

Prediktor Respons Tolvaptan Sebagai Strategi Optimalisasi Terapi Pada Pasien Gagal Jantung: Kajian Naratif

Hindun W. Risni¹, Rani Sauriasari¹, Oriza Satifa²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia, ²Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Gagal jantung (GJ) merupakan kondisi tahap akhir dari semua penyakit jantung dan dikaitkan dengan mortalitas, morbiditas, dan pengeluaran kesehatan yang signifikan. Tolvaptan, antagonis reseptor V2, telah digunakan di berbagai negara sebagai terapi tambahan pada terapi diuretik untuk GJ. Walaupun tolvaptan telah terbukti efektif dan aman digunakan, masih terdapat beberapa pasien yang tidak merespons tolvaptan dengan baik. Terdapat indikasi bahwa efek optimal tolvaptan dapat dicapai oleh populasi yang spesifik sehingga identifikasi responder dan prediktor respons tolvaptan menjadi penting dalam mengembangkan rencana pengobatan individu. Tujuan kajian naratif ini adalah memberikan ulasan mengenai efektivitas tambahan tolvaptan serta prediktor-prediktor respons yang dapat digunakan sebagai strategi dalam optimalisasi terapi GJ. Pencarian artikel dilakukan melalui *PubMed*, *Google Scholar*, dan *Scopus* dengan kata kunci *predictors*, *heart failure*, dan *tolvaptan*. Prediktor status respons yang ditemukan dalam penelitian, yaitu osmolalitas urin, U-AQP2/PAVP, usia, kreatinin serum, BUN, BUN/Cr, UUN/BUN, UNa/UCr, BNP, AVP/PAC, CKD dan HFpEF, serta berbagai parameter ekokardiografik. Variasi temuan prediktor dapat disebabkan oleh adanya perbedaan definisi respons dan karakteristik pasien, serta jenis variabel yang dianalisis. Beberapa prediktor yang ditemukan sulit untuk diimplementasikan di beberapa negara dengan fasilitas rumah sakit dan cakupan asuransi kesehatan yang belum memadai. Pada akhirnya, penggunaan prediktor respons diharapkan dapat membantu tenaga kesehatan dalam mempertimbangkan risiko-manfaat suatu terapi individu pada pasien GJ.

Kata kunci: Gagal jantung, prediktor, respons, tolvaptan

Predictors of Tolvaptan Response as a Therapy Optimization Strategy in Heart Failure Patients: A Narrative Review

Abstract

Heart failure (HF) is an end-stage condition of all heart disease and is associated with significant mortality, morbidity, and health expenses. Tolvaptan, a V2 receptor antagonist, is being used in many countries as an adjunct to the diuretic therapy of HF. Although it has been proven effective and safe, some patients do not respond well to the medication. Since there are indications that a specific population can achieve this therapy's optimal effect, it is essential to identify responders and predictors to develop individual treatment plans. Therefore, this study provides an overview of the effect of tolvaptan and predictors of response that can be used as a strategy in optimizing the treatment of HF. The article searching process was conducted through *PubMed*, *Google Scholar*, and *Scopus*, including predictors, heart failure, and tolvaptan. The predictors identified in the study were urine osmolality, U-AQP2/PAVP, age, serum creatinine, BUN, BUN/Cr, UUN/BUN, UNa/UCr, BNP, AVP/PAC, CKD, HFpEF, and echocardiographic parameters. The variation in results is caused by differences in response definition, patient characteristics, and the types of variables analyzed. Implementing some of these predictors in countries with inadequate hospital facilities and health insurance coverage is complicated. Therefore, the use of response predictors, at any rate, is expected to assist health professionals in considering the risks and benefits of HF therapy.

Keywords: Heart failure, predictor, response, tolvaptan

Korespondensi: apt. Rani Sauriasari, M.Med.Sci., Ph.D., Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, email: rani@farmasi.ui.ac.id

Naskah diterima: 2 Juni 2021, Diterima untuk diterbitkan: 26 Maret 2022, Diterbitkan: 30 Maret 2022

Pendahuluan

Gagal jantung (GJ) merupakan penyakit yang dimulai dari berbagai etiologi, seperti penyakit arteri koroner, infark miokard, gangguan pada katup, miokarditis, dan kardiomiopati. Kondisi tersebut dapat merusak otot jantung atau mengganggu kemampuan miokardium untuk menghasilkan gaya sehingga jantung tidak berkontraksi secara normal. Akibatnya, jantung mengalami penurunan kapasitas pemompaan yang kemudian memicu mekanisme kompensasi, seperti sistem saraf adrenergik, sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), dan sistem sitokin yang pada akhirnya dapat menyebabkan kongesti.¹ GJ dikaitkan dengan mortalitas, morbiditas, serta pengeluaran kesehatan yang signifikan. GJ telah dianggap sebagai pandemik global di seluruh dunia dengan prevalensi 64,34 juta kasus (8,52 per 1000 penduduk) dan menyebabkan 9,91 juta tahun yang hilang akibat disabilitas (*year lost due to disability*, YLD), serta menghabiskan 346,17 milyar dolar AS.² Prevalensi GJ di Indonesia mencapai 5%; angka ini lebih tinggi dari negara-negara Asia, Eropa, dan Amerika.³ Laju mortalitas GJ di Asia Tenggara mencapai 13%,⁴ sedangkan mortalitas dalam 30 hari di Indonesia mencapai 17%.³

