



Хрыщанович В.Я. ✉, Скобелева Н.Я.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Систематический обзор и метаанализ результатов клинического применения ривароксабана и низкомолекулярных гепаринов при онкоассоциированном тромбозе

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хрыщанович В.Я. – концепция и дизайн исследования, редактирование, литературный обзор; Скобелева Н.Я. – подготовка текста статьи, статистическая обработка данных.

Подана: 10.03.2022

Принята: 11.04.2022

Контакты: vladimirkh77@mail.ru

Резюме

Введение. Онкоассоциированный тромбоз (ОАТ) является причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются стандартной терапевтической опцией, в то время как крупные научные исследования подтверждают благоприятный профиль ривароксабана в лечении ОАТ. Вместе с тем преимущества ривароксабана в условиях реальной клинической практики остаются недостаточно изученными.

Цель. Определение кумулятивной эффективности и безопасности ривароксабана (в сравнении с НМГ) посредством расчета показателя «чистой клинической выгоды» (NCB).

Материалы и методы. В период от первого упоминания до декабря 2021 г. в наукометрических базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library был проведен поиск исследований, сравнивающих применение ривароксабана и НМГ в рутинной клинической практике при ОАТ. Первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель NCB. Вторичными конечными точками были большие кровотечения (БК), рецидив венозной тромбоэмболии (ВТЭ), клинически значимые небольшие кровотечения, которые выражались в виде отношения шансов (ОШ) и их 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Семнадцать сравнительных исследований и 12 154 пациента с ОАТ были включены в метаанализ. Количественный анализ указал на преимущества ривароксабана в части лучшего показателя NCB (ОШ: 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,95; $P=0,004$; $I^2=5\%$), меньшего количества рецидивов ВТЭ (ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,64–0,82; $P<0,00001$; $I^2=0\%$) и летальных исходов от всех причин (ОШ: 0,45; 95% ДИ: 0,35–0,58; $P<0,00001$; $I^2=70\%$) по сравнению с НМГ. В отношении БК статистические различия между сравниваемыми группами отсутствовали (ОШ: 1,11; 95% ДИ: 0,88–1,39, $P=0,37$). Однако частота встречаемости клинически значимых небольших кровотечений была выше в группе ривароксабана (ОШ: 1,82; 95% ДИ: 1,21–2,73; $P=0,004$; $I^2=31\%$). Схожие результаты продемонстрировал обобщенный анализ различных подгрупп пациентов.



Заключение. Проведенный метаанализ подтвердил преимущества ривароксабана (в части количества рецидивов ВТЭ и БК) при ОАТ в условиях реальной клинической практики, которые ранее были обнаружены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Полученные данные служат дополнительным аргументом в пользу применения ривароксабана у пациентов с ОАТ. Вместе с тем для более убедительного подтверждения превосходства ривароксабана над НМГ и оценки риска геморрагических осложнений в зависимости от типа и локализации опухоли требуется проведение хорошо спланированных РКИ с большой выборкой пациентов.

Ключевые слова: антикоагулянты, ингибиторы Ха-фактора, онкоассоциированный тромбоз, ривароксабан, низкомолекулярные гепарины

Khryshchanovich V. ✉, Skobeleva N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies Evaluating Rivaroxaban and Low-Molecular-Weight Heparins for Cancer-Associated Venous Thrombosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Khryshchanovich V. – concept and design of the study, editing, literature review; Skobeleva N. – preparation of the text of the article, statistical data processing.

Submitted: 10.03.2022

Accepted: 11.04.2022

Contacts: vladimirkh77@mail.ru

Abstract

Introduction. Cancer-associated thrombosis (CAT) carries significant morbidity and mortality worldwide. Low-molecular-weight heparin (LMWH) remains the standard of care, with recent systematic studies suggesting the efficacy and safety of rivaroxaban in the treatment of CAT. Uncertainty, however, remains regarding rivaroxaban efficacy and safety in real-world settings.

Purpose. To study the cumulative efficacy and safety of rivaroxaban (compared with LMWH) by assessing the net clinical benefit (NCB).

Materials and methods. We searched the PubMed, EMBASE and Cochrane Library for comparative studies comparing rivaroxaban to LMWH in routine practice in CAT patients from inception until December 2021. The primary outcome was the NCB, while rates of major bleeding (MB), venous thromboembolism (VTE), clinically relevant nonmajor bleeding (CRNMB), and all-cause mortality events were secondary outcomes, which were expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

Results. Seventeen comparative studies, comprising 12 154 participants with CAT, qualified for this meta-analysis. Rivaroxaban had a better NCB (OR: 0.84; 95% CI: 0.75–0.95, $P=0.004$; $I^2=5\%$), less VTE events (OR: 0.73; 95% CI: 0.64–0.82, $P<0.00001$, $I^2=0\%$), and lower all-cause mortality (OR: 0.45; 95% CI: 0.35–0.58, $P<0.00001$; $I^2=70\%$) compared to LMWH.

Additionally, comparable MB events (OR: 1.11; 95% CI: 0.88–1.39, $P=0.37$). However, CRNMB events were higher in the rivaroxaban group (OR: 1.82; 95% CI: 1.21–2.73, $P=0.004$, $I^2=31\%$). Additional analyses demonstrated consistency of results.

Conclusion. This meta-analysis suggests that incidences of recurrent VTE and MB among rivaroxaban-managed patients are not dissimilar to those seen in recent randomized trials of anticoagulation in CAT. These findings support the use of rivaroxaban in the treatment of CAT. However, well-designed sizable randomized controlled studies are warranted to confirm the superiority of rivaroxaban versus LMWH formulation and ascertaining bleeding outcomes according to cancer type and site.

Keywords: anticoagulants, factor Xa inhibitors, cancer-associated thrombosis, rivaroxaban, low-molecular-weight heparins

■ ВВЕДЕНИЕ

Онкоассоциированный венозный тромбоз (ОАТ) является следствием сложного взаимодействия опухолевых и здоровых клеток организма, продукции провоспалительных цитокинов и тканевого фактора, нарушений гемостаза с прокоагулянтным сдвигом [1]. Онкологические пациенты сталкиваются с 6–7-кратным повышенным риском возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с людьми того же возраста, что соответствует ежегодной встречаемости одного тромботического события на 200 случаев активного рака [2, 3]. Как свидетельствуют эпидемиологические данные, не менее 1/5 всех венозных тромбозов в общей популяции приходится на ОАТ [4].

Антикоагулянтная терапия является ключевым методом лечения ОАТ, однако часто ее применение затрудняет неустойчивый баланс между риском рецидива ВТЭ и риском кровотечения [5, 6]. Исследование CLOT подтвердило преимущества низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у пациентов с опухолевым тромбозом при сравнении с антагонистами витамина К (АВК), после чего НМГ стали рассматриваться в качестве стандартной опции для лечения ОАТ [7]. Вместе с тем назначение НМГ столь уязвимой категории пациентов может быть связано с развитием осложнений и подразумевает необходимость ежедневных парентеральных инъекций и подбора дозы препарата по массе тела, высокую стоимость терапии и низкую приверженность ей, осторожный подход при сниженной скорости клубочковой фильтрации [8, 9].

В связи с вышеперечисленными проблемами была начата разработка альтернативных вариантов пероральной антикоагулянтной терапии. Ривароксaban, относящийся к группе прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), в серии рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) EINSTEIN продемонстрировал превосходства при лечении ВТЭ в общей популяции по сравнению с АВК [10]. В последующем Prins et al. провели обобщенный анализ подгрупп пациентов с ОАТ, вошедших в РКИ EINSTEIN, и обнаружили более высокую эффективность ривароксабана при сравнении с АВК [8]. С тех пор было выполнено несколько обсервационных исследований, сравнивающих результаты применения ривароксабана и НМГ при ОАТ. Четыре из них вошли в метаанализ Xing et al., который включал 667 пациентов и выявил сопоставимую эффективность и безопасность указанных антикоагулянтов [11]. Кроме того, самостоятельное РКИ SELECT-D указало на более значимое снижение частоты



возникновения ВТЭ на фоне приема ривароксабана vs НМГ без существенного увеличения риска больших кровотечений (БК) [12].

Благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана, подтвержденный рядом хорошо спланированных научных исследований, явился основанием для включения препарата в международные руководства по ведению ОАТ в качестве предпочтительной терапевтической опции [13, 14]. Вместе с тем, с учетом неуклонно растущего количества обсервационных исследований, связанных с рутинным применением ривароксабана у пациентов с ОАТ, представляется чрезвычайно важным оценить его преимущества в условиях реальной клинической практики и подтвердить возможность воспроизведения результатов, полученных в РКИ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественное определение кумулятивной эффективности и безопасности ривароксабана (в сравнении с НМГ) посредством расчета показателя «чистой клинической выгоды» (NCB, net clinical benefit).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ подготовлены в соответствии с основными принципами руководств PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) и MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) [15, 16]. В процессе подготовки публикации были использованы данные реальной клинической практики и результаты обсервационных исследований, в которых проводили сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и НМГ у взрослых пациентов с ОАТ. Стратегия поиска предполагала селекцию всех релевантных исследований в наукометрических базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library, опубликованных в полнотекстовом варианте до 31 декабря 2021 г. Библиографический поиск осуществляли с использованием следующих ключевых терминов или их аббревиатур: «thrombosis» OR «thromboembolism» OR «VTE» OR «venous thromboembolism» OR «DVT» OR «venous thrombosis» OR «deep venous thrombosis» OR «PE» OR «pulmonary embolism» AND «cancer» OR «active cancer» OR «malignancy» OR «malignancies» AND «rivaroxaban» OR «direct oral anticoagulant» OR «factor Xa inhibitors». Принимались во внимание библиографические ссылки из отобранных статей, наиболее близкие к изучаемой тематике. Исследования, не соответствующие цели настоящего систематического обзора, исключались из дальнейшего анализа посредством ознакомления с заголовками и резюме научных публикаций. Оставшиеся работы оценивались на предмет соответствия следующим критериям: 1) объект исследования – онкологические пациенты с ВТЭ, получавшие антикоагуляцию; 2) сравниваемые антикоагулянты – ривароксабан vs НМГ; 3) результаты лечения через ≥ 3 месяца при численности анализируемых когорт не менее 20 пациентов; 4) статистические показатели – количество случаев возникновения рецидива ВТЭ, больших и клинически значимых небольших кровотечений, летальных исходов в группах пациентов с ВТЭ, принимавших ривароксабан или НМГ.

Первичной конечной точкой исследования являлось определение показателя NCB, под которым подразумевали совокупный риск повторных тромботических событий и эпизодов БК. Вторичными конечными точками были рецидивы ВТЭ (тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии), большие и клинически значимые небольшие кровотечения, летальность от всех причин.

Авторы статьи независимо друг от друга производили выборку следующих данных: фамилия и инициалы первого соавтора, год публикации, дизайн и исходные характеристики исследования, вид антикоагуляции, дозировка ривароксабана, количество наблюдений, локализация опухоли, классификация геморрагических осложнений. Возможные расхождения в части полученных данных авторы разрешали посредством обсуждения и дополнительной проверки соответствующего источника информации. Для исключения риска предвзятости каждую отобранную публикацию ранжировали при помощи модифицированной версии 5.0 оценочного листа GRACE (Good ReseArch for Comparative Effectiveness), разработанного для определения качества обсервационных исследований [17]. Анализировали 11 критериев, 6 из которых относились к домену «Данные» (D), 5 – к домену «Методы» (M). Каждый из рассматриваемых критериев считали «выполненным» или «невыполненным».

Статистическую гетерогенность оценивали с помощью критерия χ^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях. Значение $P < 0,1$ указывало на наличие статистически значимой гетерогенности. Также рассчитывали индекс гетерогенности I^2 . Для проведения статистического анализа использовали программу Review Manager v5.4.1 (Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания) [18].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Блок-схема отбора публикаций по PRISMA представлена на рис. 1. В процессе библиографического поиска было обнаружено 1480 литературных источников, из которых после удаления дубликатов осталось 1129. После ознакомления с заголовками и резюме 1072 публикации оказались нерелевантными. Оставшиеся 57 полнотекстовых статей оценивались на приемлемость, в итоге из последующего анализа были исключены 40 работ, которые носили обзорный характер ($n=6$), не имели группы сравнения ($n=18$), являлись РКИ ($n=4$) или протоколом РКИ ($n=3$), не отражали исходы ($n=6$) и включали нецелевую популяцию пациентов ($n=3$). Последовательное изучение литературных ссылок в отобранных тематических статьях не выявило соответствия обозначенным выше критериям. Таким образом, 17 оригинальных публикаций были признаны соответствующими для включения в метаанализ (табл. 1) [19–35].

Результаты отобранных исследований были опубликованы в течение последних 4 лет (2017–2020 гг.) и включали всего 12 154 пациента, 5252 (43,2%) из которых принимали ривароксабан, остальные 6902 (56,8%) – НМГ. По дизайну исследования распределились следующим образом: 3 – проспективные [19, 24, 33], 14 – ретроспективные когортные [20–23, 25–32, 34, 35]. Многоцентровое невмешательственное исследование XALIA являлось объединенным анализом III фазы РКИ EINSTEIN DVT, в которое, в числе прочих случаев ТГВ, вошли пациенты с венозным тромбозом и злокачественными новообразованиями молочных желез, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы (МПС), легких, кожи и иных локализаций [19].

Размер анализируемых когорт онкологических пациентов варьировал от 44 до 7683 человек, средний возраст которых находился в пределах 51,8÷72,7 года. Максимальная длительность периода наблюдения составила 12 месяцев (в 4 исследованиях) [20, 25–27]. В каждом сообщении была представлена информация о частоте повторных ВТЭ, в то время как в 16 и 7 публикациях – о частоте БК и летальности от

