

Review on Efficacy and Safety of Newer Oral Anticoagulants for Deep Vein Thrombosis Patient

Ridwan Rasyid, Pringgodigdo Nugroho, Yoga Yuniadi

Background. Warfarin is a standard medication for deep vein thrombosis (DVT). However, there are some limitations of its use due to the need of regular monitoring and problems of drug to drug and drug to food interactions. Newer oral anticoagulants (NOAC) is being considered as substitution to warfarin, yet they need some evidences on its safety and efficacy. This evidence case report is aimed to elaborate safety and efficacy of NOAC (dabigatran and rivaroxaban) in the setting of DVT.

Methods and Results. Relevant articles are searched in Pubmed and Proquest database. Only recent article which less than 5 year publication included in this study. RE-COVER study showed non-inferiority of dabigatran as compare to warfarin in treating DVT patients. Mortality rate and recurrent rate of DVT were 2.4% vs. 2.1% in dabigatran and warfarin respectively (HR=1,10 CI 95% = 0,65-1,84). Dabigatran showed less bleeding rate compare to warfarin, 5.6% vs. 8.8% respectively (HR = 0,63 CI95% = 0,47 - 0,84; RRR = 29%, p = 0,0002). Similar results is shown in EINSTEIN study that compares rivaroxaban with warfarin. Mortality rate and recurrent rate of DVT were 2.1% vs. 3% in rivaroxaban and warfarin respectively (HR=0,68 CI 95% = 0,44-1,04). Total bleeding rate were 7.3% vs. 7% and major bleeding were 0.8% vs. 1.2% in rivaroxaban and warfarin respectively.

Conclusion. Both dabigatran and rivaroxaban showed non inferior efficacy as compare to warfarin in the treatment of DVT, and slightly better bleeding rate.

Departement of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine University of Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta

(J Kardiol Indones. 2012;33:244-51)

Keywords: newer oral anticoagulant, deep vein thrombosis

Kajian Efikasi dan Keamanan Terapi Antikoagulan Baru pada Pasien Deep Vein Thrombosis

Ridwan Rasyid, Pringgodigdo Nugroho, Yoga Yuniadi

Latar Belakang. Terapi dengan warfarin selama ini telah menjadi salah satu standar pada pasien dengan deep vein thrombosis. Namun penggunaan warfarin kerap menyulitkan karena membutuhkan pemantauan yang ketat, dan berinteraksi dengan beberapa jenis obat dan makanan. Dua antikoagulan oral baru saat ini telah dipertimbangkan untuk menggantikan fungsi warfarin. Namun apakah penggunaannya akan lebih efektif dan aman daripada warfarin?

Tujuan. Mengetahui bagaimanakah efikasi dan keamanan terapi dengan antikoagulan oral baru : dabigatran dan rivaroxaban pada pasien deep vein thrombosis.

Metode dan Hasil. Artikel yang relevan dicari dari database Pubmed dan Proquest. Hanya publikasi lima tahun terakhir yang dimasukkan dalam penelitian ini. Studi RE-COVER menunjukkan non-inferioriti dabigatran dibanding warfarin pada terapi DVT. Tingkat rekurensi DVT dan kematian terkait sebesar 2.4% vs. 2.1% masing-masing pada dabigatran dan warfarin (HR=1,10 CI 95% = 0,65-1,84). Kejadian perdarahan lebih rendah pada kelompok dabigatran yaitu 5.6% vs. 8.8% (HR = 0,63 CI95% = 0,47 - 0,84; RRR =29%, p = 0,0002). Pada studi EINSTEIN, kejadian rekurensi DVT dan kematian terkait adalah 2.1% vs. 3% masing-masing untuk kelompok rivaroxaban dan warfarin (HR=0,68 CI 95% = 0,44-1,04). Kejadian perdarahan total adalah 7.3% vs. 7% dan perdarahan mayor 0.8% vs. 1.2% masing-masing pada rivaroxaban dan warfarin.

