

ANEMIA PADA GAGAL JANTUNG

Sidhi Laksono Purwowiyoto^{1,2}, Indira Khairunnisa Effendi³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

²RS Jantung Diagram Siloam, Cinere, Indonesia

³RS Puri Cinere, Depok, Indonesia

email : sidhilaksono@uhamka.ac.id

Received 9 Desember 2022; accepted 10 Januari 2023; published 20 Januari 2023

Abstrak

Sepertiga dari semua pasien dengan gagal jantung mengalami anemia, dan kehadirannya dikaitkan dengan keparahan gejala, peningkatan angka rawat inap, dan peningkatan angka kematian. Etiologi anemia bersifat multifaktorial, kompleks, dan bervariasi antar pasien. Penyebab utama terjadinya anemia pada gagal jantung adalah faktor inflamasi. Kadar hemoglobin berkorelasi negatif dengan penanda inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, dan protein C-reaktif, yang semuanya meningkat pada gagal jantung. Pengobatan anemia pada pasien gagal jantung dengan agen pemicu eritropoiesis telah dievaluasi secara intensif selama beberapa tahun terakhir. Sayangnya, agen ini tidak meningkatkan hasil dan dikaitkan dengan risiko efek samping tromboemboli yang lebih tinggi. Oleh karena itu, penggunaan ESA (*Eritropoiesis-Stimulating Agents*) untuk pengobatan anemia pada gagal jantung tidak dapat direkomendasikan. Terapi lain sedang dipelajari dan termasuk agen yang menargetkan reseptor eritropoietin, jalur hepcidin, atau penambah zat besi. Artikel ini berfokus pada patofisiologi anemia pada gagal jantung, evaluasi efektivitas modalitas terapi yang tersedia, dan terapi yang sedang diteliti yang dapat direkomendasikan sebagai pengobatan anemia pada gagal jantung

Kata kunci: anemia, gagal jantung, ESA (*Eritropoiesis-Stimulating Agents*), zat besi, hepcidin

Abstract

One-third of all patients with heart failure are anemic, and its presence is associated with symptom severity, increased hospitalization rates, and increased mortality. The etiology of anemia is multifactorial, complex, and varies between patients. The main cause of anemia in heart failure is inflammatory factors. Hemoglobin levels are negatively correlated with inflammatory markers such as tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and C-reactive protein, which are all elevated in heart failure. In patient with heart failure with erythropoiesis-stimulating agents, treatment of anemia has been evaluated intensively over the past few years. Unfortunately, these agents did not improve outcomes but were associated with a higher risk of thromboembolic side effects. Therefore, the use of ESAs for the treatment of anemia in heart failure cannot be recommended. Other therapies are being studied, including agents targeting the erythropoietin receptor, the hepcidin pathway, or iron enhancers. This article focuses on the pathophysiology of anemia in heart failure, evaluation of the effectiveness of available therapeutic modalities, and current research therapies that may hold promise for the treatment of anemia in heart failure.

Keywords: anemia, heart failure, ESA (*Eritropoiesis-Stimulating Agents*), iron, hepcidin

1. Pendahuluan

Gagal jantung adalah sindrom klinis kronis yang berhubungan dengan mortalitas, morbiditas, dan biaya perawatan kesehatan yang signifikan. Seringkali pasien dengan gagal jantung membutuhkan rawat inap, yaitu 5% dari semua pasien yang masuk rumah sakit.¹ Meskipun ada berbagai macam terapi baru, prognosis pada gagal jantung tetap buruk. Khususnya, angka kematian berkisar antara 30 hingga 40% pada tahun pertama dan 60-70% dalam lima tahun pertama. Kondisi ini juga mempengaruhi kualitas hidup pasien. Prognosis akan semakin memburuk apabila pasien memiliki penyakit penyerta seperti anemia, diabetes mellitus (DM) atau gagal ginjal kronik.²

Anemia adalah komorbiditas yang umum ditemukan pada pasien dengan gagal jantung dan berhubungan dengan status klinis yang buruk dan prognosis yang lebih buruk.³ Prevalensi anemia pada pasien dengan gagal jantung (didefinisikan sebagai hemoglobin <13 g/dL pada pria dan <12 g/dL pada wanita)⁴ adalah 30% pada pasien stabil dan 50% pada pasien rawat inap, terlepas dari apakah pasien memiliki HFrEF atau HFpEF, dibandingkan dengan <10% pada populasi umum⁵. Jika anemia merupakan faktor yang dapat memperburuk prognosis pada pasien dengan gagal jantung, mengoreksi komorbiditas ini akan menjadi target yang menarik untuk meningkatkan keberhasilan terapi. Meskipun data dari percobaan baru-baru ini menunjukkan bahwa mengobati anemia mungkin bermanfaat, masih terdapat kesenjangan pengetahuan yang signifikan dalam pemahaman tentang kapan, bagaimana, dan untuk berapa lama anemia harus dirawat pada pasien gagal jantung dan mekanisme yang mendasari efek pengobatan yang diamati. Penelitian menunjukkan bahwa meningkatkan kadar hemoglobin dengan penggunaan *Eritropoiesis-Stimulating Agents* (ESA) dapat meningkatkan kapasitas fungsional

dan mengurangi rawat inap pada pasien dengan gagal jantung dan anemia⁶.

