

利伐沙班与依诺肝素用于恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症疗效与安全性比较的Meta分析[△]

张亚同*,车宁,朱翊,李铮,李鸿升,胡欣(北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

中图分类号 R730.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)04-0485-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.04.16

摘要 目的:比较利伐沙班与依诺肝素用于恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的疗效与安全性,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Clinical Trials、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普网等数据库,收集利伐沙班对比依诺肝素的临床试验或观察性研究,检索时限均为各数据库建库起至2020年4月。筛选文献、提取数据后,采用纽卡斯尔-渥太华量表对纳入文献质量进行评价,采用Stata 15.0软件进行Meta分析、敏感性分析、发表偏倚分析。结果:共纳入5项观察性单中心队列研究,其中4项为回顾性队列研究、1项为前瞻性队列研究;共计997例患者,其中625例接受依诺肝素治疗、372例接受利伐沙班治疗。Meta分析结果显示,两组患者随访3个月时[RR=0.91,95%CI(0.50,1.66),P=0.760]、随访6个月时[RR=0.53,95%CI(0.24,1.15),P=0.106]静脉血栓栓塞症复发率及随访3个月时[RR=1.22,95%CI(0.66,2.25),P=0.530]、随访6个月时[RR=1.30,95%CI(0.73,2.33),P=0.368]大出血发生率比较,差异均无统计学意义。敏感性分析结果显示,上述Meta分析结果较稳健;发表偏倚分析结果显示,本研究存在发表偏倚的可能性较小。结论:利伐沙班用于恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的疗效和安全性与依诺肝素相当。

关键词 利伐沙班;依诺肝素;恶性肿瘤;静脉血栓栓塞症;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Enoxaparin in the Treatment of Malignant Tumor Complicated with Venous Thromboembolism: A Meta-analysis

ZHANG Yatong, CHE Ning, ZHU Yi, LI Zheng, LI Hongsheng, HU Xin (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/ National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of rivaroxaban versus enoxaparin in the treatment of malignant tumor complicated with venous thromboembolism (VTE), and to provide evidence-based reference to the clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinical Trials, CNKI, CBM and VIP, clinical trials or observational studies about rivaroxaban versus enoxaparin were collected during the inception to Apr. 2020. After literature screening and data extraction, the quality of included literatures were evaluated by Newcastle Ottawa scale; Stata 15.0 software was used to conduct Meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias analysis. RESULTS: A total of 5 observational clinical cohort studies were retrieved, including 4 retrospective cohort studies and one prospective cohort study. Totally 997 patients were included, among which 625 patients received enoxaparin and 372 patients received rivaroxaban. Results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in recurrence rate of VTE at 3 months follow-up [RR=0.91, 95% CI (0.50, 1.66), P=0.760] and 6 months follow-up [RR=0.53, 95% CI(0.24, 1.15), P=0.106] as well as the incidence of massive hemorrhage at 3 months follow-up [RR=1.22, 95% CI(0.66, 2.25), P=0.530] and 6 months follow-up [RR=1.30, 95% CI(0.73, 2.33), P=0.368]. The results of sensitivity analysis showed that the results of above Meta-analysis were stable; the results of publication bias analysis showed that there was less possibility of publication bias in this study. CONCLUSIONS: Rivaroxaban is as effective and safe as enoxaparin in the treatment of malignant tumor with VTE.