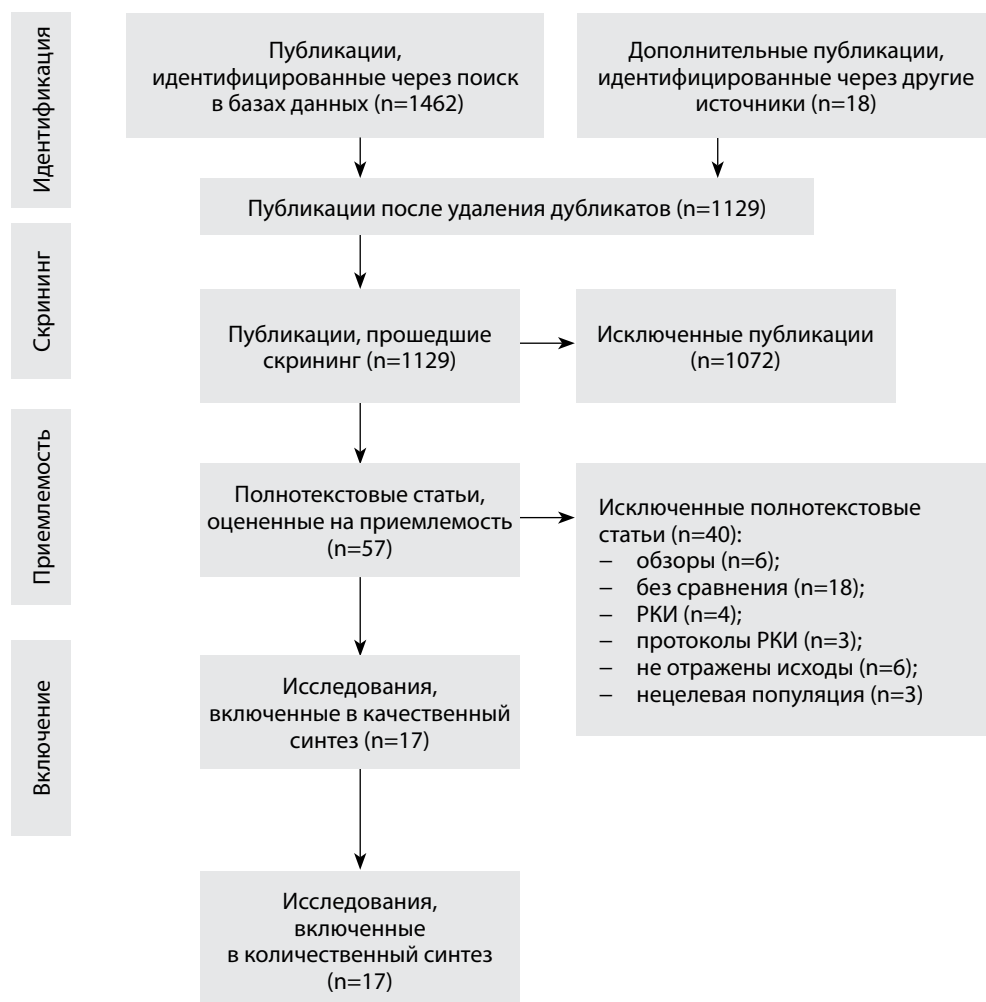


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций по PRISMA
Fig. 1. PRISMA flow diagram showing the articles selection

всех причин соответственно. В 13 исследованиях авторы использовали классификацию геморрагических осложнений Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) [19, 21–23, 25, 28–35, 36], в 2 – шкалу Cunningham [26, 27, 37], в одной статье необходимые сведения отсутствовали [20]. В соответствии с оценочным листом GRACE медианное значение совокупности анализируемых критериев составило 8 из 11 возможных. Домены GRACE D2, D5 и M1 были «выполнены» во всех исследованиях; домен M5 «не был выполнен» ни в одном из них (табл. 2). По уровню качества 8 исследований соответствовали категории «хорошее» [22, 23, 27–30, 33, 34], еще 8 – категории «удовлетворительное» [19–21, 25, 26, 31, 32, 35], и одно – категории «неудовлетворительное» [24].

Таблица 1
Характеристика исследований, включенных в метаанализ
Table 1
Characteristics of included studies

Первый автор, год	Средний возраст (группа Рива), лет	Размер выборки (Рива/НМГ), n	Дизайн исследования	Локализация, тип опухоли	Режим антикоагуляции	Период наблюдения, месяцев	Длительность лечения (Рива vs НМГ)
Ageno, 2017 [19]	69,3	369 (146/223)	Проспективное когортное	Без ограничений (ЖКТ 13,7% Рива / 29,1% НМГ, МПС 26% в обеих группах)	Рива: не сообщается НМГ: не указан	2	Медиана 5,1–5,5 мес.
Ross, 2017 [20]	64	153 (30/123)	Ретроспективное когортное	Без ограничений	Рива: не сообщается НМГ: эноксапарин в основном (1 мг/кг 2 раза в сутки)	12	Не указана
Hummert, 2017 [21]	65	182 (85/97)	Ретроспективное когортное	Не указывается (метастатический 53%)	Рива: не сообщается НМГ: эноксапарин	НД	Медиана 7,1 vs 3,1 мес.
Chaudhury, 2018 [22]	62	286 (107/179)	Ретроспективное когортное	Гематологический 23%	Рива: не сообщается НМГ: дальтепарин	6	56,1% vs 54,2% более 6 мес.
Nicklaus, 2018 [23]	57,9	90 (45/45)	Ретроспективное когортное	Сóлидные опухоли 92%, метастатический рак 44% Рива / 62% НМГ	Рива: соответствующая терапевтической доза НМГ: эноксапарин (соответствующая терапевтической дозе)	НД	Медиана 5,6 vs 3,7 мес.
Angelini, 2018 [24]	63	190 (24/166)	Проспективное когортное	Гематологический 28,8%	Рива: не сообщается НМГ: не сообщается	НД	Не указана
Simmons, 2018 [25]	62,6	266 (98/168)	Ретроспективное когортное	Без ограничений (ЖКТ и МПС)	Рива: не сообщается НМГ: эноксапарин	12	Не указана
Streiff, 2018 [26]	72,7	1367 (685/682)	Ретроспективное когортное	Без ограничений (легкие 20%, ЖКТ и МПС 13%)	Рива: не сообщается НМГ: все виды	12	Медиана 3 vs 1 мес.
Khorana, 2019 [27]	61,3	7683 (3370/4313)	Ретроспективное когортное	Не указывается	Рива: не сообщается НМГ: не сообщается	12	Медиана 3,6 vs 2 мес.
Lee-1, 2019 [28]	66,7	204 (131/73)	Ретроспективное когортное	Легкие (в основном аденокарцинома)	Рива: 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг/сутки НМГ: дальтепарин 200 ед/кг/сутки 1 месяц, затем 150 ед/кг/сутки 5 мес.	НД	Медиана 3,6 vs 1,7 мес.

Окончание таблицы 1

Lee-2, 2019 [29]	66,5	281 (78/203)	Ретроспективное когортное	ЖКТ (53%) и панкреатобилиарный (47%)	Рива: 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг/сутки НМГ: дальтепарин 200 ед/кг/сутки	6	Медиана 4 vs 3,1 мес.
Lee-3, 2019 [30]	68,05	124 (63/61)	Ретроспективное когортное	МПС (мочевой пузырь 36%, простата 26%)	Рива: 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг/сутки НМГ: эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг/сутки)	НД	Медиана 4 vs 2,2 мес. (P<0,001)
Recio-Boiles, 2019 [31]	66,5	77 (37/40)	Ретроспективное когортное	ЖКТ (ПЖ 38%, толстая кишка 34%, желудок/пищевод 18%)	Рива: не сообщается НМГ: эноксапарин	6	Медиана 6 vs 4 мес.
Signorelli, 2019 [32]	60,4	44 (18/26)	Ретроспективное когортное	Гинекологический	Рива: не сообщается НМГ: эноксапарин	6	Не указана
Wysokinski, 2019 [33]	62	526 (163/363)	Проспективное когортное	ЖКТ, МПС и панкреас (45%)	Рива: 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг/сутки НМГ: дальтепарин 200 ед/кг/сутки	6	41,1% vs 47,4% 3–6 мес.
Lee-4, 2020 [34]	56,9	162 (102/60)	Ретроспективное когортное	Гинекологический	Рива: не сообщается НМГ: не сообщается	6	Медиана 4 vs 3,45 мес.
Faqah, 2020 [35]	51,8	150 (70/80)	Ретроспективное когортное	Без ограничений (ЖКТ 27%, МПС 28%, МЖ 17%)	Рива: не сообщается НМГ: эноксапарин	6	Не указана

Примечания: Рива/НМГ – ривароксабан / низкомолекулярный гепарин; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; МПС – мочеполовая система; МЖ – молочная железа; НД – нет данных.

