

阿哌沙班治疗肿瘤相关性血栓栓塞的获益与风险

陆璐¹ 综述, 张洁¹, 阎昭² 审校

(天津医科大学肿瘤医院 1.药学部;2.临床药理研究室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 肿瘤相关性血栓栓塞发病率较高,并为肿瘤患者主要致死原因之一。Xa 因子抑制剂阿哌沙班比低分子肝素治疗方案具有一定的临床应用优势。现有研究证据表明,其对肿瘤相关性血栓的长期预防可能获益,但也可能存在一定的风险。在阐述肿瘤相关性血栓病理学特点的基础上,分析阿哌沙班用于预防或治疗肿瘤相关性血栓栓塞疗效与安全性研究的各类证据,可多维度评估其对肿瘤相关性血栓栓塞的获益与风险,为临床合理用药提供依据。

关键词 阿哌沙班;肿瘤相关性血栓;静脉血栓栓塞症;风险;获益

中图分类号 R97

文献标志码 A

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是肿瘤患者常见的并发症^[1],并成为继肿瘤转移及进展之外的第二大致死原因^[2]。同时,由于肿瘤患者具有较高的复发性 VTE 和出血的风险^[3],其抗凝药物的合理选用成为综合诊疗方案的重要环节,应予以足够重视。

目前,国内外多项临床实践指南推荐低分子肝素(low molecular weight heparin, LWMH)作为预防或治疗肿瘤相关性血栓(cancer-associated venous thromboembolism, CAT)的首选药物^[4-5]。但在长期治疗过程中因患者依从性的下降^[6],无法达到预防或治疗效果。新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants, NOACs)因口服方便,无需根据监测调整剂量等优点而受到广泛关注^[7]。

研究表明,NOACs 与 LWMH 在统计学上具有可比的获益/风险比,但由于纳入人群、研究方法等方面存在异质性,其结果与临床实际应用存在一定的差异性,较高的出血风险可能会限制了其临床获益^[8-10]。因此,高质量的、多维度的研究证据对于全面评估 NOACs 对 CAT 的疗效及安全性至关重要。

阿哌沙班在患 VTE 的一般人群中显示出良好的疗效和安全性^[11]。在此基础上,其用于预防或治疗 CAT 的疗效与安全性等方面的研究也逐步深入开展。本文对现有各类相关研究证据进行综述,以期综合评价其临床获益与风险,为临床药物合理选用提供依据。

1 CAT 的流行病学及病理学特征

1.1 流行病学特征 CAT 在肿瘤患者中发生率为 5%~10%,其发病风险是非癌患者的 4~7 倍^[12]。在高危人群中,每 1 000 例患者的死亡率在 12.6~68^[13]。

CAT 的发生风险与多种因素相关^[14-16]。一般危险因素包括肿瘤发生部位、类型、分期及合并症等,治疗危险因素包括放化疗、激素治疗、手术治疗及置管操作等,还有吸烟、肥胖和运动等一些可干预因素。

1.2 病理学特征 CAT 的高发病率是多种因素相互作用的结果。一方面,肿瘤细胞自身产生许多促凝物质。组织因子在肿瘤细胞中的过度表达可以直接启动内、外源凝血途径^[17]。肿瘤细胞释放的微粒体还可与组织因子结合,大幅度提高促凝活性^[18]。由肿瘤细胞合成的癌促凝物可以不依赖Ⅶ因子的结合,直接激活 X 因子,肿瘤细胞释放炎性细胞因子,激活单核细胞和内皮细胞对组织因子的表达,加速凝血^[19]。另一方面,肿瘤细胞通过其他血细胞的相互作用,加速凝血进程,不同因素造成血小板增多,使其与促凝物质相互作用,参与凝血反应,肿瘤细胞还可直接与宿主纤维蛋白系统作用,加速纤溶过程^[19]。

2 阿哌沙班的药理学机制及适应证

X 因子是内、外源凝血途径的交汇点,活化的 Xa 因子激活凝血酶的产生,进而合成纤维蛋白。阿哌沙班是一种直接、高选择性的 Xa 因子抑制剂,可以与 Xa 因子活性位点以高度互补的方式结合,同时还可以抑制游离及血凝块结合的 Xa,抑制凝血酶的产生,从而抑制血栓的生成^[20]。阿哌沙班对血小板聚集无直接影响,但通过间接抑制凝血酶诱导的血小板聚集。阿哌沙班口服吸收迅速,服用后 3~4 h 达到最大浓度(C_{max}),绝对生物利用度约 50%;阿哌沙班的血浆蛋白结合率约为 87%;主要通过 CYP3A4/5 代谢;可以通过多种途径清除,其中肾脏排泄约占总清除率的 27%,半衰期约 12 h^[21]。