Tata laksana terapi GJ di antaranya adalah pemberian penghambat SRAA, penyekat beta, diuretik, serta antagonis reseptor mineralokortikoid. Diuretik digunakan untuk mengatasi dispnea dan edema pada pasien dengan gejala dan tanda kongesti⁵ sebagai manifestasi kelebihan volume cairan tubuh. Diuretik yang digunakan secara luas adalah diuretik *loop*, seperti furosemid. Namun, furosemid dapat mengaktivasi SRAA dan memperburuk fungsi ginjal akibat adanya hipoperfusi glomerulus. Studi *Diuretic Optimization Strategies Evaluation* (DOSE) menunjukkan bahwa dosis tinggi furosemid dapat meningkatkan kadar kreatinin serum,⁶ menyebabkan sedikit penurunan estimasi laju

filtrasi glomerulus (eLFG), dan peningkatan dosis diuretik *loop* dikaitkan dengan risiko mortalitas dan hospitalisasi yang lebih tinggi pada pasien dengan penurunan fraksi ejeksi,⁷ serta menyebabkan abnormalitas elektrolit, khususnya natrium sehingga pasien mengalami hiponatremia.^{8,9} Hiponatremia dianggap sebagai prediktor prognosis GJ yang buruk¹⁰ dan memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien nonhiponatremia.¹¹ Selain itu, tidak semua pasien dapat merespons furosemid, bahkan hingga dosis tinggi, yang umum dikenal sebagai resistensi diuretik.¹² Studi menunjukkan bahwa respons buruk terhadap diuretik dapat meningkatkan risiko mortalitas.¹³ Diuretik *loop* juga dapat menginduksi pelepasan hormon arginin vasopresin nonosmolar yang dikaitkan dengan perburukan GJ.¹⁴ Pemberian tambahan tolvaptan diharapkan dapat mengurangi dosis furosemid sehingga efek merugikan furosemid dapat diminimalisasi, seperti yang telah terbukti pada pasien sirosis.¹⁵

Tolvaptan merupakan antagonis reseptor arginin vasopresin (AVP), yaitu suatu hormon peptida yang dilepaskan dari hipotalamus dalam merespons perubahan osmolalitas plasma. Reseptor V2 paling banyak ditemui pada sistem ginjal di saluran pengumpul tubulus tempat tolvaptan bekerja. Tolvaptan meningkatkan ekskresi air yang terjadi dengan melalui mekanisme penurunan sistem akuaporin di ginjal (akuaretik).¹⁶ Tolvaptan telah digunakan di berbagai negara sebagai terapi tambahan pada terapi diuretik untuk GJ. Di Amerika, tolvaptan diindikasikan untuk pasien hiponatremia hipervolemia dan euvolemia, termasuk pada kondisi GJ. Di negara-negara Asia, termasuk Indonesia, tolvaptan dapat digunakan juga pada pasien GJ normonatremia yang mengalami kelebihan volume cairan dan tidak merespons diuretik konvensional.^{17,18} Efektivitas dan keamanan jangka pendek tolvaptan telah dibuktikan oleh berbagai uji klinis¹⁹⁻²¹ dan berbagai studi

observasional di Jepang menunjukkan efek jangka panjang yang baik.^{22,23} Keamanan tolvaptan juga telah terbukti pada studi pascapemasaran.²⁴

Besar efek tolvaptan terhadap dispnea pada pasien hiponatremia terbukti lebih besar daripada pasien normonatremia ketika dibandingkan dengan plasesbo.²⁵ Berdasarkan hal tersebut, terdapat indikasi bahwa efek optimal tolvaptan dapat dicapai oleh populasi yang spesifik sehingga identifikasi responder dan prediktor tolvaptan menjadi penting dalam mengembangkan rencana pengobatan individu. Selain itu, walaupun sudah terbukti efektif, penggunaan tolvaptan masih terhambat oleh harganya yang relatif tinggi. Dengan adanya batasan tarif dari badan asuransi nasional, tenaga kesehatan memerlukan strategi dalam memutuskan pemberian tolvaptan. Oleh sebab itu, tujuan dari kajian naratif ini adalah memberikan ulasan mengenai efektivitas tambahan tolvaptan serta prediktor-prediktor respons yang dapat digunakan sebagai strategi dalam optimalisasi terapi.

Metode

Pencarian artikel difokuskan pada studi-multivariat prediktor respons tolvaptan pada pasien GJ. Pencarian dilakukan melalui *PubMed*,

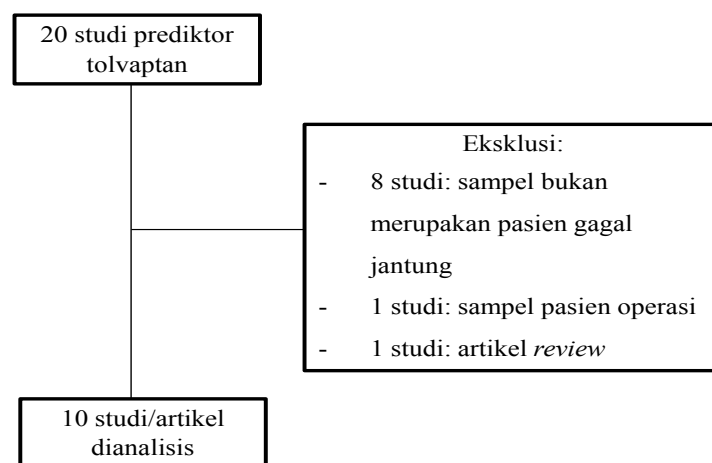
Google Scholar, dan *Scopus* dengan kata kunci *predictors, heart failure, dan tolvaptan*. Artikel dengan sampel pasien yang bukan merupakan pasien GJ, pasien pascaoperasi, dan artikel *review* dieksklusi (Gambar 1).

