



암환자의 정맥혈전색전증 치료에서 rivaroxaban과 dalteparin의 출혈 부작용 비교

김윤경^{1,2#} · 안숙희^{3#} · 김재연² · 정지은⁴ · 박혜선^{1,4*}

¹이화여자대학교 임상보건과학대학원, ²서울아산병원 약제팀, ³원광대학교 약학대학, ⁴이화여자대학교 약학대학
(2016년 3월 16일 접수 · 2016년 9월 20일 수정 · 2016년 9월 25일 승인)

Comparisons of Bleeding Risks between Rivaroxaban and Dalteparin for Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients

Yoon Kyung Kim^{1,2#}, Sook Hee An^{3#}, Jae Yeon Kim², Jee Eun Chung⁴, and Hye Sun Gwak^{1,4*}

¹Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

²Division of Pharmaceutical Services, Asan Medical Center, Seoul 05535, Republic of Korea

³College of Pharmacy, Wonkang University, Iksan 54538, Republic of Korea

⁴College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

(Received March 16, 2016 · Revised September 20, 2016 · Accepted September 25, 2016)

ABSTRACT

Background: Venous thromboembolism (VTE) is a common and life-threatening condition in cancer patients. Low molecular weight heparins (LMWH), such as dalteparin, are recommended in the treatment of VTE. Also, rivaroxaban, an orally administered direct factor Xa inhibitor, was approved for the treatment of VTE. It showed similar efficacy to standard therapy (LMWH or warfarin) and was associated with significantly lower rates of major bleedings. However, in the real world, bleeding has been reported to occur frequently in cancer patient receiving rivaroxaban. The goal of this research was to analyze bleeding risks between rivaroxaban and dalteparin for treatment of VTE in cancer patients. **Methods:** Medical records of oncology patients who were treated with rivaroxaban or dalteparin for VTE from July 2012 to June 2014 were retrospectively reviewed. Data collected were as follows: age, sex, weight, height, cancer types and stages, ECOG (eastern cooperative oncology group) PS (performance score), VTE types, concurrently used medications, study drug information (dose and duration of therapy), INR (international normalized ratio), PT (prothrombin time), and platelet counts. Bleeding was classified into major bleedings, clinically relevant non-major bleedings, and minor bleedings. **Results:** A total of 399 patients were included in the study. Of these patients, 246 were treated with rivaroxaban and 153 with dalteparin. Bleeding rates were significantly higher in the rivaroxaban group than in the dalteparin group (adjusted odds ratio (AOR) 2.09, 95% CI 1.22–3.60) after adjusting for confounders. In addition, rivaroxaban remained independently associated with 1.78-fold (95% CI 1.14–2.76) shorter time to bleeding compared to dalteparin after adjusting other factors known to be associated with poor outcomes. **Conclusion:** This study suggested that rivaroxaban was associated with an increased risk of bleedings in cancer patients.

KEY WORDS: Rivaroxaban, dalteparin, venous thromboembolism, bleeding, cancer patients

정맥혈전색전증(venous thromboembolism, VTE)은 암환자에서 흔하게 발생하며 생명을 위협할 수도 있는 치명적인 합병증이다.¹⁾ 암환자의 경우 혈관벽의 손상, 암에 의한 혈액 흐름 방해, 암세포에서 분비되는 응고물질에 의한 응고항진 등의 기전 때문에 혈전생성 위험이 높은 것으로 알려져 있다.²⁾ VTE는 심부정맥 혈전증(deep venous thrombosis, DVT)과 폐

동맥 색전증(pulmonary embolism, PE)을 포함한다.

VTE의 발생빈도는 암의 종류에 따라 다르며 암의 병기가 증가할수록 발생률도 증가한다. 또한 수술, 항암화학요법, 호르몬치료 및 방사선치료 등도 위험도를 높이는 것으로 알려져 있다.³⁾ VTE는 암환자의 재원시간을 증가시키고 사망률을 증가시키는 원인이 되기 때문에 효과적인 치료가 중요하며, 저

*Correspondence to: Hye Sun Gwak, College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodeamun-gu, Seoul 03760, Republic of Korea

Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851

E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

#The authors equally contributed to this work.