Kesimpulan. Dabigatran dan rivaroxaban non-inferior terhadap warfarin untuk terapi DVT. Terdapat penurunan kejadian perdarahan dengan pemakaian antikoagulan oral baru dibanding warfarin.

(J Kardiol Indones. 2012;33:244-51)

Kata kunci: antikoagulan oral baru, deep vein thrombosis

Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP. Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta.
E-mail: yogayun@yahoo.com

Skenario Klinis

Seorang pria, mantan supir truk, berumur 62 tahun mengeluhkan bengkak pada kaki kananya sejak 10 hari sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluhkan rasa tidak nyaman, kemerahan dan sedikit rasa nyeri pada kaki kananya, pasien telah didiagnosis dengan diabetes melitus sejak tahun 2000, hipertensi sejak tahun 2009 dan limfoma non hodgkin sejak tahun 2011.

Pasien telah menjalani pemeriksaan ultrasonography (USG) Doppler di rumah sakit dan didiagnosis mengalami *deep vein thrombosis*, pasien kemudian diberikan warfarin sebagai terapi, namun kerabatnya, seorang perawat senior khawatir dengan resiko perdarahan dari pemberian warfarin pada pasien ini. Ia pernah mendengar adanya antikoagulan baru, Dan ia bertanya tanya apakah antikoagulan baru lebih aman untuk pasien ini dibandingkan dengan warfarin?

Pendahuluan

Penyakit deep vein thrombosis (DVT) atau thrombosis vena dalam merupakan salah satu penyakit vaskular yang kerap berakibat fatal. Ia merupakan bagian dari penyakit tromboembolisme vena yang dialami kira-kira 1-2 orang dewasa per seribu setiap tahunnya. Penyakit ini juga merupakan penyebab kematian tersering ketiga di antara penyakit vaskular lainnya, setelah infark miokardium dan stroke.

Tatalaksana pada pasien dengan DVT adalah dengan penggunaan anti koagulan untuk mencegah terbentuknya thrombus ataupun emboli yang nantinya dapat mengakibatkan kematian. Selama ini regimen yang kerap digunakan sebagai standar terapi untuk pasien DVT adalah antikoagulan kerja cepat yang diberikan secara parenteral selama 5-7 hari yang dilanjutkan dengan antikoagulan oral berupa antagonis vitamin K yaitu warfarin. Karena efek anti koagulasinya yang kadang menimbulkan perdarahan baik yang bersifat minor hingga mayor yang mengancam nyawa. Oleh karena itu, pasien-pasien yang mendapatkan warfarin harus dipantau nilai *International Normalized Ratio (INR)*-nya untuk menilai risiko perdarahan yang mungkin dialaminya. Belum lagi obat ini memiliki banyak interaksi dengan obat-obatan lain dan bahkan makanan. Atas dasar pertimbangan-pertimbangan tersebut maka kemudian dipikirkan apakah ada regimen lain yang dapat menggantikan warfarin, namun sama aman dan efektifnya serta tidak membutuhkan pemantauan dengan ketat.

Alternatif yang dipertimbangkan untuk menjadi pilihan terapi pada pasien dengan DVT adalah dabigatran etexilate atau yang lebih dikenal sebagai dabigatran saja. Obat ini merupakan obat dari golongan *direct thrombin inhibitor*. Kemudian adapula rivaroxaban yang merupakan penghambat faktor Xa.

Meskipun uji klinik yang dilakukan telah

menunjukkan hasil yang baik, namun hingga kini kedua obat ini belum menjadi pilihan terapi utama pada pasien DVT. Di Amerika Serikat sendiri hingga kini warfarin masih menjadi terapi standar. Masih terdapat pertanyaan terkait efikasi dan keamanan terapi ini. Oleh karena itu, makalah ini akan mencoba mengkaji hal-hal tersebut.

