemoglobin.

**Kata kunci:** penatalaksanaan besi; *erythropoiesis stimulating agent*; anemia; penyakit ginjal kronik

## PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan penurunan fungsi ginjal yang progresif akibat adanya proses patofisiologis dengan beragam etiologi, dan bisa berakhir dengan gagal ginjal. Gagal ginjal merupakan gambaran klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel.<sup>1</sup> *The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) mendefinisikan PGK sebagai kerusakan ginjal atau laju filtrasi glomerulus (LFG) <60 mL/menit  $1,73 \text{ m}^2$  selama lebih dari tiga bulan. Pedoman tersebut mendefinisikan kerusakan ginjal sebagai kelainan struktural atau fungsional dari ginjal, dengan atau tanpa penurunan LFG, dengan manifestasi berupa kelainan patologik, serta tanda kelainan ginjal termasuk kelainan komposisi darah, urin, atau kelainan dalam tes radiologik.<sup>2</sup>

Penyakit ginjal kronik menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia yang menyebabkan penurunan kualitas hidup, peningkatan penyakit kardiovaskular, gangguan kognitif, dan kematian. Penelitian *The global burden of chronic kidney disease* (GBCKD) tahun 2020 melaporkan bahwa prevalensi PGK pada tahun 2017 sebesar 9,1% yaitu sekitar 700 juta kasus, dan sejak tahun 1990 prevalensi PGK meningkat menjadi sebesar 29,3%.<sup>3</sup> Berdasarkan Riskesdas tahun 2018, Indonesia dengan prevalensi PGK pada populasi  $\geq 15$  tahun sebesar 0,38% dan paling banyak diderita oleh laki-laki.<sup>4</sup> Penurunan LFG pada penyakit ginjal kronik memengaruhi kondisi seorang penderita, mulai dari asimtomatik hingga adanya keluhan seperti lemah, nokturia, penurunan berat badan, peningkatan tekanan darah, anemia, dan lain sebagainya.<sup>1</sup> Salah satu komplikasi PGK ialah anemia yang berdasarkan penelitian oleh *National Institutes of Health and the Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency* (PAERI) menunjukkan bahwa kejadian anemia kurang dari 10% pada PGK stadium 1 dan 2, 20-40% pada PGK stadium 3, 50-60% pada PGK stadium 4, dan lebih dari 70% pada PGK stadium 5.<sup>5</sup>

Anemia didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana penurunan jumlah massa eritrosit (*red cell mass*) dan/atau rendahnya konsentrasi hemoglobin (Hb) sehingga menghambat fungsinya untuk membawa pasokan oksigen yang cukup ke jaringan perifer.<sup>1-6</sup> Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) definisi anemia, yaitu kadar Hb  $\leq 13,0 \text{ g/L}$  pada pria dewasa,  $\leq 12,0 \text{ g/L}$  pada wanita dewasa tidak hamil dan  $\leq 11,0 \text{ g/dl}$  pada wanita hamil.<sup>7</sup> Penyebab terjadinya anemia pada PGK berhubungan dengan produksi eritropoetin (EPO) yang tidak mencukupi, EPO merangsang produksi sel darah merah di sumsum tulang sehingga kurangnya produksi EPO pada penderita PGK dapat menyebabkan anemia. Faktor lain yang mempermudah terjadinya anemia pada PGK, yaitu gangguan metabolisme besi dan inflamasi.<sup>8</sup>

Penatalaksanaan anemia pada PGK dengan pemberian besi dan *erythropoiesis stimulating agents* (ESA) dapat membantu menangani anemia pada pasien dengan PGK dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Pemberian besi bertujuan untuk mencegah defisiensi zat besi pada pasien yang diobati dengan ESA, untuk meningkatkan Hb pada pasien yang kekurangan zat besi yang belum diobati dengan ESA, dan untuk mengurangi dosis ESA yang diperlukan untuk mempertahankan kadar Hb. Pemberian besi diindikasikan pada pasien dengan cadangan besi yang berkurang dan pada pasien yang cenderung memiliki peningkatan produksi sel darah merah yang signifikan secara klinis. Pemberian terapi ESA dilakukan bila pasien mengalami anemia akibat defisiensi EPO dengan kadar Hb  $< 10 \text{ g/dL}$  serta syarat pemberian, yaitu mengoreksi dan menyingkirkan semua penyebab, seperti anemia defisiensi besi absolut dan infeksi berat, sebelum mempertimbangkan terapi ESA.<sup>9-11</sup>

