



Thèse

2021

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Choix du traitement anticoagulant pour les patients présentant un évènement thrombotique dans un contexte oncologique

Rossel, Anne

How to cite

ROSSEL, Anne. Choix du traitement anticoagulant pour les patients présentant un évènement thrombotique dans un contexte oncologique. 2021. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:158891](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:158891)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch//unige:158891>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:158891](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:158891)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique
Département de médecine
Service de Médecine Interne Générale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jean-Luc Reny et du Docteur Christophe Marti

**" Choix du traitement anticoagulant pour les patients
présentant un évènement thrombotique dans un contexte
oncologique : revue systématique et méta-analyse en réseau "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Anne ROSSEL
de

Tramelan (BE)

Thèse n° _____

Genève
2021

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
RÉSUMÉ.....	4
1. INTRODUCTION	5
1.1 INTRODUCTION À LA THÈSE	5
1.2 HISTORIQUE	5
1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE	6
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
2. FACTEURS DE RISQUE THROMBOTIQUES.....	9
2.2 STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOTIQUE ET DES RÉCURRENCES.....	12
3. TRAITEMENTS.....	13
3.1 HISTORIQUE	13
3.2 TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER	15
3.3 PRÉVENTION PRIMAIRE	16
3.4 DURÉE DU TRAITEMENT	17
4. CHOIX DU TRAITEMENT : META-ANALYSE EN RESEAU.....	18
4.1 INTRODUCTION A L'ARTICLE.....	18
4.2 ARTICLE PUBLIÉ.....	19
5. DISCUSSION.....	37
RÉFÉRENCES.....	40

Remerciements

Je souhaite remercier mon directeur de thèse, le Professeur Jean-Luc Reny, pour le travail de supervision et relecture attentionnée, critique et pertinente. Je remercie mon superviseur le Docteur Christophe Marti pour tout le travail et le soutien durant l'ensemble du processus, depuis l'initiation du projet scientifique jusqu'aux derniers détails de rédaction de la thèse.

Je souhaite également remercier la Professeur Martine Louis-Simonet qui a été une grande source d'encouragements et d'inspiration au cours de ma carrière.

Je remercie ma mère et ma sœur pour leur soutien inconditionnel et pour les exemples de « travail bien fait » qu'elles ont toujours su donner. Enfin, je remercie mon partenaire Mo, qui a non seulement aidé à améliorer mon travail par son regard scientifique et critique inégalable, mais qui m'a aussi toujours motivée à aller au-delà des limites que je me croyais capable d'atteindre.

Résumé

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont recommandées lors de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associée au cancer, car supérieures aux anti-vitamine K (AVK) en termes de risque de récurrence. Les anticoagulants oraux directs (ACOD) se profilent comme une alternative aux HBPM, de façon à éviter une administration parentérale. L'objectif de cette revue systématique et méta-analyse en réseau était de comparer ces classes de traitement quant à leur efficacité (récurrence thrombotique), et leur sécurité (événements hémorragiques). Une recherche systématique dans les bases de données électroniques a identifié 14 études. En comparaison directe, les ACOD étaient supérieurs aux HBPM pour prévenir la récurrence mais augmentaient les saignements. Dans la méta-analyse en réseau, la diminution de récurrence et l'augmentation de saignements sous ACOD n'étaient plus significatives. Deux études additionnelles et plusieurs méta-analyses ont depuis montré des résultats similaires. Les ACOD sont donc un traitement admis pour la MTEV associée au cancer.

1. Introduction

1.1 Introduction à la thèse

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associée au cancer est un problème quotidien en médecine. L'incidence de la MTEV est en augmentation chez les patients avec un cancer (1, 2), potentiellement en lien avec la prolongation de leur survie et la complexité de leurs traitements. En parallèle, les progrès dans le traitement médicamenteux de la MTEV conduisent le clinicien à s'interroger sur le meilleur choix thérapeutique. L'avènement des anticoagulants oraux directs (ACOD) au début du XXI^e siècle a bouleversé le panorama de l'anticoagulation. Leur facilité d'administration est particulièrement intéressante pour une population oncologique dont la qualité de vie est primordiale. Néanmoins, l'efficacité dans un contexte oncologique et le risque hémorragique lié à ce traitement sont un questionnement majeur.

