

Apixaban: Antikoagulan Oral Baru- Penghambat Spesifik Faktor Xa

Pendahuluan: Sejarah Obat Golongan Antikoagulan

Sejarah penemuan obat golongan antikoagulan sudah dimulai sejak tahun 1939 saat heparin pertama kali ditemukan. Penemuan heparin diikuti oleh penemuan antikoagulan lainnya, seperti: dicoumarol, warfarin, enoxaparin, bivalirudin, fondaparinux, dabigatran, dan rivaroxaban.¹ Apixaban merupakan antikoagulan oral terbaru yang penggunaannya memperoleh persetujuan dari EMA (*European Medicines Agency*)¹ pada tahun 2011 dan FDA (*Food and Drug Administration*) pada tahun 2012.²

Mekanisme Kerja Antikoagulan

Pada saat terjadi luka/cedera/kerusakan pada lapisan bagian dalam pembuluh darah (endotel), akan terjadi serangkaian proses yang mengubah sifat sel-sel endotel menjadi lebih pro koagulasi. Kerusakan pada lapisan endotel menyebabkan protein-protein di bawah lapisan endotel, seperti kolagen dan faktor *von Willebrand* terpapar aliran darah. Paparan ini menyebabkan terjadinya perlekatan platelet ke lapisan endotel yang mengalami cedera, sintesis serta sekresi molekul-molekul vasokonstriktor maupun aktivator platelet yang selanjutnya berperan dalam agregasi platelet dan pembentukan *platelet plug* (sumbatan platelet) untuk memperbaiki kerusakan tersebut. Bersamaan dengan proses tersebut, juga terjadi aktivasi sistem koagulasi melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menghasilkan trombin dan fibrin untuk menstabilkan *platelet plug*.³

Koagulasi atau pembekuan darah disebabkan oleh perubahan fibrinogen menjadi fibrin oleh enzim trombin. Trombin dan fibrin terbentuk melalui serangkaian reaksi proteolitik. Pada setiap tahapan reaksi, suatu faktor pembekuan mengalami proteolisis menjadi suatu protease aktif (contohnya: faktor VII yang tidak aktif menjadi faktor VIIa yang aktif). Tiap faktor protease akan mengaktifkan faktor pembekuan berikutnya dalam urutan rangkaian tersebut, sampai akhirnya terbentuk trombin (faktor IIa) dan fibrin. Selain berperan dalam pembentukan fibrin, trombin juga mengaktifkan banyak faktor koagulasi lainnya (terutama faktor V, VIII, dan IX), memicu pembentukan lebih banyak trombin, dan

Ringkasan

- ❖ Apixaban adalah antikoagulan oral yang baru memperoleh persetujuan dari FDA pada tahun 2012.
- ❖ Mekanisme kerja apixaban sama dengan rivaroxaban, yaitu secara langsung menghambat faktor Xa, yang merupakan salah satu faktor koagulasi sehingga menghambat pembekuan darah.
- ❖ Apixaban termasuk dalam golongan antikoagulan oral baru bersama dengan rivaroxaban dan dabigatran, sebagai alternatif warfarin.
- ❖ Indikasi apixaban adalah untuk mencegah tromboemboli vena pasca operasi penggantian lutut atau panggul, serta mencegah tromboemboli stroke pada kondisi fibrilasi atrial non valvular.
- ❖ Meta-analisis membuktikan apixaban efektif dalam mencegah tromboemboli vena dan kematian pasca operasi penggantian panggul atau lutut dibandingkan enoksaparin.
- ❖ Penelitian acak terkontrol membuktikan apixaban mengurangi: 1) kejadian stroke hemoragik, dan 2) kejadian stroke atau emboli sistemik per tahun pada pasien fibrilasi atrial dibandingkan warfarin atau aspirin.
- ❖ Meskipun demikian, harga apixaban untuk indikasi fibrilasi lebih mahal dibandingkan antikoagulan oral lainnya untuk indikasi yang sama.

mengaktifkan faktor XIII, suatu faktor yang menjalin polimer-polimer fibrin sehingga menstabilkan bekuan darah. Untuk mencegah perdarahan berlebihan, tubuh juga mempunyai antikoagulan endogen, seperti antitrombin yang membuat trombin, faktor IXa, Xa, XIa, dan XIIa, menjadi tidak aktif. Antitrombin dan beberapa faktor pembekuan inilah yang menjadi target kerja antikoagulan.^{3,5}