Gagal Jantung dan Tolvaptan

Peran tolvaptan pada gagal jantung

Kondisi GJ menyebabkan penurunan curah jantung yang menstimulasi aktivasi SRAA dan sistem saraf simpatis sehingga menyebabkan reabsorpsi air dan natrium.²⁶ Aktivasi sistem saraf simpatis menstimulasi inti supraoptik dan paraventrikular di hipotalamus sehingga mengakibatkan pelepasan arginin vasopresin (AVP) nonosmotik. Selain itu, angiotensin II dalam SRAA juga menstimulasi pelepasan AVP. AVP merupakan hormon peptida yang bekerja di tiga reseptor, yaitu V1A, V1B, dan V2. Stimulasi AVP menyebabkan pembentukan kanal akuaporin (*aquaporin, AQP*) di permukaan apikal sel saluran pengumpul melalui reseptor V2 sehingga permeabilitas dan retensi air meningkat.²⁷ Manifestasi yang terjadi akibat peningkatan retensi air dari proses tersebut adalah edema dan hiponatremia.²⁷

AVP pada pasien GJ dengan tanda kongesti terbukti meningkat signifikan dibandingkan dengan kontrol sehat. Tolvaptan sebagai



Gambar 1 Diagram Alir Pencarian Literatur

antagonis reseptor AVP menjadi harapan baru dalam terapi GJ karena terbukti menurunkan ekskresi AQP2 dan meningkatkan ekskresi air bebas oleh ginjal.²⁸ Kelebihan tolvaptan dibandingkan terapi konvensional, khususnya furosemid, adalah tidak meningkatnya aktivasi SRAA sehingga aman digunakan pada pasien dengan insufisiensi renal.²⁹ Berbeda dengan diuretik *loop* yang berpotensi menyebabkan hiponatremia melalui inhibisi kotransporter Na-K-2Cl, tolvaptan bekerja pada reseptor V2 di tubulus pengumpul sehingga tidak menimbulkan hilangnya natrium.³⁰

Uji klinis tolvaptan

Berbagai uji klinis telah membuktikan efektivitas dan keamanan tolvaptan. Konstam *et al.* menemukan tidak terdapat perbedaan signifikan pada parameter dispnea di jam ke-8 dan ke-16 pada kelompok tolvaptan dan kontrol, namun berbeda signifikan di hari ke-3. Pada studi tersebut, ditunjukkan pula penggunaan dosis furosemid yang lebih rendah dibandingkan dengan dosis furosemid pada kelompok tanpa tolvaptan.¹⁹ Pada uji klinis lain, tolvaptan dikaitkan dengan dekongesti yang sebanding, fungsi ginjal yang lebih baik, dan aktivasi sistem renin-angiotensin yang lebih sedikit dibandingkan kontrol,²¹ serta efek diuresis yang lebih baik pada pasien dengan disfungsi renal.³¹ Uji *The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan* (EVEREST) membuktikan bahwa tolvaptan dikaitkan dengan penurunan morbiditas dan mortalitas pasien hiponatremia parah.²⁵ Uji klinis lebih baru, yakni *Study to Evaluate Challenging Responses to Therapy in Congestive Heart Failure* (SECRET of CHF) pada 250 pasien dengan *acute decompensated heart failure* New York Heart Association (ADHF NYHA) kelas III–IV menemukan penurunan berat badan dan dispnea hari ke-3 yang lebih besar pada kelompok tolvaptan.¹⁹ Hasil yang serupa ditunjukkan pada uji *Answering the*

Question of Tolvaptan's Efficacy for Patients With Acute Decompensated Heart Failure and Renal Failure (AQUAMARINE) pada 217 pasien AHF dan gangguan ginjal yang menyatakan pemberian tambahan tolvaptan pada pengobatan konvensional menghasilkan diuresis dan dispnea yang lebih baik dalam 48 jam dengan tidak ada perbedaan bermakna pada perburukan fungsi ginjal di antara kedua kelompok.³¹

Prediktor respons tolvaptan

Studi pada Tabel 1 merupakan studi prediktor respons tolvaptan. Semua studi merupakan studi observasional dan terdiri dari delapan studi retrospektif dan dua prospektif. Kriteria efektivitas atau responder tolvaptan pada sebagian besar studi adalah peningkatan volume urin. Pada satu studi, digunakan kriteria keseimbangan cairan dan satu studi lain melibatkan kriteria kondisi klinis GJ. Sebagian besar studi menemukan prediktor respons yang berkaitan dengan fungsi ginjal.