Nous avons donc effectué une revue systématique avec méta-analyse directe et méta-analyse en réseau dans l'objectif de mieux définir l'efficacité et la sécurité des ACOD pour le traitement des événements thromboemboliques lors de cancer. Nous avons opté pour une méta-analyse en réseau, de façon à pouvoir utiliser toutes les données disponibles dans la littérature concernant les différents traitements anticoagulants pour la MTEV associée au cancer. L'intérêt principal de notre étude était la comparaison entre les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les ACOD, nouvelle alternative avantageuse du fait de sa formulation orale. Seules deux études ont comparé directement ces deux classes de traitements (3, 4) et peuvent être mises en commun par une méta-analyse directe. La méta-analyse en réseau permet d'ajouter une comparaison indirecte, via les études comparant les ACOD aux anti-vitamine K (AVK) (5-9) et celles comparant les HBPM aux AVK (10-16).

1.2 Historique

Le lien entre les événements thrombotiques et les pathologies oncologiques a été suspecté avant même le début de notre ère. En effet, Sushruta, disciple de la médecine ayurvédique, a décrit six types de tumeurs différentes dans son livre Sushruta Samhita, écrit entre 600 et 900 ans avant Jésus-Christ. L'un des types est décrit comme « *Raktaja arvuda* : qui envahit le sang et comprime les vaisseaux » (17).

Le Professeur Armand Trousseau constata la présence de *phlegmatia alba dolens*, thrombose veineuse de présentation classique, dans beaucoup de tumeurs cancéreuses, ce qui l'a conduit à suspecter une relation de cause à effet entre les deux. Dans son livre « Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris », Trousseau décrit en 1865 la phlegmatia comme secondaire à une cause primaire (18). Il observa plusieurs cas de patients avec thrombose chez qui l'autopsie révéla un cancer viscéral bien que celui-ci n'ait pas provoqué de symptômes spécifiques du cancer durant leur vie. Il en conclut « *qu'il existe dans les cachexies, comme dans l'état puerpéral, un état particulier du sang qui le prédispose à la coagulation spontanée* » (18). Ainsi, Trousseau n'émettait aucun doute sur l'association entre cancer et thrombose, et voyait le signe d'une diathèse cancéreuse dans chaque événement thrombotique. Il se déclara d'ailleurs condamné lorsqu'il se diagnostiqua une thrombose en janvier 1867. Il mourut, probablement d'un cancer, quelques mois plus tard.

La première cohorte de patients présentant une thrombose est publiée en 1951 (19). Cette première étude repousse l'idée dogmatique de Trousseau que les événements thrombotiques étaient forcément liés à des tumeurs cancéreuses puisque peu de patients (7%) ont développé un cancer durant les sept ans de suivi. Parmi eux, l'évènement thrombotique index représentait une récurrence de thrombose pour la grande majorité des patients (83%).

Depuis, l'épidémiologie des événements thrombotiques s'est précisée et la description des mécanismes physiopathologiques s'est largement complexifiée. Il est admis aujourd'hui que les maladies oncologiques ont des effets prothrombotiques, dont le risque varie selon le type, le stade et le traitement du cancer.

1.2 Épidémiologie

Les études épidémiologiques montrent que la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente dans la population générale, avec une incidence annuelle oscillant autour de 150/100'000 habitants (20, 21). L'incidence exacte des événements thrombotiques chez les patients avec cancer est difficile à déterminer puisque les études varient dans leurs méthodes pour détecter et rapporter la MTEV, dans les populations de patients étudiées et dans leur durée de suivi. Globalement, le risque semble être augmenté de 4 à 7 fois par rapport à la population générale (22). L'incidence au cours du

temps est en augmentation, principalement en raison de l'augmentation de l'espérance de vie des patients avec cancer, du développement extensif des chimiothérapies ayant des effets prothrombotiques et de l'amélioration du diagnostic de maladie thrombotique (23). L'incidence est particulièrement influencée par l'évolution des traitements de chimiothérapie, puisque l'augmentation est disproportionnellement plus importante parmi les patients sous chimiothérapie (2)

La survenue d'une MTEV est associée à une augmentation de mortalité pour les patients avec un cancer par rapport à ceux sans thrombose, indépendamment du site du cancer (24). Un cancer diagnostiqué en même temps ou dans l'année suivant la MTEV est associé à un stade plus avancé de cancer et un plus mauvais pronostic (25).