Namun, ESA juga memiliki risiko komplikasi tromboemboli. Oleh karena itu, terapi anemia pada gagal jantung memerlukan pembahasan yang lebih dalam. Agen yang menargetkan reseptor eritropoietin, jalur hepsidin atau penambah zat besi adalah alternatif terapi yang sedang diteliti. Penyebab anemia pada gagal jantung akan dibahas pada artikel ini bersama dengan pilihan pengobatan saat ini dan alternatif terapi yang dapat direkomendasikan.

2. Pembahasan

Etiologi dan Patofisiologi

Pada populasi lansia umum, anemia disebabkan oleh defisiensi nutrisi terutama zat besi, inflamasi kronis/Gagal Ginjal Kronik (GGK), atau anemia pada lansia yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya (anemia hipoproliferatif dengan penurunan respons eritropoietin) pada masing-masing sekitar sepertiga, dengan penyakit hematologi primer atau kondisi lain memiliki proporsi yang lebih kecil⁴.

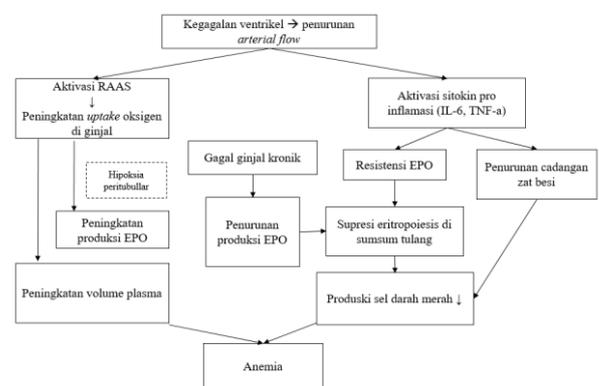
Patogenesis anemia pada gagal jantung bersifat multifactorial. Eritropoietin, zat yang merangsang produksi sel darah merah (eritrosit), diproduksi terutama di dalam korteks ginjal dan medula luar oleh fibroblas peritubular khusus dan seringkali abnormal pada gagal jantung. PO₂ rendah adalah stimulus utama untuk produksi eritropoietin. Disfungsi ginjal sering terjadi pada gagal jantung, tetapi penyakit ginjal struktural, yang dapat mengurangi produksi eritropoietin, jarang terjadi. Namun, ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen terkait dengan peningkatan reabsorpsi natrium di tubulus proksimal yang disebabkan oleh aliran darah ginjal yang rendah dan laju filtrasi glomerulus mengurangi PO₂ ginjal, mengaktifkan faktor-1 α yang diinduksi hipoksia dan menginduksi transkripsi gen

eritropoietin. Oleh karena itu, tingkat eritropoietin meningkat sebanding dengan keparahan gagal jantung tetapi lebih rendah dari yang diharapkan untuk kondisi anemia, menunjukkan adanya penurunan produksi eritropoietin. Namun, hubungan antara aliran darah ginjal dan sekresi eritropoietin pada gagal jantung bersifat kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami^{7,8}.

Faktor inflamasi merupakan komponen penting dari gagal jantung. Faktor nekrosis tumor- α , interleukin-6 dan beberapa sitokin proinflamasi lainnya dan protein C-reaktif meningkat pada gagal jantung dan berbanding terbalik dengan kadar hemoglobin.¹³ Interleukin-6 dan faktor nekrosis tumor- α juga menghambat produksi eritropoietin ginjal dengan mengaktifkan faktor transkripsi protein pengikat GATA 2 dan *nuclear factor- κ B* dan dapat menjelaskan respons eritropoietin yang menurun. Sitokin ini juga menghambat proliferasi sel progenitor eritroid sumsum tulang. Namun, pada beberapa pasien dengan gagal jantung, kadar eritropoietin meningkat secara berlebihan, dan kadar eritropoietin yang tinggi dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk^{7,9}.

Sistem renin-angiotensin juga memiliki peran penting dalam patofisiologi eritropoietin melalui berbagai jalur. Pertama, angiotensin II menurunkan PO₂ dengan mengurangi aliran darah ginjal dan meningkatkan kebutuhan oksigen dan dengan demikian merangsang produksi eritropoietin. Angiotensin II juga secara langsung merangsang produksi sel progenitor eritroid sumsum tulang. Oleh karena itu, obat golongan *ACE-Inhibitor* dan *ARB* dapat menyebabkan penurunan hemoglobin dengan menurunkan produksi eritropoietin dan progenitor eritroid dan dengan mencegah kerusakan inhibitor hematopoiesis yaitu N-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin. Akhirnya, anemia mungkin terjadi karena adanya hemodilusi, meskipun secara klinis pasien euvolemik memiliki volume plasma normal¹⁰.