Imamura *et al.*, 2013, 2014: Studi pertama yang mengidentifikasi prediktor responder/nonresponder tolvaptan melibatkan 61 pasien rawat inap secara retrospektif. Kriteria responder adalah adanya peningkatan volume urin pada 24 jam pertama tolvaptan sebesar >0%. Analisis univariat menunjukkan faktor prediktif nonresponder berupa usia >66 tahun, nitrogen urea darah serum >44 mg/dL kreatinin serum >1,3 mg/dL, dan eGFR <38 ml/menit/1,73 m². Studi juga menemukan adanya hubungan signifikan *Urine osmolality*, *osmolalitas urin* (U-OSM) awal, % penurunan U-OSM pada 4–6 jam setelah pemberian tolvaptan, konsentrasi nitrogen urea urin, dan konsentrasi kreatinin urin dengan peningkatan volume urin. Analisis multivariat menentukan faktor independen dalam memprediksi respons tolvaptan, yaitu nilai U-OSM awal >352 mEq/L dan % penurunan U-OSM >26%.³² Studi selanjutnya dilakukan secara retrospektif pada 60 pasien GJ stadium D dengan definisi

Tabel 1 Penelitian Mengenai Prediktor Respons Tolvaptan

Peneliti	Desain Studi	Sampel	Kriteria Efektivitas/Respons ^a	Prediktor Responder
Imamura T, <i>et al.</i> ³²	Retrospektif	n=61, ADHF	Peningkatan volume urin pada 24 jam pertama tolvaptan	% penurunan U-OSM >26% dari nilai awal >352 mOsm/L selama 4–6 jam pertama
Imamura T, <i>et al.</i> ³³	Retrospektif	n=60, HF <i>stage</i> D	Kenaikan volume urin di 24 jam setelah pemberian tolvaptan	1. Prediktor volume urin: U-AQP2/PAVP>0,5×10 ⁻³ 2. Prediktor dengan definisi berdasarkan AQP: usia dan SCr lebih rendah
Nakada Y, <i>et al.</i> ³⁴	Retrospektif	n=26, AHF	Peningkatan >50% volume urin 24 jam dalam 3 hari	Beberapa parameter ekokardiografik lebih besar pada responder, seperti LA dan IVC; tetapi tidak berbeda bermakna antara responder dan nonresponder. Tambahan prediktor lainnya: AF dan disfungsi renal
Okayama, <i>et al.</i> ³⁵	Retrospektif	n=33, ADHF	Peningkatan volume urin >30% di hari ke-2 pemberian tolvaptan	BUN/Cr dan BUN dengan <i>cut off</i> masing-masing >23,8 dan >49
Shimizu K, <i>et al.</i> ³⁶	Prospektif	n=70, ADHF	Peningkatan 300 mL di hari pertama	UUN/BUN tinggi
Sato Y, <i>et al.</i> ³⁷	Retrospektif	n=60, HF	Tidak berhasil ketika memenuhi setidaknya satu kriteria: 1) Skor gejala HF memburuk 2) skor gejala HF menetap >6 poin, dan mean PCWP>18 mmHg dan RAP>10 mmHg	UNa/UCr >46,5 mEq/g.Cr BNP <778 pg/mL
Kadota M, <i>et al.</i> ²⁹	Prospektif	n=26, ADHF	Penurunan berat badan >2 kg dalam seminggu dan peningkatan volume urin 500 mL/hari	U-OSM dan AVP/PAC awal yang lebih tinggi
Ikeda S, <i>et al.</i> ³⁸	Retrospektif	n=157, ADHF	Peningkatan volume urin pada 24 jam pertama tolvaptan sebesar >1500 mL dan penurunan berat badan 2% dalam 1 minggu	Prediktor responder-volume urin: tidak adanya CKD dan HFpEF Prediktor nonresponder-berat badan: CKD parah
Nonin, <i>et al.</i> ³⁹	Retrospektif	n=51, HFrEF, resistensi diuretik	Peningkatan volume urin >50% selama 24 jam setelah pemberian tolvaptan	Dilatasi RV
Kogure, <i>et al.</i> ⁴⁰	Retrospektif	n=92, CHF	Pasien dengan nilai puncak keseimbangan cairan >500 mL dalam 4 hari setelah pemberian tolvaptan	BUN dan PRA awal yang lebih rendah

^akriteria merujuk pada "pasien dikatakan merespons atau terapi berhasil ketika-", kecuali dikatakan lain. ADHF=*Acute decompensated heart failure*, gagal jantung dekomposisi akut; HF=*Heart failure*, gagal jantung; U-OSM=*Urine osmolality*, osmolalitas urin; UAQP2=*Urine aquaporin 2*, akuaporin-2 di urin; PAVP=*Plasma arginine vasopressin*, arginin vasopresin plasma; SCr=*Serum creatinine*, kreatinin serum; LA=*Left atrial*, atrium kiri; IVC=*Inferior vena cava*, vena kava inferior; AF=*Atrial fibrillation*, fibrilasi atrium; BUN=*Blood urea nitrogen*, nitrogen urea darah; UUN=*Urine urea nitrogen*, nitrogen urea urin; PCWP=*Pulmonary capillary wedge pressure*; RAP=*Right atrial pressure*, tekanan atrium kanan; UNa=*Urine sodium*, natrium urin; UCr=*Urine creatinine*, kreatinin urin; BNP=*B-type natriuretic peptide*; PAC=*Plasma aldosterone concentration*, konsentrasi aldosteron plasma; CKD=*Chronic kidney disease*, penyakit ginjal kronis; HFrEF=*Heart failure with reduced ejection fraction*; HFpEF=*Heart failure preserved ejection fraction*; RV=*Right ventricular*, ventrikel kanan; CHF=*Congestive heart failure*; PRA=*Plasma renin activity*, aktivitas renin plasma.