KEYWORDS Rivaroxaban; Enoxaparin; Malignant cancer; Venous thromboembolism; Efficacy; Safety; Meta-analysis

[△] 基金项目:国家重点研发计划课题(No.2017YFC0803606);中国药品监督管理局研究会课题(No.药监研[2020]062号)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-85132114。
E-mail:zyt2002888@qq.com

静脉血栓栓塞症(VTE)是一种常见的肿瘤合并症。约10%~20%的VTE患者患有活动性肿瘤或有肿瘤病史^[1]。在肿瘤合并VTE患者的预防和治疗中,证据级别最高、研究最充分的是各种低分子量肝素(LMWH)^[2]。

LMWH是由普通肝素解聚制备而成的一类分子量较低的肝素的总称,主要包括依诺肝素钠、那屈肝素钙、达肝素钠和亭扎肝素等^[3],其中依诺肝素的临床证据最多、获批准的适应证最全^[4],但对于恶性肿瘤合并VTE患者特别是门诊就诊的恶性肿瘤合并VTE患者可能更倾向于选择口服抗凝药而非每日注射LMWH。既往口服抗凝药仅有华法林,而直接口服抗凝药(DOAC)的上市为肿瘤合并VTE患者提供了新的选择^[5]。DOAC主要有达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班等,其中利伐沙班是国内上市最早直接因子Xa抑制剂,对一、二级血栓预防有效^[6]。Khorana等^[7]研究发现,相对于安慰剂,利伐沙班可显著降低高危门诊恶性肿瘤患者VTE的发生率,同时不增加大出血的发生风险。虽然既往有研究比较了利伐沙班与依诺肝素用于恶性肿瘤合并VTE患者的疗效,但这些研究的样本量较小,且结论存在争议^[4-5,8]。基于此,本研究采用Meta分析的方法比较了利伐沙班与依诺肝素用于恶性肿瘤合并VTE的疗效和安全性,旨在为明确利伐沙班在恶性肿瘤合并VTE患者中的预防和治疗地位及其临床应用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或观察性研究;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 恶性肿瘤合并VTE患者。患者年龄 ≥ 18 岁;恶性肿瘤诊断明确;随访时间超过3个月;性别不限。排除妊娠期及哺乳期妇女、合并潜在的凝血或出血性疾病者、同时应用依诺肝素和利伐沙班外的其它抗凝药治疗者。

1.1.3 干预措施 利伐沙班对比依诺肝素;利伐沙班、依诺肝素的使用时间 $\geq 75\%$ 随访时间。利伐沙班、依诺肝素的应用均符合相关指南^[9]的要求。

1.1.4 结局指标 ①VTE复发率(rVTE);②大出血发生率。

1.1.5 排除标准 ①动物实验;②非中英文研究;③综述、个案;④社论;⑤仅有摘要的文献、会议论文。

1.2 文献检索策略

本研究遵循PRISMA声明检索文献^[10]。计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Clinical Trials、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普网等数据库。英文检索词为“Rivaxaban”“Enoxaparin”“Neoplasm”,中文检索词为“利伐沙班”“依诺肝素”“肿瘤”。同时,查阅文献的引文目录,以避免漏检符合标准的研究。检索时限均为各数据库建库起至2020年4月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献,如

遇分歧则通过讨论或由第3名研究者协助解决。提取资料包括第一作者、发表年份、研究类型、国家、肿瘤类型、患者例数、年龄、患者特征、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入文献质量进行评价,主要包括:研究对象选择(暴露队列的代表性、非暴露队列的选择、暴露的确定、研究开始前没有研究对象发生结局事件,共4分)、组间可比性(队列间可比性、混杂因素,共2分)、结果测量(结局评价的充分性、随访时间是否充分、随访的完整性,共3分),评分范围为0~9分,其中 ≥ 8 分为高质量、6~7分为中等质量、 ≤ 5 分为低质量^[11]。

1.5 统计学方法

采用Stata 15.0软件进行Meta分析。计数资料采用风险比(RR)及其95%置信区间(CI)表示。采用Q检验和 I^2 检验进行异质性分析,若 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用Stata 15.0软件的“Metaif”命令进行敏感性分析以评价结果的稳定性;采用倒漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共得到相关文献27篇;经阅读题目、摘要,进一步阅读全文后,最终纳入5篇文献^[8,12-15]。5篇均为观察性单中心队列研究^[8,12-15],其中4篇为回顾性队列研究、1篇为前瞻性队列研究^[8,12-15];共计997例患者,其中625例接受依诺肝素治疗、372例接受利伐沙班治疗。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