Mekanisme Kerja Apixaban

Apixaban bekerja secara spesifik pada faktor Xa melalui ikatan dengan sisi aktif S1 dan S4 dalam konformasi berbentuk seperti huruf L (Gambar 1). Gugus *p-methoxyphenyl* apixaban (P1) akan menduduki posisi anionik S1 dari faktor Xa dan gugus lainnya akan menduduki posisi aromatik S4. Hasil dari mekanisme ini adalah penghambatan pembentukan trombin dan trombus sehingga memperpanjang waktu pembekuan darah.¹

Farmakokinetik Apixaban dibandingkan dengan Antikoagulan Oral Lainnya

Apixaban mempunyai profil farmakokinetik linier sampai dengan dosis

10mg; pada dosis ≥ 25 mg bioavailabilitas apixaban berkurang. Bioavailabilitas absolut apixaban sampai dengan dosis 10mg adalah sekitar 50%. Konsentrasi maksimum dalam darah tercapai 3-4 jam setelah pemberian tablet apixaban 10mg.⁷

Apixaban dimetabolisme di hepar sebagian besar oleh enzim sitokrom P450 isoenzim CYP3A4 dan CYP3A5. Selain itu, apixaban juga merupakan substrat dari protein transpor *P-glycoprotein* (P-gp).⁷ Tabel 1 menampilkan beberapa parameter farmakokinetik apixaban dibandingkan dengan antikoagulan oral lainnya, yaitu: rivaroxaban, dabigatran, dan warfarin.

Perhatian dan Kontraindikasi

1. Perhatian terkait Interaksi Obat

Pemberian apixaban bersamaan dengan penghambat kuat CYP3A4 dan P-gp memerlukan perhatian dan monitoring karena kedua kelompok ini dapat meningkatkan kadar maksimum (C_{maks}) dan jumlah total apixaban dalam darah (*Area Under Curve*, AUC). Contoh obat-obat yang termasuk penghambat kuat CYP 3A4 dan

P-gp antara lain: antijamur golongan azol (ketokonazol, flukonazol) dan penghambat protease HIV (ritonavir). Contoh obat yang hanya menghambat P-gp sehingga juga meningkatkan kadar maksimum dan AUC apixaban adalah naproksen (golongan NSAID).⁷

Demikian pula halnya dengan pemberian apixaban bersamaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 dan P-gp karena kedua kelompok tersebut berpotensi mengurangi kadar maksimum dan AUC apixaban dalam darah. Contoh obat-obat yang poten menginduksi CYP3A4 dan P-gp antara lain: rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, dan ekstrak *St. John*.⁷

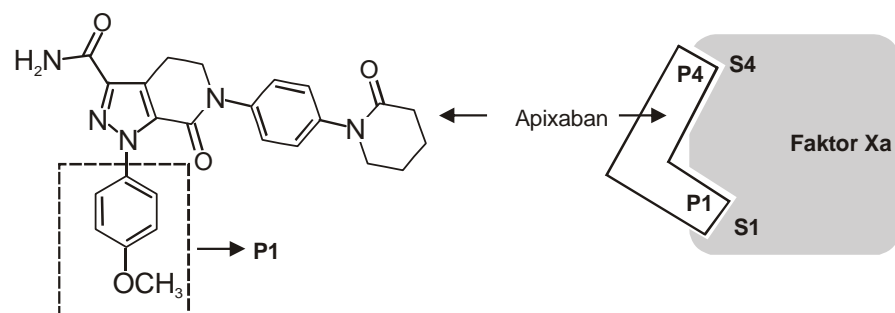
Apixaban dapat diberikan bersama dengan atau tanpa makanan. Pada dosis 10mg, baik C_{maks} maupun AUC apixaban tidak dipengaruhi oleh makanan.⁷

2. Perhatian terkait Kondisi Pasien

Apixaban perlu diberikan dengan hati-hati pada pasien yang berisiko mengalami perdarahan. Pemberian apixaban harus dihentikan bila pasien mengalami komplikasi perdarahan. Pemberian apixaban bersamaan dengan golongan antiplatelet (aspirin) dan NSAIDs berisiko menyebabkan perdarahan sehingga memerlukan perhatian.⁷

3. Kontraindikasi

Kontraindikasi pemberian apixaban antara lain: 1) reaksi hipersensitivitas terhadap apixaban atau bahan-bahan pengisi yang terkandung dalam produk (seperti: laktosa, selulosa mikrokristalin, natrium *croscarmellose*, natrium lauril sulfat, magnesium stearat, *hypromellose*,



Gambar 1. Struktur Kimia Apixaban dan Ikatannya pada Faktor X Teraktivasi (Faktor Xa)^{1,6}

