

临床研究

比较磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症疗效与安全性的Meta分析

李虎,王健,肖军,史占军

南方医科大学南方医院关节与骨病外科,广东 广州 510515

摘要:目的 系统评价磺达肝癸钠与依诺肝素在预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症(VTE)方面的疗效与安全性。方法 计算机检索MEDLINE、EMbase、Cochrance图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库及万方资源数据系统,并手工检索相关杂志、会议论文等。检索语种无限制,时间均从建库至2012年10月。按特定的纳入排除标准,筛选出符合标准的关于磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后VTE发生的随机对照试验。评价指标为总VTE、深静脉血栓(DVT)、症状性VTE、肺栓塞、大出血事件和各种不良事件等的发生率。进行质量评价和数据提取后,采用RevMan 5.1.7软件进行Meta分析。结果 共纳入随机对照研究文献5篇,均为英文文献,研究对象有1篇为膝关节大手术患者,1篇髌骨骨折手术患者,其余3篇为全髋关节置换术患者,病例数为7611例。Meta分析结果显示:磺达肝癸钠组的总VTE发生率低于依诺肝素组[RR=0.52, 95% CI(0.40, 0.67), P<0.00001];磺达肝癸钠组DVT发生率低于依诺肝素组[RR=0.49, 95% CI(0.42, 0.58), P<0.00001];磺达肝癸钠组症状性VTE发生率与依诺肝素组无统计学差异[RR=1.52, 95% CI(0.80, 2.88), P=0.20];磺达肝癸钠组大出血发生率高于依诺肝素组[RR=1.55, 95% CI(1.14, 2.12), P=0.006];磺达肝癸钠组总死亡率与依诺肝素组无统计学差异[RR=0.93, 95% CI(0.63, 1.37), P=0.72]。结论 磺达肝癸钠预防骨科大手术后VTE的疗效优于依诺肝素,虽然大出血风险较依诺肝素高,但并不增加总死亡率。

关键词: 磺达肝癸钠,依诺肝素,骨科大手术,静脉血栓栓塞症,Meta分析

Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin for preventing venous thromboembolism after major orthopedic surgery: a meta-analysis

LI Hu, WANG Jian, XIAO Jun, SHI Zhanjun

Department of Joint Surgery and Orthopedics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of fondaparinux and enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism (VTE) after major orthopedic surgery. Methods The MEDLINE, EMbase, the Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang databases (from their establishment to October, 2012) were searched for randomized controlled trials (RCTs) comparing the effects of fondaparinux and enoxaparin in preventing VTE after major orthopedic surgery. The related journals and conference papers were manually searched. The outcome measurements were the incidence of total VTE, deep venous thrombosis (DVT), symptomatic VTE, pulmonary embolism (PE), major bleeding and any other adverse event. The quality of literatures was evaluated and the data were extracted for meta-analysis. Results Five RCTs involving 7611 patients were included pertaining to major knee surgery (1 RCT), hip fracture surgery (2 RCTs) and total hip arthroplasty (3 RCTs). The incidences of total VTE and DVT were significantly lower in fondaparinux group than in enoxaparin group [RR=0.52, 95% CI (0.40,0.67), P<0.00001; RR=0.49, 95% CI (0.42, 0.58), P<0.00001]. The incidence of symptomatic VTE was similar between the two groups [RR=1.52, 95% CI (0.80,2.88), P=0.20]. Fondaparinux was associated with a significantly increased incidence of major bleeding compared to enoxaparin group [RR=1.55, 95%CI (1.14,2.12), P=0.006], but the mortality rates were comparable between the two groups [RR=0.93, 95% CI (0.63,1.37), P=0.72]. Conclusion Compared with enoxaparin, fondaparinux can reduce the risk of postoperative VTE and do not increase the mortality rate following major orthopedic surgery though with an increased risk of major bleeding.

