

Resiko Efek Samping Perdarahan pada Penggunaan Fondaparinux (Arixtra) sebagai Antikoagulan: Kajian Literatur

Anggoro Wicaksono¹, Sutriatmoko²

^{1,2} Program Studi Sarjana Farmasi STIKES Muhammadiyah Wonosobo
e-mail: wicaksono17@gmail.com

Abstrak

Perdarahan merupakan salah satu efek samping yang terjadi pada pasien yang menggunakan Antikoagulan. Artikel ini menyajikan beberapa bukti terkait efek samping perdarahan akibat penggunaan Fondaparinux sebagai Antikoagulan. Fondaparinux adalah obat pertama yang disetujui di antara penghambat faktor Xa secara selektif dibandingkan dengan LMWH. Penelitian ini dilakukan untuk melihat resiko efek samping perdarahan terhadap penggunaan Fondaparinux (Arixtra) sebagai Antikoagulan. Penelitian ini menggunakan metode *review* melalui database jurnal dengan kasus Resiko Efek Samping Perdarahan terhadap Penggunaan Fondaparinux (Arixtra). Fondaparinux memiliki efek samping berupa *major bleeding* karena merupakan antikoagulan yang merupakan inhibitor spesifik dari Faktor-Xa. Kejadian ini terjadi pada pasien yang menerima terapi antikoagulan untuk penyakit NSTEMI, IHT, dan ACS. Namun, terdapat mekanisme yang belum jelas terkait dengan *major bleeding* yang disebabkan oleh Fondaparinux sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait hal tersebut.

Kata kunci : Perdarahan, Fondaparinux, Antikoagulan

Abstract

Bleeding is one of the side effects that occur in patients taking anticoagulants. This article presents some evidence regarding the side effects of bleeding due to the use of Fondaparinux as an Anticoagulant. Fondaparinux was the first drug to be approved among factor Xa inhibitors selectively compared to LMWH. This study was conducted to determine the risk of bleeding side effects on the use of Fondaparinux (Arixtra) as an anticoagulant. This study uses a review method through a journal database with cases of Risk of Bleeding Side Effects on the Use of Fondaparinux (Arixtra). Fondaparinux has a side effect of major bleeding because it is an anticoagulant which is a specific inhibitor of Factor-Xa. This incident occurred in patients receiving anticoagulant therapy for NSTEMI, IHT, and ACS. However, there is an unclear mechanism related to major bleeding caused by Fondaparinux, so further research is needed regarding this matter.

Keywords: Bleeding, Fondaparinux, Anticoagulants

PENDAHULUAN

Terapi konvensional seperti heparin berat molekul rendah (LMWHs) telah digunakan selama bertahun-tahun, namun seiring dengan berjalannya waktu, penghambat faktor Xa diinginkan karena lebih selektif dalam aksinya. Fondaparinux adalah obat pertama yang disetujui di antara penghambat faktor Xa secara selektif dibandingkan dengan LMWH (Kumar et al., 2019). Fondaparinux biasanya dikeluarkan dari tubuh tidak berubah melalui urin, sehingga membutuhkan waktu lebih lama untuk dibersihkan pada pasien dengan disfungsi atau gangguan ginjal (Metwali et al., 2016). Di Jepang, dilaporkan bahwa pemberian 2,5 atau 1,5 mg fondaparinux 24 jam setelah operasi kanker kolorektal aman dan efektif. Meskipun demikian kelemahan dari obat ini sebagai antikoagulan yaitu adanya risiko perdarahan tinggi (Tokuhara et al., 2017).

Mekanisme Fondaparinux Sebagai Antikoagulan

Fondaparinux berikatan secara selektif dengan antitrombin, mengkatalisis penghambatan faktor Xa. Ini mengekspresikan afinitas tinggi untuk antitrombin, dan aktivitas spesifik ini menyebabkan kurangnya variabilitas dalam tindakan antikoagulasi. Hal ini didukung oleh temuan bahwa parameter pengikatan spesifik fondaparinux dalam plasma dan antithrombin murni serupa. Ketika konsentrasi obat meningkat, terjadi penurunan ikatan protein yang bergantung pada konsentrasi, yang konsisten dengan proses jenuh reseptornya. Fondaparinux sodium terbukti mengikat secara khusus pada plasma manusia dan ATIII manusia yang dimurnikan, tetapi tidak secara spesifik mengikat ke berbagai protein murni manusia yang biasanya terlibat dalam pengikatan obat-obatan (albumin dan 1-acid glycoprotein). Fondaparinux dapat diberikan melalui rute subkutan (sc) atau intravena (iv). Bioavailabilitas adalah 100% setelah s.c. pemberian fondaparinux pada sukarelawan sehat dan rata-rata konsentrasi plasma maksimum dicapai pada 1,7 jam (Zhang et al., 2017).