В анализируемых публикациях частота встречаемости повторных тромботических событий и БК отличалась значительной вариабельностью как в группе лечения ривароксабаном (0–14,3% и 1,4–17%), так и в группе пациентов, получавших НМГ (2–17,6% и 1,1–11,2%). Возникновение рецидива ВТЭ в обозначенные авторами сроки наблюдения было отмечено у 430 (8,2%) из 5252 и у 719 (10,4%) из 6902 участников исследований, которые получали терапию ривароксабаном и НМГ соответственно. Количество больших кровотечений в сравниваемых группах ривароксабана и НМГ составило 5,1% (267/5228) и 5,0% (336/6736) соответственно. Сводная информация о значимых событиях и исходах в сообщениях, включенных в систематический обзор, представлена в табл. 3.

Независимо от дизайна исследований, общий риск, основанный на определении показателя NCB и учитывавший совокупность рецидивов ВТЭ и больших кровотечений, в группе ривароксабана был ниже, чем в группе лечения НМГ (13,1% vs 15,4% соответственно; отношение шансов (ОШ): 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,75–0,95, P=0,004; рис. 2). При этом рассматриваемые исследования не отличались значимой гетерогенностью ($I^2=5\%$, P=0,4). Повторные тромботические события достоверно реже встречались на фоне приема ривароксабана (ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,64–0,82, P<0,00001, $I^2=0\%$), в то время как в отношении БК статистические различия между сравниваемыми группами отсутствовали (ОШ: 1,11; 95% ДИ: 0,88–1,39, P=0,37).

Таблица 2
Оценочный лист исследований, включенных в метаанализ
Table 2
Checklist evaluation of included studies

Первый автор, год	D1	D2	D3	D4	D5	D6	M1	M2	M3	M4	M5
Agno, 2017 [19]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N
Ross, 2017 [20]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N
Hummert, 2017 [21]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N
Chaudhury, 2018 [22]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N
Nicklaus, 2018 [23]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N
Angelini, 2018 [24]	N	Y	N	N	Y	N	Y	N	N	Y	N
Simmons, 2018 [25]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N
Streiff, 2018 [26]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N
Khorana, 2019 [27]	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N
Lee-1, 2019 [28]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Lee-2, 2019 [29]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Lee-3, 2019 [30]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Recio-Boiles, 2019 [31]	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N
Signorelli, 2019 [32]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N
Wysokinski, 2019 [33]	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N
Lee-4, 2020 [34]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Faqah, 2020 [35]	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N

Примечания: Y = критерий выполнен; N = критерий не выполнен (серый фон); D1 – надлежащая регистрация терапевтических мероприятий; D2 – корректная фиксация первичных результатов; D3 – объективный учет исходов; D4 – валидация и обсуждение результатов; D5 – межгрупповое сравнение полученных данных; D6 – учет внешних или других факторов; M1 – использование оригинального дизайна; M2 – обоснование группы сравнения; M3 – оценка факторов и переменных, влияющих на конечные точки; M4 – отсутствие «слепых» интервалов наблюдения; M5 – анализ чувствительности для проверки ключевых выводов о первичных результатах.

Таблица 3
Сводная информация о значимых событиях и исходах в исследованиях, включенных в метаанализ
Table 3
Summary of relevant events and outcomes in the included studies

Первый автор, год	Рецидив ВТЭ		Большие кровотечения		Клинически значимые небольшие кровотечения		Летальность	
	Ривароксабан	НМГ	Ривароксабан	НМГ	Ривароксабан	НМГ	Ривароксабан	НМГ
	% (n = событий / общее количество пациентов)							
Agno, 2017 [19]	3,6% (5/146)	4,5% (10/223)	1,4% (2/146)	3,6% (8/223)	НД	НД	4,8% (7/146)	24,7% (55/223)
Ross, 2017 [20]	3,3% (1/30)	5,6% (7/123)	13% (4/30)	11% (14/123)	6,7% (2/30)	7,3% (9/123)	НД	НД
Hummert, 2017 [21]	1,1% (1/85)	2% (2/97)	8,2% (7/85)	7,2% (7/97)	НД	НД	НД	НД
Chaudhury, 2018 [22]	0,93% (1/107)	2,2% (4/179)	2,8% (3/107)	1,1% (2/179)	9,3% (10/107)	4,5% (8/179)	НД	НД

Окончание таблицы 3

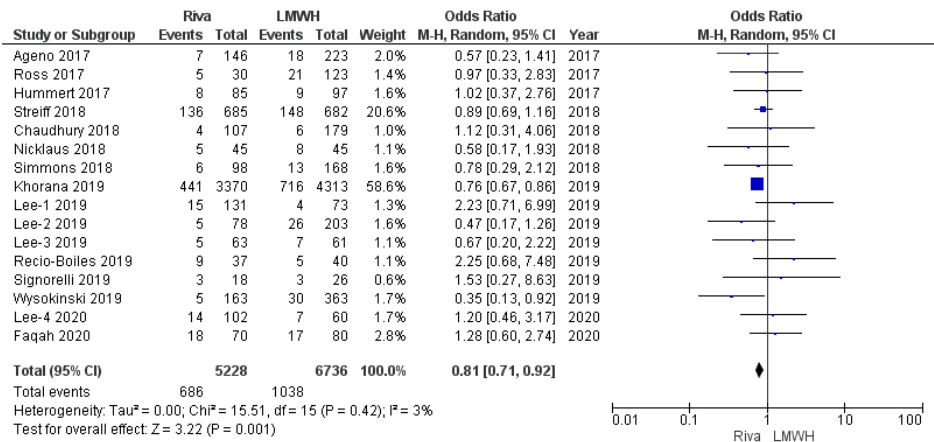
Nicklaus, 2018 [23]	8,8% (4/45)	13,3% (6/45)	2,2% (1/45)	4,4% (2/45)	НД	НД	НД	НД
Angelini, 2018 [24]	0% (0/24)	10% (17/166)	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Simmons, 2018 [25]	1% (1/98)	4,2% (7/168)	5,1% (5/98)	3,6% (6/168)	6,1% (6/98)	0,6% (1/168)	4,1% (4/98)	8,6% (15/168)
Streiff, 2018 [26]	13,3% (90/685)	17,6% (120/682)	6,7% (46/685)	4,1% (28/682)	НД	НД	НД	НД
Khorana, 2019 [27]	8,7% (293/3370)	11,7% (505/4313)	4,4% (148/3370)	4,9% (211/4313)	НД	НД	НД	НД
Lee-1, 2019 [28]	5,3% (7/131)	2,7% (2/73)	6,1% (8/131)	2,7% (2/73)	17,6% (23/131)	11% (8/73)	80,9% (106/131)	87,7% (64/73)
Lee-2, 2019 [29]	3,8% (3/78)	3,9% (8/203)	5,1% (4/78)	8,9% (18/203)	24,4% (19/78)	15,3% (31/203)	37,2% (29/78)	68% (138/203)
Lee-3, 2019 [30]	3,2% (2/63)	4,9% (3/61)	4,8% (3/63)	6,6% (4/61)	15,9% (10/63)	11,5% (7/61)	72,1% (41/63)	65,1% (44/61)
Recio-Boiles, 2019 [31]	2,7% (1/37)	7,5% (3/40)	21,6% (8/37)	5% (2/40)	НД	НД	НД	НД
Signorelli, 2019 [32]	0% (0/18)	4% (1/26)	17% (3/18)	8% (2/26)	НД	НД	НД	НД
Wysokinski, 2019 [33]	3,7% (5/163)	4,3% (12/363)	6,6% (9/163)	6,5% (18/363)	8,8% (12/163)	2,2% (6/363)	14,7% (20/163)	28,1% (78/363)
Lee-4, 2020 [34]	5,9% (6/102)	6,7% (4/60)	7,8% (8/102)	5% (3/60)	16,7% (17/102)	10% (6/60)	69,6% (71/102)	65% (39/60)
Faqah, 2020 [35]	14,3% (10/70)	10% (8/80)	11,4% (8/70)	11,2% (9/80)	10% (7/70)	15% (12/80)	НД	НД

Примечания: ВТЭ – венозная тромбоземболия; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НД – нет данных.