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini ialah *literature review*, yaitu menggunakan data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung. Data sekunder yang didapat berupa hasil penelitian terdahulu, artikel atau jurnal ilmiah bereputasi baik nasional maupun internasional sesuai dengan topik. Penelusuran data menggunakan tiga *database* yaitu, *ProQuest*, *Pubmed*, dan *ClinicalKey*. Kata kunci yang digunakan antara lain *treatment AND iron AND erythropoiesis stimulating agents AND anemia AND chronic kidney disease*.

## HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil penelusuran pada tiga *database* didapatkan sebanyak 421 jurnal yang sesuai dengan kata kunci. Setelah dilakukan skrining dan penilaian kelayakan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 10 jurnal *full text* yang dilakukan *review*. Jumlah populasi bervariasi di setiap penelitian, dari berjumlah puluhan hingga ratusan penderita PGK dengan anemia. Rerata usia populasi >18 tahun di semua penelitian, dengan PGK stadium 3-5 nondialisis dan dialisis. Literatur yang dikaji tentunya memiliki perbedaan pemberian terapi pada penderita anemia dengan PGK yang diidentifikasi berdasarkan analisis PICOS *framework* dan ditampilkan pada Tabel 1 (halaman 56-58).

## BAHASAN

Pada 10 literatur yang di-*review*, terdapat lima literatur yang melakukan pemberian besi untuk menangani kekurangan zat besi dan anemia pada pasien PGK. Satu diantaranya dengan pemberian besi oral *ferric citrate* 1g yang tiap tabletnya berisi 210 mg zat besi yang memberikan efek sejak dua minggu penggunaan dan aman digunakan pada pasien nondialisis CKD. Literatur lain menunjukkan bahwa dosis tinggi zat besi sering diperlukan pada pasien anemia, dengan dosis kumulatif hingga 1500 mg untuk mengisi kekurangan zat besi pada pasien dengan NDD-CKD. Dengan demikian, besi parenteral dapat menjadi pilihan koreksi besi yang lebih cepat dan unggul dari besi oral. Oleh karena itu, beberapa pedoman internasional lebih memilih preparat besi IV untuk koreksi anemia karena lebih efektif, dapat ditoleransi lebih baik, dan meningkatkan kualitas hidup pada tingkat yang lebih besar daripada suplemen besi oral. Seperti keempat literatur lainnya yang memberikan pengobatan besi IV dengan rerata dosis hampir sama yaitu 1000 mg diberikan secara intravena (IV) dengan jangka waktu yang berbeda sesuai dengan waktu penelitiannya. Jangka waktu pengamatan paling lama yaitu 52 minggu. Salah satu penelitian membandingkan keamanan dan kemanjuran dua jenis besi IV yang berbeda pada pasien PGK dan pasien PGK dengan gagal jantung. Tiga penelitian lainnya membandingkan efektivitas dari besi terhadap Hb pasien dengan membagi pemberian besi berdasarkan dosis pemberian, baik  $\leq 1000$  mg atau  $>1000$  mg dengan menggunakan perhitungan rumus Ganzoni. Hasilnya yaitu *mean* (rerata) Hb pasien meningkat tajam, dan pada penelitian yang dilakukan terjadi perubahan Hb yang bermakna dari awal sebelum pengamatan atau pemberian besi. Dengan demikian, terapi besi isomaltoside menunjukkan efek positif terhadap pasien PGK dengan defisiensi besi. Bila digunakan dengan tepat, besi IV dapat mengurangi kebutuhan untuk terapi ESA dan memungkinkan penurunan dosis ESA pada pasien PGK.<sup>12</sup>