2011 年 5 月,欧洲药品管理局(EMA)首批阿哌沙班在欧盟上市,适应证为用于择期髋关节或膝关

作者简介 陆璐(1989-),女,主管药师,硕士在读,研究方向:临床药学;通信作者:阎昭, E-mail: yanzhaopaper@163.com。

节置换手术的成年患者,以预防 VTE 形成。2012 年 12 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准阿哌沙班在美国上市,适应证为降低非瓣膜房颤患者卒中和全身性栓塞的风险;成人择期髋关节或膝关节置换手术患者 VTE 的预防。2013 年 1 月,原国家食品药品监督管理局(CFDA)批准阿哌沙班在我国上市,适应证为成人择期髋关节或膝关节置换术后 VTE 预防。目前,预防或治疗 CAT 并未成为阿哌沙班的适应证,但因其存在一定的临床适用性特点,相关研究在不断进行中。

3 阿哌沙班预防/治疗 CAT 的研究证据

3.1 随机对照 AMPLIFY 研究表明,与皮下注射依诺肝素序贯口服华法林的传统治疗相比,口服固定剂量的阿哌沙班同样有效并使大出血的发生率降低。亚组分析中,169 例患者合并活动性肿瘤,阿哌沙班组和依诺肝素/华法林组的 VTE 复发率分别为 3.7%和 6.4%($RR=0.56, 95\%CI:0.13\sim2.37$),大出血发生率分别为 2.3%和 5.0%($RR=0.45, 95\%CI:0.08\sim2.46$)。354 例具有肿瘤病史的患者中,阿哌沙班组和依诺肝素/华法林组 VTE 复发率分别为 1.1%和 6.3%($RR=0.17, 95\%CI:0.04\sim0.78$),大出血发生率分别为 0.5%和 2.8%($RR=0.20, 95\%CI:0.02\sim1.65$)。AMPLIFY 亚组分析表明,阿哌沙班治疗 CAT 具有安全性和有效性,但由于合并活动性肿瘤的样本量小、肿瘤类型局限和相关治疗信息的不完整,还需进一步与 LMWH 治疗进行对比研究^[23]。

ADAM VTE 是一项评价阿哌沙班和 LMWH 用于治疗 CAT 的有效性和安全性的临床研究,阿哌沙班组 145 例患者(10 mg 每日 2 次,连用 7 d,后续 5 mg 每日 2 次,共计 6 个月)和达肝素钠组 142 例患者(200 IU/kg 每日 1 次,第 1 个月;后续 150 IU/kg 每日 1 次至 6 个月)VTE 复发率分别为 0.7%和 6.3%($HR=0.099, 95\%CI:0.013\sim0.780, P=0.0281$),大出血发生率分别为 0 和 1.4%($P=0.138$),大出血和临床相关非大出血(CRNMB)发生率之和分别为 6.2%和 6.3%($HR=0.91, 95\%CI:0.41\sim1.94, P=0.88$),两组总生存率相似。表明阿哌沙班治疗 CAT 与 LMWH 治疗相比有更低的 VTE 复发和大出血的风险,进一步证明了阿哌沙班用于治疗 CAT 的安全和有效,但相较入组人数,在 6 个月治疗期后参与统计的人数大量减少^[23]。

Caravaggio 是一项多国、多中心、开放标签、盲法终点、随机对照的Ⅲ期临床试验,其研究目的是探讨口服阿哌沙班在治疗肿瘤患者急性近端深静脉血栓和(或)肺栓塞方面是否不逊于皮下注射达

肝素钠。治疗 6 个月内,阿哌沙班组(576 例)和达肝素组(579 例)VTE 复发分别 32 例和 49 例(5.6%vs. 7.9%, $HR=0.63, 95\%CI:0.37\sim1.07, P<0.001$),大出血的发生分别为 22 例和 23 例(3.8%vs. 4.0%, $HR=0.82, 95\%CI:0.40\sim1.69, P=0.60$)。结果表明,阿哌沙班用于 CAT 的治疗效果不劣于达肝素钠且不会增加患者大出血的风险。试验包含的多种肿瘤类型与普通人群中肿瘤分布相符,但出于安全原因排除了脑瘤、脑转移和急性白血病患者,相关人群的应用需要进一步试验验证^[24]。

EVE 试验是一项多中心、随机、双盲Ⅲ期临床试验,目前仍在招募中。期望通过出血情况评估两个不同低剂量阿哌沙班(2.5 mg/5 mg,每日 2 次)对于已完成 6~12 个月抗凝治疗的 CAT 患者二级预防的安全性^[25]。