분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH) 또는 vitamin K antagonist(VKA) 같은 항응고제가 치료에 사용된다. 하지만 암환자의 VTE는 암환자가 아닌 경우에 비해 재발률이 3배 더 크고, 항응고제 사용에 따른 출혈부작용관련 위험성도 2배 높기 때문에 주의가 필요하다.⁴⁾

일반적으로 VTE의 치료는 높은 재발률 때문에 6개월 정도 장기간 항응고제의 투여가 권장된다. LMWH는 효과적이면서도 부작용이 적게 발생하기 때문에 일차치료로 선호된다. 하지만 환자가 자가주사를 해야 되고, 오랜 기간 동안 침습적인 방법으로 투약해야 되기 때문에 환자들의 순응도가 낮은 한계점이 있다. 한편, VKA는 지속적인 international normalized ratio (INR) 모니터링을 통한 용량조절이 필요하고 음식, 약물과의 상호작용이 많다는 단점이 있다.⁵⁾ 특히 암환자의 경우 대부분 항암제를 투여하고 있기 때문에 약물 상호작용은 치료 약물 선택 시 문제가 될 수 있다.

최근에는 새로운 경구용 항응고제가 개발되고 있는데, 그 중에서 2010년 10월부터 국내에 시판된 rivaroxaban은 factor Xa를 억제하여 항응고효과를 나타낸다. 투여가 간편하면서도 모니터링이 필요 없고, 약물상호작용이 적다는 장점 때문에 사용이 증가하고 있다.⁶⁾ Rivaroxaban은 DVT와 PE 치료에 있어 enoxaparin, VKA와 동등한 치료효과가 나타나는 것으로 임상시험을 통해 입증되었고,⁷⁻⁸⁾ 주요 출혈부작용도 유의하게 감소시켜 VTE의 치료 및 재발위험 감소관련 적응증을 인정받았다.⁹⁾ 하지만 연구대상환자 중에서 암환자의 비율은 5-6%에 불과하기 때문에 아직까지 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)같은 주요 치료 가이드라인에서는 rivaroxaban을 암환자의 치료에 추천하지 않고 있다.

본원에서는 암환자의 VTE 치료를 위하여 투여의 편리성과 항암제와의 상호작용 등을 고려하여 rivaroxaban과 dalteparin을 사용하고 있다. Rivaroxaban을 실제로 암환자에게 투여하는 경우 출혈부작용이 종종 관찰되었으며, 해독제가 있는 기존의 항응고제와는 달리 rivaroxaban은 아직까지 특별한 해독제가 없기 때문에 출혈부작용이 발생했을 때 치료가 어렵다.

따라서 이번 연구를 통해 실제 암환자에게 VTE 치료를 위해 rivaroxaban과 dalteparin을 사용했을 때 나타나는 출혈부작용 발생정도를 비교하고, 출혈과 관련된 위험요인을 분석함으로써 암환자에서의 안전한 항응고제 사용에 기여하고자 하였다.

연구 방법

연구대상 및 자료수집

2012년 7월 1일부터 2014년 6월 30일까지 2년 동안 서울 A병원 종양내과 환자 중에서 암으로 진단 받은 후 rivaroxaban 또는 dalteparin을 투여 받은 환자들을 대상으로 연구를 진행하였다. 선정 기준과 제외 기준은 다음과 같다.

1. 선정 기준

가. 조직학적 또는 세포학적으로 암 진단을 받은 종양내과 환자

나. 만 18세 이상 환자

다. 증상적, 영상학적으로 VTE가 발생하여 치료를 위해 rivaroxaban 또는 dalteparin을 투여 받은 환자

2. 제외 기준

가. 중증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만)

나. VTE 치료가 아닌 다른 적응증으로 투여한 환자

다. 치료 목적이 아닌 예방을 위해 저용량으로 투여한 환자
라. 타 병원에서 투여 시작, 타 병원으로 이송, 사망 등의 이유로 추적관찰이 불가능한 환자

본 연구는 전자의무기록을 바탕으로 환자에 대한 자료를 수집하고 분석하는 후향적 연구이며 다음과 같은 정보를 조사하였다.