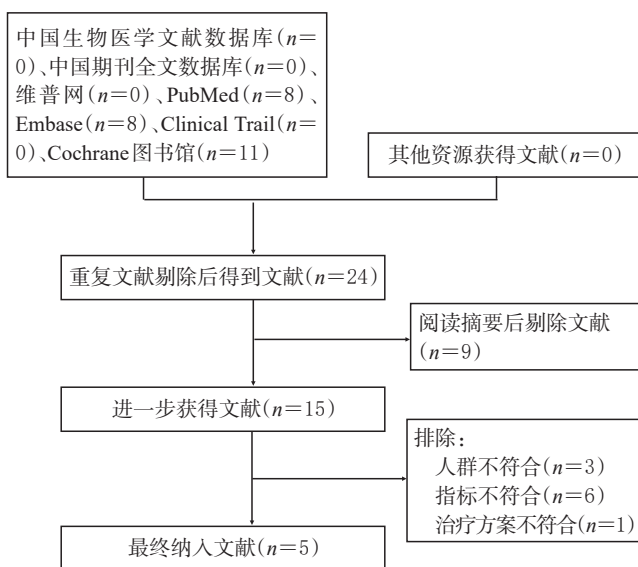


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	国家	肿瘤类型	例数		年龄,岁		体质量或体质量指数		化疗患者占比,%		肿瘤转移患者占比,%		用药中位或平均时间,d		结局指标	NOS评分
				依诺肝素	利伐沙班	依诺肝素	利伐沙班	依诺肝素	利伐沙班	依诺肝素	利伐沙班	依诺肝素	利伐沙班	依诺肝素	利伐沙班		
Nicklaus 2018 ^[8]	回顾性队列	美国	未提及	45	45	59.4	57.9	28.5 kg/m ²	30.3 kg/m ²	24	33	62	44	110	169	①②	6
Signorelli 2019 ^[21]	回顾性队列	美国	妇科肿瘤	26	18	60.4±12.7	60.4±13.1	(30.5±7.5)kg/m ²	(29.8±8.7)kg/m ²	65	56	35	33	未提及	未提及	①②	7
Alzghari 2017 ^[13]	回顾性队列	美国	肿瘤、直肠癌、乳腺癌	23	48	62.4±13.9	62.0±13.8	64.5 kg	83.0 kg	83	71	70	33	136(2~590)	204(63~708)	①②	7
Simmons 2018 ^[4]	回顾性队列	美国	胃肠道肿瘤、泌尿生殖系统、血液系统肿瘤	168	98	62.0±14.7	62.6±12.1	(28.2±6.1)kg/m ²	(28.6±6.1)kg/m ²	71.2	68.0	58.3	54.1	198±155	224±172	①②	7
Wysockinski 2019 ^[15]	前瞻性队列	美国	胃肠道肿瘤、泌尿生殖系统、血液系统肿瘤	363	163	62.0±12	62±13	(86±23)kg	(85±21)kg	68.9	64.0	64.9	56.2	>30	>30	①②	9

2.2 纳入文献质量评价结果

1项研究^[15]的NOS评分为9分,为高质量;4项研究的NOS评分为6~7分^[8,12-14],为中等质量,其中1项研究的NOS评分为6分^[8],详见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 rVTE 5项研究报道了随访3个月时的rVTE^[8,12-15],各研究间无统计学异质性($P=0.136, I^2=42.9%$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,随访3个月时两组患者的rVTE比较,差异无统计学意义[RR=0.91, 95% CI(0.50, 1.66), $P=0.760$]。4项研究报道了随访6个月时的rVTE^[12-15],各研究间无统计学异质性($P=0.421, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,随访6个月时两组患者的rVTE比较,差异无统计学意义[RR=0.53, 95% CI(0.24, 1.15), $P=0.106$],详见图2。

