

مقایسه ریبواروکسابان و انوکسپارین در جلوگیری از ترومبوآمبولی عودکننده سیاهرگی در مبتلایان به سرطان‌های غیرهماتولوژیک، یک کارآزمایی بالینی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۷ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۲/۲۴ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۴/۰۱

زمینه و هدف: هپارین با وزن مولکولی کم به‌عنوان درمان اول در بیماران مبتلا به سرطان و ترومبوآمبولیسم وریدی توصیه می‌شود، اما بسیاری از بیماران ترجیح می‌دهند آنتی‌کوآگولاسیون‌های خوراکی و غیرتزریقی مقرون به‌صرفه را استفاده کنند. ترومبوآمبولی وریدی یک بیماری بسیار شایع در بیماران مبتلا به سرطان است. از این‌رو هدف این مطالعه بررسی اثربخشی و ایمنی ریبواروکسابان در مقایسه با انوکسپارین در بیماران مبتلا به سرطان و ترومبوآمبولیسم وریدی می‌باشد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان‌های غیرهماتولوژیک و DVT یا VTE در بیمارستان امام‌خمینی اهواز از آبان ۱۳۹۸ تا فروردین ۱۳۹۹ صورت گرفت. افراد به‌طور تصادفی در دو گروه ۲۵ نفره تحت درمان با ریبواروکسابان (دوز ۱۵ mg هر ۱۲ ساعت در سه هفته ابتدایی و در ادامه دوز ۲۰ mg روزانه خوراکی) یا انوکسپارین (دوز ۱ mg/kg هر ۱۲ ساعت) قرار گرفتند و جهت بررسی ایمنی، عوارض و اثربخشی درمان به مدت شش ماه فالوآپ شدند.

یافته‌ها: سه سرطان شایع شامل سینه (۱۱ نفر، ۲۲٪)، کولون (۱۰ نفر، ۲۰٪) و ریه (هفت نفر، ۱۴٪) بود. هیچ موردی از رخداد ترومبوآمبولی عودکننده مشاهده نشد. خونریزی زیاد تنها در یک بیمار (۴٪) از گروه انوکسپارین ($P > 0/05$) و خونریزی کم نیز تنها در یک بیمار (۴٪) از گروه ریبواروکسابان اتفاق افتاد ($P > 0/05$). یک نفر (۴٪) در گروه انوکسپارین به‌دلیل تب و نوتروپنی فوت شد. اختلاف معناداری میان فراوانی DVT و PTE براساس سن بیمار ($P = 0/154$)، جنسیت ($P = 0/430$)، BMI ($P = 0/490$)، بیماری زمینه‌ای ($P = 0/294$)، سیگار ($P = 0/955$)، نوع سرطان ($P = 0/527$) و متاستازیک بودن سرطان ($P = 0/280$) وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: اثربخشی ریبواروکسابان کمتر از انوکسپارین نمی‌باشد، از این‌رو می‌تواند یک گزینه درمانی مناسب برای بیماران سرطانی غیرهماتولوژیک و ترومبوآمبولیسم وریدی باشد. با این حال، برای تأیید این نتایج، به آزمایشات تصادفی و کنترل شده بیشتری نیاز است.

کلمات کلیدی: انوکسپارین، آمبولی ریوی، ریبواروکسابان، ترومبوآمبولیسم وریدی.

سید حمید برسی^۱، حانیه راجی^۱،
مهرداد درگاهی مال‌امیر^۱، فروغ
نخستین^۱، افروز کارگران^{۲*}

۱- گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات
بیماری‌های تنفسی و آلرژی هوا، دانشکده
پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور
اهواز، اهواز، ایران.
۲- گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز،
ایران.

* نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی
شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های
داخلی.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۲۳۳۸۰
E-mail: drkargaran@yahoo.com

مقدمه

(Pulmonary embolism) و ترومبوز وریدی عمقی (Deep vein thrombosis) می‌شود.^۱ میزان بروز VTE در بیماران سرطانی بین هشت تا ۲۰٪ گزارش شده است و بیشترین میزان بروز آن در سه ماه اول پس از تشخیص بدخیمی و افراد با متاستازهای دور می‌باشد.^{۱-۴}

ترومبوآمبولیسم سیاهرگی (Venous thromboembolism) یکی از عوارض شایع در بیماران سرطانی است که شامل آمبولی ریوی