Les répercussions économiques sont également importantes puisque le coût d'une hospitalisation d'un patient présentant un cancer et une thrombose représente quasiment le double par rapport à un patient avec une maladie oncologique sans thrombose (26, 27). Les coûts sont principalement liés aux complications de l'anticoagulation, une augmentation de la durée d'hospitalisation et l'important risque de récurrence. La qualité de vie des patients avec un cancer est également détériorée par la survenue d'une MTEV(28).

1.3 Physiopathologie

Bien que les cancers influencent la stase veineuse et les lésions endothéliales, c'est sur la composante d'hypercoagulabilité de la triade de Virchow que la maladie oncologique va avoir le plus de conséquences. Les mécanismes responsables de cet état prothrombotique sont multiples, complexes et partiellement élucidés.

Le système hémostatique régulant l'angiogenèse, nécessaire à la croissance et la métastatisation tumorales, provoque probablement des effets thrombotiques en parallèle. De nombreux acteurs ont été identifiés et agissent probablement via des voies communes qui mènent à une diathèse thromboembolique (29) (figure 1).

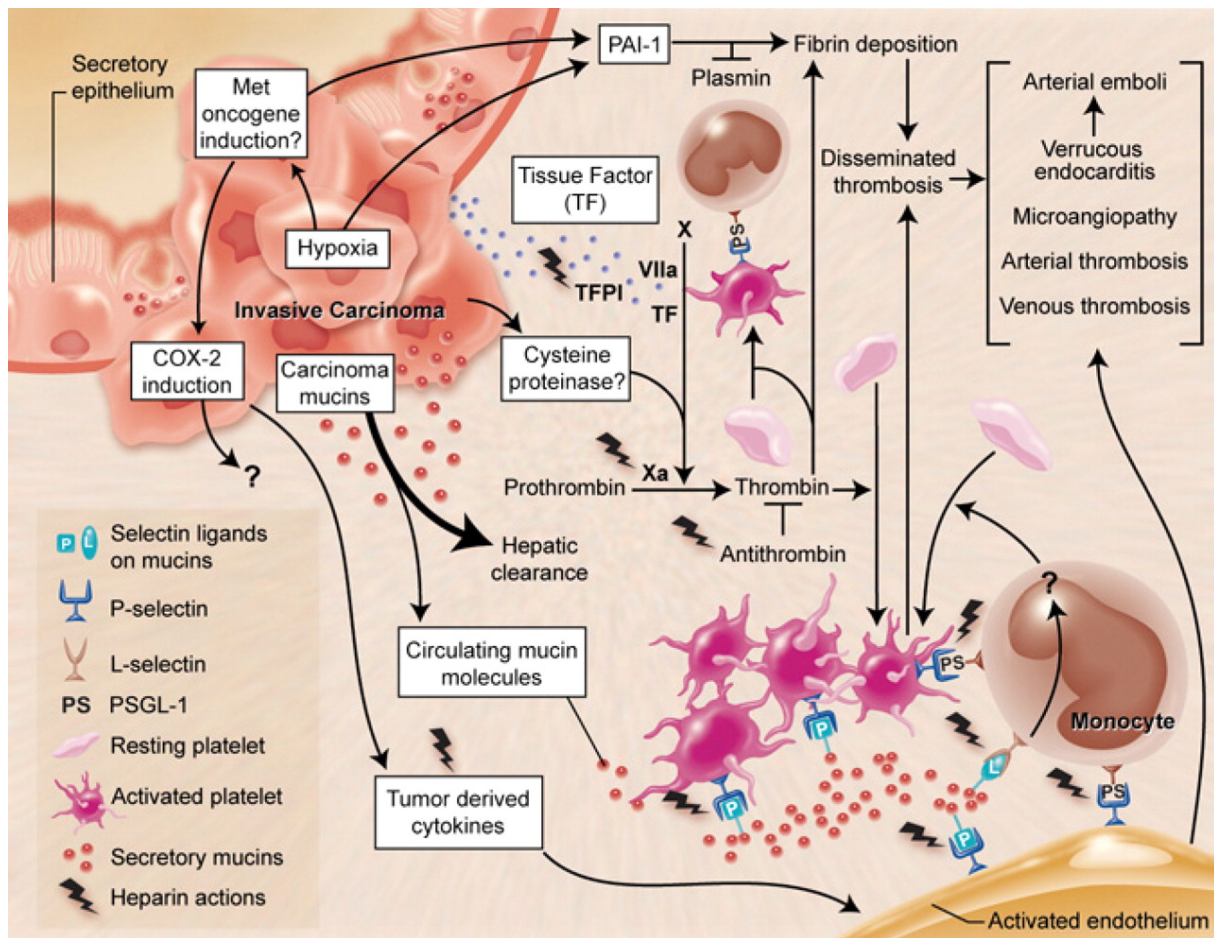


Figure 1. Mécanismes impliqués dans la thrombophilie liée au cancer

Image issue de Bick RL. (30)

Les mucines ont fréquemment été incriminées comme éléments impliqués dans la cascade thrombotique. En effet, ces protéines peuvent être glycosylées de façon aberrante en conséquence des mutations des cellules tumorales, et sécrétées dans le courant sanguin. Les interactions des mucines avec les sélectines (*L-selectins* et *P-selectins*) pourraient non seulement être impliquées dans la métastatisation tumorale, mais également dans le déclenchement de la cascade thrombotique (31). Une concentration élevée de *P-selectins* a d'ailleurs aussi été associée à une majoration du risque thrombotique et insérée dans un score de stratification du risque thrombotique (32).