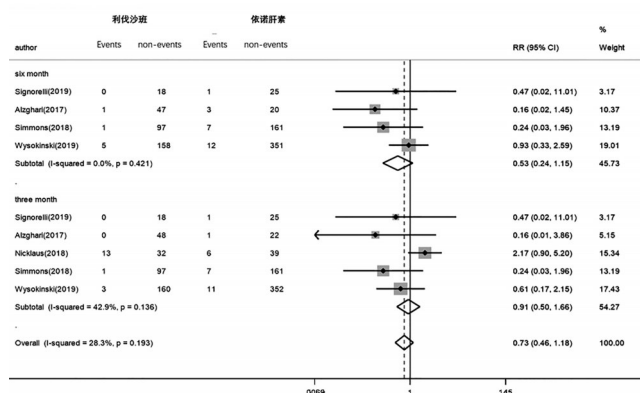


图2 两组患者rVTE的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of rVTE in 2 groups

2.3.2 大出血发生率 5项研究报道了随访3个月时的大出血发生率^[8,12-15],各研究间无统计学异质性($P=0.479, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,随访3个月时两组患者的大出血发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.22, 95% CI(0.66, 2.25), $P=0.530$]。4项研究报道了随访6个月时的大出血发生率^[12-15],各研究间无统计学异质性($P=0.910,$

$I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,随访6个月时两组患者的大出血发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.30, 95% CI(0.73, 2.33), $P=0.368$],详见图3。

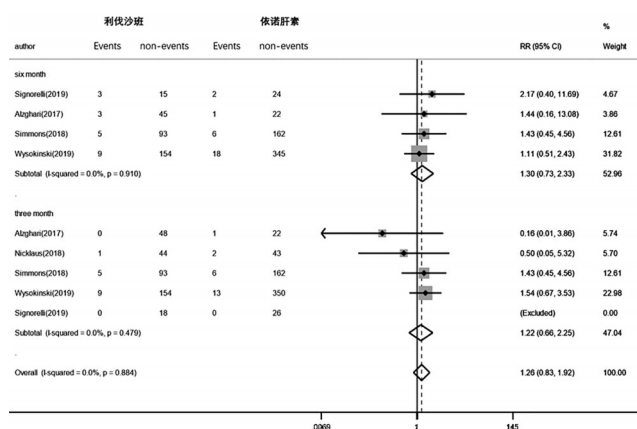


图3 两组患者大出血发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of massive hemorrhage in 2 groups

2.4 敏感性分析

采用Stata 15.0软件中的“Metainf”命令,以rVTE为指标,逐一剔除文献进行敏感性分析。结果显示未发现显著性差异,所得结果较稳健。以大出血发生率为指标同法进行敏感性分析,在逐一剔除文献后未发现显著性差异,所得结果较稳健,详见图4。

2.5 发表偏倚分析

分别以rVTE、大出血发生率为指标绘制倒漏斗图。结果,各研究散点均分布在倒漏斗图范围内,分布基本对称,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小,详见图5。

3 讨论

VTE是恶性肿瘤患者死亡的独立危险因素,也是其重要的死亡原因^[16]。恶性肿瘤患者预防VTE的首选治疗药物为LMWH,但该药须皮下注射,存在用药不方便的缺点;另一个可选择的药物为口服华法林,但该药存在个体差异大等不足^[2]。因此,个体差异小、应用方便的