responder yang sama. Studi menyimpulkan bahwa rasio nilai awal *urine aquaporine 2/Plasma arginine vasopressin* (U-AQP2/PAVP) merupakan prediktor terapi tolvaptan. Rasio U-AQP2/PAVP pada responder dalam penelitian adalah $>0,5 \times 10^{-3}$. Setelah dilakukan kembali analisis dengan kriteria responder berdasarkan AQP2, ditemukan bahwa usia dan kreatinin serum adalah faktor prediktif terhadap respons tolvaptan.³³

Nakada *et al.*, 2015: Sebanyak 26 pasien *acute heart failure* (AHF) yang resisten terhadap diuretik konvensional secara retrospektif dilibatkan dalam identifikasi respons tolvaptan berdasarkan karakteristik ekokardiografi. Definisi responder pada studi ini adalah peningkatan $>50\%$ volume urin 24 jam dalam 3 hari dibandingkan dengan volume awal. Data klinis dan ekokardiografik menunjukkan karakteristik pasien yang akan mendapatkan manfaat tolvaptan lebih besar adalah dengan kriteria berikut: dilatasi atrial kiri, regurgitasi katup trikuspid parah, dilatasi IVC, fibrilasi atrial, dan disfungsi ginjal.³⁴

Okayama *et al.*, 2015: Studi ini merupakan studi retrospektif dengan jumlah sampel 33 pasien *acute decompensated heart failure* (ADHF). Hasil penelitian ini menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara karakteristik responder dan nonresponder kecuali pada *blood urea nitroge* (BUN) dan rasio BUN/Cr. Analisis *receiver operating characteristic* (ROC) menentukan *cut off* sebesar 23,8 untuk BUN/Cr dan 49 untuk BUN. Hasil analisis model regresi kemudian dilakukan dengan menggunakan *cut off* dan dengan penyesuaian untuk tekanan darah sistolik >85 mmHg, konsentrasi natrium serum <135 mEq/L, dan penggunaan obat penghambat SRAA/penyekat reseptor angiotensin II. BUN/Cr dan BUN dengan *cut off* masing-masing 23,8 dan 49 tetap memiliki hubungan yang signifikan dengan kriteria responder sehingga dua parameter tersebut merupakan faktor prediktif yang dapat digunakan dalam

pengobatan tolvaptan.³⁵

Shimizu *et al.*, 2015: Studi prospektif pada sampel ADHF sebanyak 70 pasien mengidentifikasi prediktor respons tolvaptan dengan kriteria respons berupa respons keluaran-urin segera, yaitu peningkatan urin 300 mL di hari pertama pemberian tolvaptan. Analisis multivariat menghasilkan prediktor berupa nitrogen urea urin/nitrogen urea darah (UUN/BUN). Peneliti juga menentukan hubungan respons keluaran-urin segera dengan respons klinis berupa penurunan berat badan dalam 1 minggu setelah pengobatan tolvaptan dan dihasilkan adanya korelasi signifikan.³⁶

Sato *et al.*, 2016: Sato *et al.* merekrut total 60 pasien secara retrospektif. Kriteria nonresponder pada studi retrospektif ini mencakup pasien yang memenuhi setidaknya satu kriteria berikut: 1) skor gejala GJ memburuk, 2) skor gejala menetap >6 , dan rata-rata *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP) >18 mmHg dan *right atrial pressure* (RAP) >10 mmHg. Pada studi ini, didapatkan bahwa kadar BNP plasma berkorelasi positif dan UNa/UCr berkorelasi negatif dengan nonresponder. Analisis ROC dilakukan dan *cut off* UNa/UCr sebesar $<46,5$ mEq/g.Cr dan *B-type natriuretic peptide* (BNP) sebesar >778 pg/mL dianggap sebagai faktor prediksi ketidakberhasilan terapi tolvaptan.³⁷

Kadota *et al.*, 2016: Studi ini bertujuan untuk mengidentifikasi efek tolvaptan pada penurunan volume, sistem renin-angiotensin-aldosteron, dan fungsi ginjal pada pasien GJ dan kemudian merekomendasikan faktor yang dapat digunakan untuk memprediksi respons tolvaptan. Sebanyak 26 pasien usia 20–80 tahun diberikan tolvaptan 15 mg/hari secara prospektif selama 1 minggu. Kriteria pasien yang merespons tolvaptan adalah penurunan berat badan >2 kg dalam 1 minggu dan peningkatan volume urin 500 ml/hari. Didapatkan bahwa volume urin meningkat signifikan, tetapi tidak dengan aktivitas renin plasma (PRA) dan konsentrasi aldosteron

plasma (PAC). Berdasarkan hal tersebut, tolvaptan terbukti tidak mengaktivasi SRAA. Evaluasi prediktor dilakukan dengan membandingkan responder dan nonresponder dan didapatkan hasil regresi logistik, yaitu osmolalitas urin sebagai prediktor efikasi tolvaptan. Dalam studi ini juga dinyatakan bahwa pasien dengan *arginine vasopressin* (AVP) yang dominan lebih merespons tolvaptan dibanding pasien dengan dominan SRAA melalui bukti adanya hubungan positif rasio AVP/*plasma aldosterone concentration* (PAC) dengan perubahan volume urin.²⁹