Pertanyaan Klinis

Berdasarkan kasus di atas dirumuskan pertanyaan klinis sebagai berikut:

- *P (Patient)*: Pasien dewasa dengan *deep vein thrombosis*
- *I (Intervention)*: Terapi dengan anti koagulan oral baru : dabigatran dan rivaroxaban
- *C (Comparison)*: Terapi dengan warfarin
- *O (Outcome)*: Angka rekurensi DVT dan kejadian perdarahan

Pertanyaan klinis:

Bagaimanakah efikasi dan keamanan terapi dengan anti koagulan baru yaitu dabigatran dan rivaroxaban masing-masing jika dibandingkan dengan terapi warfarin pada pasien deep vein thrombosis?

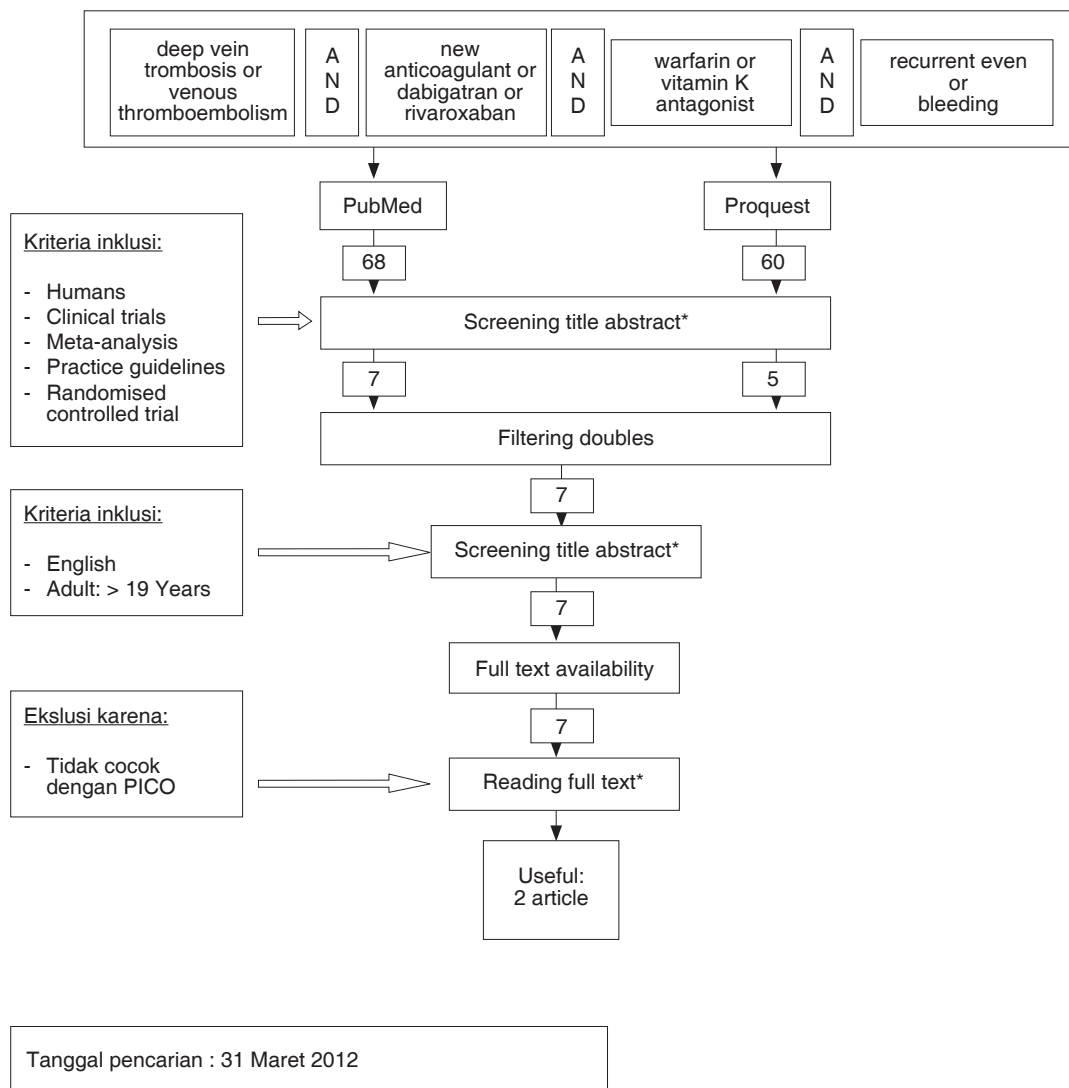
METODE

4.1 Pencarian

Strategi pencarian dilakukan pada *database* Pubmed dan Proquest pada tanggal 31 Maret 2012 dengan menggunakan kata kunci : (*deep vein thrombosis or venous thromboembolism*) and (*new oral anticoagulant or dabigatran or rivaroxaban*) and (*warfarin or vitamin K antagonist*) and (*recurrent event or bleeding*). Strategi pencarian, hasil, serta kriteria inklusi dan eksklusi dilampirkan dalam gambar di bawah ini.

4.2 Telaah Kritis

Dari artikel yang didapatkan setelah proses pencarian, dilakukan penilaian validitas, kepentingan dan aplikabilitas artikel tersebut. Beberapa aspek dari artikel tersebut akan dinilai berdasarkan *validity*, *importance*, dan *applicability*.



Gambar 1. Strategi pencarian artikel

Hasil

Dari penelusuran didapatkan dua buah artikel penelitian yang dapat diakses dan sesuai dengan kata kunci dan batasan-batasan yang digunakan. Artikel yang dipilih telah sesuai dengan pertanyaan klinis yang diajukan.

Studi RE-COVER¹ membandingkan antara terapi dabigatran pada dosis 150 mg yang diberikan 2 kali sehari dengan terapi warfarin yang disesuaikan dosisnya (dengan target INR antara 2,0 hingga 3,0) yang diberikan pada pasien yang sebelumnya