Meskipun rute pemberian masih terbatas – pentasakarida hanya dapat diberikan secara parenteral – fondaparinux menunjukkan waktu paruh yang lebih lama (17 jam) dibandingkan dengan heparin, yang menentukan dosis yang lebih nyaman sekali sehari. Fondaparinux tidak mengikat trombosit, sehingga tidak menyebabkan trombositopenia yang diinduksi heparin, tetapi pembersihan ginjal tetap menjadi batasan, kontraindikasi penggunaannya pada orang dengan insufisiensi ginjal berat (bersihan kreatinin kurang dari 20 mL/menit). Fondaparinux tidak mengikat atau berinteraksi dengan protein plasma lain atau elemen seluler seperti trombosit atau faktor trombosit 4, dan dengan demikian, tidak seperti Enoxaparin dan UFH, Fondaparinux tidak menyebabkan sindrom mirip trombositopenia yang diinduksi heparin (Brandao et al., 2017).

Efek Samping Perdarahan Fondaparinux

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pravesh Kumar Bundhun, Musaben Shaik and Jun Yuan (2017) Fondaparinux memiliki efek samping perdarahan, namun efek perdarahan yang dimiliki fondaparinux masih dalam rentang jangka pendek hingga menengah. Dilihat dari hasil studi yang didapatkan dari 7 hasil penelitian dengan melibatkan 9618 pasien. Enoxaparin mendapatkan hasil OR : 1,05, 95% CI : 0,67-1,63 dan P = 0,84. Sedangkan Fondaparinux diperoleh hasil (OR: 0,40, 95% CI: 0,27–0,58; P = 0,00001), (OR: 0,46, 95% CI: 0,32–0,66; P = 0,0001) dan (OR: 0,47, 95% CI: 0,37-0,60; P = 0,00001) Masing-masing dilakukan selama periode 10 hari. Sehingga dapat dilihat bahwa Fondaparinux memiliki efek samping perdarahan lebih rendah dibandingkan antikoagulan Enoxaparin (Bundhun, Shaik, and Yuan 2017).

Gambaran Klinis Perdarahan Fondaparinux

Perdarahan pada pasien yang mengkonsumsi antikoagulan terdiri dari perdarahan minor dan mayor. Perdarahan mayor didefinisikan menurut klasifikasi International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) seperti Perdarahan simtomatik pada area atau organ kritis, seperti intrakranial, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikular atau perikardial, atau intramuskular dengan sindrom kompartemen dan atau Perdarahan yang menyebabkan penurunan kadar hemoglobin 2 g/dL (1,24 mmol/L) atau lebih, atau menyebabkan transfusi. Sedangkan perdarahan minor perdarahan akut atau subakut yang secara klinis tidak memenuhi kriteria untuk perdarahan mayor tetapi memerlukan respons klinis. Sebuah temuan laboratorium bahwa terdapat terjadi perdarahan besar yang diinduksi fondaparinux. Pasien membutuhkan empat unit fraksi trombosit dan tiga unit transfusi darah (Tandon et al., 2013).

Mekanisme Fondaparinux yang Menginduksi Perdarahan

Fondaparinux adalah analog sintetik dari urutan pentasakarida yang ditemukan dalam rantai heparin dan merupakan inhibitor spesifik dari Faktor-Xa teraktivasi. Seperti LMWH dan UFH, fondaparinux adalah bekerja secara tidak langsung dan pertama-tama harus berikatan dengan AT untuk mengerahkan aktivitas antikoagulannya. Karena ukurannya yang kecil, fondaparinux memberikan aktivitas penghambatan khusus terhadap faktor-Xa dan tidak berpengaruh pada trombin dan menginduksi perubahan konformasi yang dapat memungkinkan penghambatan faktor X. Aktivitas antikoagulan fondaparinux juga

dapat diukur menggunakan waktu pembekuan yang diinduksi protrombinase. Tingkat puncak diamati pada 3 jam pasca dosis. Konsentrasi fondaparinux yang meningkat dapat memperpanjang PT. Beberapa tes aPTT dapat diperpanjang setelah dosis fondaparinux profilaksis dan terapeutik sementara hingga 50% dari tes aPTT dapat diperpanjang dengan konsentrasi fondaparinux yang meningkat. Karena fondaparinux tidak dimetabolisme di hati, ia memiliki sedikit interaksi obat. Namun, penggunaan bersamaan dengan agen antitrombotik lain meningkatkan risiko perdarahan. Berbeda dengan heparin, fondaparinux tidak mempengaruhi fungsi trombosit dan tidak bereaksi dengan antibodi heparin platelet factor (PF)-4 yang terlihat pada pasien dengan HIT. Dengan demikian ia memiliki peran teoritis dalam pengobatan dan pencegahan HIT/HITTS, dan mungkin menjadi antikoagulan parenteral yang disukai pada pasien dengan riwayat HIT. Seperti antikoagulan lainnya, efek samping utama yang terkait dengan fondaparinux adalah perdarahan (Nutescu et al. 2017).