Le Facteur tissulaire (FT) semble être au cœur des voies prothrombotiques générées par les cancers. La synthèse du FT peut être stimulée par les mutations touchant les oncogènes ou les suppresseurs de tumeur, tout comme par l'héparinase. Cette protéine, sur-exprimée dans de nombreux cancers, altère les voies de signalisation et détruit l'héparine endogène (33). Exposé au compartiment intravasculaire par son expression membranaire ou via la

libération par des microvésicules, le FT forme ensuite un complexe avec le facteur VIIa et déclenche ainsi la voie extrinsèque de la cascade de coagulation.

La concentration sérique en FT est fréquemment augmentée dans de nombreux cancers, et associée à une augmentation du risque thrombotique (34-36). La mesure du FT sérique pourrait également être un prédicteur du risque de récurrence de thromboembolie (37). Une thromboprophylaxie administrée chez les patients avec des hauts taux de microparticules contenant du FT a d'ailleurs permis une tendance à la diminution des événements thrombotiques et une amélioration de la survie dans un essai randomisé de phase II (38).

Les cellules tumorales expriment aussi des protéases qui modulent les voies fibrinolytiques, appelées *plasminogen activator system*. Ce système régule la déposition de fibrine. Dans les cancers, les composants de ce système affectent l'angiogenèse et la migration cellulaire. La régulation de leur expression est majorée par les cellules tumorales, menant à l'augmentation du dépôt de fibrine via les *Plasminogen-Activator* (tPA,uPA) et l'inhibition des voies fibrinolytiques par le *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI) (39).

L'hypoxie tumorale, via le stress micro-environnemental, pourrait également augmenter l'expression des facteurs contribuant à l'état prothrombotique (TF, PAI-1) (40).

2. Facteurs de risque thrombotiques

Le risque de développer une MTEV n'est pas équivalent pour tous les patients avec cancer. En effet, le type de cancer, son stade ainsi que son traitement vont influencer la survenue d'un événement thrombotique (Figure 2).