sudah mendapat terapi inisial dengan antikoagulan parenteral. Penelitian ini dipilih karena memiliki validitas yang baik yang ditentukan atas dasar : desain penelitian yang dilakukan pada jurnal tersebut berupa uji klinik terkontrol dengan randomisasi, *double blinding* dan standardisasi perlakuan pada setiap subjek, jumlah *drop-out* minimal, dan tindak lanjut yang mumpuni dengan data yang lengkap. Hal yang menjadi kekurangan adalah analisa *intention to treat* tidak dilakukan pada mereka yang *drop out* tetapi dihitung dengan *carried forward method*.

Tabel 1. Telaah kritis

Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER) ¹¹		
Relevansi		
Domain	+	Pasien deep vein thrombosis
Determinan	+	Terapi dabigatran dan warfarin
Pengukuran Keluaran	+	Angka kejadian perdarahan
Validitas		
Rancangan Penelitian	+	Uji klinis acak terkontrol komparatif
Jumlah Pasien	+	2564 orang
Lingkup	+	<i>Multi-centre</i>
Seleksi	+	
Randomisasi	+	
Standardisasi	+	
<i>Blinding</i>	+	
Tindak Lanjut Mumpuni	+	
Kelengkapan Data	+	
Kepentingan		
Kekuatan	+	
Hasil	+	
Derajat Kesahihan Bukti	1a	
Penerapan		
Kemiripan Pasien	+	
Dampak yang Penting bagi Pasien	+	

Tabel 2. Kadar ALT sebelum dan setelah terapi

Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (EINSTEIN) ¹¹		
Relevansi		
Domain	+	Pasien deep vein thrombosis
Determinan	+	Terapi rivaroxaban dan warfarin
Pengukuran Keluaran	+	Angka kejadian perdarahan
Validitas		
Rancangan Penelitian	+	Uji klinis acak terkontrol komparatif
Jumlah Pasien	+	3449 orang
Lingkup	+	<i>Multi-centre</i>
Seleksi	+	
Randomisasi	+	
Standardisasi	+	
<i>Blinding</i>	+	
Tindak Lanjut Mumpuni	+	
Kelengkapan Data	+	
Kepentingan		
Kekuatan	+	
Hasil	+	
Derajat Kesahihan Bukti	1a	
Penerapan		
Kemiripan Pasien	+	
Dampak yang Penting bagi Pasien	+	

