

Jakarta, Indonesia 2015

# HOLISTIC APPROACHES IN CARDIOVASCULAR DISEASE SYMPOSIUM XIV

“New Insight & Challenges  
in Cardiovascular Management”



**Editor**  
Sally A. Nasution  
Arif Mansjoer  
Muhadi

## PREFACE

First of all praise be to Allah the merciful and the compassionate that we are able to organize the 14<sup>th</sup> holistic approach in cardiovascular diseases (HOPECARDIS) symposium. HOPECARDIS will be held at the Ritz-Carlton Hotel from May 15 to 17<sup>th</sup> 2015 with this year's theme is "new insight and challenges in cardiovascular management". Local experts and international experts will take part in the event.

This proceeding and book of abstracts is designed to provide information and guidance not just for HOPECARDIS symposium participants but also medical practitioners who are interested to learn the latest advances in cardiovascular management. In this book contains abstracts of case reports from centers around the country presenting a variety of rare cases and also research studies abstracts that will be presented at the poster session

lastly i would like to express my greatest appreciation to all who have contributed to the success of this event especially the speakers and organizing committee.

Jakarta, May 2015

Warmest regards

Ttd.

Ika Prasetya Wijaya, MD

## CONTRIBUTOR

### **Andreas Arie Setiawan**

Sub Bagian Kardiovaskular  
Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNDIP – Semarang

### **Azhari Gani**

Division of Cardiology  
Department of Internal Medicine  
School of Medicine Univ. of Syiah  
Kuala/Dr. Zainoel Abidin General  
Teaching Hospital Banda Aceh -  
Indonesia

### **Budi Yuli Setianto**

Cardiology Division  
Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Gadjah Mada  
University – Sardjito Hospital Yogyakarta

### **Birry Karim**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Dian Pratiwi**

Sub Bagian Kardiologi  
Ilmu Penyakit Dalam/ Bag Kardiologi  
FK. Universitas Hasanuddin

### **Dono Antono**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Hanafi B Trisnohadi**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Idar Mappangara**

Sub Bagian Kardiologi  
Ilmu Penyakit Dalam/ Bag Kardiologi  
FK. Universitas Hasanuddin

### **Idrus Alwi**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Ika Prasetya Wijaya**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Imam Subekti**

Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Indah K. Murn**

Peserta Program Sp2 Kardiologi Anak  
FK. Universitas Indonesia

### **Ismail Dilawar**

Departemen Ilmu Bedah  
FKUI/RS. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Januar Wibawa Martha**

Divisi Kardiovaskular  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FK. Universitas Padjadjaran  
Bandung

### **Juwanto Wakimin**

Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
RSUD. Arifin Achmad  
Riau

### **Kasim Rasjidi**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

### **Lusiani Siregar**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Lukman H Makmun**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Marzuki Suryaatmadja**

Departemen Patologi Klinik  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Muhammad Diah**

Divisi Kardiologi  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
FK Unsyiah/RSUDZA Banda Aceh

**Muhadi**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Muh. A Sungkar**

Divisi Kardiovaskular  
Departemen Penyakit Dalam  
FK. UNDIP Semarang

**Rachmat Hamonangan**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Refli Hasan**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FK USU-RSUP H. Adam Malik Medan

**Rubiana Sukardi**

Pelayanan Jantung Terpadu  
RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Sally Aman Nasution**

Divisi Kardiologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Setiabudi E**

FK Univ. Kristen Maranatha Bandung

**Sri Shujuan**

RS. Medistra - Jakarta

**Syamsu Indra**

Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNSRI/RS. Muh. Husin  
Palembang

**Soebagijo Adi**

Pusat Diabetes dan Nutrisi Surabaya  
RSUD Dr. Soetomo – FK UNAIR Surabaya

**Taufik Indrajaya**

Divisi Kardiologi  
Departemen Penyakit Dalam  
RS dr Muhammad Husin Palembang

**Tjetjep DS**

Departemen Forensik dan Medikolegal  
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Sukman T.Putra**

Konsil Kedokteran Indonesia (KKI)  
Indonesian Medical Council

**Tri Yanti R**

Peserta Program Sp2 Kardiologi Anak  
FK. Universitas Indonesia

## TABLE OF CONTENT

Preface .....	iii
Contributor .....	v
<b>Interventional Management in Heart Failure</b> .....	1
Budi Yuli Setianto	
<b>Below The Knee Intervention</b> .....	12
Dono Antono	
<b>Early Detection of Coronary Arterial Disease and Peripheral Arterial Disease</b> .....	24
Dono Antono	
<b>The Residual Cardiovascular Risk Reduction Beyond Elevated Triglycerides</b> .....	40
Dono Antono	
<b>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation : Optimizing the Use of NOAC in Clinical Practice</b> .....	47
Setiabudi E, Nasser MC, Madangsai AR	
<b>Diagnosis Atrial Fibrilasi</b> .....	62
Idar Mappangara, Dian Pratiwi	
<b>Pendekatan Diagnostik Penyakit Arteri Koroner Stabil</b> .....	74
Januar Wibawa Martha	
<b>Algorithm for Syncope Assessment and Management</b> .....	85
Juwanto Wakimin	
<b>Managemen Sindrom Kardiorenal</b> .....	97
Muhammad Diah	
<b>Patophysiology of Peripheral Arterial Disease and Coronary Artery Disease</b> .....	111
Rachmat Hamonangan	
<b>Kateterisasi intervensi pada Penyakit Jantung Bawaan</b> .....	117
Rubiana Sukardi, Indah K Murni, Tri Yanti R	
<b>Insulin therapy: What Option After Basal Insulin?, Basal Plus or Premix?</b> .....	132
Soebagijo Adi	