Lima literatur membahas mengenai pemberian ESA. Sampel yang diambil dalam kelima literatur sangat beragam, dua literatur membagi berdasarkan kadar Hb. Pertama, pada penelitian Hayashi et al<sup>13</sup> tahun 2020 yang membagi dua kelompok, yaitu kelompok Hb rendah dan Hb tinggi dengan pemberian ESA jenis darbepoetin alfa dengan dosis sesuai dengan kg BB pasien. Kedua, penelitian oleh Hayashi et al<sup>21</sup> tahun 2019 yang membagi dua kelompok untuk Hb <11 g/dL dan  $\geq 11$  g/dL dengan pemberian *epoetin beta pegol* (CERA). Hasil kedua literatur sama, yakni kedua kelompok kadar Hb meningkat dan dapat dipertahankan hingga akhir penelitian. Terdapat tiga literatur yang membandingkan antara dua penggunaan ESA. Pertama, Jong et al<sup>19</sup> yang menggunakan ESA biosimilar (CKD-11101) dan NESP dengan dosis yang sama; kedua, Motola et al<sup>18</sup> yang menggunakan ESA original (darbepoetin alfa, epoetin beta, dan epoetin alfa) dan ESA biosimilar (epoetin zeta) dengan dosis yang sesuai; dan ketiga, Azmandian et al<sup>20</sup> yang membandingkan antara epoetin beta (CinnaPoietin) dan epoetin alfa (Eprex) pada pasien PGK dengan dosis sesuai berat badan tiap pasien. Pemberian ESA ini dapat dilakukan dengan cara subkutan maupun intravena; pada kelima literatur sendiri menggunakan ESA secara subkutan. Jangka waktu pemberian ESA bervariasi sesuai dengan lamanya penelitian berlangsung, dengan jangka waktu penelitian paling lama yaitu 104 minggu.

Efek koreksi anemia menggunakan ESA pada hasil klinis mungkin berbeda antara subpopulasi PGK (ras, dialisis atau nondialisis, diabetes atau nondiabetes, tua dan muda).

Namun, koreksi anemia dengan terapi ESA yang tepat dapat memperlambat progresivitas PGK, menurunkan morbiditas dan mortalitas serta memperbaiki kualitas hidup.

Dari 10 literatur yang di-review juga dilakukan evaluasi status besi pada pasien. Evaluasi status besi dilakukan sebelum penelitian, sesaat penelitian, dan sesudah penelitian, baik dengan pemberian terapi besi oral atau IV maupun terapi dengan ESA. Defisiensi besi yang tidak diobati merupakan penyebab penting dari hiporesponsif terhadap terapi ESA, dan merupakan salah satu dari beberapa faktor yang mudah reversibel yang berkontribusi terhadap kurangnya efek pengobatan ESA pada kadar Hb. Oleh karena itu, penting untuk memastikan simpanan zat besi yang memadai sebelum memulai terapi ESA, serta selama terapi ESA, untuk memaksimalkan pengobatan tersebut efektif.