Tabel 1. Parameter Farmakokinetik Apixaban¹⁻⁸

Parameter	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran Etexilate	Warfarin
Prodrug	-	-	+	-
Bioavailabilitas (%)	50	66-100, bergantung dosis	3-7	100
t_{max} (jam)	1,5 (dosis 2,5mg) 3,3 (dosis 5mg) 3-4 (dosis 10mg)	2-4	1-6	4
Vd (L)	21-61 52,7 (berat badan rendah) 75,6 (obesitas)	50	50-70	0,14 L/kg
Ikatan protein (%)	87	92-95	35	>99
Waktu paruh (jam)	6,8 (dosis 2,5mg) 15,2 (dosis 5mg) 15,8 (berat badan rendah) 8,8 (obesitas)	5-9 11-19 (lansia) 10,1-10,4 (gangguan hati) 8,7-9,5 (gangguan ginjal)	12-17 15-34,1 (gangguan ginjal)	36
Metabolisme	Hepar (CYP3A4) <i>P-glycoprotein</i> (P-gp)	Hepar (CYP3A4)	Hepar (hidrolisis, konjugasi, glukuronidasi)	Hepar (CYP2C9, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4)
Interaksi	Penghambat P-gp dan Penginduksi CYP3A4 yang kuat	Penghambat P-gp dan Penginduksi CYP3A4 yang kuat	Penghambat/Penginduksi P-gp	Diet, vitamin K, banyak obat dan makanan
Eliminasi	Feses	Hepar (2/3) Renal (1/3)	Renal	Renal
Ekskresi Renal (%)	27	66	-	-
Antidotum	-	-	-	Vitamin K
Monitoring	-	-	-	INR

titanium dioksida, triasetin, besi oksida merah); 2) perdarahan aktif yang signifikan secara klinis; 3) penyakit hepar yang berhubungan dengan koagulopati dan risiko perdarahan yang relevan secara klinis; 4) kondisi-kondisi yang secara signifikan merupakan faktor risiko perdarahan mayor (contoh: baru atau sedang mengalami ulser di saluran cerna, baru mengalami cedera otak atau spinal, baru mengalami perdarahan intrakranial); 5) sedang menggunakan antikoagulan lainnya (contoh: heparin, enoksaparin,

fondaparinux), kecuali pada kondisi-kondisi khusus yang memang membutuhkan pemberian kombinasi antikoagulan.⁷

Indikasi

Indikasi apixaban yang disetujui oleh FDA dan EMA antara lain untuk: 1) pencegahan tromboemboli vena (*deep vein thrombosis*, DVT) pada pasien dewasa yang menjalani operasi penggantian lutut atau panggul, dan 2) pencegahan stroke dan emboli sistemik pada pasien dewasa dengan fibrilasi atrial non-valvular,^{7,8} yang

juga mempunyai satu atau lebih faktor risiko berikut: a) stroke atau *transient ischemic attack* (TIA) sebelumnya, usia ≥ 75 tahun, hipertensi, diabetes mellitus, dan gagal jantung simtomatis (kelas NYHA \geq II).⁷

Dosis apixaban yang direkomendasikan untuk indikasi pencegahan tromboemboli vena pasca operasi penggantian lutut maupun panggul adalah 2,5mg 2 kali sehari, dengan dosis awal diberikan 12-24 jam setelah operasi. Durasi penggunaan pasca operasi penggantian lutut adalah 10-14 hari, sedangkan pasca penggantian panggul adalah 32-38 hari.⁷