## **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation : Optimizing the Use of NOAC in Clinical Practice**

**Setiabudi E, Nasser MC, Madangsai AR**

Fakultas Kedokteran Universitas Maranatha  
Bandung

Atrial Fibrilasi (AF) merupakan kelainan irama jantung yang paling sering dijumpai dalam praktik kedokteran, Kelainan ini ditandai dengan adanya kelainan aktivitas listrik dari atrium, dan AF merupakan salah satu aritmia yang paling membutuhkan penanganan. Prevalensi AF meningkat sesuai usia, dimana prevalensinya sekitar 0,1% pada individu dengan usia di bawah 55 tahun dan sekitar 10% pada individu berusia lebih dari 80 tahun.<sup>1,2</sup> Pada usia 40 tahun kemungkinan AF di kemudian hari sekitar 25% beban ekonomi dan kematian akibat AF menjadi penting.

Keterkaitan gejala, palpitasi, dyspnea, dan nyeri dada menjadi factor penting, dapat dikatakan factor risiko stroke iskemik menjadi focus penting.<sup>4</sup> Faktor risiko stroke pada AF tidaklah sama dan tergantung pada ada atau tidaknya beberapa faktor risiko. Faktor risiko tersebut telah digunakan untuk merumuskan skema stratifikasi stroke, sehingga dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggicyang merupakan target terapi.<sup>14</sup> Pencegahan stroke dengan terapi antitrombotik yang aman dan efektif pada populasi AF menjadi tujuan akhir yang krusial. Belum adanya antitrombotik konvensional yang ideal untuk AF. Aspirin 325mg dapat menurunkan risiko stroke iskemik sebanyak 22%.<sup>5</sup> warfarin dapat menurunkan risiko stroke sebanyak 64%, tetapi meningkatkan risiko perdarahan sebanyak 69% bila dibandingkan dengan placebo.

Vitamin K antagonist (VKA) memiliki index terapeutik yang relative sempit, merupakan konsekuensi klinis yang diperburuk oleh adanya respon yang berbeda terhadap variasi dosis baik pada seorang pasien itu sendiri atau diantara pasien lainnya. Hal ini terutama terkait dengan metabolisme yang tak terduga dan bervariasi, karena adanya variasi gen, makanan dan interaksi obat. Oleh karena itu, penggunaan VKA perlu dipantau secara ketat: overdosis dapat mengakibatkan perdarahan yang mengancam jiwa dan underdosis menjadi stroke.<sup>22</sup> Keterbatasan dari warfarin mendorong upaya untuk menemukan OAC baru yang dapat menutupi kekurangan dari VKA. OAC jenis baru dibagi menjadi dua kelas : oral direct thrombin inhibitors (missal dabigatran) dan oral factor Xa inhibitor (missal rivoroxaban, apixaban).<sup>14</sup> Dalam beberapa decade ini telah diteliti dan dikembangkan OAC jenis baru dan juga telah melalui berbagai uji klis besar-besaran pada pasien AF. Non-VKA oral anticoagulant (NOACs) ini memiliki efek farmakologi yang dapat diprediksi terhadap interaksi dengan beberapa obat dan makanan dibandingkan dengan VKA.<sup>23</sup>

**Tabel 1. The four large trials comparing non Vitamin K antagonist oral anticoagulants with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation**

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Drug Target	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Renal clearance	-80%	-35%	-25%	-50%
Drug dosing	150 mg twice a day; 110 mg twice a day	20 mg once a day (15 mg for creatinine clearance <50 mL/min)	5 mg twice a day (2-5 mg when two of three following criteria are met: age ≥80 years, weight <60 kg, creatinine ≥1-5 mg/dL (133 μmol/L))	60 mg once a day (30 mg for creatinine clearance 30-50 mL/min, weight ≤60 kg, or strong P-glycoprotein inhibitor
Drug metabolism	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP2A4	P-glycoprotein
Mean CHADS score	2-1	3-5	2-1	2-8
Design	Open label (dabigatranvs warfarin)	Blinded	Blinded	Blinded

Risiko stroke pada pasien dengan AF cukup tinggi, terutama pada pasien dengan riwayat stroke iskemik atau TIA.<sup>17</sup> Pada pasien dengan nonvalvular AF, skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc telah direkomendasikan untuk menilai risiko stroke. Skor ini lebih terbuka pada factor risiko stroke yang umum dan lebih dapat dipercaya dalam mengidentifikasi pasien yang benar-benar “risiko rendah” dalam berbagai pengujian pada pasien kohort sesungguhnya.<sup>14,15</sup> Dari lima factor yang membentuk skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 6 faktor (*congestive heart failure*, hipertensi, Diabetes melitus, penyakit vaskuler, usia 65-74, wanita) masing-masing menerima poin 1 dan 2 faktor, usia > 75, TIA atau stroke dianggap sebagai risiko tinggi sehingga menerima nilai 2 faktor. Untuk pasien nonvalvular AF dengan riwayat stroke, TIA, atau skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 atau lebih dianjurkan menggunakan *oral anticoagulant*. Pilihannya meliputi : warfarin (INR2,0-3,0)(*level of evidence: A*), dabigatran (*level of evidence: B*), rixoroxaban (*level of evidence: B*) atau epixaban (*level of evidence: B*).<sup>16</sup>