## SIMPULAN

Dalam penatalaksanaan anemia pada penyakit ginjal kronik (PGK) perlu dilakukan evaluasi status besi dan pemberian besi terlebih dahulu. Jika saturasi transferin (ST) <20% dan feritin serum (FS) <100 ng/ml pada PGK-ND dan PGK-PD, dan ST <20% dan FS <200 ng/ml PGK-HD, maka pemberian *erythropoiesis stimulating agents* (ESA) dapat meningkatkan kadar hemoglobin.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ginanjar E, Rachman AM. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (6th ed). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: InternaPublishing; 2014. p. 1516-18.
2. Eckardt K-U, Kasiske BL. Kidney disease: improving global outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(11):650-7.
3. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):662-4.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018. p.1-582.
5. Satibi, Rahmawati L, Susanti L, Rochadani U. Analysis of cost and outcome therapy of blood transfusion on anemia treatment for inpatient with chronic renal failure. *Indonesian J Pharm*. 2014;25(1): 51-6. Doi: 10.14499/indonesianjpharm25iss1pp51
6. Price S. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit (6th ed). Jakarta: ECG Penerbit Buku Kedokteran; 2006. p. 256-7.
7. Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switz World Heal Organ; 2011. p. 1-6.
8. Fisher JW. Minireview erythropoietin: physiology and pharmacology update 1,2. *Erythrop Physiol Pharmacol Updat Exp Biol Med*. 2003;228:1-14.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(4):279-335.
10. Tim Penyusun Konsensus PERNEFRI. Konsensus Manajemen Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik. Jakarta: PERNEFRI; 2011..
11. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease [Internet]. *Pediatric Nephrol*. 2018;33(2): 227-38. Doi: 10.1007/s00467-017-3663-y.
12. Biggar P, Leistikow F, Walper A. A prospective observational study of effectiveness and safety of iron isomaltoside in patients with chronic renal failure and iron deficiency anemia. *Clin Nephrol*. 2016;86(6):310-8.
13. Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, Narita I, Hirakata H, Tanabe K, et al. Darbepoetin alfa in patients With advanced CKD Without diabetes: Randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(5):608-15.
14. Fishbane S, Block GA, Loram L, Neylan J, Pergola PE, Uhlig K, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(6):1851-8.

15. Ambrosy AP, von Haehling S, Kalra PR, Court E, Bhandari S, McDonagh T, et al. Safety and efficacy of intravenous ferric derisomaltose compared to iron sucrose for iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease with and without heart failure. *Am J Cardiol.* 2021; 152:138–45.
16. Kalra PA, Bhandari S, Spyridon M, Davison R, Lawman S, Mikhail A, et al. NIMO-CKD-UK: a real-world, observational study of iron isomaltoside in patients with iron deficiency anaemia and chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):1–10.
17. Jensen G, Gøransson LG, Fernström A, Furuland H, Christensen JH. Treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease: A prospective observational study of iron isomaltoside (NIMO Scandinavia). *Clin Nephrol.* 2019;91(4):246–53.
18. Motola D, Vaccheri A, Roncadori A, Donati M, Bonaldo G, Covezzoli A, et al. Comparative risk/benefit profile of biosimilar and originator erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): data from an Italian observational study in nephrology. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):805–10.
19. Lee JH, Ha Chung B, Joo KW, Shin SK, Kim YL, Na KY, et al. Efficacy and safety of CKD-11101 (darbepoetin-alfa proposed biosimilar) compared with NESP in anaemic chronic kidney disease patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1111–8.
20. Azmandian J, Abbasi MR, Pourfarziani V, Nasiri AA, Ossareh S, Ezzatzadegan Jahromi S, 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):251-9.
21. Hayashi T, Uemura Y, Kumagai M, Kimpara M, Kanno H, Ohashi Y. Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study). *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(3):349–61.