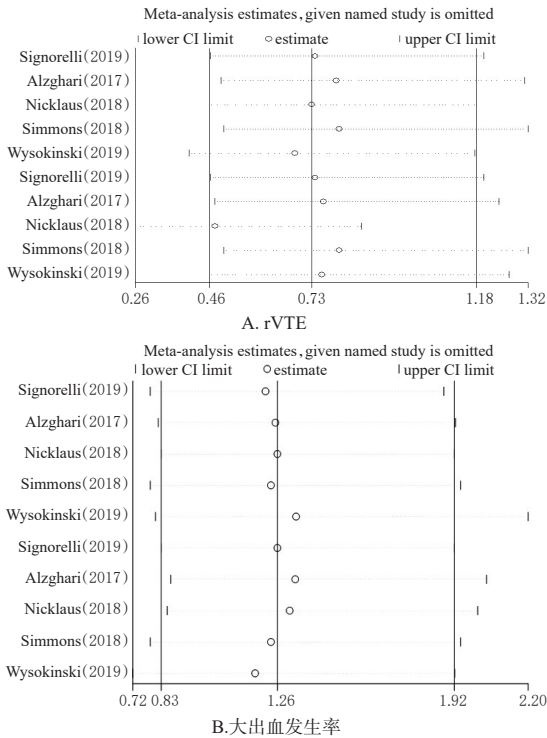


图4 rVTE和大出血发生率的敏感性分析图
Fig 4 Sensitivity analysis of rVTE and the incidence of massive hemorrhage

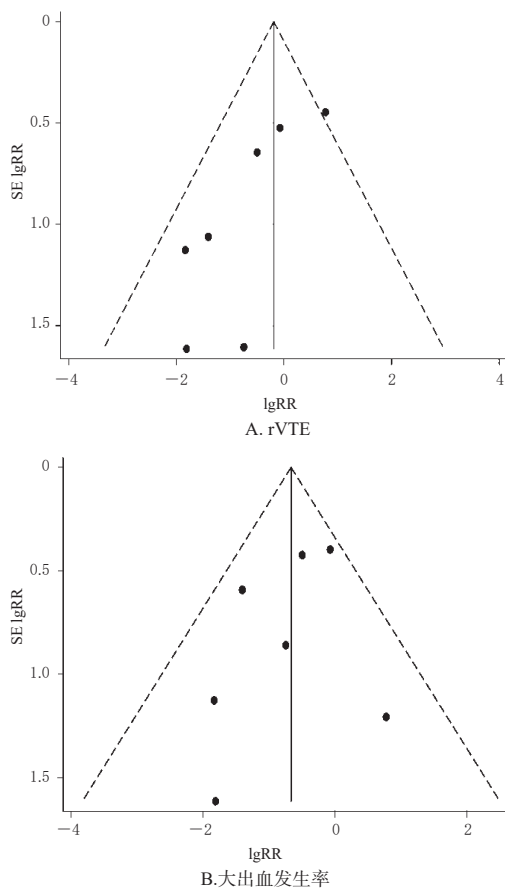


图5 rVTE及大出血发生率的倒漏斗图
Fig 5 Inverted funnel plot of rVTE and the incidence of massive hemorrhage

Xa因子抑制剂利伐沙班成为了恶性肿瘤合并VTE患者的重要选择^[17]。近年来,虽然有研究对DOAC用于恶性肿瘤合并VTE的治疗效果进行了观察,但这些研究大多未描述DOAC的具体种类^[18-19],加之利伐沙班和依诺肝素在VTE预防领域中的研究较多、应用较广,故本研究选择这两种药物进行比较。此外,虽然有研究对利伐沙班与依诺肝素预防恶性肿瘤合并VTE的作用进行了Meta分析^[20-21],但该研究中未纳入最近发表的临床研究^[12-13],且在纳入的研究中,依诺肝素组患者实际是先使用依诺肝素后再进行华法林治疗,也未能描述患者的随访时间^[20]。为此,本研究在检索新文献的基础上,对利伐沙班与依诺肝素的疗效与安全性进行了比较。

本研究结果显示,应用利伐沙班与依诺肝素的恶性肿瘤合并VTE患者的rVTE、大出血发生率比较,差异均无统计学意义。敏感性分析结果显示,以rVTE和大出血发生率为指标时,剔除前后比较无显著性差异,结果较稳健。发表偏倚分析结果显示,本研究存在发表偏倚的可能性较小。