METODOLOGI PENELITIAN

Pada review article ini dilakukan dengan memilah 15 artikel. Basis data pusat yang digunakan berupa PubMed, Scencedirect, Scopus, dan seluruh jurnal yang ditelusuri diterbitkan pada tahun 2017 hingga 2022. Hasil utamanya adalah mengukur risiko perdarahan yang terkait dengan penggunaan fondaparinux atau arixtra.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat laporan kasus langka yang disebabkan oleh fondaparinux pada seorang wanita pascamenopause berusia 58 tahun, menderita hipertensi dan diabetes mellitus (T2DM) tipe 2 yang diresepkan untuk NSTEMI. pasien diterapi dengan oksigen, morfin, beta blocker, ACE inhibitor, statin, aspirin, dan clopidogrel, fondaparinux 2,5 mg sekali sehari secara subkutan. Pasien hari ketiga mengalami purpura dan ekimosis luas di lengan kanan dan lengan bawah. Pasien juga mengalami epistaksis yang berlangsung >10 menit, yang memerlukan intervensi THT serta hematuria makroskopik yang berlangsung selama 3 hari. Pasien juga datang dengan perdarahan per vagina, yang berlanjut sampai 7 hari. Pasien pada pemeriksaan lanjutan menunjukkan jumlah trombosit 45000/cmm. Berdasarkan temuan klinis dan laboratorium, diagnosis perdarahan mayor yang diinduksi fondaparinux ditegakkan. Pasien membutuhkan empat unit fraksi trombosit dan tiga unit transfusi darah. munculnya perdarahan besar tidak dapat dijelaskan oleh penyakit yang menyertainya, obat atau bahan kimia dan de challenge memperbaiki kondisi tersebut. ADR ini dapat diberi label 'probable' sesuai penilaian kausalitas dengan skor 6 (Tandon et al., 2013).

Pengobatan menggunakan fondaparinux dapat menyebabkan perdarahan bagi pasien namun memiliki risiko perdarahan besar lebih kecil dibandingkan dengan DOAC lainnya (Nilius et al., 2021). Meta-analisis dari tiga percobaan yang melaporkan bahwa terjadi perdarahan pada pasien yang menerima fondaparinux namun perdarahan yang terjadi tidak setinggi pada pasien yang menerima LMWH terjadi pada 2339 peserta (Matar et al., 2018). Satu percobaan yang melaporkan perdarahan yang relevan secara klinis, menunjukkan frekuensi yang sama membandingkan peserta yang diobati dengan fondaparinux dengan peserta yang menerima terapi standar untuk lima hari awal pengobatan dan pada tiga bulan tindak lanjut. Secara keseluruhan, risiko absolut perdarahan melebihi 1% pada kedua kelompok perlakuan selama lima hari awal pengobatan dan pada tiga bulan tindak lanjut. Efek samping yang terjadi pada lebih dari 1% dari mereka yang terpapar pengobatan dianggap sebagai kejadian yang umum dan sering terjadi (WHO 2011), oleh karena itu meskipun cukup yakin bahwa tingkat perdarahan yang terkait dengan fondaparinux serupa dengan yang terkait dengan terapi standar, frekuensi ini efek berbahaya terus menjadi perhatian pada orang yang menerima terapi antikoagulan (Brandao et al., 2017).

Pada penelitian milik Linkins et al., 2018 dari 44 pasien positif HIT yang diobati dengan fondaparinux, tujuh (15,9%) mengalami kejadian trombotik (tiga fatal) dan 16 mengalami perdarahan hebat (tiga fatal). Sembilan penelitian melaporkan insiden perdarahan besar. Peluang pada kelompok fondaparinux untuk perdarahan mayor adalah 1,48 kali pada kelompok LMWH (OR, 1,48; 95% CI, 1,15-1,90; P=0,002; Gambar 6). Analisis

sensitivitas tidak berdampak banyak pada ukuran efek (OR, 1,49; 95% CI, 1,17-1,91; P=0,001. Plot L'Abbe menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian terletak di atas garis efek nol dari plot, yang menunjukkan bahwa tingkat kejadian perdarahan besar lebih tinggi pada kelompok fondaparinux dibandingkan dengan kelompok LMWH. Garis trend keseluruhan menunjukkan bahwa LMWH memiliki efek perlindungan terhadap perdarahan besar dibandingkan dengan fondaparinux. Fondaparinux meningkatkan perdarahan dibandingkan dengan enoxaparin 40 mg sekali sehari (Linkins et al., 2018).