Tabel 2. Meta-analisis Apixaban

Penulis (tahun)	Jumlah RCTs (Σ populasi)	Karakteristik Pasien	Intervensi	Hasil Intervensi	Besar Efek Intervensi
Sardar et al. (2013) ⁹	3 (14527 pasien)	Pasien fibrilasi atrial dengan riwayat stroke atau TIA, usia rata-rata 70,1-71 tahun, sekitar 60% pria	Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	Tidak ada perbedaan kejadian stroke iskemik Tidak ada perbedaan kejadian stroke yang fatal dan menyebabkan cacat Tidak ada perbedaan kematian akibat semua sebab Kejadian stroke hemoragik lebih kecil pada kelompok obat antikoagulan oral baru	OR 0,86 (95%CI 0,73-1,01) OR 0,85 (95%CI 0,71-1,04) OR 0,90 (95%CI 0,79-1,02) OR 0,37 (95%CI 0,19-0,72)*
Bruin Slot (2013) ¹⁰	9 (40777 pasien)	Pasien fibrilasi atrial atau <i>flutter</i> , usia rata-rata 65-74 tahun, 36% wanita	Idraparinux Rivaroxaban Apixaban Edoxaban Betrixaban Darexaban vs Warfarin	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian stroke dan emboli sistemik [32/1000 pada warfarin vs 25/1000 pada kelompok obat oral antikoagulan baru, terutama apixaban & rivaroxaban]	OR 0,81 (95%CI 0,72-0,91)*
	9 (40749 pasien)		Idraparinux Rivaroxaban Apixaban Edoxaban Betrixaban Darexaban vs Warfarin	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian semua stroke (iskemik-hemoragik) [27/1000 pada warfarin vs 20/1000 pada kelompok antikoagulan baru, terutama apixaban dan rivaroxaban]	OR 0,78 (95%CI 0,69-0,89)*
	8 (39606 pasien)		Idraparinux Rivaroxaban Apixaban Betrixaban Darexaban vs Warfarin	Tidak ada perbedaan kejadian stroke iskemik	OR 0,88 (95%CI 0,76-1,02)
	9 (14749 pasien)		Idraparinux Rivaroxaban Apixaban Betrixaban Darexaban vs Warfarin	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian emboli sistemik	OR 0,53 (95%CI 0,32-0,87) *
Miller et al (2012) ¹¹	3 (44563 pasien)	Pasien fibrilasi atrial non-valvular, usia 70-73 tahun 40% wanita	Apixaban Dabigatran Rivaroxaban vs Warfarin	Antikoagulan oral baru mengurangi risiko gabungan stroke dan emboli sistemik Tidak ada perbedaan risiko stroke iskemik dan stroke tak teridentifikasi Antikoagulan oral baru mengurangi risiko stroke hemoragik	RR 0,78 (95%CI 0,67-0,92)* RR 0,87 (95%CI 0,77-0,99) RR 0,45 (95%CI 0,31-0,68)*
Cohen et al. (2012) ¹⁴	Untuk lutut & panggul masing-masing 1 penelitian		Apixaban 2,5mg 2x1 vs enoxaparin 40mg	Apixaban lebih baik dalam hal semua kejadian tromboemboli vena dan semua kematian - Pasca operasi penggantian panggul - Pasca operasi penggantian lutut	OR 0,35 (95%CI 0,224-0,546)* OR 0,55 (95%CI 0,438-0,691)*
Gómes-Outes et al. (2012) ¹⁵	4 (3 lutut, 1 panggul)		Apixaban vs Enoxaparin	Tidak berbeda dalam hal kejadian tromboemboli vena simtomatis	RR 0,82 (95%CI 0,41-1,64)
Neumann et al. (2012) ¹⁶	10		Apixaban Edoxaban Rivaroxaban vs Enoxaparin	Tidak ada perbedaan mortalitas sampai dengan 10 minggu	OR 0,95 (95%CI 0,55-1,63)
Neumann et al. (2012) ¹⁶	12		Apixaban Betrixaban Rivaroxaban vs Enoxaparin	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian tromboemboli vena (<i>deep vein thrombosis</i> , DVT) simtomatis sampai dengan 5 minggu Kejadian DVT berkurang 3 (1-5) per 1000 pasien selama 1-5 minggu	OR 0,46 (95%CI 0,30-0,70)*

* Signifikan

Tabel 3. Penelitian Acak Terkontrol Apixaban

Penelitian	Jumlah dan Karakteristik pasien	Intervensi	Hasil Intervensi	Besar Efek Intervensi
ARISTOTLE ¹²	18201 pasien fibrilasi atrial + minimum 1 faktor risiko stroke Median follow up 1,8 tahun	Apixaban 5mg 2x1 vs Warfarin (INR 2-3)	Persentase kejadian stroke atau emboli sistemik per tahun lebih kecil pada kelompok apixaban Persentase kejadian stroke lebih kecil pada kelompok apixaban Tidak ada perbedaan persentase kejadian stroke iskemik atau stroke tak teridentifikasi Persentase kejadian stroke hemoragik lebih kecil pada kelompok apixaban Tidak ada perbedaan persentase kejadian emboli sistemik	1,27 vs 1,60 (HR 0,79, 95%CI 0,66-0,95, p=0,01); NNT 304/tahun* 1,19 vs 1,51 (HR 0,79, 95%CI 0,65-0,95, p=0,01) 0,97 vs 1,05 (HR 0,92, 95%CI 0,74-1,13, p=0,42) 0,24 vs 0,47 (HR 0,51, 95%CI 0,35-0,75, p<0,001) 0,09 vs 0,10 (HR 0,87, 95%CI 0,44-1,75, p=0,047)
AVERROES ¹³	5599 pasien AF atau flutter	Apixaban 5mg 2x1 vs Aspirin 81-324mg/hari	Persentase kejadian stroke atau emboli sistemik per tahun lebih kecil pada kelompok apixaban Persentase kejadian stroke total lebih kecil pada kelompok apixaban - Iskemik - Hemoragik	1,6 vs 3,7 (HR 0,45, 95%CI 0,32-0,62, p<0,001) 1,6 vs 3,4 (HR 0,46, 95%CI 0,33-0,65, p<0,001) 1,1 vs 3,0 (HR 0,37, 95%CI 0,25-0,55, p<0,001) 0,2 vs 0,3 (HR 0,67, 95%CI 0,24-0,88, p=0,45)