Tabel 3. Kajian efikasi dan keamanan studi RE-COVER

	Efikasi		Keamanan	
	Kejadian VTE atau kematian terkait	Kejadian DVT	Kejadian perdarahan mayor	Kejadian perdarahan
Kelompok dabigatran	30 pasien (2,4%)	16 pasien (2,1%)	20 pasien (1,6%)	71 pasien (5,6%)
Kelompok pembanding (warfarin)	27 pasien (2,1%)	18 pasien (1,4%)	24 pasien (1,9%)	111 pasien (8,8%)
	HR=1,10 CI 95% = 0,65–1,84	HR = 0,87 CI 95% = 0,44–1,70	HR = 0,82 CI95% = 0,45–1,48	HR = 0,63 CI95% = 0,47–0,84

Tabel 4. Kajian efikasi dan keamanan studi EINSTEIN

	Efikasi		Keamanan	
	Kejadian VTE atau kematian terkait	Kejadian DVT	Kejadian perdarahan mayor	Kejadian perdarahan
Kelompok rivaroxaban	36 pasien (2,1%)	14 pasien (0,8%)	14 pasien (0,8%)	126 pasien (7,3%)
Kelompok pembanding	51 pasien (3,0%)	28 pasien (1,6%)	20 pasien (1,2%)	119 pasien (7,0%)
	HR=0,68 CI 95% = 0,44–1,04		HR = 0,65 CI95% = 0,33 – 1,30	

Pada penelitian ini didapatkan pada pemberian dabigatran angka rekurensi gejala venous thromboembolism ataupun angka kematian terkait adalah 30 dari 1274 pasien atau 2,4% dari seluruh pasien dari kelompok yang mendapat dabigatran, sedangkan pada kelompok pembanding dengan terapi warfarin angka tersebut adalah 27 dari 1265 pasien atau 2,1%. (HR=1,10 CI 95% = 0,65–1,84)

Selain itu, hal lain yang disoroti adalah terkait keamanan. Pada penelitian RE-COVER didapatkan pada pasien yang mendapatkan dabigatran, kejadian perdarahan ditemukan pada 71 pasien (5,6%). Sedangkan kejadian serupa pada kelompok warfarin ditemukan pada 111 pasien (8,8%). (HR = 0,63 CI95% = 0,47 – 0,84; RRR = 29%, p = 0,0002) Kemudian di antaranya 20 pasien (1,6%) mengalami perdarahan mayor dan/atau fatal pada kelompok dabigatran dan 24 pasien (1,9%) pada kelompok warfarin (HR = 0,82 CI95% = 0,45 – 1,48).

Studi EINSTEIN² membandingkan antara terapi rivaroxaban yang diberikan dalam dosis 15 mg dua kali sehari selama 3 minggu dilanjutkan 20 mg per hari dan warfarin yang diberikan dalam dosis yang disesuaikan untuk mencapai INR 2,0 – 3,0. Penelitian ini dipilih karena memiliki validitas yang baik yang ditentukan

atas dasar : desain penelitian yang dilakukan pada jurnal tersebut berupa uji klinik terkontrol dengan randomisasi, *double blinding* dan standardisasi perlakuan pada setiap subjek, jumlah *drop-out* minimal, dan tindak lanjut yang mumpuni dengan data yang lengkap. Hal yang menjadi kekurangan adalah analisa *intention to treat* tidak dilakukan pada mereka yang *drop out* tetapi dihitung dengan *carried forward method*.