환자 관련 정보로는 성별, 나이, 키, 체중, 진단 받은 암의 종류, 암의 병기, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS (Performance Score), 진단된 VTE 종류와 관련된 정보를 수집하였다. 또한 출혈부작용 발생에 영향을 줄 수 있는 항혈소판 제제, 비스테로이드성 소염제의 병용투여 여부도 확인하였다. 이 외에도 Cockcroft-Gault equation을 이용하여 연구약물 시작시점의 크레아티닌 청소율을 구하였다. 연구약물 관련 정보로는 투여한 약의 종류, 용량, 투여기간을 조사하였다.

출혈부작용 관련정보는 발생여부, 발생시점, 출혈정도, 호소하는 증상, 부작용 발생 후 약물중단 여부와 함께 관련검사를 시행한 경우 혈소판, INR 수치, PT (prothrombin time)도 함께 조사하였다.

자료 분석

연구약물이 VTE의 치료를 위해 허가 받은 용량은 다음과 같다. Rivaroxaban은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg으로 시작하고 이후의 유지용량은 1일 1회, 1회 20 mg으로 경구 투여한다. Dalteparin은 1일 1회 피하주사로 투여되며 처음 1개월 동안은 200 iu/kg, 그 후 2-6개월 동안 150 iu/kg을 투여한다. 이 용량을 기준으로 환자에게 투여된 용량에 따라 저용량(기준용량보다 낮은용량), 기준용량, 고용량(기준용량보다 높은용량)으로 구분하여 분석하였다. Dalteparin은 프리필드 시린지이기 때문에 제형과 관련한 용량 조절은 허용하였다.

출혈 부작용의 정도는 다음과 같이 분류하였다.¹⁰⁾ 1) 주요 출혈 (major bleeding) 부작용은 hemoglobin level이 2.0 g/dL 이상 감소하거나, 2 units 이상의 적혈구 수혈이 필요할 정도로 심각한 출혈, 2) 주요출혈은 아니나 임상적으로 의미있는 출혈(clinically relevant nonmajor bleeding) 부작용은 주요출혈에 포함되지는 않지만 출혈로 인해 응급실 방문 등의 중재가 필요한 경우, 3) 미세 출혈(minor bleeding) 부작용은 그 외

출혈 부작용을 호소한 경우로 분류하였다.

통계 분석

수집된 자료는 Windows용 SPSS Statistics version 22를 사용하여 분석하였다. 각 군의 통계분석을 위해 연속형 변수는 unpaired t-test, 범주형 변수는 chi-square test를 이용하였다. 그리고 logistic regression analysis를 통해 다변량 분석을 실시하였다. 시간에 따른 출혈부작용 발생을 확인하기 위해서 kaplan-meier curve를 구축하여 log rank test로 분석하였고, 생명표법(life table method)도 이용하였다. 이들 중 의미 있는 변수를 가지고 cox proportional hazard model을 사용하여 분석하였다. 또한, 용량에 의한 영향을 배제하기 위하여 기준 용법보다 초기 치료를 오래 했거나 초과된 용량으로 사용한 경우를 제외하고 표준용량과 저용량을 사용한 경우만 선택하여 하위그룹 분석을 실시하였다.

본 연구의 분석은 유의 확률(P value)이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

연구 대상자의 개인정보 보호에 관한 대책

본 연구는 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 시험 계획서(과제번호 2015-0498)에 따라 진행 되었으며, 식품의약품안전처 및 의약품 규제조화국제회의(International Conference on Harmonization, ICH)에서 정한 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)에 따라 수행되었다.

