

Sudahkah Saatnya Mengganti Warfarin?

Yoga Yuniadi

Fibrilasi atrium (FA) merupakan kelainan irama yang paling banyak ditemui di klinik. Diperkirakan prevalensi FA akan terus meningkat, di Amerika pada tahun 2010 terdapat 6.7 juta penderita FA dan diproyeksikan meningkat menjadi 16 juta orang pada tahun 2050. FA merupakan suatu penyakit aging sehingga kejadiannya makin tinggi pada kelompok usia manula. Besarnya masalah FA di dunia sering disebut sebagai epidemi global.

FA menjadi masalah kesehatan yang penting karena berkaitan dengan kejadian stroke dan gagal jantung. Stroke pada FA umumnya adalah suatu stroke non-hemoragik. Suatu studi terhadap lebih dari 39.000 pasien stroke di Denmark didapatkan bahwa 16% di antaranya adalah penderita FA. Sembilan puluh dua persen penderita FA tersebut mengalami stroke non hemoragik.¹ Hal ini mudah dimengerti karena pada FA terjadi turbulensi dan diastasis aliran darah di atrium yang memudahkan terbentuknya trombus di daerah appendiks atrium kiri. Bila trombus ini lepas ke sirkulasi sistemik umumnya akan tersangkut di cabang-cabang pembuluh darah otak sehingga menyebabkan stroke non hemoragik. Stroke pada penderita FA juga cenderung lebih berat. Gangguan kemampuan fungsional yang parah lebih banyak ditemukan pada pasien FA dibandingkan non FA yang mengalami stroke. Keadaan ini terjadi baik pada fase akut maupun

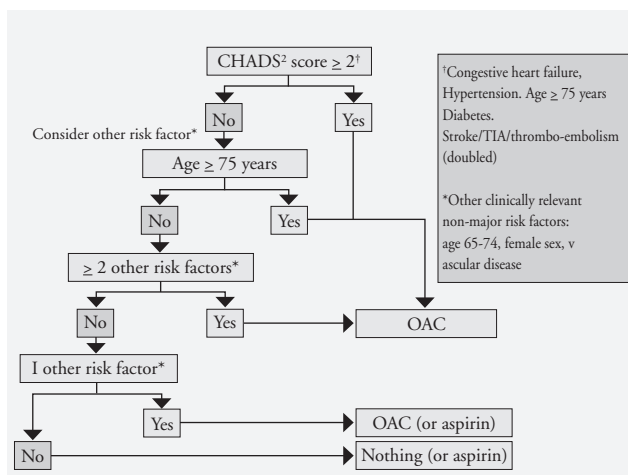
pada pengamatan 3, 6 dan 12 bulan.² Bahkan dua studi lain menunjukkan bahwa penderita FA lebih sering mengalami stroke berulang dibandingkan non FA.^{3, 4}

Agar dapat memperhitungkan risiko stroke pada penderita FA diperlukan suatu cara stratifikasi yang memasukkan berbagai faktor risiko stroke lainnya. Beruntung saat ini terdapat suatu sistem skor yang mudah digunakan untuk stratifikasi risiko stroke pada FA, yaitu skor CHADS₂ dan CHA₂DS₂VASc (Gambar 1). Komponenskor CHADS₂ terdiri dari *Congestive heart failure, Hypertension, Age over 74 yo, Diabetes mellitus, Stroke*, yang masing-masing mempunyai skor 1 kecuali stroke mempunyai skor 2. Komponen CHA₂DS₂VASc sama dengan CHADS₂ dengan penambahan *Vascular disease, Age antarbetween 65-74 yo, Sex category (female)* yang masing-masing mempunyai skor 1 kecuali Age over 74 tahun dan stroke bernilai 2. Semakin tinggi nilai skor CHADS₂ atau CHA₂DS₂VASc, maka makin besar risiko terkena stroke. Berdasarkan skor tersebut, penderita FA yang memiliki total skor 1 atau lebih dianjurkan diberikan antikoagulan. Tidak ada tempat untuk pemberian aspirin sebagai pencegahan stroke pada pasien FA.⁵

Selain memperhitungkan risiko tromboemboli, pada FA perlu juga diperhitungkan risiko perdarahan yang mungkin timbul karena pemberian anti-trombotik. Skor HAS BLED cukup mudah digunakan untuk memperkirakan risiko perdarahan. Perlu diperhatikan bahwa komponen pada HAS BLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly over 65yo, Drugs/alcohol cocncomitanly*) yang masing-masing diberi skor 1 banyak memiliki kesamaan dengan skor CHADS₂. Artinya pasien yang

Corresponding Address:

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



Gambar 1. Diagram pemakaian antitrombotik berdasarkan faktor risiko stroke

mempunyai risiko stroke yang tinggi, pada saat yang bersamaan memiliki risiko perdarahan yang relatif tinggi juga. Pasien dengan skor HAS BLED > 3 memerlukan pemantauan yang lebih memadai.⁶

Warfarin

Warfarin yang merupakan antagonis vitamin K adalah obat antikoagulan yang sudah cukup lama dipakai untuk pencegahan stroke pada FA. Hal ini didukung oleh hasil beberapa uji klinis yang menunjukkan keunggulan warfarin dibandingkan plasebo, aspirin atau aspirin plus clopidogrel dalam mencegah kejadian stroke pada penderita FA dengan nilai reduksi risiko relatif berkisar antara 40% hingga 70%.⁷ Sayangnya sekali terdapat beberapa kelemahan warfarin yang sering menyulitkan dalam praktek sehari-hari.

Warfarin bekerja dengan mencegah karboksilasi gamma faktor koagulasi yang tergantung pada vitamin K, yaitu faktor II, VII, X, protein S dan C. Akan tetapi karena waktu paruh faktor-faktor pembekuan itu panjang yaitu sekitar 8-44 jam, maka efek maksimal antikoagulasi warfarin baru didapatkan setelah 5-7 hari dari inisiasi terapi.⁸ Dengan alasan yang sama, *wash-out* warfarin juga lama. Warfarin menunjukkan pola farmakokinetik yang non-linier yang menimbulkan variasi dosis-respon intra- dan inter-pasien. Warfarin juga sangat dipengaruhi oleh faktor genetik, interaksi obat dan interaksi dengan makanan yang mengandung vitamin K. Interval terapi warfarin tidak begitu lebar yaitu pada kisaran INR 2-3, oleh karena itu membutuhkan pemantauan yang teratur.

Antikoagulan Oral Baru

Saat ini di pasaran Indonesia sudah tersedia beberapa antikoagulan oral baru yaitu dabigatran dan rivaroxaban serta dalam waktu dekat apixaban. Obat-obat baru tersebut dikembangkan untuk menutupi limitasi antagonis vitamin K, sehingga diharapkan pemakaian antikoagulan untuk pencegahan stroke pada FA semakin efektif.

Dabigatran bekerja langsung sebagai penghambat trombin. Dabigatran merupakan suatu prodrug dengan waktu paruh 4-17 jam dan awitan kerja 2 jam. Bioavailabilitas dabigatran oral hanya 3-7% dan oleh karena itu diperlukan dosis oral yang cukup besar. Selain itu dabigatran memerlukan suasana asam untuk dapat diabsorpsi sehingga sediaan dabigatran oral mengandung asam tartrat. Dibandingkan dengan warfarin, dabigatran 150 mg dua kali sehari dapat mereduksi risiko stroke dan emboli sistemik hingga 35% atau dengan kata lain mencegah 3 dari 4 stroke terkait FA. Dabigatran juga menurunkan risiko stroke hemoragik antara 69-74% dibandingkan warfarin. Dosis dabigatran 150 mg dua kali sehari dapat menurunkan risiko stroke iskemik hingga 25%.⁹ Berdasarkan analisa post-hoc, pasien yang berumur > 75 tahun tidak dianjurkan untuk memakai dabigatran 150 mg karena ada kecenderungan peningkatan perdarahan mayor dibanding warfarin. Dabigatran tetap bermanfaat baik pada pasien yang sudah memakai antagonis vitamin K sebelumnya maupun pada pasien *naive* vitamin K antagonis. Hati-hati penggunaan dabigatran pada pasien dengan disfungsi renal, dabigatran kontra indikasi pada klirens kreatinin < 15 ml/menit.

Rivaroxaban adalah suatu inhibitor faktor Xa selektif. Bioavailabilitas setelah pemberian per oral adalah 80% dan diekskresikan melalui sistem biliaris dan ginjal. Rivaroxaban dikontra-indikasikan pada penyakit hati. Analisa intention to treat menunjukkan rivaroxaban 20 mg per hari tidak inferior dibandingkan warfarin dalam mencegah stroke dan emboli sistemik (HR 0.88; 95%CI 0.74 hingga 1.03; p<0.001 untuk non-inferioritas dan p=0.12 untuk superioritas). Tidak didapatkan perbedaan kejadian perdarahan mayor dan non mayor yang relevan antara rivaroxaban dan warfarin, tetapi terdapat penurunan kejadian perdarahan intrakranial dan kejadian perdarahan fatal pada kelompok rivaroxaban dibanding warfarin.¹⁰

Sudahkah saatnya mengganti warfarin?