Di negara-negara Barat, Turpie et al. melaporkan bahwa insiden perdarahan mayor dan minor karena FPNX masing-masing adalah 1,6% dan 0,8%, dan Agnelli et al. melaporkan bahwa kejadian perdarahan besar adalah 3,4% . Berdasarkan hasil studi *review* Mohammed Yunus Khan, Chandrashekhar K Ponde, Viveka Kumar, Kumar Gaurav (2022) yang mengkaji dari beberapa jurnal terkait efek perdarahan pada Fondaparinux, Fondaparinux menghasilkan tingkat perdarahan yang lebih rendah secara signifikan selama jangka pendek (10 hari) dan jangka panjang (30 hari atau 6 bulan hingga 1 tahun) sehingga pada penelitian ini dapat disimpulkan hasil bahwa Fondaparinux bisa menjadi pilihan yang lebih baik dari Enoxaparin, terutama pada pasien NSTEMI, dalam hal resiko perdarahan jangka pendek hingga menengah (Mohammed Yunus Khan, Chandrashekhar K Ponde, Viveka Kumar 2022) .

Khalid Alsheikh , Ahmed Hilabi , Abdulaziz Aleid dkk (2021) melakukan *review* beberapa jurnal yaitu dengan Jumlah total uji klinis acak yang relevan (RCT) yang diidentifikasi selama pencarian awal adalah 2.047. Secara keseluruhan, 23 RCT ditemukan memenuhi syarat untuk dimasukkan. Semua studi termasuk memiliki desain double-blind acak. Jumlah total peserta di seluruh RCT yang disertakan adalah 48.424. Jumlah pasien untuk masing-masing obat adalah sebagai berikut: enoxaparin: 19.867 pasien, rivaroxaban: 12.307 pasien, apixaban: 6.768 pasien, dabigatran: 4.105 pasien, fondaparinux: 3.668 pasien, dan aspirin: 1.709 pasien. Secara total, 13 RCT memiliki desain lengan ganda, mengalokasikan pasien yang terdaftar untuk menerima dosis tetap baik obat A atau B. Delapan RCT memiliki desain rentang dosis, mengalokasikan pasien yang terdaftar ke kelompok yang berbeda, masing-masing menerima dosis obat A atau B yang berbeda. Dua dari RCT yang disertakan memiliki desain multi-lengan, mengalokasikan pasien yang terdaftar untuk menerima dosis tunggal baik obat A, B, atau C. Subkutan fondaparinux diberikan (2,5 mg setiap hari, secara operatif) Subkutan Enoxaparin (40 mg tawaran, secara operatif) Fondaparinux dipamerkan kemanjuran yang lebih rendah dibandingkan dengan enoxaparin dengan profil keamanan yang serupa yaitu perdarahan, beberapa pasien diobati dengan dosis terapeutik dan lebih dari seperempat pasien menjalani profilaksis berkepanjangan (Al Sheikh et al. 2021). Pada penelitian Zhi-Hao Zhang MD, Ph , Jing-Wen Zhang, dkk (2017) mengungkapkan bahwa INR, PLT, dan PT tidak berbeda nyata sebelum dan sesudah perlakuan, menegaskan bahwa fondaparinux tidak berpengaruh nyata terhadap INR, PLT, dan PT selama perlakuan PVT. Lebih lanjut, fondaparinux tidak secara signifikan meningkatkan risiko perdarahan, dikarenakan Fondaparinux hanya memiliki efek perdarahan yang cukup rendah (Zhang et al. 2017).

SIMPULAN

Fondaparinux memiliki efek samping berupa *major bleeding* karena merupakan antikoagulan yang merupakan inhibitor spesifik dari Faktor-Xa. Kejadian ini terjadi pada pasien yang menerima terapi antikoagulan untuk penyakit NSTEMI, IHT, dan ACS. Namun, terdapat mekanisme yang belum jelas terkait dengan *major bleeding* yang disebabkan oleh Fondaparinux sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait hal tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Alsheikh, Khalid, Ahmed Hilabi, Abdulaziz Aleid, Khalid G. Alharbi, Hussam S. Al Angari, Mohammed Alkhamis, Faisal Alzahrani, and Wedad Madani. 2021. "Efficacy and Safety of Thromboprophylaxis Post-Orthopedic Surgery." *Cureus* 13(11).