Key words: fondaparinux; enoxaparin; major orthopedic surgery; venous thromboembolism; Meta-analysis

静脉血栓栓塞症(VTE)根据发生部位和阶段分为

深静脉血栓形成(DVT)和肺血栓栓塞症(PE)两种类型。行骨科大手术的患者是发生VTE的高危人群,如不采取有效的预防措施, DVT的发生率高达40%~84%, PE的发生率达2%~7%,其中致死性PE发生率为0.2%~2%^[1-3]。因此,为了减少PE的发生率,研究如何预防骨科大手术后发生VTE具有非常重要的意义。目前常用的措施包括基本预防、物理预防和药物预防,在没

收稿日期 2012-11-25

基金项目 国家临床重点专科建设项目,广东省教育部产学研结合项目(2011B090300016)

作者简介 李虎,在读博士研究生, E-mail: lihujx@163.com

通信作者 史占军,主任医师,教授,博士生导师,电话:020-62787191,

E-mail: zhanjunshi@yahoo.com.cn

有出血风险的患者中,药物预防占重要地位,传统的抗凝药物主要包括直接凝血酶抑制剂、间接凝血酶抑制剂和维生素K拮抗剂。传统抗凝药物作用靶点不够明确,临床应用中药效不稳定,且用药监测较复杂。Xa因子是内源性和外源性凝血途径最终的共同通路,因此是理想的抗凝作用靶点,近年来在此基础上发展出了新一代的抗凝药物 Xa因子抑制剂^[4]。磺达肝癸钠是一种选择性Xa因子间接抑制剂,可选择性结合AT-III,从而增强AT-III对Xa因子的中和活性,通过中和Xa因子抑制凝血酶的形成和血栓的增大^[5-6]。磺达肝癸钠皮下给药后可被迅速吸收,生物利用度达100%,具有剂量依赖性特征,抗凝效果可预测,用药过程无需血液学监测,可固定剂量给药。但其在疗效和安全性方面是否优于依诺肝素,国内外临床研究结果不一。本文通过收集国内外比较磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后VTE的疗效与安全性的随机对照试验(RCT),研究分析并做出系统的评价,为其临床使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索范围及策略

与文献工作者共同制定检索策略,英文检索式: ("arthroplasty, replacement, hip"[MeSH Terms] OR total hip replacement[Text Word] OR total hip arthroplasty[Text Word]) OR ("arthroplasty, replacement, knee"[MeSH Terms] OR total knee replacement[Text Word] OR total knee arthroplasty[Text Word]) OR ("Hip Fractures/surgery"[Mesh] OR Hip Fracture Surgery [Text Word]) AND ("fondaparinux" [Supplementary Concept] OR fondaparinux [Text Word]),中文检索词 磺达肝癸钠AND依诺肝素AND(髋关节置换OR膝关节置换OR髌骨骨折OR骨科大手术)AND血栓,计算机检索MEDLINE、EMbase、Cochrance图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方资源数据系统,时间均从建库至2012年10月,并手工检索相关杂志、会议论文等。以上检索不受语种限制。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究类型为临床RCT (2)研究对象为年龄不小于18岁行骨科大手术的患者 (3)干预措施:试验组使用磺达肝癸钠,对照组使用依诺肝素 (4)结局指标:主要疗效指标为总VTE发生率,次要疗效指标为总的DVT、近端DVT、远端DVT、症状性VTE等的发生率,主要的安全性指标为大出血的发生率,次要的安全性指标为各种出血事件、死亡事件及其他不良事件的发生率。

1.2.2 排除标准 非随机对照试验或低质量的随机对照试验,重复发表的文献,研究内容不是骨科大手术后应用磺达肝癸钠或依诺肝素预防术后VTE的发生,结局指标与上述纳入标准不符。

1.3 文献筛选

文献的筛选由2名研究者独立完成,首先阅读文题和摘要,筛选出随机对照试验并阅读全文,严格按照纳入排除标准进行文献筛选,如遇分歧,则交叉讨论解决或咨询第3位研究者。

1.4 文献质量评价

使用Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0所描述的文献质量评价标准评价纳入的RCTs。共有以下7项评价指标 (1)随机序列的产生 (2)分配隐藏 (3)实施者和参与者双盲 (4)结局评估的盲法 (5)不全的结局数据 (6)选择性报道结局; (7)其它偏倚来源。由2名研究者独立评价每项指标,可评价为高偏倚风险、低偏倚风险或不清楚,如遇分歧,则讨论解决或咨询第3位研究者。