ریواروکسابان به اندازه آنتاگونیست ویتامین K (VKA) در درمان و جلوگیری از VTE موثر می‌باشد.^{۱۳،۱۲} اما تعداد بیماران سرطانی مورد بررسی در مطالعات پیشین نسبتاً کم بوده است.^{۱۴،۱۳} همچنین مطالعات انجام شده بر روی تمام بیماران سرطانی بوده‌اند و تفکیکی بین سرطان‌های هماتولوژیک و غیرهماتولوژیک صورت نگرفته است. افزون‌براین، مطالعات محدودی مهارکننده‌های فاکتور Xa را با LMWH به تنهایی مقایسه کرده‌اند، درحالی‌که استاندارد رایج مراقبتی برای مدیریت VTE در بیماران سرطانی است.^۲ باوجود شواهد روبه افزایش نشان دهنده کاربرد ریواروکسابان به‌عنوان یک جایگزین درمانی مناسب ضدانعقادهای معمول برای VTE، اثربخشی و ایمنی آن در جمعیت بیماران سرطانی به‌خوبی مشخص نشده است و شواهد مقایسه کننده ریواروکسابان با LMWH در این جمعیت با ریسک بالا هنوز محدود می‌باشند.^{۱۴،۱۱} لذا این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی و ایمنی ریواروکسابان (فاکتور مهارکننده Xa خوراکی) با انوکسپارین که شایعترین LMWH مورد استفاده می‌باشد، در جلوگیری از VTE راجعه در بیماران مبتلا به سرطان‌های غیرهماتولوژیک انجام گردید.

روش بررسی

پژوهش حاضر، یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور می‌باشد که بر روی بیماران سرطانی غیرهماتولوژیک دارای VTE در بیمارستان امام‌خیمینی اهواز از آبان ۱۳۹۸ تا فروردین ۱۳۹۹ انجام شد. این مطالعه پس از دریافت مجوز از شورای پژوهشی و تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1398.699) انجام گردید. بیماران واجد شرایط با دریافت رضایت‌نامه آگاهانه و کتبی وارد مطالعه شدند. همچنین در تمام مراحل این پژوهش مفاد بیانیه اخلاق در پژوهش هلسینکی و (WMA Declaration of Helsinki) اصول محرمانگی اطلاعات بیمار رعایت گردید. در این پژوهش با توجه به تعداد کم بیماران مبتلا به سرطان‌های غیرهماتولوژیک جهت ورود بیماران از مطالعه STUDY PILOT و به روش OPEN LABEL استفاده شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: تشخیص شرایط ترومبوفیلیک، دریافت انوکسپارین یا ریواروکسابان در دوزهای نامناسب برای مدیریت

به‌طور کلی خطر ابتلا به VTE در بیماران سرطانی پنج تا شش برابر بیشتر از بیماران غیرسرطانی است.^{۴،۵} بدخیمی به‌عنوان علت زمینه‌ای ۲۰٪ از موارد VTE می‌باشد، VTE یک فاکتور پروگنوستیک مستقل برای مورتالیتی و دومین علت مرگ در بیماران سرطانی است.^۲ افزون‌براین، خطر خونریزی زیاد در بیماران سرطانی دارای VTE دو تا سه برابر بیشتر از بیماران غیرسرطانی دارای VTE می‌باشد.^{۶،۷} در حال حاضر درمان با هپارین با وزن مولکولی کم (Low molecular weight heparin) به‌عنوان خط اول درمان در بیماران با سرطان فعال و VTE، توصیه می‌شود و آنتاگونیست‌های ویتامین K (VKA) نیز به‌عنوان جایگزین طولانی‌مدت درمان VTE تجویز می‌شوند.^{۹،۸} تجویز درمان LMWH یک یا دوبار در روز به‌صورت تزریق زیرجلدی در یک دوره چند ماهه می‌تواند مشکلات قابل توجهی را برای بیمار به همراه داشته باشد. درمان LMWH با هزینه بالای دارو، مشکلات و عوارض درمانی، کاهش کیفیت زندگی و خطر ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین همراه است.^{۱۰،۹} همچنین استفاده از LMWH در بیماران سرطانی در مقایسه با بیماران غیرسرطانی دریافت کننده داروهای ضدانعقادی، با افزایش خطر خونریزی همراه است.^۶

مشکلات ناشی از مصرف VKAs نیز عبارتند از: تداخلات دارویی با شیمی‌درمانی، محدودیت‌های رژیم غذایی، عدم تحمل درمان خوراکی ناشی از Mucositis، تهوع و استفراغ، تاثیر بر INR و نیز نیاز به مانیتورینگ مداوم INR و خطر بالای خونریزی.^۳ مشکلات و معایب متعدد LMWH و وارفارین باعث شده آنتی‌کوآگولانت‌های جدید خوراکی مانند مهارکننده‌های فاکتور Xa از جمله ریواروکسابان یک گزینه مورد توجه برای بیماران سرطانی با VTE باشد.^۱ این داروها به‌صورت خوراکی تجویز می‌شوند و پایبندی به درمان و رضایت از درمان VTE را در بیماران ناسازگار با درمان تزریقی بهبود می‌بخشند.^۱ ریواروکسابان به‌دلیل فارماکوکینتیک مطلوب (شروع عمل سریع)، تداخلات دارویی بسیار کم و عدم نیاز به تزریق زیرجلدی یا مانیتورینگ ضدانعقادی یک جایگزین درمانی بالقوه برای بیماران سرطانی در نظر گرفته می‌شود.^{۱۱} به‌تازگی یک متآنالیز نشان داد ریواروکسابان همانند انوکسپارین یک داروی موثر و ایمن برای بیماران سرطانی با VTE می‌باشد.^۱ مطالعات انجام شده بر روی جمعیت‌های عمومی (EINSTEIN trials) نشان داده‌اند که