연구 결과

환자특성

2012년 7월 1일부터 2014년 6월 31일까지 서울 A병원 중앙 내과에서 rivaroxaban 또는 dalteparin을 투여받은 환자는 486명 이었다. 이 중 VTE 예방을 위해 치료용량보다 훨씬 적게 사용하거나(24명), 다른 적응증의 치료를 위해 투여하는 경우(20명)는 제외하였다. 이전 병원에서부터 사용하여 정확한 복용력을 알 수 없거나, 처방 후 전원이나 사망 등의 이유로 추적관찰이 불가능한 경우(37명)도 제외되었다. 또한, 연구약물의 투여 전부터 혈뇨증상이 있었거나 말기 신부전, 출혈이 아닌 복통 부작용 때문에 약물중단 등의 기타 다른 이유를 가진 환자(6명)도 연구대상에서 제외하였다. 최종 연구에 포함된 환자는 총 399명이었다.

분석한 399명의 환자 중에서 246명은 rivaroxaban을 사용하였고, 153명은 dalteparin을 사용하였다. 각 군의 환자 특성을 비교하였을 때 성별, 나이, 체중, 크레아티닌 청소율, ECOG PS는 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

각 군에서 연구약물의 평균 투여기간은 rivaroxaban군

107.0(4-503)일, dalteparin 군 92.7(4-601)일이었다. Dalteparin 군은 rivaroxaban군에 비하여 표준용량으로 투여된 환자의 비율이 낮았고, 높은 용량으로 투여된 환자의 비율이 높았다. 출혈에 영향을 줄 수 있는 항혈소판 제제, 비스테로이드성 소염제를 병용한 환자 수는 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

기저 암의 종류에는 차이가 있었다($P < 0.001$). Rivaroxaban 군에서는 폐암환자가 많았고 dalteparin군에서는 위암환자가 많았다. 암의 병기와 VTE 종류는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

출혈부작용

출혈부작용이 발생한 환자는 rivaroxaban 군에서 85명(34.6%), dalteparin군에서 28명(18.3%)이었고 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). 출혈증상도 차이를 보였는데($P = 0.012$), rivaroxaban군의 경우 위장관 출혈이나 혈뇨 같은 비노기계 출혈이 많이 나타났었다(Table 2).

기준 용법보다 초기 치료를 오래 했거나 초과된 용량으로 사용한 경우를 제외하고 표준용량과 저용량을 사용한 경우만 선택하여 다시 분석하였다. Rivaroxaban 군은 77명(33.9%),

Table 1. Comparisons of patient characteristics between rivaroxaban and dalteparin groups.

	Rivaroxaban (n=246)	Dalteparin (n=153)	P value
Male sex-n (%)	129 (52.4)	94 (61.4)	0.078
Mean age-years±SD	63.3±11.9	62.3±11.3	0.412
Age group-n (%)			0.176
18-64 years	126 (51.2)	89 (58.2)	
≥ 65 years	120 (48.8)	64 (41.8)	
Mean weight-kg±SD	61.0±10.8	59.9±10.7	0.329
Weight group-n (%)			0.235
< 60 kg	112 (45.5)	79 (51.6)	
≥ 60 kg	134 (54.5)	74 (48.4)	
Clcr group-n (%)			0.369
≥ 30, < 50 mL/min	35 (14.2)	17 (11.1)	
≥ 50 mL/min	211 (85.8)	136 (88.9)	
ECOG PS-n (%)			0.127
0-1	183 (74.4)	103 (67.3)	
2-4	63 (25.6)	50 (32.7)	
Treatment duration -day±SD	107.0±98.1	92.7±86.3	0.128
Dosing-n (%)			<0.001
Over dose	19 (7.7)	28 (18.3)	
Standard dose	185 (75.2)	85 (55.6)	
Under dose	42 (17.1)	40 (26.1)	
Comedication*-n (%)	44 (17.9)	22 (14.4)	0.359

* Antiplatelet drug, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Table 1. Comparisons of patient characteristics between rivaroxaban and dalteparin groups (continued).