1.5 文献数据提取

需要提取的数据包括 (1)纳入研究的基本特征:题目、作者、联系方式、发表年份及刊物、手术类型、样本量、用药剂量及方式和随访时间等 (2)研究对象的一般情况:年龄、性别比、体质量和体质量指数(BMI)等 (3)结局指标:总VTE、总的DVT、近端DVT、远端DVT、症状性VTE、大出血事件、其他出血事件、死亡事件及其他不良事件。由2名研究者仔细阅读纳入文献全文后独立提取数据,如意见不一,讨论解决,仍不能达成一致,则咨询第3位研究者或联系原作者。

1.6 统计学处理

使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.1.7软件对提取的数据进行统计分析。计数资料采用合并相对危险度(RR),效应量均以95%可信区间(CI)表示,检验水准 $P=0.05$ 。纳入研究的统计学异质性采用 χ^2 检验,当 $P<0.05$ 和 $I^2>50\%$ 时,采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型。

2 结果

经全面的计算机及手工检索,初检出166篇相关文献,经阅读文题、摘要,必要时全文,排除161篇不符合纳入标准的文献,最终共有5篇文献被纳入^[7-11]。均为英文文献,1个RCT在亚洲人群(日本)中完成^[7],其余4个RCTs在欧美人群中完成^[8-11],样本总量合计7611例。

2.1 纳入研究的特征

2.1.1 纳入研究的一般情况 纳入研究的5篇文献,研究对象有1篇为膝关节大手术(major knee surgery, MKS)患者,1篇为髌骨周围骨折手术(hip fracture surgery,

HFS)患者,其余3篇均为髋关节置换术(total hip arthroplasty,THA)患者。所有研究磺达肝癸钠组的给药剂量均为2.5 mg/d,依诺肝素组用药剂量3篇为40 mg/d,2篇为60 mg/d。两组用药时机在组间以及各研究间稍有差异。纳入研究的5篇文献中患者的年龄、性别比、体

质量及体质量指数(BMI)等各基本资料经统计学检验在基线水平上一致。

2.1.2 纳入研究的质量评价 纳入研究的质量等级:其中4个为A级,1个为B级(图1)。

2.2 Meta分析结果

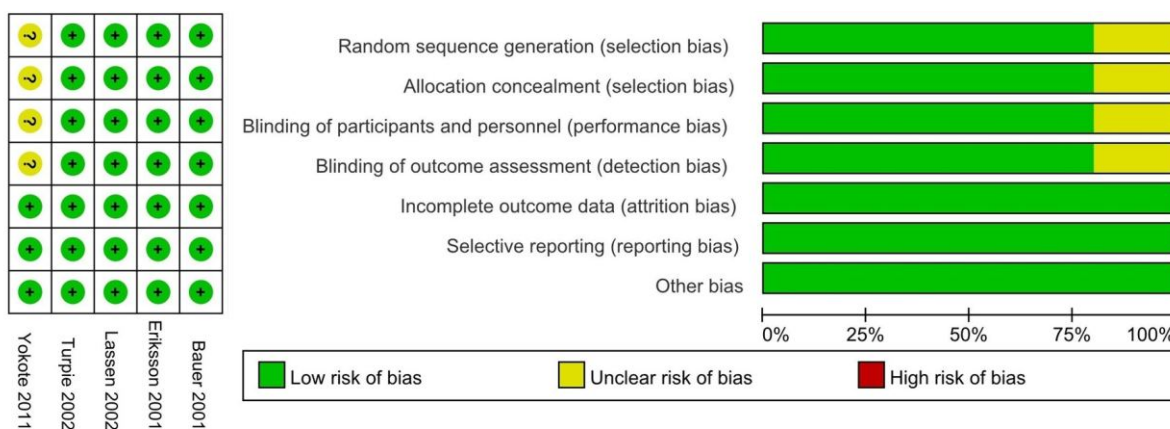


图1 纳入研究的质量等级
Fig.1 Assessment of risk of bias in the studies included.