综上所述,利伐沙班用于恶性肿瘤合并VTE患者的疗效与安全性与依诺肝素相当,该结果可为不能坚持皮下给药的患者提供一种新的治疗选择。本研究的局限性包括:(1)纳入文献较少,仅有5项研究,且样本量不大,因此对本研究所得结论应谨慎解读;(2)本研究未区分所有恶性肿瘤类型及具体阶段,加之样本量有限,故未进行亚组分析,这可能会影响结果的可靠性;(3)纳入的5项研究均为观察性研究,且利伐沙班和依诺肝素的用药疗程、用药依从性、个体差异等均有不同,可能会导致结果偏倚;(4)纳入指标少。故此结论尚需更多大样本、多中心RCT进一步证实。

参考文献

- [1] SILVERSTEIN MD, HEIT JA, MOHR DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study[J]. Arch Intern Med, 1998, 23, 158(6): 585-593.
- [2] WHITE RH. Evidence-based guideline: CHEST made 20 strong recommendations about antithrombotic therapy for VTE[J]. Ann Intern Med, 2016. DOI: 10.7326/ACPJC-2016-164-10-052.
- [3] 杨宝峰.药理学[M]. 7版.北京:人民卫生出版社, 2008: 58-59.
- [4] STREIFF MB, HOLMSTROM B, ASHRANI A, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 1, 2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(9): 1079-1095.
- [5] NUNNELEE JD. Review of an article: oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism: the EINSTEIN

- Investigators et al: N Engl J Med 2010; 363(26): 2499-2510[J]. J Vasc Nurs, 2010. DOI: 10.1016/j.jvn.2011.03.002.
- [6] WEITZ JI, LENSING AWA, PRINS MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2017, 376(13): 1211-1222.
- [7] KHORANA AA, SOFF GA, KAKKAR AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 720-728.
- [8] NICKLAUS MD, LUDWIG SL, KETTLE JK. Recurrence of malignancy-associated venous thromboembolism among patients treated with rivaroxaban compared to enoxaparin[J]. J Oncol Pharm Pract, 2018, 24(3): 185-189.
- [9] KEARON C, AKL EA, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [10] STEWART LA, CLARKE M, ROVERS M, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of individual participant data: the PRISMA-IPD statement[J]. JAMA, 2015, 313(16): 1657-1665.
- [11] WELLS GA, TUGWELL P, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[EB/OL].[2020-04-10]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [12] SIGNORELLI JR, GANDHI AS. Evaluation of rivaroxaban use in patients with gynecologic malignancies at an academic medical center: a pilot study[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(2): 362-368.
- [13] ALZGHARI SK, SEAGO SE, GARZA JE, et al. Retrospective comparison of low molecular weight heparin vs. warfarin vs. oral Xa inhibitors for the prevention of recurrent venous thromboembolism in oncology patients: the Re-CLOT study[J]. J Oncol Pharm Pract, 2017, 24(7): 494-500.
- [14] SIMMONS B, WYSOKINSKI W, SAADIQ RA, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared to enoxaparin in treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. Eur J Haematol, 2018. DOI: 10.1111/ejh.13074.
- [15] WYSOKINSKI WE, HOUGHTON DE, CASANEGRA AI, et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism[J]. Am J Hematol, 2019, 94(11): 1185-1192.
- [16] CONNORS JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 370(26): 2515-2519.
- [17] PRANDONI P, LENSING AW, PICCIOLI A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis[J]. Blood, 2002, 100(10): 3484-3488.
- [18] WANG Y, WANG M, NI Y, et al. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer[J]. Hematology, 2020, 25(1): 63-70.
- [19] FUENTES HE, MCBANE RD 2ND, WYSOKINSKI WE, et al. Direct oral factor xa inhibitors for the treatment of acute cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(12): 2444-2454.
- [20] LI A, KUDERER NM, GARCIA DA, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(12): 2141-2151.
- [21] XING J, YIN X, CHEN D. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000011-384.

(收稿日期:2020-07-24 修回日期:2021-01-11)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