Pada 148 pasien dengan gagal jantung stabil, penyebab spesifik anemia diidentifikasi hanya pada 43% kasus. Defisiensi zat besi hanya ditemukan pada 5% pasien. Di sisa 57%, aktivasi sitokin proinflamasi, produksi eritropoietin yang tidak memadai, dan/atau pemanfaatan zat besi yang terganggu ditemukan meskipun simpanan zat besi memadai, menunjukkan anemia akibat penyakit kronis. Oleh karena itu, anemia penyakit kronis bisa menjadi penyebab paling sering anemia selama gagal jantung¹¹.



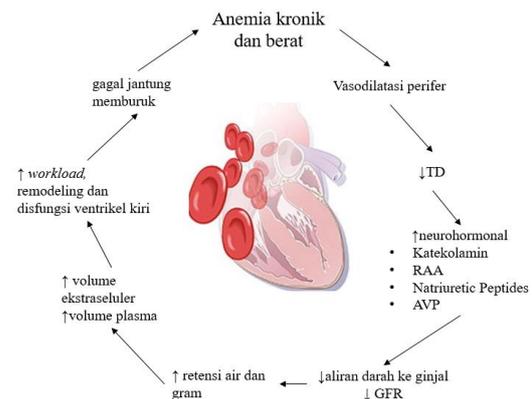
Gambar 1. Patofisiologi Anemia pada Gagal Jantung¹²

Konsekuensi klinis

Respon nonhemodinamik terhadap anemia meliputi peningkatan eritropoiesis untuk meningkatkan kapasitas pembawa oksigen, dan peningkatan RBC 2,3-difosfoglisarat yang menggeser kurva disosiasi hemoglobin-oksigen ke kanan dan meningkatkan pengiriman oksigen ke jaringan¹³. Karena eritropoiesis rusak pada gagal jantung, respons hemodinamik dapat mendominasi. Pada anemia berat kronis, Hgb rendah mengurangi resistensi pembuluh darah sistemik (SVR) sebagai akibat dari penurunan viskositas darah dan peningkatan vasodilatasi yang diperantarai oksida nitrat. SVR rendah mengurangi tekanan darah dan menyebabkan aktivasi neurohormonal yang dimediasi baroreseptor, identik dengan yang terlihat pada gagal jantung *low-output*. Peningkatan aktivitas simpatis dan renin-

angiotensin menurunkan RBF dan laju filtrasi glomerulus, mengakibatkan retensi garam dan air oleh ginjal dan perluasan volume ekstraseluler dan plasma. Efek gabungan dari ekspansi volume dan vasodilatasi meningkatkan curah jantung, yang dapat membantu meningkatkan transportasi oksigen. Koreksi anemia pada pasien dengan fungsi LV (*left ventricle*) normal menyebabkan regresi yang cepat dan lengkap dari sindrom HF *high-output* tinggi^{5,11}. Meskipun respon hemodinamik dan neurohormonal ini diamati pada pasien dengan anemia berat, tidak jelas apakah mekanisme ini juga berlaku pada pasien gagal jantung dengan anemia yang kurang parah. Namun, perubahan serupa juga telah dilaporkan pada pasien GGK dengan anemia ringan sampai sedang. McMahan dkk. menemukan bahwa pada pasien dengan GGK, ketika Hgb meningkat secara progresif dari 8,5 menjadi 10 menjadi 14 g/dl dengan epoetin, curah jantung (7,0 hingga 6,6 hingga 5,2 l/menit) dan pemendekan fraksi LV (36% menjadi 33% sampai 29%) menurun secara signifikan¹⁴.

Oleh karena itu, semua bukti ini menyiratkan bahwa peningkatan hemoglobin pada pasien dengan HF_{rEF} akan meningkatkan resistensi vaskular sistemik, meningkatkan afterload LV, dan menyebabkan LVEF menurun. Urutan kejadian ini dapat menjelaskan hubungan terbalik yang diamati antara hemoglobin dengan LVEF dan temuan bahwa peningkatan hemoglobin dari waktu ke waktu dikaitkan dengan penurunan LVEF^{15,16}. Data ini menunjukkan bahwa koreksi anemia tidak mungkin memperbaiki fungsi ventrikel kiri