AVERT 试验是评价阿哌沙班用于门诊准备接受化疗的中高危恶性肿瘤患者(Khorana 评分 ≥ 2)CAT 预防的有效性和安全性的一项多中心、随机空白对照研究。阿哌沙班组(2.5 mg bid,共 180 d)的 288 例患者和空白对照组 275 例患者首发 CAT 的概率分别为 4.2%和 10.2%($HR=0.41, 95\%CI:0.25\sim0.65, P<0.001$),大出血的发生率分别为 3.5%和 1.8%($HR=2.00, 95\%CI:1.01\sim3.95, P=0.046$)。尽管阿哌沙班组 CAT 发生率较低,但较空白组增加了大出血的风险^[26]。也有研究表明,AVERT 研究对于患者血栓风险程度的分层可进一步改进,如有在原有 Khorana 评分 ≥ 2 的基础上合并生物标志物(如 D-二聚体、P-选择素)升高来筛选接受阿哌沙班治疗的患者,则更具安全性和有效性^[27]。因而,阿哌沙班用于门诊肿瘤患者血栓的预防尚存争议,需要更多临床试验的数据作为参考。

3.2 队列研究 Dawwas 等^[28]对来自美国 Truven Health Market Scan 商业和医疗保险补充索赔数据库的数据进行了回顾性队列分析,分析了 2014 年 1 月 1 日—2016 年 12 月 31 日新使用阿哌沙班或利伐沙班的成年 VTE 患者的数据。经过倾向性评分匹配,15 254 例患者被纳入队列,包括 3 091 例阿哌沙班使用者和 12 163 例利伐沙班使用者。在多变量 Cox 回归模型中,与利伐沙班相比,阿哌沙班可降低 VTE 复发风险($HR=0.37, 95\%CI:0.24\sim0.55, P<0.0001$)和重大出血事件风险($HR=0.54, 95\%CI:0.37\sim0.82, P=0.0031$)。研究结果表明,阿哌沙班临床应用安全有效。

3.3 系统评价 研究一项针对 DOACs 对肿瘤门诊患者预防 VTE 有效性与安全性的系统评价研究中,

纳入患有肿瘤且预防性应用 DOACs 的成年门诊患者的随机对照研究。采用随机效应模型进行 Meta 分析,疗效结果包括前 6 个月 CAT 的总体发生率和症状发生率,安全性结果包括治疗期间的大出血和临床相关非大出血发生率。针对中高危 Khorana 评分进行亚组分析。该研究虽检索到 202 条文献,并全文阅读 28 篇文献,但最终仅纳入两篇文献 1 415 例患者(AVERT 研究及 CASSINI 研究)。DOACs(包括阿哌沙班)与安慰剂相比,6 个月 VTE 总体发生率和症状发生率的相对风险分别为 0.56(0.35~0.89)和 0.58(0.29~1.13)。在治疗期间发生大出血和临床相关非大出血的相对风险分别为 1.96(0.80~4.82)和 1.28(0.74~2.20)。高风险 Khorana 评分(3+)的患者 CAT 绝对风险降低获益最大。低剂量阿哌沙班用于起始化疗的血栓高风险(Khorana 评分 ≥ 3)的门诊肿瘤患者预防使用时,降低 CAT 发生率的同时也可能加重出血风险^[29]。

4 总结

CAT 因其较高的复发和相关出血风险,对抗凝药物的选择和应用提出了独特的挑战。目前,包括阿哌沙班在内的直接口服抗凝药因应用方便,用药剂量无需实验室监测等优点,在 CAT 的预防和治疗中,突显了临床应用意义。针对阿哌沙班预防/治疗 CAT 的疗效与安全性,现已有随机对照研究、回顾性队列研究及系统评价研究等多维度证据加以确证。基于现有研究结果,阿哌沙班治疗 CAT 具有较好的临床获益,但其用药风险尚存在争议。

同时,值得关注的是,现有研究证据存在一些不足之处:(1)阿哌沙班因尚未批准用于预防或治疗 CAT,其相关研究多为 III 期临床研究,而基于真实世界的临床研究及大样本队列研究证据甚微。(2)因现有随机、对照研究的研究对象、纳排标准、干预措施、研究设计等方面存在一定的差异,无法基于现有研究进行高质量的系统评价或 Meta 分析,并得出相对可靠、稳定的研究结论,对于其临床获益及用药风险仍需高质量的研究进一步确定。

为实现个体化抗凝,提高 CAT 患者长期抗凝防治中的依从性,保障患者用药安全,最大限度降低不良反应发生率,需要临床药师掌握不断更新的各类型研究证据,随着阿哌沙班在 CAT 防治领域不断取得新证据,其临床获益及风险将被逐步确证,并为临床合理用药提供更为全面的依据。

参考文献:

[1] Cohen A T, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: a

population-based cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(1):57

[2] Khorana A A, Francis C W, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 5(3):632

[3] Prandoni P, Lensing A W, 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

[4] Farge D, Frere C, Connors J M, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10):e566

[5] Khorana A A, Carrier M, Garcia D A, et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1):81

[6] Ay C, Pabinger I, Cohen A T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2):219

[7] Rojas-Hernandez C M. The role of direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism: a perspective beyond the guidelines[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(3):711

[8] Mahé I, Elalamy I, Gerotziakas G T, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis: beyond HOKUSAI[J]. *TH Open*, 2019, 3(3):e348

[9] Raskob G E, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7):615

[10] Young A M, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D)[J]. *Clin Oncol*, 2018, 36(20):2017

[11] Agnelli G, Buller H R, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous Thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9):799

[12] Blom J W, Doggen C J, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis[J]. *JAMA*, 2005, 293(6):715

[13] Timp J F, Braekkan S K, Versteeg H H, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. *Blood*, 2013, 122(10):1712

[14] Khorana A A, Kuderer N M, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2008, 111(10):4902

[15] Chew H K, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4):458

[16] Donnelan E, Kevane B, Bird B R, et al. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(3):134

[17] Geddings J E, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients[J]. *Blood*, 2013, 122(11):1873

[18] Tesselaar M E, Romijn F P, Linden I K, et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 5(3):520

- [19] Menter D G, Tucker S C, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: a causal or causal relationship; revisited [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(1): 231
- [20] Wong P C, Jiang X. Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue-factor induced human platelet aggregation in vitro; comparison with direct inhibitors of factor VIIa, XIa and thrombin[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(2): 302
- [21] Byon W, Garonzik S, Boyd R A, et al. Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265
- [22] Agnelli G, Buller H R, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 13(12): 2187
- [23] McBaneli R, Loprinzi C L, Ashrani A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(10): 1952
- [24] Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): 1599
- [25] McBane R D, Loprinzi C L, Ashrani A, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: the EVE trial[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(2): 88
- [26] Stubblefield W B, Courtney D M, Self W H. Should cancer patients receive apixaban to prevent venous thromboembolism? An analysis of the AVERT trial[J]. *Ann Emerg Med*, 2020, 75(1): 116
- [27] Shaw J R, Kumar V, Mallick R, et al. Biomarker-enhanced VTE risk stratification in ambulatory patients with cancer[J]. *Thromb Res*, 2020, 10(196): 437
- [28] Dawwas G K, Brown J, Dietrich E, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e20
- [29] Li A, Kuderer N M, Garcia D A, 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

(2020-08-28 收稿)

(上接第 321 页)

- ogy, 2014, 42: 153
- [20] Qin L, Tiwari A K, Zai C C, et al. Regulation of melanocortin-4-receptor (MC4R) expression by SNP rs17066842 is dependent on glucose concentration[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 37: 39
- [21] Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(1): 74
- [22] Lett T A, Wallace T J, Chowdhury N I, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications [J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(3): 242
- [23] Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(2): 93
- [24] Zhang W, Wu Y. Mitogen- and stress-activated protein kinase-1 activation is involved in melanocortin-induced BDNF expression in Neuro2a neuronal cells[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(14): 1007
- [25] Müller D J, Chowdhury N I, Zai C C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2013, 26(2): 144
- [26] Rojczyk E, Pałasz A, Wiaderkiewicz R. Effect of short and long-term treatment with antipsychotics on orexigenic/anorexigenic neuropeptides expression in the rat hypothalamus[J]. *Neuropeptides*, 2015, 51: 31
- [27] Potvin S, Zornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Can J Psychiatry*, 2015, 60(3 Suppl 2): S26
- [28] Chen X, Wang D D, Li Z P. Time-course and dose-effect of metformin on weight in patients with different disease states[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 19: 1
- [29] Meftah A M, Deckler E, Citrome L, et al. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research [J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(1): 80
- [30] Correll C U, Sikich L, Reeves G, et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial[J]. *World Psychiatry*, 2020, 19(1): 69
- [31] Literati-Nagy Z, Tory K, Literati-Nagy B, et al. A novel insulin sensitizer drug candidate-BGP-15-can prevent metabolic side effects of atypical antipsychotics[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(4): 1071
- [32] Ratliff J C, Palmese L B, Reutenauer E L, et al. An open-label pilot trial of alpha-lipoic acid for weight loss in patients with schizophrenia without diabetes[J]. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2015, 8(4): 196
- [33] Kim H, Park M, Lee S K, et al. Phosphorylation of hypothalamic AMPK on serine (485/491) related to sustained weight loss by alpha-lipoic acid in mice treated with olanzapine[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(20): 4059

(2020-09-01 收稿)