Ikeda *et al.*, 2017: Ikeda *et al.* menekankan adanya dampak penyakit ginjal kronis pada respons diuretik tolvaptan. Sebanyak 157 sampel dengan ADHF diberikan tolvaptan 15 atau 7,5 mg selama minimal 7 hari dan dilakukan analisis responder dan nonresponder. Pasien dikatakan merespons tolvaptan jika volume urin meningkat >1500 ml pada 24 jam pertama setelah diberikan tolvaptan. Definisi respons lainnya yaitu penurunan berat badan sebesar 2% dalam 1 minggu setelah menerima tolvaptan. Studi menyatakan adanya korelasi positif yang signifikan pada diuresis dengan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) pasien ($r=0,38$); semakin baik eLFG pasien, semakin besar respons diuretik yang dihasilkan dari tolvaptan. Respons diuretik berkurang seiring dengan keparahan *chronic kidney disease* (CKD). Prediktor status responder kemudian dianalisis dengan regresi logistik dan diperoleh CKD yang parah adalah faktor independen yang dapat memprediksi ketidakberhasilan atau status nonresponder tolvaptan.³⁸

Nonin *et al.*, 2018: Studi yang melibatkan 51 pasien dengan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) (*left ventricular ejection fraction*/LVEF rata-rata 28%) ini memaparkan analisis terkait hubungan parameter ekokardiografik dengan respons pasien terhadap tolvaptan. Studi ini dilakukan secara retrospektif dengan definisi responder adalah kenaikan volume urin >50% selama

24 jam setelah pemberian tolvaptan. Regresi multipel dengan penyesuaian pada usia, jenis kelamin, dosis awal tolvaptan, dan laju filtrasi glomerulus menunjukkan bahwa pembesaran ventrikel kanan merupakan faktor yang dapat memprediksi respons tolvaptan. Studi ini juga mengidentifikasi bahwa responder tolvaptan memiliki prognosis yang lebih baik terhadap laju kematian-kardiak dan rehospitalisasi GJ dalam 120 hari.³⁹

Kogure *et al.*, 2018: Sebanyak 92 pasien *congestive heart failure* (CHF) dianalisis secara retrospektif. Pasien dikatakan sebagai responder ketika nilai puncak keseimbangan cairan mencapai >500 mL dalam 4 hari setelah tolvaptan diberikan. Peneliti menemukan adanya hubungan respons urin dengan waktu tinggal pasien; tren ini dikonfirmasi dengan penyesuaian variabel kreatinin dan konsentrasi natrium. Namun, laju mortalitas pada responder dan nonresponder tidak berbeda bermakna. Selanjutnya, prediktor respons ditentukan dengan analisis multivariat dan ditemukan bahwa BUN dan PRA di awal merupakan prediktor independen terhadap respons urin tolvaptan.⁴⁰

Implikasi Klinis dan Keterbatasan Penelitian

Tolvaptan terbukti efektif dalam berbagai uji klinis. Namun, sebagian besar bukti efektivitas masih terbatas pada efek jangka pendek. Berbagai penelitian di Jepang menunjukkan efektivitas jangka panjang, namun desain studi merupakan desain observasional. Dalam situasi klinis, efek jangka pendek mungkin dapat bermanfaat dalam beberapa aspek, seperti penurunan waktu tinggal di rumah sakit atau peningkatan kualitas hidup pasien. Namun, beberapa hasil penelitian tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada waktu tinggal antara tolvaptan dan terapi konvensional.^{19,41} Terdapat satu uji acak terkontrol yang menunjukkan peningkatan kualitas hidup pada pasien tolvaptan dengan GJ refrakter,⁴² tetapi jumlah

sampel hanya 29 pasien. Studi dengan sampel yang lebih banyak mungkin diperlukan.

Optimalisasi terapi individu dapat dicapai melalui identifikasi populasi spesifik yang merespons tolvaptan. Prediktor responder tolvaptan yang dapat digunakan berdasarkan penelitian, yaitu osmolalitas urin yang lebih tinggi, U-AQP2/PAVP tinggi, usia rendah, kreatinin serum rendah, BUN/Cr tinggi, PRA yang lebih rendah, UUN/BUN tinggi, UNa/UCr tinggi, BNP rendah, AVP/PAC tinggi, tidak adanya CKD dan HFpEF, dilatasi RV, LA lebih besar, IVC lebih besar, dan TR lebih parah. Sementara itu, parameter BUN menunjukkan hasil yang bertentangan antara penelitian Okayama *et al.* (BUN tinggi), dan Kogure *et al.* (BUN rendah). Prediktor yang beragam ini disebabkan oleh adanya perbedaan definisi respons dan karakteristik pasien, serta jenis variabel yang dianalisis. Namun, pada dasarnya sebagian besar studi menemukan prediktor respons yang berhubungan dengan fungsi ginjal. Hal ini mungkin terkait dengan kerja tolvaptan pada ginjal.