(VTE). به‌منظور انجام آنالیزهای آماری از تحلیل ITT و SPSS (software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) استفاده شد. نرمال بودن داده‌ها توسط Kolmogorov-Smirnov test بررسی شد. به‌دلیل عدم پیروی داده‌ها از توزیع نرمال، در این مطالعه از آزمون‌ها ناپارامتری جهت آنالیز نتایج استفاده شد. جهت تحلیل داده‌ها از Chi-square test (یا Fisher's exact test) و Mann-Whitney U test استفاده شد. سطح معناداری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰ بیمار سرطانی دارای VTE با میانگین سنی $52/94 \pm 14/09$ سال (محدوده سنی ۱۸ تا ۷۳ سال) شرکت داشتند. مشخصات پایه افراد شرکت‌کننده در دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است. دو گروه از لحاظ سن، جنس، قد، وزن، BMI، مصرف سیگار، ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف دارو تفاوت معناداری نداشتند ($P > 0/05$). سه سرطان شایع عبارت بودند از سینه (۲۲٪)، کولون (۲۰٪) و ریه (۱۴٪). نتایج نوع سرطان در دو گروه در جدول ۲ ارائه شده است. بیماران سرطانی مورد مطالعه در دو گروه از لحاظ VTE ($P = 0/779$)، نوع کانسر ($P = 0/339$)، متاستاتیک بودن ($P = 1/000$) و محل متاستاز ($P = 0/601$) اختلاف معناداری با هم نداشتند. شایعترین محل متاستاز کبد (۳۲٪) و استخوان (۶٪) بود و متاستاز به کولون، پوست، ریه، معده و مهره هر کدام در یک بیمار (۲٪) مشاهده شد. فراوانی ترومبوآمبولی براساس مشخصات بیمار در جدول ۳ ارائه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود فراوانی DVT و PTE در بیماران سرطانی با سنین مختلف، جنسیت‌های مختلف، BMI، وجود بیماری زمینه‌ای، سیگار، نوع سرطان ($P = 0/527$) و متاستاتیک بودن سرطان اختلاف معناداری نداشت ($P > 0/05$). در مدت شش ماه درمان و پیگیری، هیچ موردی از عود ترومبوآمبولی مشاهده نشد. یک نفر در گروه ریواروکسابان دچار خونریزی کم، یک نفر در گروه انوکسپارین دچار عارضه زیاد هموپتزی (Hemoptysis) شد و اختلاف معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$). همچنین یک نفر (۴٪) در گروه انوکسپارین به‌دلیل تب و نوتروپنی فوت شد که علت آن سپسیس بود و با مصرف انوکسپارین ارتباطی نداشت.

VTE، عدم شواهد کافی و مناسب مبنی بر رخداد VTE اولیه و فالوآپ کمتر از شش ماه. در ابتدا مشخصات دموگرافیک و بالینی شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، سوابق پزشکی، مصرف سیگار، داروی مصرفی، BMI و یافته‌های تصویربرداری تمام بیماران گردآوری گردید. مشخصات VTE (فقط DVT، فقط PE، PE و DVT)، مشخصات سرطان و وجود متاستاز به‌طور دقیق بررسی و ثبت گردید. جهت تصادفی‌سازی بیماران از روش تصادفی‌سازی جایگشتی بلوکی (Random permuted block method) از روش بلوک چهارتایی استفاده شد. واحد تصادفی‌سازی به‌صورت فردی بود. جمعیت مورد مطالعه به صورت تصادفی به دو گروه ۲۵ نفر درمان با انوکسپارین یا ریواروکسابان تقسیم شدند. در گروه درمان با ریواروکسابان خوراکی (Axabin, Abidi pharmaceutical company, Iran)، در سه هفته اول ۱۵ mg دارو هر ۱۲ ساعت و سپس ۲۰ mg به‌صورت روزانه تجویز شد. دوز مصرفی انوکسپارین (Lovenox, Osvah Pharmaceutical company, Iran) هم ۱ mg/kg بود، اما به‌دلیل اینکه از آمپول‌های ۶۰ یا ۸۰ mg استفاده شد، بسته به وزن بیمار، ۶۰ یا ۸۰ mg دارو هر ۱۲ ساعت به صورت تزریق زیرجلدی تجویز شد. بیماران به مدت شش ماه تحت درمان اولیه قرار گرفتند. پنهان‌سازی تخصیص نیز به این صورت انجام گردید که شخصی که تصادفی‌سازی و تخصیص افراد به گروه‌ها را انجام داده بود بیماران را نمی‌شناخت و هیچ اطلاعی در مورد وضعیت بیماران نداشت. بیمار و فردی که به بررسی نتایج می‌پرداخت نیز هیچگونه اطلاعی از اینکه افراد در چه گروهی قرار می‌گیرند نداشت و مطالعه به‌صورت دوسویه کور انجام گردید. در صورت عود مجدد VTE، بیمار روی درمان مناسب دیگری قرار گرفت ولی با توجه به اینکه این مطالعه از نوع ITT, Intention-to-treat analysis (تحلیل با قصد درمان) بود اطلاعات بیمار در همان گروه ثبت گردید. در این مطالعه میزان رخداد عود راجعه VTE و همچنین عوارض خونریزی (زیاد یا کم) و مرگ برای ارزیابی ایمنی درمان در یک دوره شش ماهه بررسی گردید. عود VTE عبارت است از ترومبوآمبولی سیاهرگی عمقی (DVT) یا آمبولیسم ریوی (PE) با توجه به گزارش سی‌تی آنژیوگرافی عروق ریه و سونوگرافی کالر داپلر وریدی اندام تحتانی که توسط رادیولوژیست ارائه شد (با توجه به شرح حال ارائه شده توسط پژوهشگر به رادیولوژیست مبنی بر بررسی و احتمال عود