**Tabel 1.** Analisis PICOS Framework

No	Biografi Jurnal	Population	Intervention	Comparator	Outcome	Study Design
1	Fishbane et al (2017) <sup>14</sup> <i>Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia</i>	233 pasien di California (117 pasien diberikan <i>ferric citrate</i> dan 116 pasien plasebo) 147 wanita dan 86 pria dengan Hb 9,0-11,5 g/dL	Penelitian selama 16 minggu diikuti periode keamanan selama 8 minggu. 117 pasien diberikan <i>ferric citrate</i> 1g sebagai dosis awal (setiap tablet =210 mg zat besi) 1 jam setelah makan. Dosis dititrasi pada minggu ke 4, 8, dan 12 dengan tambahan 3 tablet setiap hari. Dosis rata-rata 5,0 tablet (16 minggu) dan 7,9 tablet (minggu 12-16)	116 pasien diberikan plasebo 3 kali sehari 1 jam setelah makan. Dosis dititrasi pada minggu ke 4, 8, dan 12 dengan tambahan 3 tablet setiap hari. Dosis rerata 5,1 tablet (16 minggu) dan 9,4 tablet (minggu 12-16)	Efek pengobatan terlihat sejak 1-2 minggu setelah dimulainya pengobatan. Perubahan rerata Hb pada minggu ke 16 ialah 0,84 g/dL (0,58-1,10 g/dL). <i>Ferric citrate</i> oral aman dan manjur dalam pengobatan defisiensi besi pada pasien nondialisis-CKD	<i>Randomized controlled trial</i>
2	Ambrosy et al (2021) <sup>15</sup> <i>Safety and efficacy of intravenous ferric derisomaltose compared to iron sucrose for iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease with and without heart failure</i>	1525 pasien di Inggris, pasien dengan gagal jantung sebanyak 244 orang. Usia 60-80, pria sebanyak 584 orang dan wanita 954 orang	1019 pasien (gagal jantung = 158; tanpa gagal jantung = 861) Diberikan FDI dosis tunggal 1000 mg secara IV selama 8 minggu. Dosis total rerata FDI pasien dengan gagal jantung 980 mg dan tanpa gagal jantung 996 mg.	506 pasien (gagal jantung = 86; tanpa gagal jantung = 420) Diberikan IS dengan dosis 200 mg diberikan hingga 5x dalam 2 minggu pertama, secara IV selama 8 minggu. Dosis total rata-rata IS pasien dengan gagal jantung 887 mg dan tanpa gagal jantung 902 mg.	Dalam 1 minggu pengobatan, pasien yang menerima FDI mengalami peningkatan Hb lebih besar dibandingkan yang menerima IS. Pada minggu ke 8 kadar Hb pasien dengan gagal jantung (FDI=0,7 g/dL; IS=0,6 g/dL) dan pasien tanpa gagal jantung (FDI=1,3 g/dL; IS=1,2 g/dL)	<i>Randomized controlled trial</i>
3	Kalra et al (2020) <sup>16</sup> <i>NIMO-CKD-UK: a real-world, observational study of iron isomaltoside in patients with iron deficiency anaemia and chronic kidney disease</i>	256 pasien di Inggris, pasien pria sebanyak 134 dan wanita 122, yang berusia ≥18 tahun.	198 pasien diberikan fomalto- <i>sideric derisomaltose</i> (IIM) ≤1000 mg secara IV selama 52 minggu	58 pasien diberikan isomaltoside/ <i>ferric derisomaltose</i> (IIM) >1000 mg secara IV selama 52 minggu	Perubahan Hb dari awal secara bermakna lebih besar pada kelompok dosis IIM >1000 mg sebesar 1,059 g/dL dibandingkan kelompok IIM ≤1000 mg sebesar 0,658 g/dL	<i>Cohort study</i>
4	Jensen et al (2019) <sup>17</sup> <i>Treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study of iron isomaltoside (NIMO Scandinavia)</i>	108 pasien PGK di Denmark, Norwegia, dan Swedia. 22 pasien staidum 2-3, 41 pasien stadium 4, dan 45 pasien stadium 5. Usia rerata 67 tahun dan sebanyak 55% pasien pria	Pemberian besi isomaltoside sebagian besar pasien (n = 96/108) diberi dosis < 1000 mg (rata-rata 500 mg). Pasien yang sisa menerima dosis 1000 mg. Diberikan secara IV.	-	Dalam 15 bulan, 70/108 pasien menerima satu pengobatan besi dan 38/108 pasien menerima dua pengobatan besi. Rerata kadar Hb pasca pengobatan ialah 10,5 g/dL, dibandingkan dengan awal sebelum pengobatan yaitu <10 g/dL	<i>Cohort Study</i>
5	Biggar et al (2016) <sup>12</sup> <i>a prospective observational</i>	698 pasien di Jerman (57% pria; 43% wanita) dengan	Lama penelitian 9 bulan (3x kunjungan), yaitu pemeriksaan	-	Rerata Hb meningkat dari 11,01 g/dL menjadi 11,55	<i>Cohort study</i>