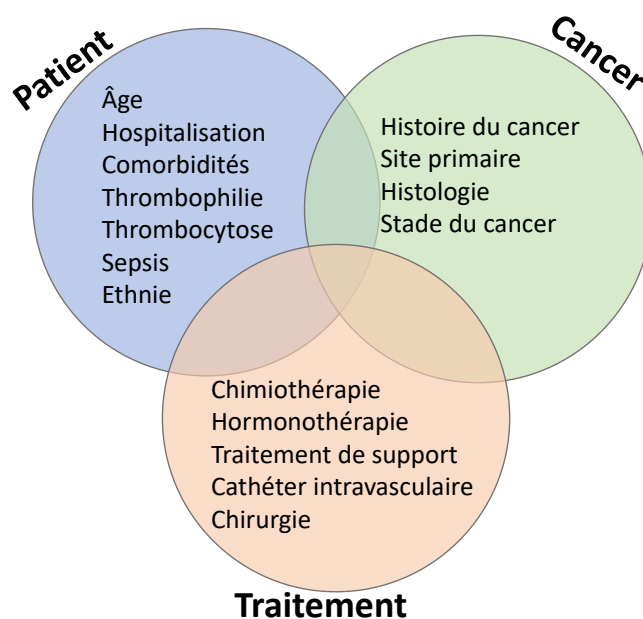


Figure 2. Facteurs de risque pour le développement de maladie thromboembolique (MTEV)

Les facteurs de risque liés aux patients sont les mêmes que pour la population générale, entre autres l'âge, le surpoids, et l'immobilisation. Une hospitalisation pour une pathologie aiguë, médicale ou chirurgicale, explique près de 50% des cas de MTEV dans la population générale (41). Malgré les recommandations sur la prescription de thromboprophylaxie chez les patients avec maladie oncologique hospitalisés (42-44), les patients avec cancer recevaient moins souvent un traitement prophylactique que la population générale (45, 46).

Au niveau biologique, la thrombocytose ($\geq 350,000G/l$) et l'anémie ($<100g/l$) avant l'initiation de chimiothérapie augmentent le risque thrombotique (47).

Concernant les risques liés au cancer, ceux-ci vont dépendre notamment de sa chronologie, de son site primaire et du stade oncologique.

Le risque de développer une MTEV est en effet le plus haut dans les 3 mois du diagnostic de cancer (48, 49). Les patients avec cancers diagnostiqués de façon concomitante à un événement thrombotique ont des maladies plus avancées et une survie diminuée par rapport à ceux avec cancer sans diagnostic de thrombose (25).

Le site du cancer est un facteur influençant significativement le risque thrombotique. Les données des registres varient sur les cancers les plus enclins à provoquer une MTEV. Une

méta-analyse, publiée en 2012, a répertorié l'ensemble des registres et études observationnelles rapportant le risque de MTEV par rapport au site du cancer (50). Alors que le pancréas semble être le cancer avec le risque le plus important, les cancers du sein ou de la prostate ont un risque inférieur à celui de la globalité des cancers (Table 1).

Site du cancer	Incidence rate ratio (IRR) (IC 95%)
Ensemble des cancers	3.96 (3.68-4.27)
Cancers pancréatiques	15.56 (10.50-23.06)
Maladies hématologiques	12.65 (10.04-15.94)
Cancers cérébraux	10.40 (5.98-18.08)
Cancers pulmonaires	7.27 (5.93-8.91)
Cancers colo-rectaux	3.93 (3.28-4.71)
Cancers de la prostate	3.25 (2.56-4.13)
Cancers du sein	2.87 (2.30-3.58)

Table 1. Risque d'incidence d'évènement thromboembolique en fonction du site du cancer, selon Horsted et al. (50)

Le stade du cancer influence également la survenue d'un évènement thrombotique. En effet, les maladies métastatiques sont associées à une majoration du risque thrombotique (24, 51). Ceci est particulièrement marqué pour le mélanome métastatique où le risque thrombotique est augmenté de plus de 20 fois (24).