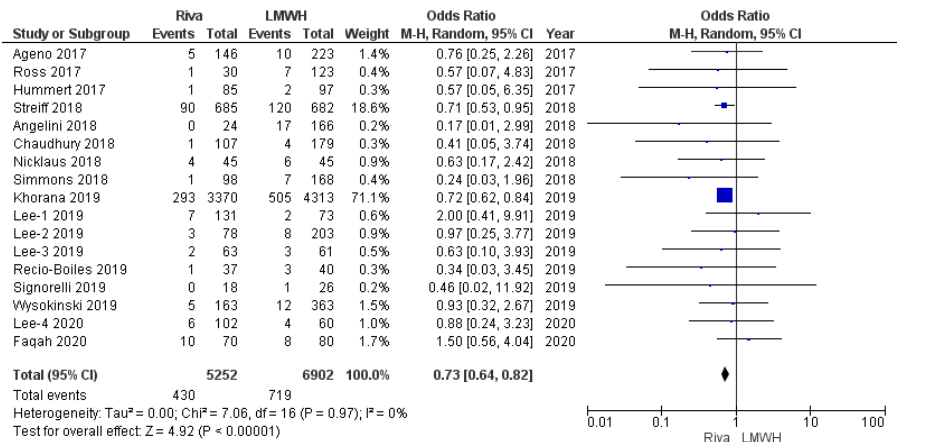
Частота встречаемости клинически значимых небольших кровотечений, то есть требовавших госпитализации, оказания квалифицированной медицинской помощи или изменения антитромботической терапии, была выше в группе ривароксабана (ОШ: 1,82; 95% ДИ: 1,21–2,73, $P=0,004$, $I^2=31\%$). В то же время метаанализ 7 исследований продемонстрировал более низкий уровень летальности от всех причин в когорте пациентов, получавших лечение ривароксабаном (ОШ: 0,45; 95% ДИ: 0,35–0,58, $P<0,00001$), однако результаты статистической оценки указали на значимую гетерогенность ($I^2=70\%$, $P=0,003$).

Как показал анализ подгруппы пациентов с раком желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, общий уровень геморрагических осложнений был достоверно выше при лечении ривароксабаном (ОШ: 1,98; 95% ДИ: 1,25–3,11, $P=0,003$, $I^2=0\%$; рис. 3), в то время как аналогичный показатель при опухолях иных локализаций не имел межгрупповых (ривароксабан vs НМГ) отличий (ОШ: 1,33; 95% ДИ: 0,98–1,81, $P=0,07$, $I^2=51\%$).

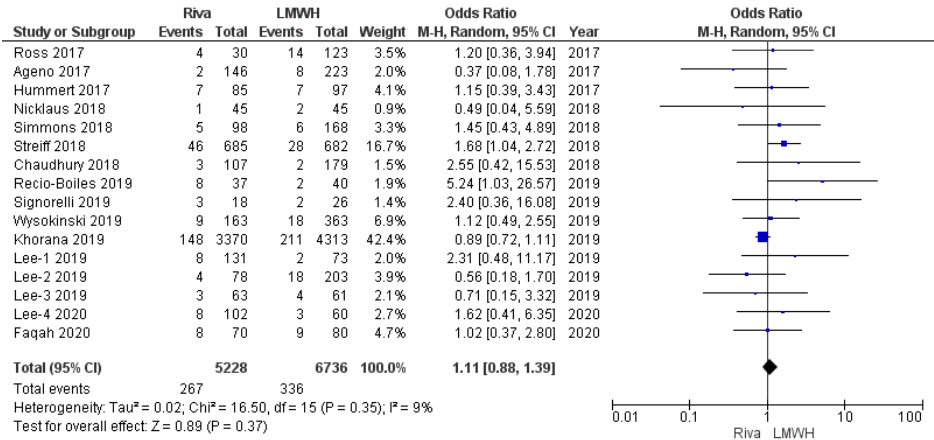
Субанализ серий клинических наблюдений, в которых использовались различные по составу НМГ, указал на преимущества (статистически незначимые) ривароксабана в части предупреждения рецидивов ВТЭ по сравнению с дальтепарином (ОШ: 0,92; 95% ДИ: 0,4–2,09, $P=0,84$; рис. 4) и эноксапарином (ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,47–1,45,