Pada berbagai studi prediktor respons tolvaptan, sebagian besar studi menggunakan peningkatan volume urin dan penurunan berat badan sebagai definisi responder dengan cut off yang berbeda-beda. Definisi ini pada hakikatnya sejalan dengan tujuan terapi GJ akut, yaitu mencapai dekonjesti tanpa volume residual,⁴³ tetapi perlu dianalisis lebih lanjut apakah parameter tersebut dikaitkan dengan gejala klinis dan efek jangka panjang pada pasien. Penelitian yang mempertimbangkan gejala GJ dalam definisi responsnya dalam ulasan ini hanya diaplikasikan oleh Sato *et al.*³⁷

Penggunaan prediktor sebagai pertimbangan keputusan klinis dapat menjadi tantangan tersendiri. Beberapa faktor prediktif yang ditemukan sulit untuk diimplementasikan di beberapa negara dengan fasilitas rumah sakit dan cakupan asuransi kesehatan yang belum memadai, seperti kadar osmolalitas urin, kadar AVP, dan AQP2. Bahkan, hasil

studi yang dilakukan oleh Imamura³² tidak bisa diaplikasikan sebelum pasien diberikan tolvaptan karena memasukkan persentase penurunan osmolalitas urin saat perawatan. Oleh sebab itu, studi dengan faktor prediktif berupa pemeriksaan-pemeriksaan yang sering dilakukan dalam situasi klinis serta dilakukan sebelum pemberian tolvaptan perlu diinvestigasi lebih jauh. Selain itu, sebagian besar studi prediktor masih terkonsentrasi di negara Jepang sehingga penelitian pada populasi Indonesia menjadi esensial untuk dilakukan. Besar sampel pada setiap studi prediktor juga cenderung kecil. Sebagian besar desain penelitian adalah studi retrospektif. Studi prospektif dengan sampel lebih besar diperlukan untuk meningkatkan kualitas penelitian. Kemudian, berdasarkan sebagian ahli, studi multivariat yang dilakukan pada analisis prediktor ini dianggap sebagai penelitian untuk membangun hipotesis, bukan untuk menguji hipotesis. Oleh sebab itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk menilai hubungan atau pengaruh langsung antarvariabel dependen dan independen dengan penelitian yang lebih terarah.⁴⁴ Pada akhirnya, terlepas dari keterbatasan penelitian, penggunaan prediktor respons diharapkan dapat membantu tenaga kesehatan dalam memutuskan terapi individu. Selain itu, mengingat harga tolvaptan di Indonesia yang relatif mahal dan tidak dicakup dalam asuransi kesehatan nasional, penggunaan prediktor respons tolvaptan diharapkan dapat menjadi salah satu alat untuk mempertimbangkan risiko-manfaat pada keputusan terapi.

Simpulan

Optimalisasi terapi individu dapat dicapai dengan identifikasi karakteristik klinis pasien yang merespons tolvaptan. Prediktor-prediktor yang ditemukan dalam penelitian, yaitu osmolalitas urin, U-AQP2/PAVP, usia, kreatinin serum, BUN, BUN/Cr, UUN/BUN, UNa/UCr, BNP, AVP/PAC, CKD dan HFpEF,

serta berbagai parameter ekokardiografik. Temuan prediktor yang berbeda kemungkinan dipengaruhi oleh karakteristik sampel, definisi responder dan nonresponder, serta jenis variabel yang dianalisis.

Pendanaan

Terima kasih kepada Direktorat Riset dan Pengembangan, Universitas Indonesia atas dukungan finansial melalui PUTI Q1 *Grant* No. NKB-1274/UN2.RST/HKP.05.00/2020.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

- Hasenfuss G, Mann DL. Braunwald's heart disease. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020;5(June):15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03
- Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, Ghazi AM, Phrommintikul A, Sim D, et al. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol*. 2016;223(15):163–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.256
- MacDonald MR, Tay WT, Teng THK, Anand I, Ling LH, Yap J, et al. Regional variation of mortality in heart failure with reduced and preserved ejection fraction across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014512. doi: 10.1161/JAHA.119.012199
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797–805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419
- Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):328–36. doi: 10.1002/ejhf.462
- Verbrugge FH, Grodin JL, Mullens W, Taylor DO, Starling RC, Tang WHW. Transient hyponatremia during hospitalization for acute heart failure. *Am J Med*. 2016;129(6):620–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.016
- Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WHW, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: Depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(5):480–92. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.010
- Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Sasaoka T, Yoshikawa S, Inagaki H, et al. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2012;18(8):620–5. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.415
- Saepudin S, Ball PA, Morrissey H. Hyponatremia during hospitalization and in-hospital mortality in patients hospitalized from heart failure. *BMC*