جدول ۱: مقایسه مشخصات پایه بیماران در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه	انوکسپارین (۲۵ نفر)	ریواروکسپابان (۲۵ نفر)	p
جنسیت	مرد	۱۵ (۶۰٪)	۱۳ (۵۲٪)	۰/۷۷۶
	زن	۱۰ (۴۰٪)	۱۲ (۴۸٪)	
سن (سال)		۵۲/۰۸±۱۵/۸۶	۵۳/۸۰±۱۲/۳۱	۰/۹۷۷
قد (cm)		۱۶۰/۵۲±۷/۴۱	۱۶۱/۵۶±۶/۶۲	۰/۷۸۲
وزن (kg)		۵۹/۴۴±۱۰/۵۲	۵۸/۵۲±۹/۸۹	۰/۶۴۵
BMI		۲۲/۹۵±۳/۰۲	۲۲/۴۳±۳/۶۰	۰/۴۲۱
بیماری زمینه‌ای	دارد	۳ (۱۲٪)	۹ (۳۶٪)	۰/۰۹۵
	ندارد	۲۲ (۸۸٪)	۱۶ (۶۴٪)	
	دیابت	۲ (۸٪)	۶ (۲۴٪)	
	فشارخون	۲ (۸٪)	۳ (۱۲٪)	
	چربی خون	۰	۲ (۸٪)	
	هیپوتیروئید	۰	۱ (۴٪)	
سیگاری	بله	۱۲ (۴۸٪)	۱۱ (۴۴٪)	۱/۰۰۰
	خیر	۱۳ (۵۲٪)	۱۴ (۵۶٪)	
مصرف دارو	بله	۳ (۱۲٪)	۹ (۳۶٪)	۰/۰۹۵
	خیر	۲۲ (۸۸٪)	۱۶ (۶۴٪)	
VTE	ندارد	۸ (۳۲٪)	۱۷ (۶۸٪)	۰/۷۷۹
	DVT	۱۸ (۷۲٪)	۱۸ (۷۲٪)	
	PTE	۶ (۲۴٪)	۷ (۲۸٪)	
متاستاز	دارد	۸ (۳۲٪)	۱۷ (۶۸٪)	۱/۰۰۰
	ندارد	۸ (۳۲٪)	۱۷ (۶۸٪)	

اعداد به صورت فراوانی (درصد) و یا میانگین± انحراف معیار می‌باشند، Chi square test برای آنالیز داده‌ها استفاده و سطح معناداری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

بحث

ارتباطی با مصرف انوکسپارین نداشت. به دلیل اینکه اثربخشی دو دارو تقریباً مشابه بود از این رو پزشکان و بیماران می‌توانند داروهای آنتی‌کوآگولانت خوراکی را در مقابل LMWH انتخاب کنند که افزون بر جلوگیری از مصرف تزریقی، منجر به کاهش هزینه‌ها نیز می‌گردد.