2.2.1 总VTE发生率 纳入的5个RCTs均报道了骨科大手术后静脉血栓的发生情况,磺达肝癸钠组为188例,依诺肝素组为376例,发生率分别为6.80%和13.50%,各研究间有统计学异质性($P=0.08$, $I^2=52%$ 时)故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示:

磺达肝癸钠在预防骨科大手术后VTE的发生方面较依诺肝素可减少48%的风险[RR=0.52,95%CI(0.40,0.67)]($P<0.00001$)(图2)表明磺达肝癸钠预防骨科大手术后VTE的作用大于依诺肝素。

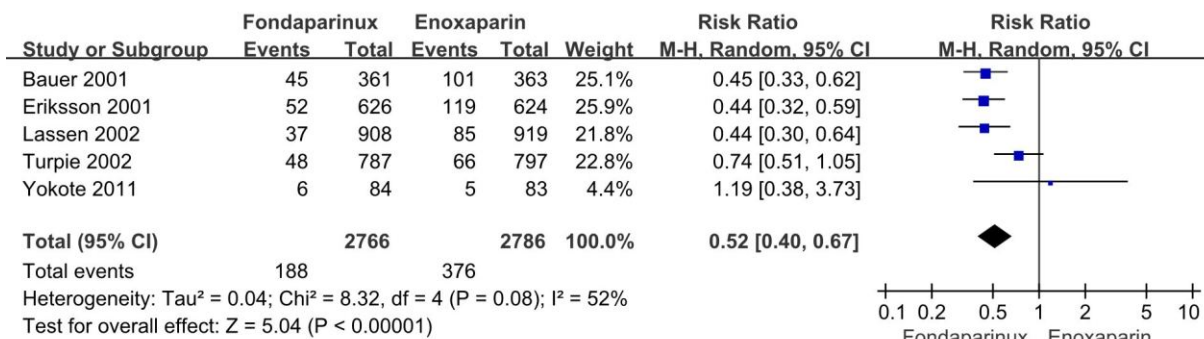


图2 总VTE发生率的Meta分析
Fig.2 Meta-analysis of total VTE up to day 11 postoperation.

2.2.2 总DVT发生率 总DVT包括近端DVT和远端DVT,入选文献均报道了近端及远端DVT的发生情况。磺达肝癸钠组总DVT发生180例,依诺肝素组为368例,发生率分别为6.52%和13.23%,各研究间没有统计学异质性($P=0.14$, $I^2=42%$)故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示 磺达肝癸钠在预防骨科大手术后总DVT的发生方面较依诺肝素可减少51%的风险[RR=0.49,95%CI(0.42,0.58)]($P<0.00001$)(图3)表明磺达肝癸钠预防骨科大手术后总DVT的作用大于依诺肝素。

2.2.3 症状性VTE发生率 症状性VTE包含症状性DVT、致死性PE及非致死性PE。4篇分别报道了症状性DVT、致死性PE及非致死性PE,1篇报道了症状性DVT和总的PE。磺达肝癸钠组共发生23例,依诺肝素组共发生15例,发生率分别为0.62%和0.41%,各研究间没有统计学异质性($P=0.13$, $I^2=44%$)故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示 磺达肝癸钠组与依诺肝素组之间差异无统计学意义[RR=1.52,95%CI(0.80,2.88)]($P=0.20$)(图4)表明磺达肝癸钠预防骨科大手术后症状性VTE的作用与依诺肝素相似。

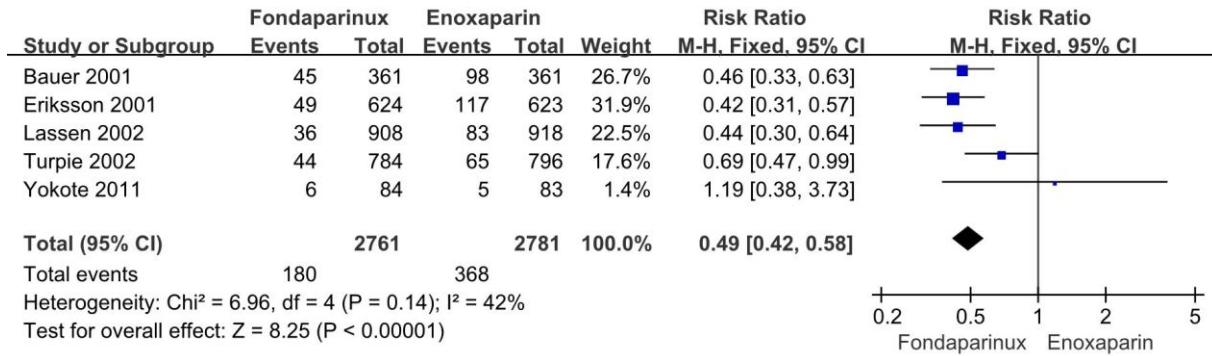


图3 总DVT发生率的Meta分析
Fig.3 Meta-analysis of total DVT.