	<i>study of effectiveness and safety of iron isomaltoside in patients with chronic renal failure and iron.</i>	usia rerata 71 tahun. pasien HD 544 orang dan non-HD 150 orang. Jenis dialisis yang paling sering ialah hemodialisis (464 pasien, 66,9%) diikuti hemodiafiltrasi (66 pasien, 9,5%) dan dialisis peritoneal (14 pasien, 2,0%).	dasar, pemeriksaan menengah dan pemeriksaan akhir Pemberian besi isomaltosida mulai dosis 0-1000 mg, dosis tunggal paling sering diberikan yaitu 500 mg secara IV. Pemberian dosis paling sering yaitu 1x pemberian perbulan.		g/dL. Jumlah pasien dengan Hb <10 g/dL menurun, dan jumlah pasien dengan Hb antara 12,0 g/dL dan < 13,0 g/dL dan >13,0 g/dL meningkat dari awal hingga akhir penelitian.	
6	Hayashi et al (2020) <sup>13</sup> <i>Darbepoetin alfa in patients with advanced CKD without diabetes: randomized, controlled trial</i>	479 pasien (12 pasien dikeluarkan) di 74 lokasi di Jepang, 60% pria, usia 20-85 tahun. 479 pasien: 239 pasien kelompok Hb tinggi dan 240 pasien kelompok Hb rendah	Darbepoetin alfa diberikan (30 µg tiap 2 minggu untuk dosis awal dan 60-240 µg/bulan untuk dosis pemeliharaan diberikan secara subkutan atau intravena) Kelompok Hb tinggi dosis maksimum 240 µg/bln; kelompok Hb rendah darbepoetin dikurangi atau dihentikan apabila Hb > 10,0 g/dl	-	Kelompok Hb tinggi kadar Hb meningkat tajam dan mencapai 11 g/dl pada minggu ke 16 dan dipertahankan > 11 g/dl, sedangkan kelompok Hb rendah kadar Hb dipertahankan sekitar 10,0 g/dl dari minggu ke 8 hingga akhir penelitian	<i>Randomized controlled trial</i>
7	Motola et al (2018) <sup>18</sup> <i>Comparative risk/benefit profile of biosimilar and originator erythropoiesis stimulating agents (ESAs): data from an Italian observational study in nephrology</i>	104 pasien di Italia, pria 64 dan wanita 40, usia rerata kelompok biosimilar 74,9 tahun dan kelompok original 72,9 tahun	47 (45%) pasien menerima eritropoietin biosimilar (epoetin zeta). Dosis rerata yang diresepkan ialah 72,9 IU/Kg	57 (55%) pasien menerima resep original (33 darbepoetin alfa, 18 epoetin beta, dan 6 epoetin alfa) Dosis rerata: epoetin alfa = 106,5 IU/Kg; epoetin beta = 184,0 IU/Kg; darbepoetin alfa = 95,2 mcg/Kg	Hasil awal, 47 pasien biosimilar dan 57 pasien original (rerata Hb 9,4 dan 9,3 g/dL) <i>Follow-up</i> pertama (3 bulan) 44 pasien biosimilar dan 48 pasien original, peningkatan Hb rerata 1,6 dan 1,0 g/dL. <i>Follow-up</i> kedua (6 bulan) 42 pasien biosimilar dan 44 pasien original, peningkatan rerata Hb 2,1 d/dL dan 1,1 g/dL. <i>Follow-up</i> ketiga (9 bulan) 19 pasien biosimilar dan 16 pasien original, peningkatan rerata Hb 2,0 g/dL dan 1,0 g/dL.	<i>Cohort study</i>
8	Jong et al (2018) <sup>19</sup> <i>Efficacy and safety of CKD-11101 (darbepoetin alfa proposed biosimilar) compared with NESP in anaemic chronic kidney disease pa-</i>	248 pasien di Korea Selatan diacak untuk pengobatan dengan CKD-111101 <sup>®</sup> (n=118) atau NESP <sup>®</sup> (n=130) Usia pasien >19 tahun	Diberikan CKD-11101 <sup>®</sup> dosis awal 30 mcg subkutan pada dengan interval dua minggu, kemudian dosis obat ditingkatkan atau diturunkan 10-20 mcg (relatif).	Diberikan NESP <sup>®</sup> dosis awal 30 mcg subkutan pada dengan interval dua minggu, kemudian dosis obat ditingkatkan atau diturunkan 10-20 mcg (relatif).	Selama EEP, Hb meningkat hingga >11 g/dl dari awal pengobatan sebelumnya yaitu, <10 g/dl rerata kadar Hb meningkat 2,13±0,09 g/dL pada kelompok CKD-11101 <sup>®</sup> ,	<i>Randomized controlled trial</i>