در همین راستا یک متآنالیز متشکل از دو کارآزمایی، اثربخشی مشابه و میزان بروز خونریزی زیاد کمتر در بیماران درمان شده با ریواروکسپابان در مقایسه با بیماران درمان شده با انوکسپارین و آنتاگونیست ویتامین K را گزارش کرد.^{۱۶،۱۷} نتایج این مطالعات، پایه و اساس استفاده از ریواروکسپابان برای درمان DVT و PTE فراهم آورد. در یک متآنالیز بر روی بیماران سرطانی، در کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی با Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban و Edoxaban میزان عود VTE ۳/۹٪ و خونریزی زیاد ۳/۲٪ بود و اختلاف معناداری

نتایج این مطالعه نشان داد ریواروکسپابان به اندازه انوکسپارین در درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های غیرهماتولوژیک و VTE راجعه موثر است و دو گروه از لحاظ عود VTE مجدد و عوارضی همچون خونریزی زیاد، خونریزی کم و مرگ تفاوت قابل توجهی نداشتند. در مطالعه حاضر در طول مدت شش ماه پیگیری، هیچ موردی از عود VTE مشاهده نشد. در یک بیمار از گروه ریواروکسپابان خونریزی مشاهده شد که شدت آن خفیف بود و تنها با ترانسفیوژن خون برطرف گردید. اما یک مورد خونریزی زیاد در گروه انوکسپارین مشاهده شد که افزون بر انتقال خون به دلیل هموپتزی Massive، نیاز به عمل جراحی نیز داشت. همچنین یک نفر در گروه انوکسپارین به دلیل تب و نوتروپنی فوت شد، اگرچه علت تب سپسیس بود و

جدول ۲: مقایسه نوع کانسر در بیماران در دو گروه مورد بررسی

نوع کانسر	انوکسپارین (۲۵ نفر)	ریواروکسابان (۲۵ نفر)
کولون	۵(۲۰)	۵(۲۰)
ریه	۳(۱۲)	۴(۱۶)
پستان	۷(۲۸)	۴(۱۶)
پروستات	۳(۱۲)	۱(۴)
تخمدان	۲(۸)	۰
معدده	۲(۸)	۰
مری	۰	۲(۸)
پانکراس	۰	۱(۴)
لنفوما	۱(۴)	۱(۴)
رکتوم	۰	۲(۸)
سرویکس	۱(۴)	۰
اندومتر	۰	۱(۴)
بیضه	۰	۱(۴)
تومور مغزی	۰	۱(۴)
مولتیپل میلوما	۰	۱(۴)
لیومیوسارکوم	۰	۱(۴)
کارسینومای کبد (HCC)	۱(۴)	۰

اعداد به صورت فراوانی (درصد) می‌باشند که در دو گروه به صورت مجزا بیان شده‌اند.

جدول ۳: فراوانی ترومبوآمبولی بر اساس مشخصات بیماران

متغیر	گروه	DVT (۳۶ نفر)	PTE (۱۳ نفر)	DVT/PTE (۱ نفر)	P
سن (سال)		۵۵/۰۶±۱۴/۲۲	۴۶/۵۴±۱۲/۵۷	۶۰/۰۰±۰/۰	۰/۱۵۴
BMI		۲۲/۳۶±۳/۴۳	۲۳/۶۴±۲/۹۷	۲۲/۲۲±۰/۰	۰/۴۹۰
جنسیت	مرد	۲۱(۵۸/۳)	۷(۵۳/۸)	۰	۰/۴۳۰
	زن	۱۵(۴۱/۷)	۶(۴۶/۲)	۱(۱۰۰)	
بیماری زمینه‌ای / مصرف دارو	دارد	۱۰(۲۷/۸)	۲(۱۵/۴)	۰	۰/۲۹۴
	ندارد	۲۶(۷۲/۲)	۱۱(۸۴/۶)	۱(۱۰۰)	
مصرف سیگار	بله	۱۶(۴۴/۴)	۷(۵۳/۸)	۰	۰/۹۵۵
	خیر	۲۰(۵۵/۶)	۶(۴۶/۲)	۱(۱۰۰)	
متاستاز	بله	۱۳(۳۷/۱)	۳(۲۳/۱)	۰	۰/۲۸۰
	خیر	۲۳(۶۳/۹)	۱۰(۷۶/۹)	۱(۱۰۰)	

اعداد به صورت فراوانی (درصد) و یا میانگین± انحراف معیار می‌باشند، Chi square test برای آنالیز داده‌ها استفاده و سطح معناداری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. سن (سال)، جنسیت (مرد/زن)، بیماری زمینه‌ای (دارد/ندارد)، مصرف سیگار (بله/خیر)، متاستاز (بله/خیر).