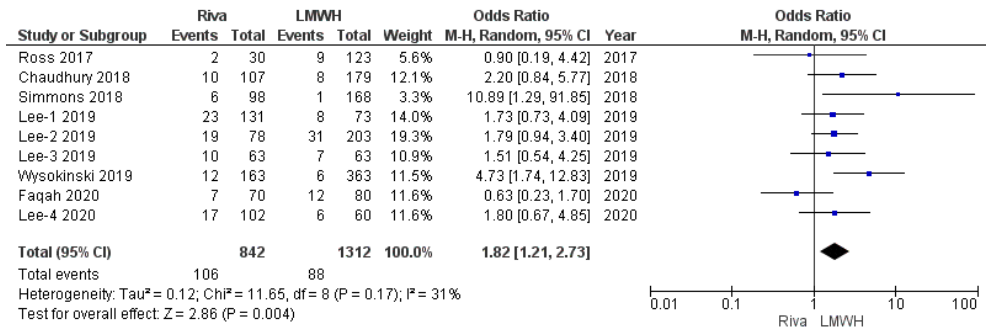
A



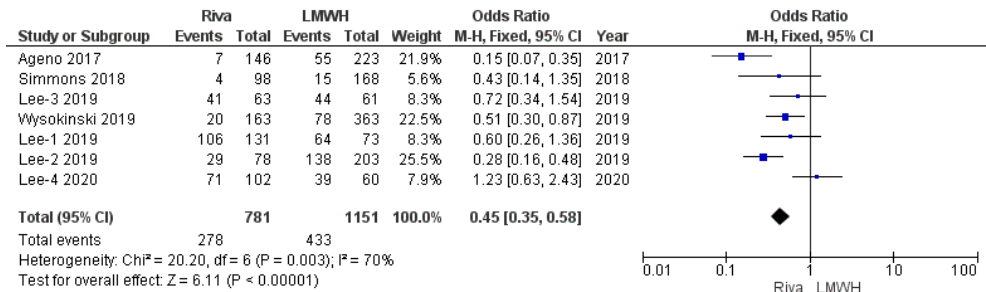
B



C



D

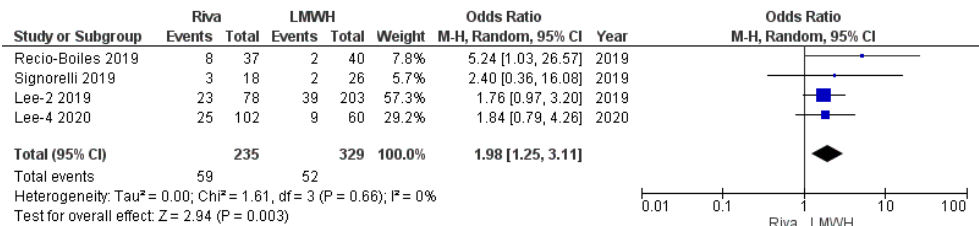


E

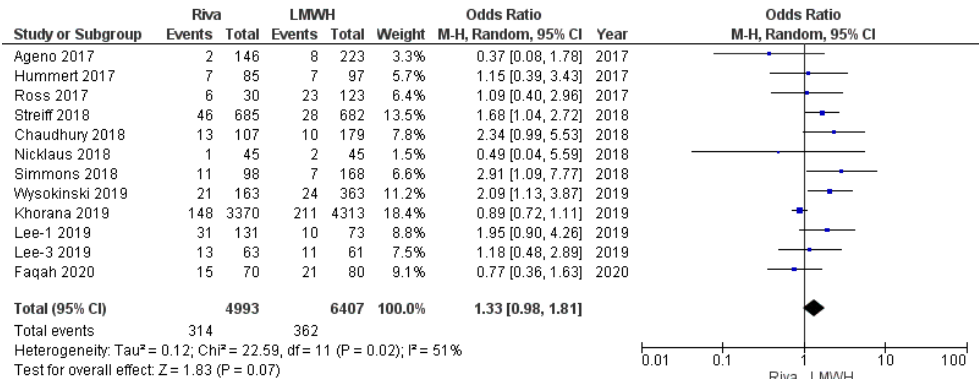
Рис. 2. Диаграммы, сравнивающие «чистую клиническую выгоду» (А), количество повторных тромботических событий (В), больших (С) и клинически значимых небольших (D) кровотечений, уровень летальности (Е) при лечении ривароксабаном и низкомолекулярным гепарином
Fig. 2. Forest plot comparing the net clinical benefit (A), venous thromboembolism recurrence (B), major bleeding (C), clinically relevant nonmajor bleeding (D), and mortality (E) among rivaroxaban and low-weight-molecular heparin users

$P=0,5$), причем полученные результаты характеризовались однородностью ($I^2=0\%$). Относительно дальтепарина заметим, что количество эпизодов БК было выше в группе ривароксабана (ОШ: 1,56; 95% ДИ: 0,72–3,38, $P=0,26$, $I^2=0\%$; рис. 5), тогда как частота встречаемости БК при сравнении ривароксабана с эноксапаринном не имела таких отличий (ОШ: 1,31; 95% ДИ: 0,83–2,07, $P=0,24$, $I^2=0\%$).

В исследованиях со схожей продолжительностью антикоагулянтной терапии ривароксабаном и НМГ не было обнаружено существенных различий в уровнях летальности от всех причин (ОШ: 0,47; 95% ДИ: 0,16–1,35, $P=0,16$; рис. 6), рецидивов ВТЭ (ОШ: 0,8; 95% ДИ: 0,43–1,50, $P=0,49$, $I^2=0\%$) и БК (ОШ: 1,12; 95% ДИ: 0,61–2,05, $P=0,71$, $I^2=0\%$), в то время как количество клинически значимых небольших кровотечений достоверно превалировало у онкологических пациентов, принимавших ривароксабан (ОШ: 2,64; 95% ДИ: 1,49–4,67, $P=0,0009$, $I^2=1\%$). Следует отметить, что в отношении летальности результаты отличались выраженной гетерогенностью ($I^2=87\%$, $P=0,0005$).



A

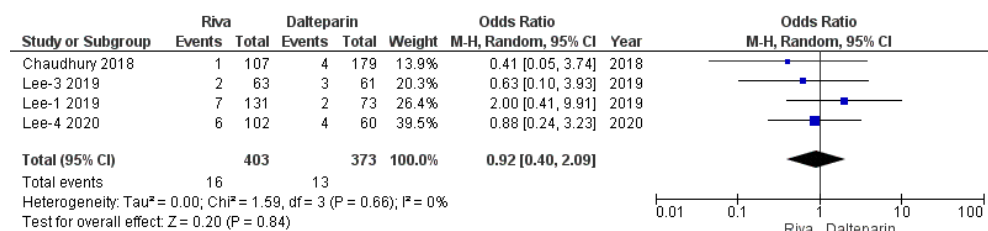


B

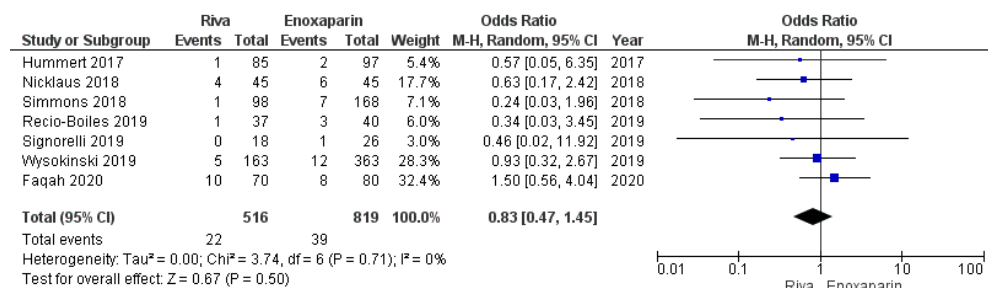
Рис. 3. Диаграммы, сравнивающие количество геморрагических осложнений (больших кровотечений или больших и клинически значимых небольших кровотечений) у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы (A) и опухолями иной локализации (B)
Fig. 3. Forest plot comparing bleeding events (major bleeding or composite of major bleeding and clinically relevant nonmajor bleeding) among studies restricted to gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) malignancies (A), and studies non-restricted to GI or GU malignancies (B)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем систематическом обзоре впервые обобщены результаты обсервационных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность ривароксана на большой выборке (более 12 000) пациентов с ОАТ. По сравнению с НМГ применение ривароксана было связано с меньшим риском рецидивов ВТЭ, более низким уровнем летальности от всех причин и наилучшим показателем NCV. Несмотря на большую частоту встречаемости клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема ривароксана, число эпизодов БК не имело межгрупповых отличий. Кроме того, результаты дополнительного анализа различных подгрупп пациентов в основном соответствовали данным, полученным в генеральной выборке. Таким образом, метаанализ 17 обсервационных исследований подтвердил преимущества ривароксана при ОАТ в условиях реальной клинической практики, которые ранее были обнаружены в соответствующих РКИ [8, 12].



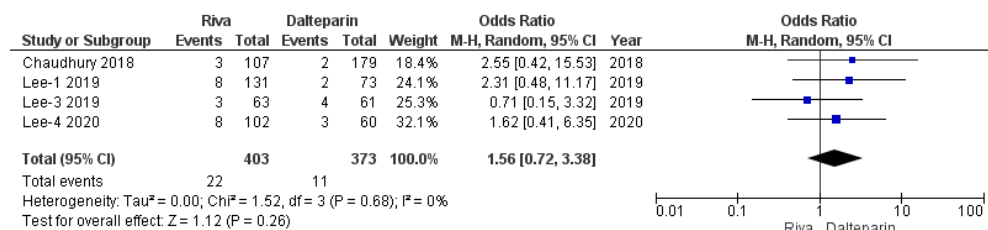
A



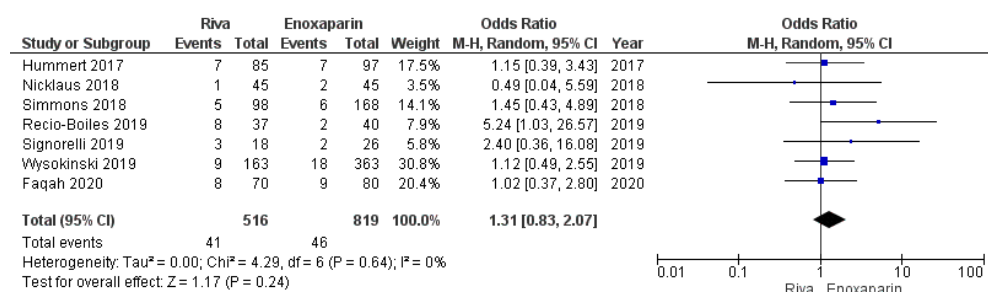
B

Рис. 4. Диаграммы, сравнивающие количество повторных тромботических событий при лечении ривароксабаном vs дальтепарином (А) и эноксапарином (В)

Fig. 4. Forest plot comparing venous thromboembolism recurrence in rivaroxaban user's vs dalteparin (A), and enoxaparin (B)