	<i>tients not on dialysis</i>		Selama periode EEP pasien diberikan 20-120 mcg obat sekaligus. Selama periode SEP, semua subjek diberikan CKD-11101 <sup>®</sup> dan dosis sebelumnya dipertahankan selama 4 minggu pertama, kemudian dapat ditingkatkan menjadi 2x lipat.	Selama periode EEP pasien diberikan 20-120 mcg obat sekaligus. Selama periode SEP, semua subjek diberikan CKD-11101 <sup>®</sup> dan dosis sebelumnya dipertahankan selama 4 minggu pertama, kemudian dapat ditingkatkan menjadi 2x lipat.	dan 2,12±0,08 g/dL pada kelompok NESP <sup>®</sup> dibandingkan dengan kadar Hb awal. Perbedaan rerata perubahan kadar Hb antara kedua kelompok perlakuan adalah 0,01 g/dL	
9	Azmandian et al (2018) <sup>20</sup> <i>Comparing therapeutic efficacy and safety of epoetin beta and epoetin alfa in the treatment of anemia in end-stage renal disease hemodialysis patients</i>	156 pasien terdaftar di Iran, 67 pasien dengan CinnaPoietin <sup>®</sup> dan 56 pasien dengan Eprex <sup>®</sup> Usia 18-70 tahun	Rerata dosis CinnaPoietin <sup>®</sup> mingguan per kg BB yaitu 117,02 IU/kg/minggu secara SC lengan selama 26 minggu	Rerata dosis Eprex <sup>®</sup> mingguan per kg BB yaitu 110,01 IU/kg/minggu secara SC lengan selama 26 minggu	Rerata perubahan Hb pasien ialah 0,4 g/dL untuk CinnaPoietin <sup>®</sup> dan 0,74 g/dL untuk Eprex <sup>®</sup> . Rerata dosis epoetin mingguan per kg BB dapat mempertahankan kadar Hb dalam 10-12 g/dL	<i>Randomized controlled trial</i>
10	Hayashi et al (2019) <sup>21</sup> <i>Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA Clinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study)</i>	2851 pasien di Jepang; 56,7% pasien pria; dengan usia rerata 72,7 tahun; Dibagi 2 kelompok berdasarkan Hb minggu ke 12, yaitu kelompok Hb <11 g/dL sebanyak 1793 pasien dan kelompok Hb ≥11 g/dL sebanyak 1058 pasien	Dosis CERA selama 12 minggu 60-90 µg/4 minggu. Rentang dosis rerata selama pengamatan pada kelompok <11 g/dL 78.55–88.89 µg/4 minggu dan kelompok ≥11 g/dL 64.88–75.50 µg/4 minggu. Dilakukan follow-up tiap 12 minggu hingga minggu ke 104.	-	Hasil kedua kelompok pada saat diberikan CERA pada minggu ke 12 meningkat dibandingkan pengamatan awal dan dipertahankan dosisnya sehingga kadar Hb kedua kelompok stabil, dan hasil akhirnya kadar Hb pasien yaitu < 11 g/dL dan ≥ 11 g/dL.	<i>Cohort study</i>