**Table 2. Comparison of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Risk Stratification Scores for Subjects With Nonvalvular AF (2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary)**

Definition and Scores for CHADS <sub>2</sub> and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		Stroke Risk Stratification With the CHADS <sub>2</sub> and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc scores	
	Score		Adjusted stroke rate (% per y)
<b>CHADS<sub>2</sub> acronym</b>		<b>CHADS<sub>2</sub> acronym*</b>	
Congestive HF	1	0	1.9%
Hypertension	1	1	2.8%
Age ≥75 y	1	2	4.0%
Diabetes mellitus	1	3	5.9%
Stroke/TIA/TE	2	4	8.5%
Maximum Score	6	5	12.5%
		6	18.2%
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc acronym</b>		<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc acronym†</b>	
Congestive HF	1	0	0%
Hypertension	1	1	1.3%
Age ≥75 y	2		



Dabigatran etexilate (pradaxa), yang menjadi focus pembahasan ini, merupakan reversible direct thrombin inhibitor yang diberikan sebagai obat oral. telah disetujui oleh FDA pada oktober 2010, dan didukung oleh pedoman terbaru dari *American College of Cardiology*, *The American Heart Association*, dan *The heart Rhythm Society*, untuk digunakan sebagai alternative dari warfarin dalam penanganan pasien nonvalvular AF.<sup>6,7</sup> Dabigatran memiliki respon yang cepat dan diprediksi dapat mengurangi kompleksitas terapi dari terapi antikoagulan konvensional. Pada Uji coba dan observasi penelitian selanjutnya populasi pasien secara acak menunjukkan dabigatran dapat memberikan perlindungan yang sebanding atau sedikit lebih baik terhadap stroke dan emboli sistemik, tanpa mengurangi *bleeding safety*.

Effikasi dabigatran dalam mencegah stroke dan systemic embolism pada pasien dengan nonvalvular AF telah ditunjukkan baru-baru ini dalam penerbitan penelitian RE-LY (*Randomized Evaluation of Long term Anticoagulant Therapy*).<sup>6,8</sup> Temuan terkait dabigatran 150 mg BID secara signifikan lebih efektif ketimbang warfarin pada stroke dan systemic embolism. Setelah dosis oral, dabigatran mencapai puncak konsentrasi plasma dalam 2-3 jam, dan setelah itu mengalami disposisi biexponential dengan waktu paruh akhir 12-14 jam, hal ini menunjukkan kemungkinan dapat diberikan 1 atau 2 kali pemberian per hari. Dalam kasus AF penentuan tentang dosis dan rejimen yang tepat akan di uji cobakan dalam uji klinis yang bertujuan mencapai keseimbangan antara risiko perdarahan (karena konsentrasi obat dalam plasma yang tinggi) dan risiko thrombosis (karena konsentrasi obat yang rendah). Strategi ini mengakibatkan registrasi global rejimen dosis hanya dua kali perhari untuk mencegah stroke pada pasien AF.

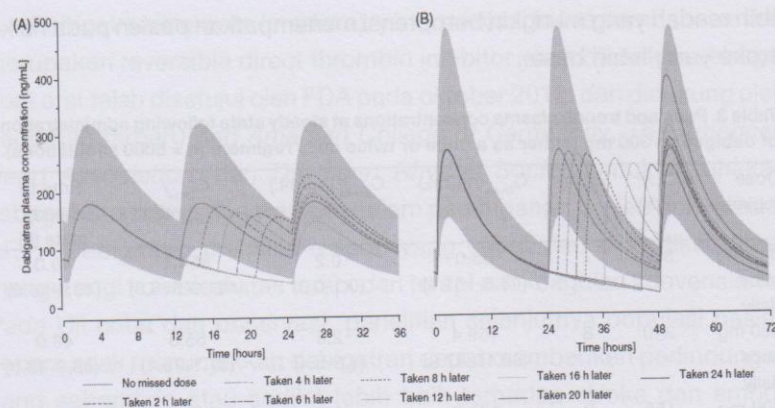
Seperti yang kita dapat lihat di tabel 3, dengan dabigatran 150 mg 2 kali perhari, Rasio puncak-palung adalah 1,9, yang merupakan penurunan sebanyak 50% antara konsentrasi puncak dan palung plasma. Sebaliknya dosis satu kali sehari dari dabigatran mengakibatkan perbedaan 4x kali lipat antara puncak dan palung konsentrasi plasma pada pasien tipikal RE-LY dengan waktu paruh 13,5 jam. Perbedaan antara level puncak dan palung semakin tinggi dengan penurunan yang relative kecil dari waktu paruh akhir (misalnya penurunan waktu paruh menjadi 10 jam mengakibatkan perbedaan hingga 12x lipat antara level puncak dan palung) sebagian besar disebabkan tingkat palung yang

lebih rendah yang mungkin berpotensi menempatkan pasien pada risiko stroke yang lebih besar.