با میزان مشاهده شده در کل جمعیت بیماران VTE (سرطانی و غیرسرطانی) نداشت.^{۱۷} اما در این مطالعه، مقایسه مستقیم اثربخشی و ایمنی ریواروکسابان در بیماران سرطانی دارای VTE انجام نشد. دو متآنالیز دیگر نیز نشان دادند آنتی‌کوآگولانت‌های خوراکی و LMWH

ریواروکسابان با انوکسپارین پرداختند. از جمله در مطالعه Nicklaus و همکاران، میزان بروز VTE در بیماران سرطانی، میزان خونریزی زیاد و کم در گروه ریواروکسابان کمتر از انوکسپارین بود اما تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت و نتیجه‌گیری کردند ریواروکسابان می‌تواند در مواردی که تزریق ضدانعقادی برای مدیریت VTE قابل قبول نباشد، به‌عنوان یک گزینه درمانی جایگزین استفاده شود.^{۱۴} Signorelli و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند، میزان خونریزی زیاد در بیماران با بدخیمی‌های ژنیکولوژی دریافت‌کننده ریواروکسابان کمتر از انوکسپارین (۱۷٪ در مقابل ۲۰٪) بود.^{۱۱} Alzghari و همکاران با مقایسه هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) و مهارکننده‌های فاکتور Xa در بیماران دارای سرطان فعال همراه با VTE نشان دادند خونریزی زیاد در سه ماه اول تنها در یک بیمار در گروه انوکسپارین مشاهده شد (۴/۲٪). نرخ مرگ‌ومیر در سه ماه اول در سه گروه ریواروکسابان کمتر از انوکسپارین بود (۰٪ در مقابل ۱۷/۴٪).^{۲۷} در هیچیک از این مطالعات به‌دلیل حجم کم نمونه مورد بررسی، نتیجه‌گیری قطعی در مورد مقایسه اثربخشی و ایمنی ریواروکسابان و انوکسپارین گزارش نشد و محققان این مطالعات، انجام مطالعات کنترل شده تصادفی بیشتر برای تایید نتایج به‌دست آمده را ضروری دانستند. Prins و همکاران با آنالیز دو تریال کنترل شده تصادفی در بیماران دارای سرطان فعال و VTE نشان دادند ریواروکسابان در پیشگیری از VTE عودکننده اثربخشی مشابهی با درمان استاندارد (انوکسپارین و وارفارین) دارد و باعث کاهش تعداد حوادث خونریزی زیاد در مقایسه با درمان استاندارد می‌شود (۲٪ در مقابل ۵٪)، هیچ تفاوتی بین گروه‌ها در میزان خونریزی کم مشاهده نشد.^{۲۸} در یک مطالعه دیگر، Xing و همکارانش با بررسی اثربخشی درمان بیماران سرطانی با VTE نشان دادند تمام endpointها از جمله عود VTE، بروز خونریزی زیاد و مورتالیتی در گروه ریواروکسابان کمتر از گروه انوکسپارین بود، اگرچه این تفاوت به‌دلیل محدودیت اندازه نمونه، از لحاظ آماری معنادار نبود. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارند.^۱ در آخر باید اشاره کرد مطالعات گذشته تمام بیماران سرطانی هماتولوژیک و غیرهماتولوژیک را روی هم بررسی کرده‌اند و هیچ مقایسه و نتیجه‌گیری جداگانه برای این بیماران انجام نشده است، اما در مطالعه حاضر تنها بیماران سرطانی غیرهماتولوژیک وارد مطالعه شدند که می‌تواند علت برخی تفاوت‌ها

در بیماران سرطانی اثربخشی و ایمنی مشابهی دارند اما این نتیجه‌گیری براساس مقایسه غیرمستقیم بود.^{۱۹،۱۸} چند مطالعه کوهورت تک مرکزی بر روی تاثیر ریواروکسابان بر ترومبوز مرتبط با سرطان نتایج حمایت‌کننده‌ای را نشان دادند اما همگی محدودیت‌های قابل توجهی در متودولوژی داشتند.^{۲۰-۲۲} به‌تازگی یک مطالعه نشان داد استفاده از ریواروکسابان در بیماران سرطانی با ترومبوز ناشی از کاتر موثر می‌باشد.^{۲۳} در مجموع این نتایج مقدماتی رضایت‌بخش هستند اما قطعی نمی‌باشند. به‌تازگی یک مطالعه Randomized, Open-label, Noninferiority بر روی بیماران سرطانی تشخیص داده شده در دو سال اخیر با DVT و یا PTE انجام شد و نتایج مشابه مطالعه حاضر گزارش شد.^{۲۴} در مطالعه Raskob و همکاران، Edoxaban از لحاظ مجموع Outcomes شامل عود VTE یا خونریزی زیاد طی یک سال فالوآپ، در مرتبه پایین‌تر از Dalteparin قرار نداشت. همچنین بیماران گروه ادوکسابان در مقایسه با دالتپارین دارای عود VTE کمتر ولی میزان خونریزی زیاد بیشتر بودند. اما شیوع خونریزی شدید زیاد (خونریزی کشنده) بین دو گروه مشابه بود.^{۲۴} نتایج یک مطالعه دیگر بر روی ۴۰۶ بیمار دریافت‌کننده ریواروکسابان یا دالتپارین برای درمان DVT یا PTE اندام تحتانی پروگزیمال نشان داد میزان عود VTE در طی مدت شش ماه، در گروه ریواروکسابان ۳/۹٪ و گروه دالتپارین ۸/۹٪ بود، خونریزی زیاد در گروه ریواروکسابان بیشتر بود (۵/۴٪ در مقابل ۳/۰٪).^{۲۵} نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان داد این داروهای ضدانعقادی خوراکی، حداقل به اندازه LMWH در پیشگیری از عود VTE موثر هستند اما خطر خونریزی زیاد را افزایش می‌دهند. اکثریت خونریزی‌ها با منشا گوارشی بودند و خطر خونریزی در بیماران با کانسره‌های گوارشی بیشتر بود.^{۲۶} در مطالعه ما نیز یک مورد خونریزی کم در گروه ریواروکسابان با منشا گوارشی وجود داشت. در مجموع نتایج این مطالعات نشان دهنده اثربخشی قابل مقایسه ریواروکسابان با داروهای LMWH می‌باشند، اما در هیچیک این مطالعات مقایسه مستقیم اثربخشی ریواروکسابان با انوکسپارین در بیماران سرطانی‌های غیرهماتولوژیک انجام نشده است. این مساله می‌تواند علت برخی تفاوت‌ها در نتایج مطالعات مختلف باشد. از دیگر علل تفاوت در نتایج می‌تواند به تفاوت در طراحی مطالعه، مشخصات بیماران مورد بررسی، روش جمع‌آوری داده‌ها، داروهای تجویزی، مدت فالوآپ و نوع و شدت سرطان اشاره کرد. مطالعات محدودی به مقایسه