Gambar 2. Konsekuensi Klinis Anemia pada Gagal Gantung¹²

Anemia secara independen terkait dengan peningkatan mortalitas dan rawat inap pada pasien dengan HF_{rEF} dan HF_{pEF}. Hubungan kadar hemoglobin dengan mortalitas tidak linier, dan sebagian besar peningkatan risiko terjadi pada hemoglobin rendah¹⁷. Beberapa penelitian telah melaporkan hubungan berbentuk J antara hemoglobin dan kematian pada populasi normal, pasien dengan sindrom koroner akut dan HF^{18,19}. Risiko kematian terendah diamati pada hemoglobin kisaran 13 sampai 16 g/dL, dan risiko meningkat dengan konsentrasi hemoglobin di bawah atau di atas kisaran ini. Dengan demikian, kekhawatirannya adalah bahwa peningkatan hemoglobin yang berlebihan dapat dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Dalam meta-analisis dari 33 penelitian yang melibatkan >150.000 pasien dengan gagal jantung, anemia melipatgandakan risiko relatif kematian². Hubungan serupa diamati pada pasien dengan anemia awitan baru dan pada pasien dengan penurunan hemoglobin dari waktu ke waktu. Selain itu, peningkatan spontan hemoglobin dan resolusi anemia dari waktu ke waktu dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, mirip dengan pasien tanpa anemia²⁰. Anemia dan GGK (*gagal ginjal kronik*) sering muncul bersamaan pada pasien dengan gagal jantung. Sedangkan anemia melipatgandakan risiko kematian pada pasien dengan gagal jantung, risiko

kematian yang disesuaikan semakin meningkat 1,5 kali lipat dengan adanya GGK. Temuan ini, bagaimanapun, tidak menjelaskan apakah anemia merupakan mediator atau hanya penanda keparahan gagal jantung⁵.

Beberapa mekanisme tampaknya berkontribusi pada hasil yang buruk pada pasien anemia dengan gagal jantung. Pengurangan distribusi oksigen ke jaringan pada pasien dengan anemia memicu sejumlah perubahan hemodinamik, neurohormonal, dan ginjal, menyebabkan peningkatan beban kerja miokard, yang dapat menyebabkan *remodeling* ventrikel kiri yang merugikan dan hipertrofi ventrikel kiri. Selain itu, pasien dengan gagal jantung dan anemia memiliki beberapa komorbiditas, termasuk GGK, status gizi buruk terkait kaheksia, dan hipoalbumin, yang semuanya dapat memperburuk hasil terapi. Akhirnya, aktivasi sitokin neurohormonal dan proinflamasi yang terlihat pada pasien dengan gagal jantung mungkin memiliki konsekuensi klinis yang beragam.

Terapi Anemia pada Gagal Jantung Transfusi darah

Dalam kasus anemia berat dan simptomatik, transfusi darah dengan sel darah merah sering dipertimbangkan. Namun, data pada pasien dengan HF terbatas. Terapi transfusi hanya memiliki manfaat sementara dan risiko tambahan pada pasien dengan gagal jantung seperti kelebihan volume dan kejadian iskemik. Dua penelitian observasional ($n = 596.456$ dan $n = 4.102$) menyimpulkan bahwa pasien dengan gagal jantung yang menerima transfusi darah memiliki gambaran klinis dan prognosis yang lebih buruk, meskipun penelitian yang lebih kecil mencatat bahwa transfusi itu sendiri tampaknya aman dan bahkan bermanfaat dibandingkan pasien dengan gagal jantung yang tidak menerima transfusi darah²¹. Karena risiko reaksi hemolitik akut, infeksi, cedera paru akut, reaksi alergi, dan kurangnya bukti untuk menyarankan

strategi transfusi darah pada pasien dengan penyakit jantung, transfusi restriktif (ambang pemicu 7 sampai 8 g/dl) direkomendasikan oleh *American College of Physicians*²².

Eritropoiesis-Stimulating Agents (ESA)

Eritropoietin eksogen disetujui untuk pengobatan anemia akibat CKD atau anemia yang diinduksi kemoterapi. Pada gagal jantung, efek pengobatan anemia dengan ESA pada hasil diperiksa dalam percobaan RED-HF (*Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure*) dengan 2.278 pasien yang merupakan penelitian terbesar hingga saat ini⁶. Dalam penelitian ini, pasien dengan gagal jantung kronis simptomatik (LVEF 40%) dan anemia (kadar Hb 9,0 hingga 12,0 g/dl) diacak untuk menerima darbepoetin alfa (dengan target 13 hingga 14,5 g/dl) atau plasebo. Pengobatan bersama dengan besi oral atau intravena diperbolehkan pada kedua kelompok. Tingkat median Hb pada kelompok intervensi meningkat, tetapi tidak ada efek yang diamati pada *primary endpoint* tingkat kematian atau rawat inap untuk perburukan gagal jantung atau *endpoint* lainnya. Sebaliknya, tingkat stroke iskemik (41 [4,5%] vs 32 [2,8%]; $p = 0,03$) dan kejadian emboli/trombotik (153 [13,5%] vs 114 [10,0%]; $p = 0,009$) meningkat pada mereka yang diobati dengan darbepoetin alfa. Hasil ini menyebabkan masalah keamanan lebih lanjut karena peningkatan tingkat stroke iskemik dan kejadian trombotik dengan ESA juga diamati pada pasien dengan CKD dan anemia yang diinduksi kemoterapi²³. Kemungkinan alasan untuk hasil ini termasuk salah terapi, salah target populasi, atau salah target kadar Hb.