**Table 3. Peak and trough plasma concentrations at steady state following administration of dabigatran 300 mg (either as a once or twice daily regimen) (n = 5000 simulations).**

Dose regimen	CL/F (L/h)	T <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>2h,ss</sub> (ng/mL)	C <sub>pre,ss</sub> (ng/mL)	C <sub>2h,ss</sub> /C <sub>pre,ss</sub> ratio	Time to steady state (h)
300 mg once daily	850	7	85.0 (48.8-151.4)	0.2 (0.1-0.3)	554.1 (491.0-598.8)	48.0 (48.0-48.0)
300 mg once daily	240	8	159.4 (88.1-287.9)	2.9 (1.6-5.4)	55.3 (37.1-75.1)	48.0 (48.0-48.0)
300 mg once daily	155	9	179.3 (98.6-329.4)	8.7 (4.8-16.1)	20.9 (13.5-30.5)	48.0 (48.0-48.0)
300 mg once daily	120	10	195.4 (106.1-352.4)	16.5 (9.1-31.0)	11.8 (7.7-17.5)	48.0 (48.0-48.0)
150 mg twice daily	69.6	13.5	172.8 (96.8-300.0)	87.8 (49.3-152.7)	1.9 (1.7-2.4)	60.0 (60.0-72.0)
300 mg once daily	69.6	13.5	242.6 (136.0-436.8)	53.5 (29.6-96.3)	4.5 (3.3-6.3)	72.0 (72.0-72.0)
300 mg once daily	18.8	40	576.0 (326.1-1026.8)	387.2 (218.1-683.3)	1.5 (1.4-1.7)	192.0 (168.0-216.0)

Dalam RE-LY terdapat hubungan terbalik yang signifikan antara paparan dabigatran dan risiko stroke iskemik. Dari persentil 10 sampai 90 konsentrasi dabigatran yang diobservasi pada pagi hari (22,9 ng/mL sampai 238,3 ng/mL) dalam RE-LY, kemungkinan stroke iskemik dalam satu tahun pada pasien tipikal diperkirakan akan menurun dari 1,05% ke 0,52%. Data simulasi ini menunjukkan bahwa dosis 2x kali per hari lebih memiliki keuntungan dibandingkan pemberian sekali sehari dengan memastikan maintenance yang adekuat pada konsentrasi palung terendah ketika dosis berikutnya akan diberikan. Dengan dosis satu kali sehari jika dosis tertunda 24 jam, konsentrasi palung akan jatuh ke tingkat batasaktivitas anticoagulant yang dicurigai. Data farmakokinetik ini yang sesuai dengan informasi peresepan yang merekomendasikan bahwa pasien yang melewatkan dosis dabigatran masih dapat mengejar minum obat hingga 6 jam sebelum dosis pemberian berikutnya, tetapi dosis harus ditinggalkan bila penundaannya lebih dari itu.



**Figure 1.** Simulated median plasma concentrations versus time profiles at steady state for dabigatran etexilate 150 mg twice daily (A) and 300 mg once daily (B) with normal dosing and delayed dosing. The median (solid line) and 10th and 90th percentiles (shaded area) define the reference range of a typical male RE-LY patient. The dotted lines show the plasma profile when dabigatran administration is delayed by 2-12 hours (panel A) or by 2-24 hours (Panel B)

Permasalahan yang menantang pada pengembangan klinis dari oral anticoagulant baru adalah apakah pemakaian satu atau dua kali sehari.10 disini, telah ada perbedaan antara ketiga antikoagulan oral yang baru-baru ini telah mengalami evaluasi klinis untuk pencegahan stroke pada pasien dengan AF. Selain dabigatran dengan waktu paruh 12-14 jam, dua faktor Xa inhibitors, rivaroxaban dan apixaban, telah mengalami evaluasi untuk pencegahan stroke stroke pada pasien dengan AF.<sup>11,12</sup> Rivaroxaban memiliki waktu paruh terminal 9-13 jam dan diberikan dengan dosis satu kali sehari pada pasien dengan AF, sedangkan apixaban, yang memiliki waktu paruh akhir yang mirip (8-15 jam), diberikan dua kali sehari.<sup>9</sup> dosis dua kali sehari dari dabigatran meminimalkan fluktuasi konsentrasi plasma. Analisis regresi logistik dari RE-LY menunjukkan hubungan antara risiko stroke, risiko perdarahan dan konsentrasi dabigatran plasma.<sup>9</sup>

Temuan penting dari uji klinispada subkelompok pasien dengan riwayat stroke telah konsisten dengan efikasi dan profil keamanan dari keseluruhan dabigatran. Dalam perbandingan tak langsung dari dari 3 antikoagulan oral baru (apixaban, rivaroxaban, dan dabigatran) menggunakan pencegahan sekundr (stroke sebelumnya) subkelompok uji.7 kami menemukan bahwa dabigatran yang sama dengan warfarin

untuk stroke/emboli sistemik, stroke iskemik, dan semua penyebab kematian. Namun, sejauh mana temuan ini dapat diterapkan praktik klinis saat ini masih belum jelas.<sup>17</sup>

Ketika dokter yang merawat memutuskan untuk mengalihkan pasien dengan atrial fibrillation yang memenuhi syarat dari VKA ke NOAC, pasien harus diberikan informasi tentang NOAC dan bagaimana cara transisi yang aman dari VKA. INR harus di monitoring dan ketika turun menjadi sekitar 2-0 atau lebih rendah, NOAC dapat mulai diberikan. Jarak status terapi antikoagulan harus sesingkat mungkin.<sup>23</sup>

Ada penelitian yang menilai risiko stroke di antara pasien dengan riwayat stroke/*transient ischemic attack* secara terpisah dalam kelompok "Switcher" dari warfarin ke dabigatran (dibandingkan dengan penggunaan warfarin menetap); dan dalam kelompok "new starters" pada dabigatran (dibandingkan dengan starter baru pada warfarin).