* Signifikan

Tabel 4. Perbandingan Harga Antikoagulan Oral untuk Indikasi Pencegahan Tromboemboli Stroke pada Fibrilasi Atrial

Nama Obat	Merk Dagang ¹⁷	Sediaan	Harga per tab (rupiah)	Biaya per hari untuk indikasi AF (rupiah)
Warfarin	Simarc-2®	Tab 2mg	1.600	1.600
Dabigatran	Pradaxa®	Kaps 110, 150mg	20.400	40.800
Rivaroxaban	Xarelto®	Tab 15, 20mg	30.300	30.300
Apixaban	Eliquis®		29.000	58.000

Harga diperoleh dari Apotek X awal Januari 2014

Efektivitas

Efektivitas antikoagulan baru (termasuk apixaban) untuk mencegah tromboemboli stroke pada pasien fibrilasi atrial non-valvular dikaji dalam 3 meta-analisis⁹⁻¹¹ dan 2 penelitian acak terkontrol,^{12,13} sedangkan efektivitas untuk mencegah tromboemboli vena dikaji dalam 4 meta-analisis.¹⁴⁻¹⁶ Hasil meta-analisis dan penelitian acak terkontrol apixaban diberikan pada Tabel 2 dan 3 berturut-turut.

Keamanan

Data penelitian acak terkontrol ARISTOTLE menunjukkan persentase perdarahan intrakranial per tahun pada penggunaan apixaban lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan warfarin (0,33 vs 0,80; HR 0,42 [95%CI 0,30-0,58], p<0,001). Sementara itu, persentase perdarahan gastrointestinal pada penggunaan apixaban dibandingkan dengan warfarin tidak menunjukkan perbedaan bermakna.¹²

Pada perbandingan penggunaan apixaban dengan aspirin (penelitian AVERROES), kejadian perdarahan intrakranial maupun gastrointestinal tidak berbeda bermakna antara apixaban dan aspirin.¹³

Perbandingan Harga Apixaban dengan Antikoagulan Lainnya

Penggunaan Apixaban untuk indikasi pencegahan tromboemboli stroke pada kasus fibrilasi atrial membutuhkan harga yang lebih mahal dibandingkan dengan antikoagulan yang lain. Perbandingan harga ini diberikan pada Tabel 4.

Kepustakaan

- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol.* 2012;9:83-104.
- US Food and Drug Administration. FDA approves Eliquis to reduce the risk of stroke, blood clots in patients with non-valvular atrial fibrillation [Internet]. 2012 Dec 28 [cited 2014 May 27]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333634.htm>.
- Zehnder JL. Drugs used in disorders of coagulation. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Basic & clinical pharmacology*. 12th. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012.
- Lehne RA. *Pharmacology for nursing care*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
- American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy review program for advanced clinical pharmacy practice program workbook*. Lenexa: American College of Clinical Pharmacy; 2013.
- Wong PC, Pinto DJP, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):478-92.
- European Medicines Agency. Eliquis-EPAR product information [Internet]. 2013 Sep 19 [cited 2014 Mei 29]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- DRUGDEXaSystem [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
- Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, et al. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS ONE* 2013;8(10):e77694. doi: 10.1371/journal.pone.0077694.
- Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub2.
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Conolly ST, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- Cohen A, Drost P, Mitchell S, Simon TA. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(6):611-27.
- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández I, Suárez-Gea L, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675.
- Neumann I, Rada, G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Akl EA, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:710-9.
- Evaria, Pramudianto, ed. *MIMS edisi Bahasa Indonesia*. Vol 12. Jakarta: PT Bhuana Ilmu Populer (Kelompok Gramedia); 2011.

Materi disusun oleh:
Sylvi Irawati, S. Farm., M. Farm-Klin., Apt.