Seperti disebutkan sebelumnya, etiologi anemia pada gagal jantung sangat heterogen. Pasien dengan saturasi transferin (TSAT) <15% dikeluarkan dari penelitian RED-HF, tetapi masih meninggalkan pasien dengan defisiensi besi dengan TSAT 15% hingga 20% dan kadar

feritin 100 hingga 300 g/l atau kadar feritin <100 g/l termasuk dalam percobaan. Selain itu, tidak ada penelusuran lain tentang penyebab anemia yang dilakukan. Adanya pseudo-anemia telah dipertimbangkan sebagai kemungkinan alasan untuk hasil netral, yang juga dilaporkan dalam sebuah penelitian kecil dari 28 pasien anemia yang diobati dengan eritropoietin alfa²⁴. Karena sebagian besar pasien dengan gagal jantung sudah memiliki tingkat eritropoietin tinggi yang tidak proporsional terkait dengan resistensi sumsum tulang terhadap eritropoietin, pemberian lebih banyak eritropoietin kepada pasien ini akan kontradiktif⁸. Pendekatan ini didukung oleh data dari percobaan RED-HF, yang menunjukkan bahwa sekitar seperempat pasien dengan gagal jantung tidak menunjukkan peningkatan kadar Hb setelah 4 minggu pengobatan ESA, dan tidak adanya respon terhadap terapi ESA ini terkait dengan rawat inap dan penyebab kematian gagal jantung. Mengenai target Hb, tidak ada data yang membandingkan target yang berbeda pada pasien dengan gagal jantung, tetapi data dari percobaan pada CKD menunjukkan bahwa target Hb yang lebih tinggi dapat mengakibatkan kardiovaskular *output* yang lebih buruk²⁵.

Terapi Besi

Terapi besi awalnya diberikan sebagai terapi bersama dalam uji coba dengan ESA, terutama sebagai terapi oral. Baru-baru ini, kesadaran akan tingginya prevalensi defisiensi besi (~70% pada anemia dan 50% dari seluruh populasi gagal jantung), konsekuensi klinis defisiensi besi, dan ketersediaan formulasi besi intravena baru telah mengarah pada desain percobaan yang menyelidiki pemberian terapi besi tanpa ESA. Percobaan awal dilakukan pada pasien dengan anemia tetapi kemudian juga pada pasien dengan defisiensi besi tanpa mengalami anemia. Meskipun besi oral memiliki keuntungan praktis dibandingkan besi intravena, penggunaannya pada gagal jantung tampaknya terbatas karena masalah kepatuhan terapi akibat efek samping

gastrointestinal dan gangguan penyerapan besi. Yang terakhir ini juga diamati dalam studi IRONOUT (*Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure*) Fase II terkontrol pemberian plasebo dengan besi oral secara acak. Penelitian ini melibatkan 225 pasien gagal jantung dengan penurunan LVEF dan defisiensi besi. Pasien mendapatkan 150 mg kompleks besi polisakarida atau plasebo, dua kali sehari selama 16 minggu. Hanya sedikit peningkatan 11 g/l feritin dan 3% TSAT dengan zat besi oral yang diamati, tanpa efek signifikan pada latihan yang diukur berdasarkan kapasitas konsumsi oksigen maksimal (VO₂ max) atau NT pro BNP. Dalam analisis eksplorasi, perubahan TSAT berkorelasi dengan perubahan tingkat VO₂ max dan NT pro BNP. Satu-satunya pasien yang merespon terapi besi oral adalah mereka yang memiliki kadar hepsidin rendah. Hepsidin adalah pengatur metabolisme zat besi dan terlibat dalam patofisiologi anemia penyakit kronis. Hormon ini diregulasi dalam inflamasi dan mendegradasi ferroportin pengekspor zat besi, sehingga menghambat pengambilan zat besi dari usus dan pelepasan zat besi dari makrofag. Proses ini memberikan penjelasan yang memungkinkan untuk hasil netral dari studi IRONOUT²⁶.

Zat besi intravena telah dipelajari dalam 5 uji klinis acak²⁷⁻³¹. Semua penelitian melibatkan pasien berdasarkan kadar feritin dan TSAT; Tobli dkk. dan Anker dkk menggunakan tingkat Hb yang relatif rendah sebagai kriteria inklusi tambahan (<12,5 dan <13,5 g/dl, masing-masing). Terlepas dari perbedaan dalam strategi pengobatan dan tindak lanjut, hasil keseluruhan uji coba secara umum sama, yaitu pengobatan dengan zat besi intravena menyebabkan peningkatan kelas fungsional *New York Heart Association*, kapasitas olahraga, dan kualitas hidup dalam waktu singkat. Dalam 2 percobaan terbesar, FAIR-HF (*Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*) dan CONFIRM-HF (*Ferric*

Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron Deficiency in Combination With Chronic Heart Failure), ditemukan peningkatan kadar Hb yang signifikan secara menyeluruh pada subjek penelitian, namun efek pengobatannya serupa pada pasien anemia dan non-anemia. Penelitian ketiga adalah *EFFECT-HF (Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure)*, yang melakukan *Randomized Controlled Trial* dengan pemberian zat besi intravena karboximaltosa dibandingkan dengan perawatan standar pada 172 pasien defisiensi besi dengan gagal jantung³¹. Analisis primer menunjukkan peningkatan VO2 max pada pasien yang diobati dengan ferric carboxymaltose dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diobati. Selain itu, peningkatan kadar Hb $0,74 \pm 0,17$ g/dl dilaporkan setelah 24 minggu. Namun, analisis subkelompok pasien anemia dan *nonanemic* belum tersedia.