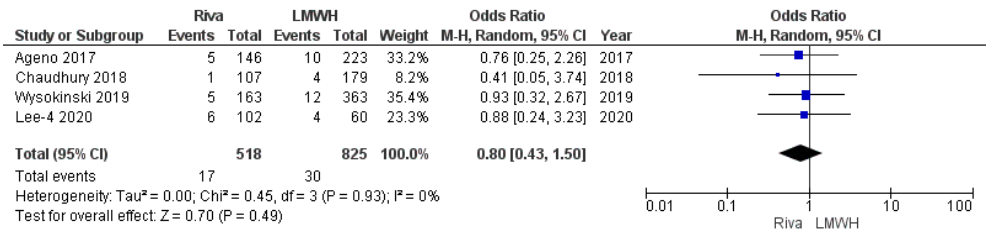
A



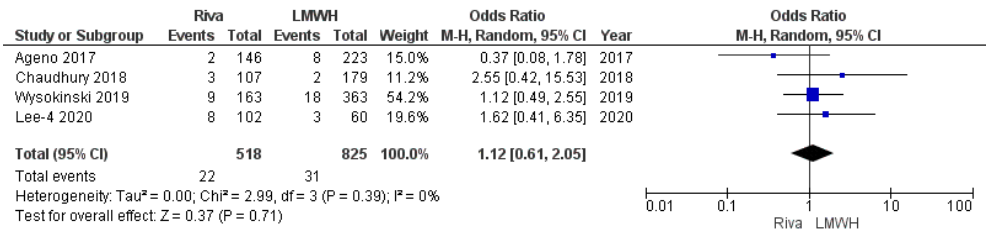
B

Рис. 5. Диаграммы, сравнивающие количество больших кровоточений при лечении ривароксабаном vs дальтепарином (А) и эноксапарином (В)

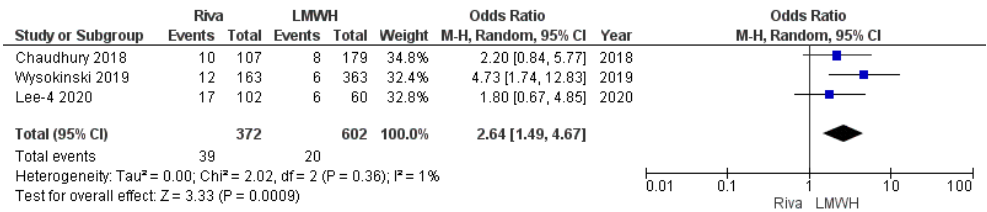
Fig. 5. Forest plot comparing major bleeding in rivaroxaban user's vs dalteparin (A) and enoxaparin (B)



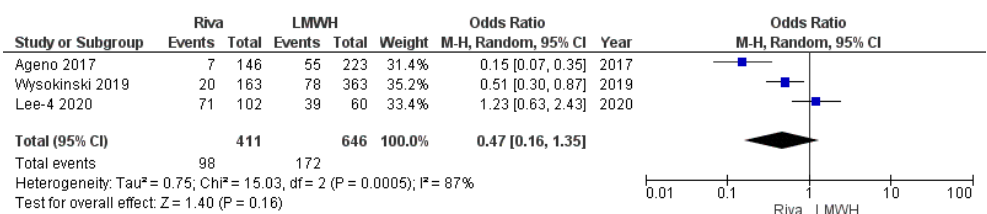
A



B



C



D

Рис. 6. Диаграммы, сравнивающие количество повторных тромботических событий (A), больших (B) и клинически значимых небольших (C) кровотечений, уровень летальности (D) в исследованиях с одинаковой продолжительностью лечения ривароксабаном и низкомолекулярным гепарином

Fig. 6. Forest plot comparing venous thromboembolism recurrence (A), major bleeding (B), clinically relevant nonmajor bleeding (C), and all-cause mortality (D) events in rivaroxaban users compared with low-weight-molecular heparin utilizing studies with equal therapeutic duration



В недавнем сообщении Guo et al. отметили очень низкую приверженность пациентов лечению НМГ по сравнению с ПОАК [9]. По меньшей мере в 8 исследованиях, вошедших в представленный обзор, наблюдались существенные отличия между продолжительностью терапии НМГ (всегда в меньшую сторону) и ривароксабаном (табл. 1). Представляется, что преждевременный отказ от парентеральной антикоагуляции являлся одной из вероятных причин более низкой эффективности и превосходящей безопасности (по количеству клинически значимых небольших кровотечений) НМГ. С другой стороны, субанализ исследований со схожей продолжительностью лечения ривароксабаном и НМГ продемонстрировал соответствие полученных результатов ключевым выводам настоящего обзора. Сравнение ривароксабана с различными по составу НМГ обнаружило тенденцию к снижению количества больших геморрагических событий в группе дальтепарина, что может служить аргументом в пользу выбора препарата для онкологических пациентов с высоким риском кровотечения.

Как известно, тромботические осложнения являются одной из лидирующих причин смертности в онкологической практике [38]. Выявленные преимущества ривароксабана в отношении уровня летальности и повторных тромботических событий позволяют переосмыслить базовые принципы лечения онкоассоциированной ВТЭ [4, 11]. Предположительно, механизм, при помощи которого ривароксабан приводит к снижению количества неблагоприятных исходов, заключается в предотвращении недиагностированных фатальных эпизодов ВТЭ. Другим объяснением являются потенциальные противоопухолевые эффекты ривароксабана, не связанные с его антикоагулянтной активностью [39]. Вместе с тем, несмотря на приемлемое качество большинства исследований, вошедших в систематический обзор, нельзя исключить возможность непреднамеренного отнесения пациентов с менее благоприятным прогнозом в группу стандартной терапии НМГ.

В 2018 г. Xing et al. опубликовали первый метаанализ четырех обсервационных исследований, сравнивающих ривароксабан и эноксапарин [11]. Применение ривароксабана сопровождалось тенденцией к снижению количества рецидивов ВТЭ и уровня летальности, однако авторы усомнились в достоверности полученных данных в связи с небольшим размером выборки ($n = 667$ пациентов) и указали на необходимость накопления дополнительной информации. В итоге результаты собственного метаанализа с высокой степенью доказательности подтвердили предварительные выводы Xing et al. [11].

Последние международные рекомендации по ведению пациентов с ОАТ рассматривают НМГ в качестве первой терапевтической опции (I класс доказательств, уровень A) [13, 14, 40]. Не менее важная роль отводится ривароксабану и эдоксабану в отношении начальной, базовой и продленной антикоагулянтной терапии ОАТ (IIa класс доказательств, уровень A) [40]. Однако авторы руководств указывают на ограниченное применение ПОАК при раке ЖКТ, МПС и наличии лекарственных взаимодействий с противоопухолевой терапией в связи с высоким риском геморрагических осложнений, что подтверждают данные субанализа соответствующих когорт пациентов.