	Rivaroxaban (n=246)	Dalteparin (n=153)	P value
Underlying cancer-n (%)			< 0.001
Lung	78 (31.7)	34 (22.2)	
Stomach	31 (12.6)	51 (33.3)	
Pancreas/Biliary	38 (15.4)	20 (13.1)	
Colorectal	36 (14.6)	8 (5.2)	
Breast	12 (4.9)	3 (2.0)	
Bladder/Ureter	5 (2.0)	4 (2.6)	
Others [#]	46 (18.7)	33 (21.6)	
Cancer stage-n (%)			0.744
Metastatic	216 (87.8)	136 (88.9)	
Locally advanced or no evidence of disease	30 (12.2)	17 (11.1)	
VTE-n (%)			0.105
DVT/PE	44 (17.9)	29 (19.0)	
DVT	100 (40.7)	56 (36.6)	
PE	87 (35.4)	48 (31.4)	
Catheter related	15 (6.1)	20 (13.1)	

[#] Lymphoma, sarcoma, renal cell carcinoma etc

Table 2. Comparisons of bleeding events between rivaroxaban and dalteparin groups.

	Rivaroxaban (n=246)	Dalteparin (n=153)	P value
Bleeding event-n (%)	85 (34.6)	28 (18.3)	<0.001
Major bleeding	11 (4.5)	2 (1.3)	0.005
Clinically relevant nonmajor bleeding	30 (12.2)	10 (6.5)	
Minor bleeding	44 (17.9)	16 (10.5)	
Bleeding symptom-n (%)			0.012
GI bleeding [#]	23 (9.3)	6 (3.9)	
Hemoptysis	13 (5.3)	7 (4.6)	
GU bleeding [§]	24 (9.8)	5 (3.3)	
Wound bleeding	1 (0.4)	0 (0)	
Others*	24 (9.8)	10 (6.5)	
Treatment after bleeding-n (%)			0.003
Discontinue	41 (16.7)	14 (9.2)	
Continue	39 (15.9)	11 (7.2)	
Change	5 (2.0)	3 (2.0)	

[#] Hematochezia, gastric bleeding etc

[§] Hematuria, vaginal bleeding, etc

* Epistaxis, gingival bleeding, bruising etc

dalteparin 군은 24명 (19.2%)에서 출혈이 발생하여 이 경우에도 두 군간에 유의한 차이를 보였다(P=0.003). 특히 주요출혈이나 주요한 출혈은 아니나 임상적으로 의미 있는 출혈 부작

Table 3. Comparisons of bleeding events between rivaroxaban and dalteparin groups receiving standard or under doses.

	Rivaroxaban (n=227)	Dalteparin (n=125)	P value
Bleeding event-n (%)	77 (33.9)	24 (19.2)	0.003
Major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding	37 (16.3)	9 (7.2)	0.010
Minor bleeding	40 (17.6)	15 (12.0)	

용이 rivaroxaban 군에서는 37명(16.3%)으로 dalteparin군에서 발생한 9명(7.2%)보다 많았다(P=0.010) (Table 3).

출혈부작용의 위험요인

여러 가지 다른 요인들을 보정한 후 rivaroxaban 출혈위험성을 dalteparin과 비교하기 위해 다변량 분석을 시행하였다. 성별, 나이, 체중, 용량, ECOG PS 같은 요인들은 출혈 부작용에 영향을 주지 않았다. 약물종류에 의한 차이가 출혈을 증가시키는 위험요인으로 작용하였으며(P=0.007), rivaroxaban을 사용하는 경우 dalteparin에 비해 출혈위험이 2배(OR 2.093, 95% CI 1.219-3.595) 증가하는 것으로 분석되었다. 그 외 다른 위험요인으로 기저암의 종류와 관련해서 대장암 환자인 경우 폐암에 비해 출혈위험이 약 3배(OR 2.997, 95% CI 1.285-6.992, P=0.011) 증가하였다. 또한 DVT 또는 DVT, PE가 동반된 경우 카테터관련 혈전증에 비해 각각 7배(OR 7.192, 95% CI 2.055-25.179, P=0.002), 5배(OR 4.894, 95% CI 1.356-17.662, P=0.015) 출혈위험이 증가하는 것으로 나타났다

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for bleeding events.