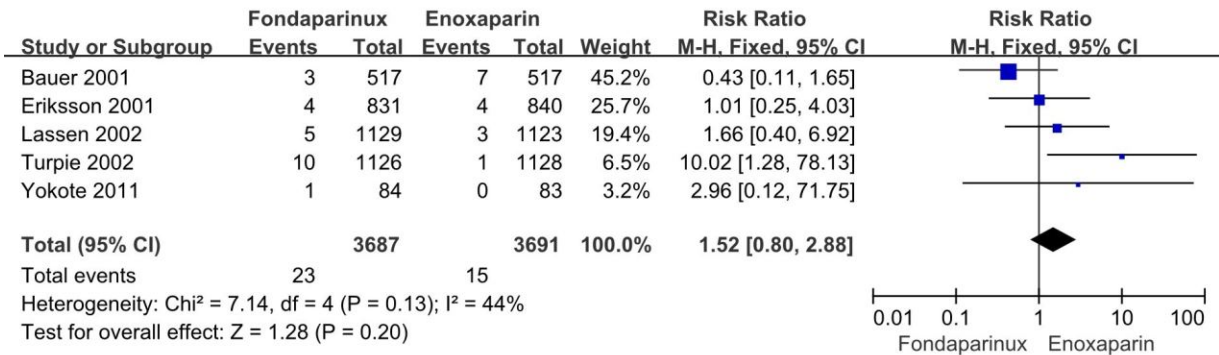


图4 症状性VTE发生率的Meta分析
Fig.4 Meta-analysis of symptomatic VTE.

2.2.4 总PE发生率 总PE包括致死性和非致死性PE。4个研究分别报道了致死性和非致死性PE,另1个研究只报道了总PE。磺达肝癸钠组共发生11例,依诺肝素组共发生10例,发生率分别为0.30%和0.27%,各研究组间无统计学异质性(P=0.30, I²=19%),故采用固定效

应模型进行Meta分析。结果显示 磺达肝癸钠组与依诺肝素组在预防骨科大手术后总PE的差异方面无统计学意义[RR=1.10, 95% CI(0.47, 2.59), P=0.82](图5) 表明磺达肝癸钠预防骨科大手术后总PE的作用与依诺肝素相似。

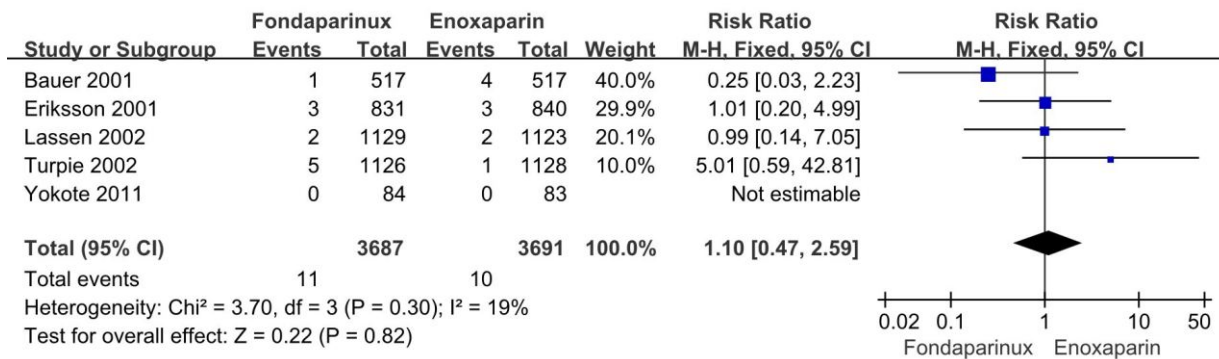


图5 总PE发生率的Meta分析
Fig.5 Meta-analysis of total PE.