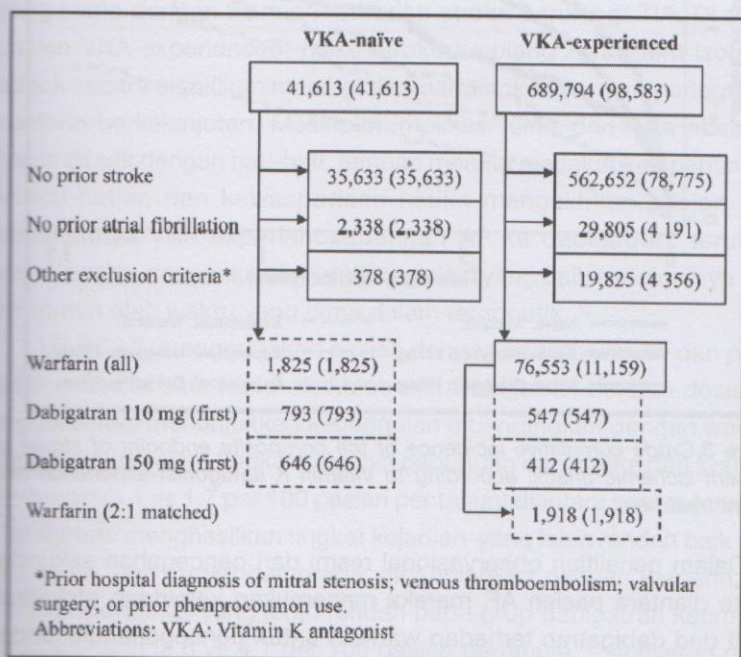
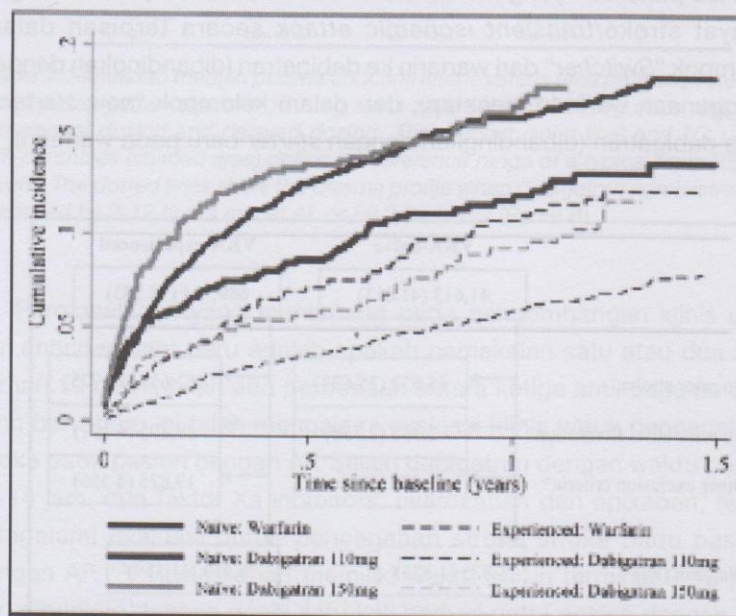


Figure 2. Flow chart showing how the study population was obtained from prescription purchase data. Boxes show number of purchases with number of unique subjects in parentheses. The final study population with prior stroke is displayed in dashed boxes. In the vitamin K antagonist (VKA)-experienced stratum, warfarin purchasers were sampled in a 2:1 ratio for each switcher to dabigatran (according to calendar month of purchase and duration of VKA-experience).

Rata-rata waktu *follow-up* adalah 12,6 bulan (SD 4,5 bulan). Plot insiden kumulatif kasar untuk titik akhir komposit dari stroke/*transient ischemic attack* (Figure 3) menunjukkan bahwa, dalam kelompok VKA-naive, pengguna D110 memiliki risiko terendah dan D150 risiko tertinggi, dengan risiko meningkat lebih cepat pada periode awal *follow-up*. Risiko stroke pada kelompok VKA-experienced secara keseluruhan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok VKA-naive: dalam kelompok ini, pengguna warfarin memiliki risiko terendah dan pengguna D110 memiliki risiko tertinggi.<sup>17</sup>



**Figure 3.** Crude cumulative incidence of the composite endpoint of stroke or transient ischemic attack, according to Vitamin K antagonist-experience and current treatment.

Dalam penelitian observasional resmi dari pencegahan sekunder stroke diantara pasien AF, mereka menemukan kemiripan efektivitas relatif dari dabigatran terhadap warfarin untuk pencegahan sekunder stroke/transient ischemic attack antara “*new starter*” pada terapi antikoagulan. Sebaliknya mereka menilai antara “*switchers*” untuk kedua dosis dabigatran dibandingkan dengan tetap menggunakan warfarin. Secara keseluruhan risiko stroke lebih tinggi pada “*new starters*” antikoagulan terapi.