	OR (95% CI)		P value
Male, sex	0.777	(0.464- 1.298)	0.335
Rivaroxaban	2.093	(1.219- 3.595)	0.007
Lung cancer	1		
Pancreas/Biliary	0.803	(0.366- 1.758)	0.583
Stomach	1.221	(0.600- 2.484)	0.582
Colorectal	2.997	(1.285- 6.992)	0.011
Bladder/Ureter	1.128	(0.244- 5.216)	0.878
Breast	0.874	(0.237- 3.223)	0.840
Other*	0.956	(0.474- 1.929)	0.901
Catheter related	1		
DVT	7.192	(2.055- 25.179)	0.002
PE	3.293	(0.925- 11.718)	0.066
DVT/PE	4.894	(1.356- 17.662)	0.015
Age ≥ 65 years	0.962	(0.597- 1.552)	0.875
Weight < 60 kg	0.637	(0.384- 1.055)	0.080
ECOG PS 2-4	1.156	(0.685- 1.950)	0.588
Over dose	1.079	(0.507- 2.299)	0.843

* Lymphoma, sarcoma, renal cell carcinoma etc

Table 5. Multivariate analysis of risk factors for time to bleeding events.

Risk factor	HR (95% CI)	P value
Male, sex	0.875 (0.584 -1.313)	0.519
Rivaroxaban	1.775 (1.142 -2.759)	0.011
Catheter related	1	
DVT	3.153 (1.129 -8.806)	0.028
PE	1.595 (0.553 -4.596)	0.387
DVT/PE	2.357 (0.804 -6.913)	0.118
Metastatic	2.276 (1.102 -4.699)	0.026
Weight < 60 kg	0.843 (0.564 -1.261)	0.406
ECOG PS 2-4	1.269 (0.835 -1.928)	0.264
Over dose	0.807 (0.434 -1.498)	0.496

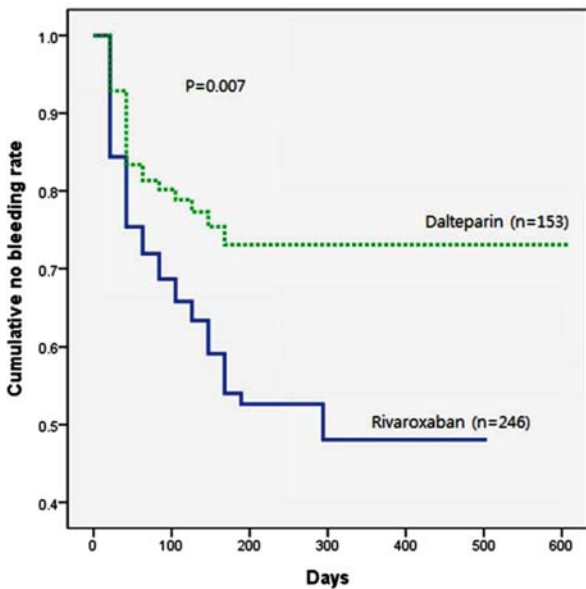


Fig. 1. Comparisons of time to bleeding events between rivaroxaban and dalteparin groups.

(Table 4).

두 약물의 부작용 발생시간을 비교한 결과 Table 5에 나타난 것처럼 다른 요인을 통제하였을 때 rivaroxaban, DVT 그리고 전이성암이 부작용이 더 빠르게 나타나는 유의성있는 위험인자로 확인되었다. 더 자세한 분석을 위해 rivaroxaban의 초기 치료기간인 21일 간격으로 출혈발생률을 검토한 결과, 투여초기에 dalteparin군은 출혈이 발생하지 않는 누적비율이 1에서 0.93으로 감소하였으나, rivaroxaban군은 1에서 0.84로 더 급격하게 감소하는 것으로 확인되었다(P=0.007) (Figure 1).