Dapat disimpulkan meskipun anemia dan defisiensi besi menunjukkan adanya tumpang tindih, defisiensi besi tanpa anemia lazim terjadi, dan manfaat mengobati defisiensi besi mungkin bermanfaat. Efek zat besi intravena pada *clinical endpoint* masih harus dikaji. Mengingat hasil ini, dianjurkan untuk mendeteksi defisiensi besi pada semua pasien dengan gagal jantung, terlepas dari tingkat Hb mereka. Untuk mendiagnosis defisiensi besi, kombinasi kadar TSAT dan feritin (ferritin <100 g/l atau kadar feritin 100 hingga 300 g/l dengan TSAT<20%) paling sering digunakan dalam uji klinis besar. Namun, definisi ini belum divalidasi, dan kadar feritin seringkali tidak dapat diandalkan karena merupakan reaktan fase akut.

Tabel. 1 Randomized Controlled Trial dengan pemberian zat besi intravena pada pasien gagal jantung.

Penulis (tahun publikasi)	N	Populasi	Definisi defisiensi besi	Terapi	Periode studi	Efek terhadap Hb	Hasil
Taheri, dkk 2017	40	Hb <12,5 g/dl LVEF ≤35% eGFR >90 ml/min	Ferritin <100 µg/L + TSAT <20%	Siklosofona 200 mg setiap 5 minggu	26 minggu	Dua 10,3 ± 0,6 g/dl saat baseline sampai 11,8 ± 0,7 g/dl setelah 4 bulan (p < 0,01) pada kelompok intervensi; tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok kontrol	NT-pro BNP ↓ CRP ↓ NYHA functional class ↑ LVEF ↑ eGFR ↑ 6MWT ↑ MLHFQ ↑
Otsenko, dkk FERRIC-HF 2008	25	NYHA functional class II-III LVEF ≤45%, VO2max <18 ml/kg.min, Hb <14,5 g/dL	Ferritin <100 µg/L atau 100-300 µg/L + TSAT <20%	Siklosofona 200 mg setiap minggu sampai ferritin >500 µg/L	16 minggu	0,1 (+0,3 to 0,9) g/dl setelah 16 weeks (p = 0,87)	VO2 max ↑ NYHA functional class ↓ PGA ↓
Anders dkk FAIR-HF 2009	459	NYHA functional class II-III LVEF ≤40% Hb 9-13,5 g/dL	Ferritin <100 µg/L atau 100-200 µg/L + TSAT <20%	FCM 200 mg hingga stabilitas besi normal	24 minggu	FCM vs. placebo 0,3 ± 0,1 g/dl vs. 0,2 ± 0,1 g/dl (p < 0,001) pada 24 minggu	NYHA functional class ↓ PGA ↓ 6MWT ↑ EQ-5D ↑ KCCQ ↑
Ponkowski dkk CONFIRM-HF 2015	304	NYHA functional class II-III LVEF ≤43% Hb <13 g/dl NT-proBNP >400pg/ml atau BNP >100 pg/ml	Ferritin <100 µg/L atau 100-300 µg/L + TSAT <20%	FCM 500-2000 mg dari baseline sampai 6 minggu, selanjutnya 500 mg 12 minggu apabila masih defisiensi zat besi	52 minggu	0,6 ± 0,2 g/dl dan 1,0 ± 0,2 g/dl setelah 24 dan 52 minggu (p keduanya < 0,001)	6MWT ↑ NYHA functional class ↓ PGA ↓ EQ-5D ↑ Angka rerata semp ↓
van Veldhuisen EFFECT-HF 2017	172	NYHA functional class II-III LVEF ≤45%, VO2 max 10- 20ml/kg min Hb <13 g/dl, NT-proBNP >400pg/ml atau BNP >100pg/ml	Ferritin <100 µg/L atau 100-300 µg/L + TSAT <20%	FCM 500-2000 mg dari baseline sampai 6 minggu, dan 12 minggu apabila masih defisiensi zat besi	24 minggu	0,74 ± 0,17 g/dl setelah 24 minggu (p < 0,0001)	VO2 max ↑ NYHA functional class ↓ PGA ↓