دهیم. از این رو انجام مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر و با طراحی دقیق‌تر در این زمینه ضروری می‌باشد. همچنین پیشنهاد می‌شود بررسی اثر بخشی ریواروکسابان در بیماران سرطانی با VTE و نیز در بیماران با سرطان‌های مختلف به‌طور مجزا و در مدت زمان طولانی‌تر بررسی شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد ریواروکسابان حداقل به اندازه انوکسپارین (داروی LWMH) در درمان VTE در بیماران با سرطان‌های غیرهماتولوژیک موثر و ایمن است. بنابراین ریواروکسابان یک داروی موثر برای بیماران با سرطان و VTE می‌باشد، از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به صرفه‌تر می‌باشد، می‌تواند به‌عنوان دارویی ارزان و ایمن برای بیماران سرطانی غیرهماتولوژیک با VTE به‌کار رود و به‌ویژه گزینه انتخابی دیگری برای بیماران که قادر به تزریق نیستند فراهم می‌آورد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "مقایسه ریواروکسابان و انوکسپارین در جلوگیری از ترومبوآمبولیسم عود کننده سیاهرگی در بیماران مبتلا به کنسرهای غیرهماتولوژیک" مصوب دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز در سال ۱۳۹۸ به کد APRD-9810 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز اجرا شده است.

در نتایج باشد. از دیگر علل اختلاف در نتایج حجم نمونه و مشخصات نمونه‌های مورد بررسی می‌باشد. به هر حال در این مرحله، نتیجه‌گیری می‌کنیم ریواروکسابان در درمان بیماران سرطانی با VTE حداقل به اندازه انوکسپارین موثر می‌باشد. با این وجود به‌دلیل اینکه مطالعات موجود در زمینه مقایسه داروهای جدید خوراکی از جمله ریواروکسابان با داروهای LMWH به‌عنوان درمان استاندارد در بیماران سرطانی با VTE بسیار محدود می‌باشند، از این رو انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری می‌باشد. همچنین داده‌های آینده با فالوآپ طولانی‌تر می‌توانند نتایج قوی‌تری را فراهم آورند. این مطالعه با محدودیت‌هایی نیز مواجه بود از جمله اینکه در این مطالعه فقط اثرات کوتاه‌مدت (شش ماه پیگیری) بررسی شد و اثرات استفاده از داروهای بیان شده در طولانی‌مدت بررسی نشد. از دیگر محدودیت‌های مطالعه می‌توان به تعداد نسبتاً کم نمونه مورد بررسی در هر گروه اشاره کرد. با انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر و به‌صورت چندمرکزی می‌توان به نتایج بهتری دست یافت. افزون‌براین، سرطان‌های مختلف با درجات مختلف می‌توانند بر نتایج به‌دست آمده در این مطالعه تاثیر داشته باشند. تعداد کم نمونه و برخی انواع سرطان‌ها باعث شد نتوانیم آنالیز بین زیرگروه‌ها را انجام