Gabungan dari *confounding bias* dan efek sebab akibat karena adanya peralihan perlakuan mungkin juga dapat menjelaskan temuan kami yang berbeda. Pasien mungkin kurang dilindungi pada masa awal setelah beralih dari warfarin, sebagai contoh, adanya stroke "laten" yang sebelumnya dicegah oleh warfarin dan muncul ketika penghentian warfarin atau sederhananya karena kurang familiarnya pasien dengan pengobatan baru. Memang, alur dari insiden kasar memberikan beberapa dukungan terhadap observasi pada periode awal setelah peralihan yang merupakan periode dengan risiko lebih tinggi. Perbedaan jelas terlihat pada Gambar dimana menekankan kesesuaian dalam memperlakukankelompok VKA-naive dan VKA-experienced secara terpisah.

Dalam penelitian kohort skala luas, mereka menemukan bahwa pasien dengan riwayat stroke/*transient ischemic attack* yang merupakan VKA-naive, kedua dosis dabigatran dapat memberikan perlindungan yang sama dengan warfarin terhadap stroke berulang/ TIA. Di antara pasien VKA-experienced, risiko stroke berulang / *transient ischemic attack* secara signifikan meningkat dibandingkan dengan penggunaan warfarin berkelanjutan. Meskipun implikasi klinis dari data observasi harus ditarik dengan hati-hati, temuan mereka menekankan pentingnya kehati-hatian dan kewaspadaan ketika mengalihkan pasien yang sebelumnya VKA-experienced dengan AF ke dabigatran, terutama untuk pasien dengan kualitas antikoagulasi yang baik sebelumnya yang tercermin oleh waktu yang lama dalam terapeutik.<sup>17</sup>

Uji RE-LY menggunakan pasien dengan *nonvalvular AF* dan paling tidak memiliki satu factor risiko stroke. Dabigatran dengan dosis 150 mg 2x sehari menunjukkan keunggulan dibandingkan dengan warfarin dalam menurunkan tingkat kejadian gabungan dari stroke dan *systemic embolism* (1.1 vs 1.7 per 100 pasien per tahun) diantara pasien tersebut. Dabigatran menghasilkan tingkat kejadian yang lebih rendah baik pada trombotik dan stroke hemoragik dibandingkan dengan warfarin, dan tingkat mortalitas yang lebih rendah pada grup dabigatran ketimbang grup warfarin (3.6 vs 4.1 per 100 pasien pertahun).<sup>21</sup> *activated partial thromboplastin time* (aPTT) memberikan beberapa informasi mengenai efek dari dabigatran, seperti aPTT yang normal menunjukkan efek yang relative kecil dari dabigatran.

Kedua rejimen dabigatran tidaklah lebih buruk dari warfarin melainkan rejimen 150 mg secara signifikan lebih baik dari warfarin

dan juga rejimen 110mg. kedua rejimen akan dianggap aman dan efektif bila dilakukan penelitian perbandingan dengan warfarin secara tersendiri, meskipun temuan untuk dosis 110mg agak kurang menarik. Akan Tetapi mengingat perbedaan yang jelas antara kedua dosis, keputusan peraturan FDA menjadi penting, apakah untuk menyetujui kedua kekuatan atau hanya kekuatan yang lebih tinggi. Pada akhirnya, FDA menyetujui hanya dosis yang lebih tinggi.<sup>25</sup>

Dengan tersedianya dua dosis dabigatran, bagaimana dokter membuat keputusan mengenai penilaian risiko pendarahan? HAS-Bled skor mudah digunakan, dan telah direkomendasikan dalam pedoman Eropa dan Kanada pada manajemen AF. Mereka yang memiliki skor HAS-Bled yang tinggi mendapatkan keuntungan klinis lebih besar mengingat bahwa risiko perdarahan membawa pada risiko stroke, dan bahwa keuntungan absolut dari penurunan stroke iskemik dengan warfarin akan lebih besar daripada peningkatan kecil absolut pada pendarahan serius.

Skor HAS-Bled dari lebih dari 3 pasien yang teridentifikasi mempunyai AF dengan risiko tinggi perdarahan, menjamin perhatian khusus, pengendalian factor risiko perdarahan yang dapat di modifikasi, monitoring ketat.<sup>49,50</sup> Hal ini karena risiko stroke iskemik tanpa antikoagulan seringkali lebih tinggi daripada risiko perdarahan intrakranial dengan antikoagulan, dan Manfaat sering dicatat ketika pencegahan stroke iskemik seimbang terhadap risiko perdarahan intracranial.<sup>24</sup>

**Table 4. HAS-BLED Score (2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary)**

Diabetes mellitus	1	2	2.2%
Stroke/TIA/TE	2	3	3.2%
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	4	4.0%
Age 65-74 y	1	5	6.7%
Sex category (i.e., female sex)	1	6	9.8%
Maximum score	9	7	9.6%
		8	6.7%
		9	15.20%

Tingkat risiko utama, perdarahan, mirip di antara pasien yang menerima dabigatran dengan dosis 150mg dan mereka yang menerima warfarin (untuk pendarahan, angka kejadiannya 3,3 dan 3,6 per 100 pasien per tahun, masing-masing). Pendarahan besar dalam studi RE-LY didefinisikan sebagai penurunan kadar hemoglobin minimal 2g perdesiliter, kebutuhan untuk transfusi minimal 2 unit darah atau *packed cell*, atau gejala perdarahan di daerah kritis atau organ. Meskipun peristiwa pendarahan besar gastrointestinal lebih sering pada kelompok dabigatran dibandingkan pada kelompok warfarin (1,6 vs1,1per 100 pasien-tahun), tingkat kejadian perdarahan intrakranial lebih rendah untuk dabigatran daripada warfarin (0,3 vs0,8 per 100 pasien-tahun).<sup>21</sup>

Karena Uji RE-LY telah jelas menunjukkan bahwa perdarahan adalah efek samping yang serius dari dabigatran, maka diharapkan bahwa setiap adanya perdarahan harus segera dilaporkan.