Keterangan: 6MWT = 6-min walking test; BNP = *brain natriuretic peptide*; CONFIRM-HF = *Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron Deficiency in Combination With Chronic Heart Failure*; CRP = *C-reactive protein*; EFFECT-HF = *Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*; eGFR = *estimated glomerular filtration rate*; EQ-5D = *5-dimension European Quality of Life*; FCM = *ferric carboxymaltose*; Hb = hemoglobin; HF = *heart failure*; KCCQ = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; LVEF = *left ventricular ejection fraction*; MLHFQ = *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; NYHA = *New York Heart Association*; NT-proBNP = *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*; PGA = *patient global assessment*; TSAT = *transferrin saturation*; VO₂ max = volume maksimum oksigen uptake per menit

Pedoman Terapi

Pedoman terbaru dari *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* dan *European Society of Cardiology*, anemia sebagai komorbiditas penting pada pasien dengan gagal jantung^{32,33}. Rekomendasi manajemen tatalaksana fokus pada penentuan etiologi yang mendasari anemia, meskipun seringkali tidak ditemukan penyebab spesifik. Perhatian khusus diberikan pada anemia akibat defisiensi zat besi dan pengobatannya dengan ferric carboxymaltose intravena. Penggunaan ESA darbepoetin-alfa tidak direkomendasikan oleh *European Society of Cardiology*

Beberapa strategi yang berbeda saat ini sedang dieksplorasi untuk pengobatan anemia pada gagal jantung. Strategi ini ditujukan langsung pada proses eritropoiesis dengan menargetkan reseptor

eritropoietin atau jalur hipoksia tetapi juga secara tidak langsung melalui jalur hepsidin.

Hepsidin

Hepsidin merupakan pengatur metabolisme besi dan terlibat dalam patofisiologi anemia penyakit kronis. Hepsidin dapat dikontrol dengan beberapa cara menurunkan produksi hepsidin; menetralkan hepsidin; atau mencegah interaksi hepsidin-ferroportin. Agen penetralisir hepsidin adalah opsi yang paling menjanjikan sampai saat ini. Satu studi fase I menunjukkan bahwa *humanized monoclonal antibody* (M-ab) terhadap hepsidin (LY2787106) ditoleransi dengan baik dan menghasilkan peningkatan kadar besi serum dan TSAT pada pasien dengan kanker dan anemia³⁴. Agen pengikat hepsidin lainnya, Spiegelmer lexaptepid (NOX-H94), telah terbukti meningkatkan kadar besi serum pada orang sehat yang mengalami peradangan dengan injeksi lipopolisakarida³⁵. Sebuah studi kecil Fase II menemukan peningkatan Hb 1 g/dl setelah 4 minggu pengobatan dengan lexaptepid pada 5 dari 12 pasien dengan anemia defisiensi besi. Saat ini, hasil uji coba yang menyelidiki efek agen ini pada pasien yang hiporesponsif terhadap ESA dan pasien anemia yang menjalani dialisis masih ditunggu.

Target Reseptor Eritropoietin

Obat yang secara langsung menargetkan eritropoiesis termasuk obat penargetan reseptor eritropoietin (antibodi reseptor, protein fusi, terapi gen, dan peptida mimetik) dan perangkat aktivin reseptor ligan. Perangkat aktivin adalah protein fusi rekombinan yang terdiri dari domain imunoglobulin G1 Fc yang terkait dengan domain ekstraseluler dari reseptor aktivin IIA. Ini mengikat sejumlah ligan superfamili *growth factor-β*, termasuk aktivin A dan aktivin B, dan dengan demikian menghambat pensinyalan mereka. Sotatercept, perangkat aktivin yang paling banyak dipelajari, pada

awalnya dipelajari sebagai agen osteoporosis. Anehnya, terjadi peningkatan kadar Hb, jumlah sel darah merah, dan hematokrit³⁶. Bersama dengan pencegahan kalsifikasi vaskular yang ditunjukkan dalam percobaan kecil dengan 43 pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir, obat ini mungkin terbukti bermanfaat untuk GGK yang lanjut usia. Namun, peningkatan ekspresi angiotensin II juga diduga sebagai salah satu kemungkinan mekanisme peningkatan eritropoiesis dengan merangsang diferensiasi eritroid secara langsung melalui reseptor AT1 atau melalui induksi produksi eritropoietin oleh ginjal³⁷. Peningkatan kadar angiotensin II jelas tidak diinginkan pada populasi gagal jantung dan sejauh ini, tidak ada penelitian tentang gagal jantung yang dilakukan.