References

- Xing J, Yin X, Chen D. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2018;97(31).
- Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015;135(5):777-81.
- Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *The Oncologist* 2014;19(1):82-93.
- Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers* 2018;10(10):380.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2):e419S-e96S.
- Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruiz-Gamietea Á, López-Jiménez L, Garcia-Bragado F, Quintavalla R, et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res* 2010;125:S58-S61.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood J Am Soc Hematol* 2002;100(10):3484-8.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, et al. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654-6.
- Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 1.2015. *J Nat Compr Canc Netw* 2015;13(9):1079-95.
- Bott-Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, Loprinzi CL, Ashrani AA, Ransone TR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Venous Thromboembolism and Active Malignancy: A Single-Center Registry. *Am J Med* 2016;129(6):615-9.
- Signorelli JR, Gandhi AS. Evaluation of rivaroxaban use in patients with gynecologic malignancies at an academic medical center: A pilot study. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(2):362-8.
- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
- EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97.
- Nicklaus MD, Ludwig SL, Kettle JK. Recurrence of malignancy-associated venous thromboembolism among patients treated with rivaroxaban compared to enoxaparin. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(3):185-9.
- Prins MH, Lensing AW. Derivation of the non-inferiority margin for the evaluation of direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J* 2013;11(1):13.

16. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11(1):21.
17. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147(2):475-83.
18. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136(3):582-9.
19. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134(6):1214-9.
20. Mantha S, Laube E, Miao Y, Sarasohn DM, Parameswaran R, Stefanik S, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43(2):166-71.
21. Theberge I, Bowdridge J, Forgie MA, Carrier M, Louzada M, Siquiera L, et al. Rivaroxaban shows promise as effective therapy for cancer patients with venous thromboembolic disease. *Thromb Res* 2017;152:4-6.
22. Pignataro BS, Nishinari K, Cavalcante RN, Centofanti G, Yazbek G, Krutman M, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism in 400 Patients With Active Cancer: A Single-Center Experience. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(7):883-7.
23. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res* 2018;162:88-92.
24. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-24.
25. Young A, Phillips J, Hancocks H, Hill C, Joshi N, Marshall A, et al. OC-11-Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2016;140:S172-S3.
26. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158-63.
27. Alzghari SK, Seago SE, Garza JE, Hashimie YF, Baty KA, Evans MF, 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 Oncol Pharm Pract* 2018;24(7):494-500.
28. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e37-46.

Rivaroxaban versus enoxaparin for treatment of patients with nonhematologic cancer with venous thromboembolism a randomized clinical trial

Seyed Hamid Borsi M.D.¹
Hanieh Raji M.D.¹
Mehrdad Dargahi Malamir M.D.¹
Forogh Nokhostin M.D.²
Afrooz Kargaran M.D.^{2*}

1- Department of Internal Medicine, Air Pollution and Respiratory Diseases Research Center, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

* Corresponding author: Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +98-61-33223380
E-mail: drkargaran@yahoo.com

Abstract

Received: 07 Mar. 2021 Revised: 14 Mar. 2021 Accepted: 13 Jun. 2021 Available online: 22 Jun. 2021

Background: Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) is recommended as the first-line treatment in patients with active cancer and venous thromboembolism (VTE), but many patients prefer to take oral anticoagulants and non-injectable forms with more reasonable price. Venous thromboembolism is a very common comorbidity in patients with cancer. Therefore, the aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of the rivaroxaban compared with enoxaparin in patients with cancer and VTE.

Methods: This randomized clinical trial was conducted on 50 patients with non-hematologic cancer and deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary thromboembolism (PTE) enrolled into Imam Khomeini hospital, from November 2019 to March 2020 in Ahvaz. The participants randomly assigned in two treatment groups (25 patients in each group) of rivaroxaban (15 mg every 12 hours for the first three weeks and then orally at 20 mg daily) or enoxaparin (1 mg/kg by subcutaneous injection every 12 hours) and followed for 6 months to evaluate the efficacy, complications and safety (incidence of recurrent VTE, major bleeding and deaths) of these therapies in Ahvaz.

Results: The three most common cancer diagnoses were breast (n=11, 22%), colon (n=10, 20%), and lung (n=7, 14%). Major bleeding at 6 months was only seen in one patient (4%) in the enoxaparin group and did not occur in the rivaroxaban group (P>0.05). Minor bleeding occurred in 1 patient (4%) in the rivaroxaban group and did not occur in the enoxaparin group (P>0.05). One patient in the enoxaparin group died because of fever and neutropenia. The prevalence of DVT and PTE in cancer patients was not significantly different based on patient age (P=0.154), gender (P=0.430), BMI (P=0.490), underlying disease (P=0.294), smoking (P=0.955), type of cancer (P=0.527), and metastatic cancer (P=0.280).

Conclusion: The results of this study suggest that the efficacy of rivaroxaban is not less than that of enoxaparin and therefore can be a potential option for patients with non-hematologic cancer and VTE. However, further randomized, controlled trials are needed to confirm these results.

Keywords: enoxaparin, pulmonary thromboembolism, rivaroxaban, venous thromboembolism.