Pada penelitian ini didapatkan pada pemberian rivaroxaban angka rekurensi gejala venous thromboembolism ataupun angka kematian terkait adalah 36 dari 1731 pasien atau 2,1% dari seluruh pasien dari kelompok yang mendapat rivaroxaban, sedangkan pada kelompok pembanding dengan terapi warfarin angka tersebut adalah 51 dari 1718 pasien atau 3,0% (HR=0,68 CI 95% = 0,44–1,04).

Mengenai keamanan, kejadian perdarahan pada kelompok rivaroxaban ditemukan pada 126 pasien (7,3%) dengan 14 pasien (0,8%) mengalami perdarahan mayor ataupun fatal. Sedangkan pada kelompok warfarin perdarahan terjadi pada 119 pasien (7,0%) dengan 20 pasien (1,2%) mengalami perdarahan mayor atau fatal (HR (untuk perdarahan mayor) = 0,65 CI95% = 0,33 – 1,30).

Diskusi

Kedua studi yang ditelaah mencoba menunjukkan efikasi dan tingkat keamanan terapi dengan masing-masing dabigatran dan rivaroxaban dibandingkan dengan terapi standar warfarin pada pasien dewasa dengan deep vein thrombosis. Kedua studi yang berupa uji klinis acak terkontrol berskala besar ini menunjukkan validitas yang baik, sehingga hasil dari studi-studi ini dapat diandalkan.

Studi pertama, RE-COVER, menunjukkan bahwa terapi dengan dabigatran 150 mg dua kali sehari memiliki efikasi dan keamanan yang setara dengan terapi warfarin yang dosisnya disesuaikan untuk mencapai INR 2,0 – 3,0. Dalam hal efikasi, terlihat pasien yang mengalami rekurensi VTE atau DVT pada kelompok dabigatran dan warfarin tidak berbeda yang menunjukkan non-inferioritas terhadap warfarin. Dalam hal keamanan, kejadian perdarahan mayor juga serupa pada kedua kelompok. Sedangkan dalam mencegah terjadinya perdarahan secara umum, terlihat superioritas dari terapi dabigatran dengan *relative risk reduction* hingga 29%

Dabigatran yang merupakan direct thrombin inhibitor merupakan antikoagulan yang efektif dalam mencegah pembentukan dan pertumbuhan thrombus karena efeknya dalam menghambat thrombin bebas maupun terikat fibrin yang nantinya akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang membentuk thrombus. Efikasi dan keamanan terapi dabigatran yang ditunjukkan oleh studi RE-COVER konsisten dengan studi-studi sebelumnya yang dilakukan pada pasien dengan atrial fibrilasi (AF).³

Studi kedua, EINSTEIN, menunjukkan bahwa terapi dengan rivaroxaban yang diberikan dalam dosis 15 mg dua kali sehari selama 3 minggu dilanjutkan 20 mg per hari dibandingkan dengan warfarin yang diberikan dalam dosis yang disesuaikan untuk mencapai INR 2,0 – 3,0, menunjukkan terapi rivaroxaban non-inferior jika dibandingkan dengan terapi warfarin.

Rivaroxaban merupakan turunan oxazolidinone yang bekerja dengan secara langsung menghambat faktor Xa sehingga menghambat transformasi prothrombin menjadi thrombin yang nantinya menghambat pembentukan klot. Dalam studi-studi sebelumnya yang dilakukan untuk mengkaji efikasi dan keamanan terapi rivaroxaban pada pasien yang menjalani operasi pergantian lutut atau panggul, rivaroxaban setara dengan terapi konvensional yaitu

enoxaparin atau warfarin, hal ini konsisten dengan apa yang didapatkan dari studi EINSTEIN.