- Brandao, Gustavo M. S., Daniela R. Junqueira, Hamilton A. Rollo, and Marcione L. Sobreira. 2015. "Pentasaccharides for the Treatment of Deep Vein Thrombosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015(7).
- Bundhun, Pravesh Kumar, Musaben Shaik, and Jun Yuan. 2017. "Choosing between Enoxaparin and Fondaparinux for the Management of Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *BMC Cardiovascular Disorders* 17(1):1–13.
- Cohen, Alexander T., Samantha E. Berger, Dušan Milenković, Nathan R. Hill, and Steven Lister. 2019. "Anticoagulant Selection for Patients with VTE—Evidence from a Systematic Literature Review of Network Meta-Analyses." *Pharmacological Research* 143(December 2018):166–77.
- Hur, Min, Sun Kyung Park, Chang Hoon Koo, Eun Dhong Jung, Pyoyoon Kang, Won Ho Kim, Jin Tae Kim, Chul Woo Jung, and Jae Hyon Bahk. 2017. "Comparative Efficacy and Safety of Anticoagulants for Prevention of Venous Thromboembolism after Hip and Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis." *Acta Orthopaedica* 88(6):634–41.
- Khan, M.Y., Ponde, C.K., Kumar, V., Gaurav, K., 2022. Fondaparinux: A cornerstone drug in acute coronary syndromes. *World J. Cardiol.* 14, 40–53. <https://doi.org/10.4330/wjc.v14.i1.40>
- Kumar, Arun, Ashna Talwar, Joel F. Farley, Jagannath Muzumdar, Jon C. Schommer, Rajesh Balkrishnan, and Wenchen Wu. 2019. "Fondaparinux Sodium Compared With Low-Molecular-Weight Heparins for Perioperative Surgical Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of the American Heart Association* 8(10).
- Linkins, Lori Ann, George Hu, and Theodore E. Warkentin. 2018. "Systematic Review of Fondaparinux for Heparin-Induced Thrombocytopenia: When There Are No Randomized Controlled Trials." *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2(4):678–83.
- Metwali, HendH, MohammedA Aseeri, Ahmed Mahmoud, AhmadS Alsaheed, MonaE Abdelwahab, Abdul Salam, and Rayf Abulezz. 2016. "Evaluation of Bleeding Risk in Patients with Renal Impairment Treated with Fondaparinux (Arixtra)." *Journal of Applied Hematology* 7(4):131.
- Mohammed Yunus Khan, Chandrashekhar K Ponde, Viveka Kumar, Kumar Gaura. 2022. "Contents." 8462(1).
- Nilius, Henning, Jonas Kaufmann, Adam Cuker, and Michael Nagler. 2021. "Comparative Effectiveness and Safety of Anticoagulants for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia." *American Journal of Hematology* 96(7):805–15.
- Nutescu, Edith A., Allison Burnett, John Fanikos, Sarah Spinler, and Ann Wittkowsky. 2017. "Pharmacology of Anticoagulants Used in the Treatment of Venous Thromboembolism." *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 41(1):15–31.
- Robiyatul, Siti, Ilham Alfiar, Nur Rahayuningsih, Calcium Channel Blocker, and Antagonis Aldosteron. 2021. "Kajian Interaksi Obat Aktual Pada Pasien Jantung Koroner Di Rumah Sakit x Kota Tasikmalaya." 6(1):7–11.
- Tandon, V., Khajuria, V., Mahajan, S., Mahajan, A., Sharma, S., 2013. A rare case of fondaparinux-induced major bleeding in postmenopausal woman prescribed for non-ST segment elevation MI. *J. -Life Health* 4, 241. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.122260>
- Tokuhara, Katsuji, Hideyuki Matsushima, Yosuke Ueyama, Kazuyoshi Nakatani, Kazuhiko Yoshioka, and Masanori Kon. 2017. "Efficacy and Safety of Thromboembolism Prophylaxis with Fondaparinux in Japanese Colorectal Cancer Patients Undergoing Laparoscopic Surgery: A Phase II Study." *International Journal of Surgery* 42:203–8.
- Zhang, Zhi Hao, Jing Wen Zhang, Ping He, Yan Zhou, and Chang Yu Sun. 2017. "Fondaparinux Is Effective for Acute Portal Vein Thrombosis in Decompensated Cirrhotic Patients." *Medicine (United States)* 96(42):1–5.