**Table 5. Patients were included in the cohorts if, in the 183 days before the index dispensing of dabigatran or warfarin, they were enrolled in plans for drug and medical coverage and had been given a diagnosis of atrial fibrillation in any care setting. Patients were excluded from the cohorts if, in the 183 days before the index dispensing, they had a claim for an event of interest in an inpatient or emergency department setting or a claim for dispensing of dabigatran or warfarin. Events were assessed during drug exposure, from inpatient or emergency department settings only.**

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)
<b>Gastrointestinal hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
<b>Intracranial hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9



Apa kekhawatiran praktisi yang harus dipertimbangkan? penilaian fungsi ginjal, terutama sebelum memulai pengobatan dengan dabigatran, hal ini penting karena obat ini diekskresi melalui ginjal dan gangguan ginjal dapat mengarahkan efek pada tingkat stroke dan pendarahan pada pasien dengan AF yang menerima dabigatran. Dengan demikian, pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang menerima dabigatran, secara berkala (6-12 bulan) harus dilakukan pemeriksaan ulang fungsi ginjal.

Efikasi dan keamanan dari dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban telah dibandingkan dengan warfarin dalam tiga fase besar uji klinis: RE-LY,<sup>2,3</sup> ROCKET-AF,<sup>4</sup> dan Aristoteles. Karakteristik dari percobaan yang diterbitkan dirangkum dalam tabel dan hasilnya disajikan dalam tabel 6. Semuanya dilakukan secara *randomized control trial* pada pasien dengan non-valvularatrium fibrillation yang berisiko stroke. Hasil efikasi primerdari semua percobaan adalah stroke (iskemik atauhemoragik) atau systemic embolism.<sup>24</sup>

**Table 5. Completed phase 3 studies of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation**

	RE-LY <sup>3</sup>	ROCKET-AF <sup>4</sup>	ARISTOTLE <sup>2</sup>	AVERROES <sup>5</sup>
Study design	PROBE (dabigatran dose blinded)	Double-blind, double-dummy	Double-blind, double-dummy	Double-blind
Experimental treatment	Dabigatran 110 mg twice a day or 150 mg twice a day	Rivaroxaban 20 mg once a day (15 mg once a day if creatinine clearance 30–49 mL/min)	Apixaban 5 mg twice a day (2.5 mg twice a day in selected patients)	Apixaban 5 mg twice a day (2.5 mg twice a day in selected patients)
Control	Warfarin (INR 2.0–3.0)	Warfarin (INR 2.0–3.0)	Warfarin (INR 2.0–3.0)	Aspirin 81–324 mg once a day
Number of patients	18 113	14 264	18 201	5599
Age (years)	71.5 (mean)	73 (median)	70 (median)	70 (median)
Follow-up (years)	2.0 (median)	1.9 (median)	1.8 (median)	1.1 (mean)
Acute stroke exclusion time	≤2 weeks; severe stroke ≤6 months	TIA ≤3 days; non-disabling stroke ≤2 weeks; severe disabling stroke (modified Rankin score 4–5) ≤3 months	≤7 days	≤10 days
CHADS <sub>2</sub> score	2.1 (mean)	3.5 (mean); 3.0 (median)	2.1 (mean)	2.0 (mean)
Previous stroke or TIA	20%	55%	19%	14%
Taking aspirin at baseline	39–40%	36–37%	31%	76%
Centre TTR	64% (mean); 67% (median)	55% (mean); 58% (median)	62% (mean); 66% (median)	N/A

RE-LY=Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy trial;<sup>3</sup> ROCKET-AF=Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE=Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; AVERROES=Apixaban Versus Aspirin to Prevent Stroke;<sup>5</sup> PROBE=Prospective, Randomised, Open-label, Blinded Endpoint; INR=international normalised ratio; TIA=transient ischaemic attack; TTR=% time in therapeutic range (refers to INR 2.0–3.0 for patients given warfarin); N/A=not applicable.

**Table 6. Outcomes for patients with atrial fibrillation in the major phase 3 studies of new oral anticoagulants for stroke prevention**

	RE-LY <sup>1</sup>			ROCKET-AF <sup>2</sup>		ARISTOTLE <sup>3</sup>		AVERROES <sup>4</sup>		
	Dabigatran 110 mg (n=6015)	Dabigatran 150 mg (n=6076)	Warfarin* (n=6022)	Rivaroxaban (n=7131)	Warfarin* (n=7133)	Apixaban (n=9120)	Warfarin* (n=9081)	Apixaban (n=7808)	Aspirin (n=2791)	
Stroke or systemic embolism	1.54%	1.11%	1.71%	2.1	2.4	1.27%	1.60%	1.6%	3.7%	0.45 (0.33-0.62)
Haemorrhagic stroke	0.12%	0.10%	0.38%	0.26	0.44	0.24%	0.47%	0.2%	0.3%	0.67 (0.24-1.88)
Intracranial haemorrhage	0.23%	0.32%	0.76%	0.49	0.74	0.33%	0.80%	0.4%	0.4%	0.85 (0.38-1.90)
Fatal or disabling stroke	0.94%	0.66%	1.01%	1.08	1.75	0.50%	0.71%	1.0%	2.3%	0.43 (0.28-0.65)
All deaths	3.75%	3.64%	4.13%	4.5	4.9	3.52%	3.94%	3.5%	4.4%	0.79 (0.62-1.02)
Major bleed	2.87%	3.32%	3.57%	3.6	3.4	2.13%	3.09%	1.4%	1.2%	1.13 (0.74-1.75)