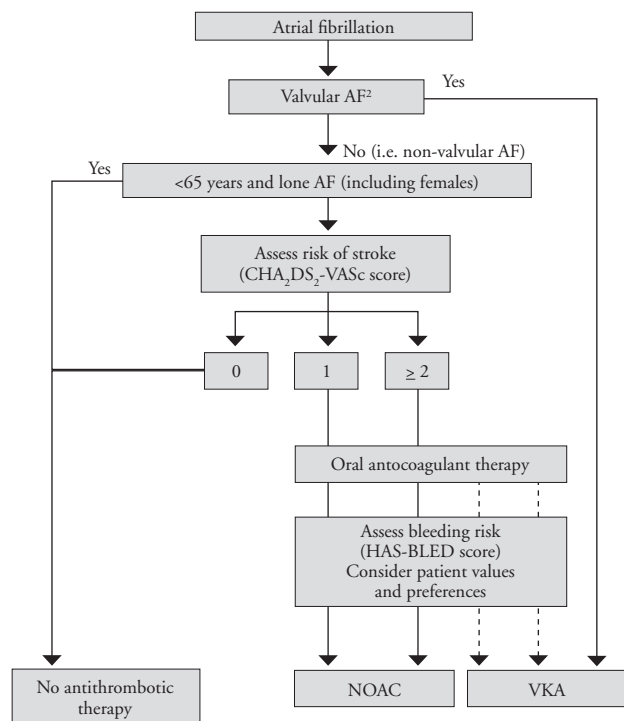
Obat antikoagulan oral baru sejauh ini paling tidak menunjukkan non inferioriti dibandingkan warfarin tetapi terbukti mempunyai keamanan yang lebih baik yaitu menurunkan kejadian perdarahan intra kranial. Atas dasar itu, *European Society of Cardiology* (ESC) merekomendasikan obat antikoagulan baru sebagai obat yang lebih disukai dari pada warfarin untuk FA non valvular pada umumnya. Walaupun demikian karena pengalaman dengan obat-obat tersebut masih terbatas maka pemakaian harus dibatasi pada indikasi yang sudah disetujui dan suatu survey *post marketing* perlu dilakukan.¹¹ Se jauh ini belum ada studi yang membandingkan langsung antar obat-obat antikoagulan oral baru tersebut sehingga sulit mengatakan mana yang lebih baik.

Bila akan mengganti dari antagonis vitamin K ke obat antikoagulan oral baru maka turunkan INR terlebih dahulu hingga < 2 karena obat antikoagulan baru memiliki awitan kerja yang cepat. Sebaliknya bila mengganti obat antikoagulan oral baru ke antagonis vitamin K, maka diperlukan periode tumpang tindih

antara obat antikoagulan oral baru dengan antagonis vitamin K selama 2-3 hari untuk memberi kesempatan antagonis vitamin K mencapai dosis terapi.¹¹ Pasien yang memiliki nilai INR yang terkontrol dengan baik dalam terapi warfarin, tidak perlu diganti dengan obat antikoagulan oral baru kecuali terdapat risiko perdarahan yang tinggi.

Hal penting lain yang perlu diperhatikan adalah tingkat kepatuhan pasien karena efektifitas antikoagulan sangat tergantung pada kedisiplinan pasien mengkonsumsi obat. Dalam hal ini penting memperhatikan keadaan sosio-ekonomi pasien ketika akan memulai terapi antikoagulan oral baru karena harganya yang lebih mahal dibandingkan warfarin. Dalam konteks ini beberapa data tentang cost effectiveness dabigatran sudah dipublikasikan dan menunjukkan bahwa dabigatran cukup cost effective, kecuali untuk pasien yang mempunyai kontrol INR yang sangat baik.^{12, 13}

Gambar 2 memberikan suatu panduan praktis pemilihan antikoagulan di dalam praktek sehari-hari. Tampak jelas bahwa pada umumnya untuk FA non valvular, antikoagulan pilihan adalah antikoagulan oral baru sedangkan untuk FA valvular pilihan pertama warfarin.



Gambar 2. Pemilihan antikoagulan. Garis padat menunjukkan pilihan terbaik, sedangkan garis putus-putus merupakan pilihan alternatif.

Daftar Pustaka

- Andersen KK, Olsen TS, Dehrendorff C, Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*.2009;40(6):2068-2072.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation.The Framingham Study.*Stroke*.1996;27(10):1760-1764.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*.2005;36(6):1115-1119.
- Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence.*Am J Med*. 2003;114(3):206-210.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.

6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
8. Nutescu EA. New Understandings in Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Review of Guidelines and Therapies. *the Accreditation Council for Pharmacy Education*. 2011/09/10. Available at: <https://secure.pharmacytimes.com/lessons/201109-03.asp>. Accessed 2012/06/16, 2012.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
11. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Heldal M, Kristensen SD, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2747.
12. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123(22):2562-2570.
13. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):1-11.