2.2.5 大出血事件的发生率 大出血事件包括 (1)致死性出血 (2)需要再次手术的出血 (3)腹膜后出血、颅内出血、椎管内出血及其他重要器官的出血 (4)出血指数大于或等于2的出血。5个研究均分别报道了以上几项出血事件。磺达肝癸钠组共发生98例,依诺肝素组共发生63例,发生率分别为2.65%和1.70%,各研究间无

统计学异质性(P=0.16, I²=39%),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示 骨科大手术后应用磺达肝癸钠较依诺肝素的大出血风险高55.73% [RR=1.55, 95% CI(1.14, 2.12), P=0.006](图6) 表明骨科大手术后应用磺达肝癸钠预防VTE较依诺肝素的出血风险大。

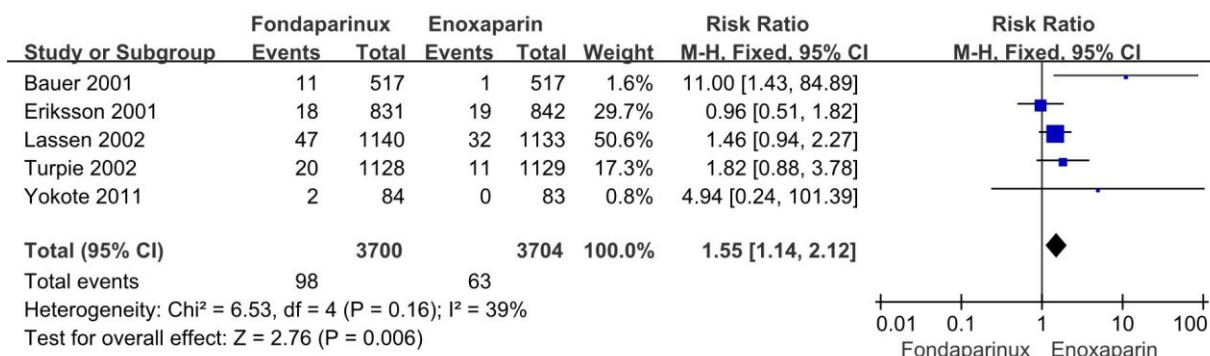


图6 大出血事件发生率的Meta分析

Fig.6 Meta-analysis of major bleeding.

2.2.6 总死亡率 5项研究均报道了术后49 d因各种原因所致的死亡病例。磺达肝癸钠组死亡48例,依诺肝素组死亡52例,发生率分别为1.30%和1.40%,各研究间无统计学异质性($P=0.61$ $I^2=0\%$) 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示:骨科大手术后应用磺达

肝癸钠预防VTE与应用依诺肝素之间差异无统计学意义 [RR=0.93, 95% CI(0.63,1.37), $P=0.72$](图7),表明骨科大手术后应用磺达肝癸钠预防VTE与依诺肝素的总死亡率相似。

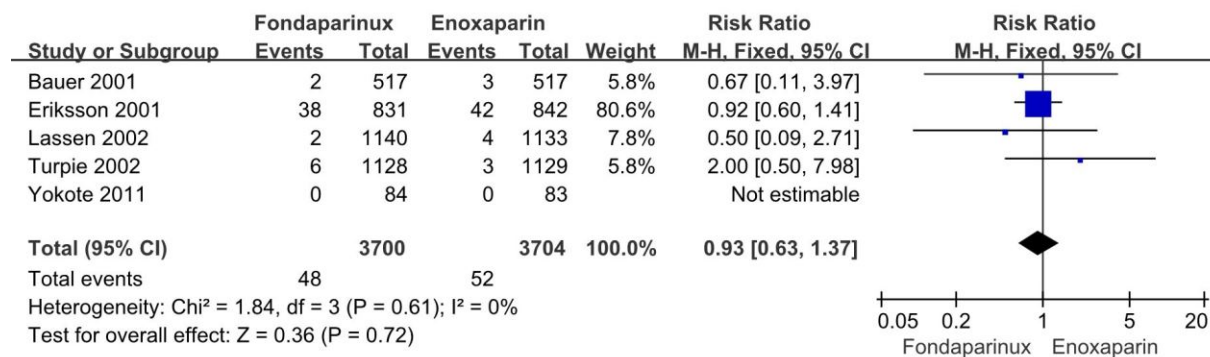


图7 术后49 d总死亡率的Meta分析

Fig.7 Meta-analysis of total mortality up to day 49 postoperation.