Data are number of patients with outcome, expressed as % per year (RE-LY, ARISTOTLE, and AVERROES), or number of patients with outcome per 100 patient-years (ROCKET-AF). RE-LY=Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy trial; <sup>2</sup>ROCKET-AF=Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; <sup>3</sup>ARISTOTLE=Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; <sup>4</sup>AVERROES=Apixaban Versus Aspirin to Prevent Stroke. \*RR=relative risk. HR=hazard ratio. PPOI=per protocol, on-treatment analysis. ITT=intention-to-treat analysis. \*Target HR of 2.0-3.0.

**Table 7. Outcomes for subgroup of patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack in the major phase 3 studies of new oral anticoagulants for stroke prevention**

	RE-LY <sup>1</sup>			ROCKET-AF <sup>2</sup>		ARISTOTLE <sup>3</sup>		AVERROES <sup>4</sup>		
	Dabigatran 110 mg (n=1195)	Dabigatran 150 mg (n=1233)	Warfarin (n=1195)	Rivaroxaban (n=3754)	Warfarin (n=3714)	Apixaban (n=1748)	Warfarin (n=1790)	Apixaban (n=390)	Aspirin (n=374)	
Stroke or systemic embolism	2.32%	2.07%	2.78%	2.79	2.96	2.46%	3.24%	0.76 (0.56-1.03)	9.16%	0.29 (0.15-0.60)
Major bleed	2.74%	4.15%	4.15%	3.13	3.22	0.97 (0.79-1.19)	2.84%	3.91%	4.10%	2.89% (0.58-2.82)
Haemorrhagic stroke	0.08%	0.20%	0.77%	0.34	0.46	0.73 (0.42-1.26)	1.49%	0.37 (0.21-0.67)	1.07%	0.25 (0.03-2.25)

Data are number of patients with outcome, expressed as % per year (RE-LY, ARISTOTLE, and AVERROES), or number of patients with outcome per 100 patient-years (ROCKET-AF); therefore, the results depicted are only crude interstudy comparisons and might not depict absolute benefits or harm. RE-LY=Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy trial; <sup>2</sup>ROCKET-AF=Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; <sup>3</sup>ARISTOTLE=Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; <sup>4</sup>AVERROES=Apixaban Versus Aspirin to Prevent Stroke. \*Patients had had a previous stroke or transient ischaemic attack or systemic embolism. †Intracranial bleeding (ie, not just haemorrhagic strokes).

Baik RE-LY,<sup>2,3</sup> ROCKET-AF, 4 Aristoteles, 5 dan uji AVERROES<sup>6</sup> semuanya mencapai tujuan utama mereka, masing-masing, menunjukkan non-inferioritas dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban dibandingkan dengan warfarin. NOACs mungkin lebih amandan lebih efektif untuk pasien dengan miskin INR control.<sup>24</sup> dabigatran, memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan warfarin, harus dipertimbangkan untuk pasien-pasien dengan INR yang tidak stabil saat menggunakan warfarin, bagi mereka yang ingin menghindari pemantauan koagulasi rutin, dan untuk mereka dengan stroke iskemi kmeskipun dengan therapeutic INR.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. January et al. Executive summary: 2014 AHA/ACC/HRS atrial fibrillation guidelines. *JACC* vol 64; no 21, 2014. Dec 2, 2014: 2246-80.
2. Go et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375
3. Feinberg et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. analysis and implications. *Archives Intern Med* 1995; 155 469-73
4. Lloyd-Jones et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046
5. Stewart et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med* 2002; 113: 359-364
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857- 867.
7. Weachter R. Dabigatran: A New Anticoagulant for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation. *Missouri Medicine* 2012; 146,109:2.
8. Wann et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). *Circulation* 2011; 123: 1-7.
9. Connolly et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
10. Clemens A, et al. Twice Daily Dosing of Dabigatran for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation : Pharmacokinetic Justification. *Cmrojournal* 2012.
11. Ahrens I, Lip GY, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2011;105:574-78

12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
14. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, et al. Bleeding Risk in real world patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460-7.
15. Ahmad Y, Lip GYH. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: the NICE technology appraisal. *Heart* 2012; 10.1136.
16. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9:39-48.
17. Craig T, January L, Wann S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *JAC* 10/1016/j.jacc.2014.03.021.
18. Larsen TB, Ramussen LH, Rasmussen AG, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: at nationwide cohort study. *Amjmed* 2014; 127, 1172-1178.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
20. Sorensen R, Gislason G, Pedersen CT, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013;3:e002758.
21. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097.
22. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:14.
23. Gallego P, Roldan V, Marin F, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127:1083-88.
24. Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet* 2015; S0140-6736915,60245-8.
25. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Atrial thrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012; 11:1066-81.
26. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364:19.