고 찰

본 연구는 rivaroxaban이 실제 암환자의 VTE치료에 사용되

었을 때 발생한 출혈부작용을 분석하여 안전성을 평가하고 그와 관련된 위험요인을 찾고자 하였다.

새로 개발된 경구용 항응고제의 경우 복용이 편리하고 주요 출혈부작용이 적게 발생한다고 알려져 있지만, 아직까지 사용기간이 길지 않아 실제로 사용할 때의 안전성은 확실하지 않다. 특히 실제 사용되는 환자는 대부분의 연구에서 제외되었던 고령, 저체중, 신기능 부전을 나타내는 환자들이기 때문에 시판 후 조사에서 출혈 부작용이 보고되고 있다.¹¹⁾ 실제로 이번 연구에 포함된 환자와 기존연구 환자의 특징을 비교하였을 때 기존연구에서는 평균 나이가 55세 전후였던 것에 반해 본 연구에서 평균 나이는 63세로 더 고령이었다. 또한 체중도 기존연구에서는 50 kg 미만인 환자들이 2% 전후였지만 본 연구에서는 14.5%로 저체중 비율이 더 많았다.⁷⁻⁸⁾

전체 환자의 특징을 분석하였을 때 기존연구에서 보고된 것처럼 VTE 환자 중에서 전이성인 환자의 비율이 월등히 높았으며 췌장암, 위암, 폐암 환자가 많은 것을 확인할 수 있었다.¹²⁾ Rivaroxaban군과 dalteparin군을 비교하였을 때 성별, 나이, 체중 같은 대부분의 요인에서는 유의한 차이를 보이지 않았지만, 기저 암과 VTE의 종류에서는 차이를 나타내었다. 총 사용기간의 평균이나 항혈소판제, 비스테로이드성 소염제 같은 약물의 병용여부는 두 군간에 차이가 없었지만, 투여용량은 차이를 보였다. 이것은 rivaroxaban의 경우 체중과 상관없이 동일용량을 투여하기 때문에 기준용법에 맞게 투여하는 것이 용이했지만 dalteparin은 체중에 따라 용량이 정해지고 프리필드 시린지이기 때문에 투약편의성 등의 이유가 용량결정에 반영되어 차이가 생긴 것으로 생각된다. 비록 다변량 분석에서 의미가 없었기 때문에 출혈경향에는 영향을 주지 않았을 것으로 해석될 수 있으나 출혈발생은 고용량에서 많이 보고되고 있으므로 보다 안전한 약물사용을 위해 적절한 용량을 투여하는 것이 필요하다고 사료된다.

각 군의 출혈경향을 비교해 보았을 때 rivaroxaban군에서 dalteparin군에 비해 유의하게 출혈부작용이 더 많이 발생하였다. 기준용량 또는 적은 용량을 사용한 경우만 선택하여 비교했을 때에도 그 경향은 유지되었다. 출혈증상도 각 군마다 차이를 보였는데 rivaroxaban군은 위장관 또는 비노기계 출혈이 많이 발생하였다. 이전의 연구에서도 rivaroxaban을 사용한 경우 위장관출혈이 유의하게 증가하였고,¹³⁾ 경구용 항응고제를 실제로 사용하였을 때 warfarin과 비교하여 위장관출혈 위험성이 증가할 수 있다는 연구가 있기 때문에 투여 시 주의가 필요하겠다.¹¹⁾ 본 연구에서는 rivaroxaban 사용 환자에서 주요 출혈과 임상적으로 의미있는 출혈의 빈도가 16.7%로, 기존 연구 결과인 8.1%보다 더 많이 나타났다.⁷⁾ 이는 기존 연구에 비하여 고령, 저체중, 신장에 환자를 더 많이 포함하고 있기 때문인 것으로 생각된다.