Наряду с тем, что представленный систематический обзор включает всестороннюю сравнительную оценку результатов клинического применения ривароксабана

и НМГ при онкоассоциированном тромбозе, он имеет целый ряд ограничений. Во-первых, с учетом включения в метаанализ большого количества отличающихся по дизайну исследований, не во всех случаях присутствовала подробная информация о локализации и стадии опухолевого процесса, функциональном статусе пациентов, режиме дозирования ривароксабана, составе НМГ, предопределенных исходах лечения, длительности антикоагулянтной терапии и периода наблюдения. С другой стороны, в части определения риска повторных тромботических событий, геморрагических осложнений и комбинированного показателя NCB анализируемые исследования отличались однородностью, о чем свидетельствуют значения индекса гетерогенности I^2 . Отдельные критерии оценочного листа GRACE выполнялись редко или не выполнялись вообще. Вместе с тем вполне вероятно, что необходимые требования к обсервационным исследованиям были реализованы авторами, однако упоминание о них не вошло в текст публикации. По мнению экспертов Cochrane Collaboration, судить о внутренней валидности и предвзятости исследования только на основании суммы выполненных критериев GRACE следует с большой осторожностью [41]. Наконец, в настоящий обзор не вошли публикации, связанные со сравнительной оценкой ривароксабана и варфарина, в результате чего были «утрачены» как минимум два важных субанализа из РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. В то же время антикоагулянтная терапия с использованием АВК является наименее предпочтительной опцией у онкологических пациентов, в связи с чем сравнительные исследования подобного рода постепенно утрачивают свою актуальность.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический обзор и метаанализ, основанные на данных реальной клинической практики и результатах обсервационных исследований, убедительно продемонстрировали преимущества ривароксабана при сравнении с низкомолекулярным гепарином в отношении показателя «чистой клинической выгоды», меньшего количества повторных тромботических событий и снижения уровня летальности на фоне сопоставимого риска больших кровотечений у пациентов с опухолевым тромбозом. Только показатель клинически значимых небольших кровотечений был выше в группе приема ривароксабана. Дополнительный анализ указал на более серьезный риск геморрагических осложнений при лечении ривароксабаном венозной тромбоэмболии, ассоциированной с раком желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Вместе с тем полученные данные не исключают полностью возможности применения ривароксабана в указанной когорте онкологических пациентов, однако требуют взвешенного подхода при его назначении. Для подтверждения собственных результатов (особенно в части уровня летальности и геморрагических осложнений) необходимо проведение крупных хорошо спланированных контролируемых рандомизированных исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Winter P.C. The pathogenesis of venous thromboembolism in cancer: emerging links with tumour biology. *Hematol Oncol.* 2006;24(3):126–33. Available at: <https://doi.org/10.1002/hon.785>.
2. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809–15. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>.
3. Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715–22. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
4. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., Lohse C.M., Silverstein M.D., Mohr D.N. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245–8. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1245>.
5. Falanga A., Russo L., Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(5):423–9. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000072>.
6. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–8. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
7. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I. 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. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7351>.
8. Prins M.H., Lensing A.W., Brighton T.A., Lyons R.M., Rehm J., Trajanovic M. 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. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)70018-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)70018-3).
9. Guo J.D., Hlavacek P., Poretta T., Wygant G., Lane D., Gorritz M. Inpatient and outpatient treatment patterns of cancer-associated thrombosis in the United States. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):386–394. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-02032-3>.
10. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–510. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>.
11. Xing J., Yin X., Chen D. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11384. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011384>.
12. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C. 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):2017–23. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>.
13. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y., Arcelus J.I. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496–520. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>.
14. Farge D., Frere C., Connors J.M., Ay C., Khorana A.A., Munoz A. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566–e581. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5).
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
16. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., Olkin I., Williamson G.D., Rennie D. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008–12. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.
17. Dreyer N.A., Bryant A., Veltengas P. The GRACE checklist: a validated assessment tool for high quality observational studies of comparative effectiveness. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(10):1107–13. Available at: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.10.1107>.
18. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
19. Ageno W., Mantovani L.G., Haas S., Kreutz R., Monje D., Schneider J. Subgroup analysis of patients with cancer in XALIA: a non-interventional study of rivaroxaban versus standard anticoagulation for VTE. *TH Open.* 2017;1(1):e33–e42. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603924>.
20. Ross J.A., Miller M.M., Rojas Hernandez C.M. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: a retrospective analysis. *Thromb Res.* 2017;150:86–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.016>.
21. Hummert S.E., Gilreath J., Rodgers G.M., Wilson N., Stenehjem D.D. Comparative evaluation of the safety and effectiveness of rivaroxaban (riva) and enoxaparin (enox) for treatment of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):e18268–e18268. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e18268.
22. Chaudhury A., Balakrishnan A., Thai C., Holmstrom B., Nanjappa S., Ma Z. The efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin in the treatment of cancer associated venous thrombosis. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2018;34(3):530–4. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0895-8>.
23. Nicklaus M.D., Ludwig S.L., Kettle J.K. Recurrence of malignancy-associated venous thromboembolism among patients treated with rivaroxaban compared to enoxaparin. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(3):185–9. Available at: <https://doi.org/10.1177/1078155217690922>.
24. Angelini D.E., Rahman S., Poudel S., Radivoyevitch T., Wilks M., Pinkava V. Treatment outcomes of cancer associated venous thrombosis; the Cleveland clinic experience. *Thromb. Res.* 2018;164:S205–S206. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.058>.
25. Simmons B., Wysokinski W., Saadiq R.A., Bott-Kitslaar D., Henkin S., Casanegra A. Efficacy and safety of rivaroxaban compared to enoxaparin in treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Haematol.* 2018;Apr 4. Available at: <https://doi.org/10.1111/ejh.13074>.
26. Streiff M.B., Milentijevic D., McCrae K., Yannicelli D., Fortier J., Nelson W.W. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol.* 2018;93(5):664–71. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.25059>.
27. Khorana A.A., McCrae K., Milentijevic D., McCormick N., Laliberté F., Crivera C. The risk of recurrent VTE and major bleeding in a commercially-insured population of cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019;94(2):E58–E61. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.25361>.
28. Lee J.H., Hyun D.G., Choi C.M., Lee J.C., Kim W.S., Oh Y.M. A retrospective study on efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin for long-term treatment of venous thromboembolism in patients with lung cancer. *Respiration.* 2019;98(3):203–11. Available at: <https://doi.org/10.1159/000499895>.

29. Lee J.H., Oh Y.M., Lee S.-D., Lee J.S. Rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in gastrointestinal and pancreaticobiliary cancer. *J Korean Med Sci.* 2019;34(21):e160. Available at: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e160>.
30. Lee J.H., You D., Lee S.D., Oh Y.M., Lee J.S. A study on the efficacy and safety of rivaroxaban in urologic cancer-associated venous thromboembolism. *Korean J Urol Oncol.* 2019;17(3):178–85.
31. Recio-Boiles A., Veeravelli S., Vondrak J., Babiker H.M., Scott A.J., Shroff R.T. Evaluation of the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants and low molecular weight heparin in gastrointestinal cancer-associated venous thromboembolism. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(10):866–76. Available at: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i10.866>.
32. Signorelli J.R., Gandhi A.S. 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. Available at: <https://doi.org/10.1177/1078155217739683>.
33. Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I., Vlazny D.T., Bott-Kitslaar D.M., Froehling D.A. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1185–92. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.25604>.
34. Lee J.H., Lee J.H., Jo K.W., Huh J.W., Oh Y.M., Lee J.S. Comparison of rivaroxaban and dalteparin for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with gynecologic cancers. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(1):e10. Available at: <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e10>.
35. Faqah A., Sheikh H., Bakar M.A., Tayyaab F., Khawaja S. Comparative analysis of enoxaparin versus rivaroxaban in the treatment of cancer associated venous thromboembolism: experience from a tertiary care cancer centre. *Thromb J.* 2020;18:8. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00221-2>.
36. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–4. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
37. Cunningham A., Stein C.M., Chung C.P., Daugherty J.R., Smalley W.E., Ray W.A. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(6):560–6. Available at: <https://doi.org/10.1002/pds.2109>.
38. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632–4. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>.
39. Graf C., Wilgenbus P., Pagel S., Pott J., Marini F., Reyda S. Myeloid cell-synthesized coagulation factor X dampens antitumor immunity. *Sci Immunol.* 2019;4(39):eaaw8405. Available at: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaw8405>.
40. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(1):9–82. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>.
41. Higgins J.P.T., Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration; 2011. Available at: www.handbook.cochrane.org.