3 讨论

低分子肝素因使用时间长,其在预防和治疗静脉血栓方面有确切的疗效,且安全性较高,目前在骨科大手术后VTE的预防性用药方面占据着重要地位,是经典的抗凝药物,依诺肝素是其中代表性药物,因此本研究收集磺达肝癸钠与依诺肝素作比较的RCTs,具有较好的说服力,且磺达肝癸钠与依诺肝素的使用方式相似,均为预充式的皮下注射剂型,在盲法处理上容易实现。

本系统评价亦存在一定的局限性。第一,纳入的5篇研究虽总体样本量较大,但各研究间存在一定的异质性,在用药方面,虽剂型一致,但用药时机及依诺肝素的剂量稍有差异;第二,本研究纳入的5篇文献,其中4篇是针对欧美人群的,只有1篇是针对亚洲人群,且该RCT样本量所占比例明显低于其余4篇,磺

达肝癸钠是否适合亚洲人群,尤其是中国人群,仍需要更多针对中国人群的高质量临床研究证实;第三,纳入的所有研究均未指出整个试验的资金来源、管理、监督和实施情况,且有4篇研究^[8-11]有制药公司参与其中,由于各方利益的考量,可能会影响结局数据的报道,产生发表偏倚。

在主要的疗效结局(总的VTE)中,两组差异有统计学意义,表明在预防骨科大手术后VTE的发生方面,磺达肝癸钠显著优于依诺肝素。次要的疗效结局包括总的DVT、症状性VTE及总的PE发生率等,磺达肝癸钠只有在预防总的DVT方面优于依诺肝素,其余两项均无统计学差异。在主要的安全性结局(大出血事件)中,两组差异有统计学意义,表明在骨科大手术后应用磺达肝癸钠较依诺肝素的大出血风险大,但在次要的安全性结局如术后49 d总死亡率方面,两组间

差异没有统计学意义,即表明骨科大手术后应用磺达肝癸钠患者死亡情况与依诺肝素相似。尽管该研究存在一定的局限性,但总体来看,磺达肝癸钠对骨科大手术后VTE的预防疗效优于依诺肝素,虽然大出血的风险较依诺肝素稍高,但并不增加总死亡率。

磺达肝癸钠皮下给药,吸收迅速完全,生物利用度高达100%,半衰期约17 h,因此每日只需给药1次。正因其用药过程剂量恒定,无需调整,也使磺达肝癸钠在个体间的变异性很小,但其主要以原型经肾脏代谢,在肾功能不全等原因引起清除率下降的患者中,可能需要调整剂量^[4]。又因其分子量低,除与抗凝血酶结合以外几乎不与其他蛋白和细胞结合,因此罕有血小板减少症发生,不需监测血小板。在美国胸科医师学院(ACCP)第9版《基于循证医学的抗栓治疗与血栓预防临床实践指南》^[1]中指出,磺达肝癸钠在预防骨科大手术后VTE的发生方面疗效确切,并给予磺达肝癸钠与低分子肝素同等强度的推荐(1B级)。

参考文献:

- [1] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e278S-325S.
- [2] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 338S-400S.
- [3] Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism[J]. Chest, 2001, 119(1 Suppl): 132S-75S.
- [4] Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond[J]. Eur J Clin Invest, 2005, 35(Suppl 1): 12-20.
- [5] Walenga JM, Bara L, Petitou M, et al. The inhibition of the Generation of thrombin and the antithrombotic effect of a pentasaccharide with sole anti-factor Xa activity[J]. Thromb Res, 1988, 51(1): 23-33.
- [6] Olson ST, Björk I, Sheffer R, et al. Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement[J]. J Biol Chem, 1992, 267(18): 12528-38.
- [7] Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, et al. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population[J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93(2): 251-6.
- [8] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial[J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1721-6.
- [9] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison[J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1715-20.
- [10] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery [J]. N Engl J Med, 2001, 345(18): 1298-304.
- [11] Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery[J]. N Engl J Med, 2001, 345(18): 1305-10.

(编辑 黄开颜)