- Cardiovasc Disord. 2015;15:88. doi: 10.1186/s12872-015-0082-5
12. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1178–95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.059
 13. Kiernan MS, Stevens SR, Tang WHW, Butler J, Anstrom KJ, Birati EY, et al. Determinants of diuretic responsiveness and associated outcomes during acute heart failure hospitalization: An analysis from the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *J Card Fail*. 2018; 24(7): 428–38. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.02.002
 14. Kitada S, Kikuchi S, Sonoda H, Yoshida A, Ohte N. Elevation of arginine vasopressin levels following loop diuretic therapy as a prognostic indicator in heart failure. *J Int Med Res*. 2016;44(6):1430–42. doi: 10.1177/0300060516663779
 15. Uojima H, Hidaka H, Tanaka Y, Wada N, Kubota K, Nakazawa T, et al. Furosemide dose changes associated with furosemide/tolvaptan combination therapy in patients with cirrhosis. *Dig Dis*. 2020;38(1):38–45. doi: 10.1159/000501267
 16. Wasilewski MA, Myers V, Recchia F, Feldman A, Tilley D. Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure. *Cell Signal*. 2016;28(3):224–33. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.07.021
 17. Siswanto BB, Hersunarti N, Rachmawan YP, Irnizarifka, Putri VK, Dewi TI. Konsensus tatalaksana cairan pada gagal jantung. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2020.
 18. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure-digest version. *Circ J*. 2019;83(10):2084–184. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0342
 19. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1409–19. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035
 20. Shanmugam E, Doss CRMP, George M, Jena A, Rajaram M, Ramaraj B, et al. Effect of tolvaptan on acute heart failure with hyponatremia—A randomized, double blind, controlled clinical trial. *Indian Heart J*. 2016;68(1):S15–21. doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.006
 21. Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Kim A, Suzuki Y, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2016;3(3): 177–88. doi: 10.1002/ehf2.12088
 22. Nakano Y, Mizuno T, Niwa T, Mukai K, Wakabayashi H, Watanabe A, et al. Impact of continuous administration of tolvaptan on preventing medium-term worsening renal function and long-term adverse events in heart failure patients with chronic kidney disease. *Int Heart J*. 2018;59(1):105–11. doi: 10.1536/ihj.16-625
 23. Uemura Y, Shibata R, Takemoto K, Uchikawa T, Koyasu M, Ishikawa S, et al. Safety and efficacy of long-term use of tolvaptan in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Circ J*. 2017; 81(11):1736–8. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0554
 24. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Yasuda M, Shimakawa T, Fukuta Y. Real-world effectiveness and tolerability of tolvaptan in patients with heart failure- final results of the Samsca Post-Marketing Surveillance in Heart Failure (SMILE) Study. *Circ J*. 2019;83(7):1520–7. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0158
 25. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade

- M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail.* 2013;19(6):390–7. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.04.001
26. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal syndrome: Role of arginine vasopressin and vaptans in heart failure. *Cardiol Res.* 2017;8(3):87–95. doi: 10.14740/cr553w
27. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzeliuss C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126 (10 Suppl 1):S1–42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006
28. Imamura T, Kinugawa K. Urine aquaporin-2: A promising marker of response to the arginine vasopressin type-2 antagonist, tolvaptan in patients with congestive heart failure. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):105. doi: 10.3390/ijms17010105
29. Kadota M, Ise T, Yagi S, Iwase T, Akaike M, Ueno R, et al. Response prediction and influence of tolvaptan in chronic heart failure patients considering the interaction of the renin-angiotensin-aldosterone system and arginine vasopressin. *Int Heart J.* 2016;57(4):461–5. doi: 10.1536/ihj.15-491
30. Kodaka K, Okuma EK, Arai S, Nagura M, Tamura Y, et al. Urinary exosomal aquaporin-2 expression and the efficacy of tolvaptan in advanced CKD patients with congestive heart failure-An interim report. *J Clin Exp Nephrol.* 2018;3:6. doi: 10.21767/2472-5056.100057
31. Matsue Y, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, et al. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *J Card Fail.* 2016;22(6):423–32. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.007
32. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Muraoka H, Minatsuki S, et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients—association between non-responders and chronic kidney disease. *Circ J.* 2013;77(2): 397–404. doi: 10.1253/circj.cj-12-0971
33. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, et al. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure. *Circ J.* 2014; 78(9):2240–9. doi: 10.1253/circj.cj-14-0244
34. Nakada Y, Okayama S, Nakano T, Ueda T, Onoue K, Takeda Y, et al. Echocardiographic characteristics of patients with acute heart failure requiring tolvaptan: A retrospective study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:27. doi: 10.1186/s12947-015-0022-7
35. Okayama D, Suzuki T, Shiga T, Minami Y, Tsuruoka S, Hagiwara N. Blood urea nitrogen/creatinine ratio and response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure: A retrospective analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015;15(4):289–93. doi: 10.1007/s40256-015-0121-8
36. Shimizu K, Doi K, Imamura T, Noiri E, Yahagi N, Nangaku M, et al. Ratio of urine and blood urea nitrogen concentration predicts the response of tolvaptan in congestive heart failure. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(6):405–12. doi: 10.1111/nep.12406
37. Sato Y, Dohi K, Watanabe K, Tanimura M, Takeuchi T, Sugiura E, et al. Combination of urinary sodium/creatinine ratio and plasma brain natriuretic peptide level predicts successful tolvaptan therapy in patients with heart failure and volume overload. *Int Heart J.* 2016;57(2):211–9.

- doi: 10.1536/ihj.15-330
38. Ikeda S, Ohshima K, Miyazaki S, Kadota H, Shimizu H, Ogimoto A, et al. Impact of chronic kidney disease on the diuretic response of tolvaptan in acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):614–22. doi: 10.1002/ehf2.12190
39. Nonin S, Iwata S, Ito A, Tamura S, Kitada R, Kawai Y, et al. Right ventricular enlargement predicts responsiveness to tolvaptan in congestive heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018;21:69–73. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.09.008
40. Kogure T, Jujo K, Hamada K, Saito K, Hagiwara N. Good response to tolvaptan shortens hospitalization in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels.* 2018;33(4):374–83. doi: 10.1007/s00380-017-1072-6
41. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1399–406. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.004
42. Imamura T, Kinugawa S, Muramatsu T, Shiga T, Ogimoto A, Anzai T, et al. Long-term tolvaptan treatment in refractory Heart Failure. *Circ Rep.* 2019;1(10):431–7. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0064
43. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion-A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–55. doi: 10.1002/ejhf.1369
44. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis esdisi ke-5*. Jakarta: Sagung Seto; 2014.