Hypoxia-inducible factor stabilizers

Obat terakhir dan paling menjanjikan adalah *Hypoxia-inducible factor stabilizers* (HIF). HIF adalah pengatur utama respons seluler terhadap hipoksia. HIF cepat terdegradasi dengan adanya oksigen, tetapi dalam kondisi oksigen rendah (hipoksia), ia menginduksi transkripsi >60 gen (termasuk eritropoietin dan *vascular endothelial growth factor*). Stabilisator HIF dapat diberikan secara oral dan menginduksi kadar eritropoietin fisiologis. Salah satu senyawa dengan data paling banyak tersedia adalah FG-4592 atau roxadustat. Roxadustat baru-baru ini terbukti efektif dalam meningkatkan kadar Hb dan lebih unggul dibandingkan dengan epoetin alfa dalam mengoreksi anemia pada pasien dengan GGK dalam percobaan fase II yang melibatkan 91 pasien yang belum bergantung pada dialisis. Namun perlu berhati-hati dalam pemberiannya karena penstabil HIF mempengaruhi banyak jalur metabolisme termasuk asam lemak dan glukosa, serta angiogenesis. Hal tersebut mungkin menimbulkan efek samping yang serius seperti memicu pertumbuhan tumor. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui keamanan dan efikasi pemberian HIF stabilisator³⁸.

3. Kesimpulan

Anemia merupakan komorbiditas yang signifikan pada pasien gagal jantung. Anemia pada gagal jantung memiliki etiologi yang kompleks, tetapi aktivasi sitokin proinflamasi dan neurohormonal, serta gangguan ginjal, berkontribusi pada perkembangan penyakit kronis dan menyebabkan anemia. Anemia pada gagal jantung saat ini diobati dengan berbagai cara. Penggunaan ESA tidak dapat direkomendasikan terkait risiko efek samping tromboemboli. Transfusi darah restriktif dengan ambang Hb 7 sampai 8 g/dL disarankan dalam situasi anemia berat dengan gejala. Pasien dengan kadar hepsidin rendah merespon terhadap pengobatan zat besi oral. Obat penetralisir hepcisin, target reseptor eritropoietin (seperti sotarcept), dan stabilisator HIF (seperti roxadustat) sebagai pengobatan anemia pada pasien gagal jantung memerlukan studi lebih lanjut tentang keamanan dan efisiensi jangka panjangnya.

Daftar Pustaka

1. Kyriakou M, Kiff PF. Prognosis of the comorbid heart failure and Anemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Trials Regul Sci Cardiol.* 2016 Apr 1;16:12–21.
2. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep 2;52(10):818–27.
3. Anand I, McMurray JJ V, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation.* 2004;110(2):149–54.
4. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol.* 2014;89(1):88–96.
5. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation.* 2018;138(1):80–98.
6. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure Abstract. *N Engl J Med.* 2013;368:1210–9.
7. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Nov 1;26(21):2232–7.
8. Van Der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TDJ, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):63–7.
9. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure. *Circulation.* 2001 Apr 24;103(16):2055–9.
10. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Interv Aging.* 2013;8:111–22.
11. Anand IS. Anemia and Chronic Heart Failure: Implications and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):501–11.
12. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? *JACC Heart Fail.* 2018 Mar 1;6(3):201–8.
13. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2000;15(suppl_3):14–8.

14. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(9):1425–30.
15. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia Is Common in Heart Failure and Is Associated With Poor Outcomes. *Circulation*. 2003;107(2):223–5.
16. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ V, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2006;113(7):986–94.
17. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1440–6.
18. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1021–8.
19. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PBJ, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2005;111(16):2042–9.
20. Tang WHW, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and Long-Term Prognosis of New-Onset, Transient, and Persistent Anemia in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):569–76.
21. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):201–8.
22. Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):770–9.
23. Bello NA, Lewis EF, Desai AS, Anand IS, Krum H, McMurray JJ V, et al. Increased risk of stroke with darbepoetin alfa in anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1201–7.
24. Borovka M, Teruya S, Alvarez J, Helmke S, Maurer MS. Differences in Blood Volume Components Between Hyporesponders and Responders to Erythropoietin Alfa: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFPEF) Anemia Trial. *J Card Fail*. 2013;19(10):685–91.
25. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease A BS TR AC T.
26. Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, Malhotra R, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. Oral Iron Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9(5):e000345.
27. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):103–12.
28. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Gennaro F Di. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal

- Insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(17):1657–65.
29. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency A BS TR AC T. *N Engl J Med*. 2009;17:2436–84.
30. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2014;36(11):657–68.
31. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374–83.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147–239.
33. F JG, S AJ, Ramon J. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.
34. Vadhan-Raj S, Abonour R, Goldman JW, Smith DA, Slapak CA, Ilaria RL, et al. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):73.
35. van Eijk LT, John ASE, Schwoebel F, Summo L, Vauléon S, Zöllner S, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptapid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood*. 2014;124(17):2643–6.
36. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W, Pearsall AE, Kumar R, Underwood KW, et al. Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(4):744–52.
37. Iancu-Rubin C, Mosoyan G, Wang J, Kraus T, Sung V, Hoffman R. Stromal cell-mediated inhibition of erythropoiesis can be attenuated by Sotatercept (ACE-011), an activin receptor type II ligand trap. *Exp Hematol*. 2013;41(2):155-166.e17.
38. Chen N, Qian J, Chen J, Yu X, Mei C, Hao C, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(8):1373–86.