항암제의 영향으로 혈소판수치가 감소하면 출혈이 생길 수

있기 때문에 출혈이 발생한 경우 혈소판수치와 항암제투여 유무를 추가적으로 조사하였다. 출혈발생 일주일 이내 항암제를 투여하고 혈소판이 $50,000/\text{mm}^3$ 미만으로 감소한 경우가 rivaroxaban 군에서 4명으로 조사되었다. 모두 미세출혈증상이 나타났으며, 항암제로 인한 출혈가능성을 배제할 수 없을 것으로 생각되었다. 하지만 4명의 환자를 제외하고 분석하여도 결과에는 변화가 없었다. 또한 출혈부작용 발생 후 INR과 PT수치에 있어 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다.

다른 변수들을 통제된 후에 출혈부작용 발생에 대한 rivaroxaban의 영향을 분석한 결과도 통계적으로 유의했기 때문에 본 연구에서는 rivaroxaban을 사용하는 경우 dalteparin에 비해 출혈위험이 2배 증가하는 것으로 결론을 내릴 수 있었다.

또한 생명표법을 통한 분석에서 rivaroxaban군이 투여초기에 출혈부작용이 많이 발생하는 것으로 나타났다. 특히 초기 치료를 위해 고용량을 투여하는 21일 전후로 출혈이 일어나지 않는 누적비율이 급격하게 감소했기 때문에 rivaroxaban을 사용하는 경우 초기에 발생할 수 있는 출혈부작용을 주의해야 하겠다.

본 연구는 의무기록지를 통한 후향적 연구로서, 환자의 복약순응도를 확인하기 어려워 출혈부작용에 대한 복약순응도의 영향을 배제하지 못했다는 한계점이 있다. 그러나, rivaroxaban과 VKA를 비교하던 기존의 연구들과 다르게 실제로 VTE 치료에 장기간 사용되는 dalteparin을 rivaroxaban과 비교하였다는 점에서 의의를 가진다.^{10,15,16} 또한 기존연구와는 달리 암환자만을 대상으로 분석하여 연구대상의 동질성을 확보하였으며,¹⁷ 실제 투여 대상이 되는 고령, 저체중, 신기능 저하 환자를 포함하고 있다는 점에서 의의가 있다.

암환자에게 LMWH를 사용하는 경우 출혈 부작용이 적게 발생하지만, 장기간 침습적인 방법으로 자가투약을 하는 것에 대한 어려움 때문에 효과적인 경구용 항응고제의 필요성이 계속 대두되고 있다. 이번 연구의 한계점을 보완하여 보다 안전하게 rivaroxaban을 사용할 수 있도록 출혈위험을 증가시키는 요인을 찾을 수 있는 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

암환자의 VTE 치료에서 rivaroxaban은 dapteparin에 비하여 출혈 위험이 증가하며, 특히 초기 치료를 위해 고용량을 사용하는 동안에 출혈 부작용이 더 많이 나타났다. 또한, 전이성 암환자와 DVT 환자에서 출혈이 더 많이 발생하였다. 암환자의 VTE 치료를 위하여 rivaroxaban을 사용하는 경우에 특히 초기에 주의 깊은 모니터링이 필요하며, 고위험 환자에 대한

복약상담이 필요하겠다.

참고문헌

- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *J Thromb Haemost* 2002;87(4):575-9.
- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6(6):401-10.
- Buller HR, van Doornaal FF, van Sluis GL, *et al.* Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):246-54.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5490-505.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6):454S-545S.
- Kubitza D, Becka M, Voith B, *et al.* Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(4):412-21.
- Agnelli G, Berkowitz S, Bounameaux H, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97.
- Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, *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.
- Beyer-Westendorf J, Frster K, Pannach S, *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124(6):955-62.
- Chang HY, Zhou M, Tang W, *et al.* Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, *et al.* Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458-64.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- Yamada N, Hirayama A, Maeda H, *et al.* Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism-the J-EINSTEIN DVT and PE program. *Thromb J* 2015;13(2):b13.
- Libert F, Cloutier M, Nelson WW, *et al.* Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30(7):1317-25.
- Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, *et al.* Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. *Am J Cardiol* 2013;112(3):454-60.
- Cohen AT, Spiro TE, Biller HR, *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(6):513-23.