Hal lain yang menjadi sorotan adalah mengenai efek samping. Ini menjadi kendala karena obat golongan direct thrombin inhibitor sebelumnya, yaitu ximelagatran, juga memiliki efikasi dan keamanan yang dapat disetarakan dengan warfarin, namun dalam studi jangka panjang didapatkan bahwa obat ini menyebabkan toksisitas pada liver.⁴ Walaupun begitu, dalam studi RE-COVER ataupun studi dengan dabigatran lain sebelumnya, kejadian disfungsi liver seperti yang didapatkan pada penggunaan ximelagatran tidak ditemukan. Efek samping yang ditemukan pada penggunaan dabigatran ini adalah dyspepsia yang terdapat pada 3% pasien. Pada penggunaan rivaroxaban tidak ditemukan tanda-tanda hepatotoksitas.

Dalam hal praktikabilitas, dibandingkan dengan warfarin, dabigatran dan rivaroxaban memiliki banyak keunggulan, diantaranya penggunaan dabigatran memiliki variabilitas antar pasien yang lebih sedikit dalam hal respon terhadap dosis tertentu, sehingga pengawasan INR atau indikator lainnya tidak harus seketat pada warfarin. Selain itu dabigatran dan rivaroxaban memiliki lebih sedikit interaksi dengan obat dan makanan. Kemudian dabigatran juga menawarkan dosis titrasi yang lebih cepat pada pasien yang memiliki fungsi ginjal yang normal. Sedangkan rivaroxaban memiliki awitan kerja yang cepat sehingga dapat mengeliminasi kebutuhan penggunaan antikoagulan parenteral di awal terapi dan aman bagi penderita gangguan fungsi ginjal.

Kekurangan yang dapat ditemukan pada kedua antikoagulan baru ini adalah belum adanya antidotum untuk membalik efek yang ditimbulkannya. Pemberian antikoagulan dapat menyebabkan perdarahan sehingga adanya antidotum merupakan hal yang perlu diperhatikan. Obat antikoagulan yang selama ini digunakan seperti heparin dan warfarin memiliki antidotum spesifiknya yaitu masing-masing protamine sulfat dan vitamin K.

Dari segi ekonomi, biaya terapi dabigatran atau rivaroxaban masih lebih mahal daripada biaya terapi warfarin, bahkan ketika biaya terapi warfarin ditambah dengan biaya untuk pemeriksaan INR yang menjadi salah satu protokolnya.

Kemudian data terkait, baik efikasi ataupun keamanan, pada penggunaan obat ini dalam jangka panjang juga masih belum sepenuhnya diselidiki. Kendala lainnya adalah studi-studi yang dilakukan

untuk kedua antikoagulan baru ini mengambil sampel yang sebagian besar bangsa kaukasian dan usia dewasa tua (rata-rata 55 tahun). Oleh karena itu, studi jangka panjang dan juga studi pada karakteristik demografi lain diperlukan untuk lebih memperkuat tingkat kepercayaan.

Kesimpulan

Kedua antikoagulan oral baru, dabigatran dan rivaroxaban menunjukkan efikasi yang setara dan keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan warfarin yang menjadi terapi standar pada pasien dengan deep vein thrombosis. Kedua obat ini memiliki keunggulan dibandingkan warfarin karena tidak memerlukan pemantauan ketat tentang status koagulasi yang dilihat dari INR, yang dipantau pada pasien yang mendapatkan warfarin. Selain itu, interaksi antara kedua obat ini dengan obat-obatan lain ataupun makanan juga lebih sedikit dibanding warfarin. Kedua obat ini juga memiliki awitan kerja yang lebih cepat.

Beberapa hal yang menjadi kekurangan adalah belum tersedianya antidotum untuk dabigatran dan rivaroxaban ini. Kemudian dari segi ekonomi,

kedua obat ini juga lebih mahal dibandingkan dengan warfarin. Selain itu, masih banyak yang dipertanyakan pada penggunaan antikoagulan generasi baru ini, terutama terkait penggunaannya dalam jangka panjang. Kemudian belum pula dapat dinilai mana yang lebih baik diantara kedua obat ini. Oleh karena itu, masih dibutuhkan investigasi lebih lanjut mengenai hal-hal tersebut.

Daftar Pustaka

1. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-52.
2. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
4. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;196:407-18.