Les traitements administrés vont également avoir un effet sur la survenue de MTEV. Les patients sous chimiothérapie ont ainsi un risque de 2 à 6 fois plus élevé que ceux sans traitement (52). Certains types de chimiothérapie ont un risque majoré, comme thalidomide et ses dérivés (53) ainsi que les traitement à base de platine (52). Cet effet a aussi été démontré pour des traitements ciblant l'angiogenèse, comme les anti-EGFR (54) ou anti-VEGF (55). Les traitements à base de L-Asparaginase, possiblement via un déficit acquis en antithrombine, sont aussi associés à risque accru de MTEV (56).

Certains traitements de support, en parallèle de la chimiothérapie, augmentent aussi le risque de MTEV. Les agents stimulant l'érythropoïèse augmentent le risque de plus de 50% (57) tout comme les stimulants leucocytaires qui doublent le risque (58). Les transfusions de

concentrés érythrocytaires (OR 1.69, IC 95% 1.53-3.61) et plaquettaires (OR 1.20, IC 95% 1.11-1.29) sont aussi liées à une majoration du risque (59). L'utilisation d'un cathéter veineux central est aussi associé à une augmentation des évènements thrombotiques au niveau des membres supérieurs mais l'incidence est difficile à évaluer en raison de la diversité des matériels utilisés et la durée de suivi variable (60).

2.2 Stratification du risque thrombotique et des récurrences

Risque thrombotique

L'identification des patients les plus à risque pourrait être un outil, notamment pour l'administration d'une thromboprophylaxie adéquate. Khorana et al (47) ont identifié cinq prédicteurs de MTEV par régression multivariée dans une cohorte de 4000 patients ambulatoires. Ces cinq facteurs ont donc été inclus dans le score de Khorana : site du cancer (stratifié en très haut risque et haut risque), indice de masse corporelle, hémoglobine pré-chimiothérapie, taux de plaquettes et taux de globules blancs. Les patients avec un score ≥ 3 sont considérés à haut risque. Ce score a été par la suite validé dans de plus de cinquante cohortes de patients ambulatoires. Une méta-analyse combinant ces études montre que, bien que le score soit efficace dans l'identification des patients à haut risque, de nombreux évènements se produisent dans les groupes considérés à risque intermédiaire ou bas (61). D'autres scores ont été proposés en adaptation du score de Khorana, notamment en ajoutant des variables de laboratoire (D-dimères ou P-selectines), le choix de la chimiothérapie (gemcitabine ou cisplatine) ou le stade du cancer (62-64).

Globalement, la performance de ces scores reste relativement faible (c-index autour de 0.6 pour tous les scores) (65) mais un seuil ≥ 2 de semble être meilleur pour identifier les patients à risque, et ce seuil est utilisé dans les études récentes évaluant le bénéfice d'une thromboprophylaxie chez les patients avec une maladie oncologique (66, 67) (cf infra, Chapitre 3.3).

Risque de récurrence

Parmi les patients avec un cancer, le risque de récurrence thrombotique est élevé, atteignant une incidence cumulative de 20% sur 12 mois (68). Le risque de récurrence est principalement lié aux mêmes facteurs de risque que pour un premier évènement.

Le score d'Ottawa a été élaboré dans l'objectif de stratifier le risque de récurrence de MTEV chez les patients avec un premier événement associé à un cancer (69). Ce score implique des points positifs pour les facteurs augmentant le risque (femme, cancer pulmonaire, antécédent de MTEV) et des points négatifs pour les facteurs diminuant le risque (cancer du sein, cancer de stade 1). Dans une récente méta-analyse évaluant le pouvoir prédictif du score d'Ottawa (70), les patients à haut risque (score >0) présentaient un taux de récurrence de 18.6% (IC 95% 13.9-23.9%) à 6 mois. Néanmoins, le taux de récurrence à 6 mois dans le groupe à bas risque restait non négligeable (7.4% ; IC 95% 3.4-12.5%). La principale limitation à l'interprétation de ces données est que le traitement utilisé n'est pas rapporté. Or, comme décrit dans notre article plus bas, le risque de récurrence est plus élevé pour les patients traités par anti-vitamine K comparé à ceux traités par HBPM. Les études incluses dans cette méta-analyses sur le score d'Ottawa ayant été effectuées avant la validation des ACOD pour le traitement de la MTEV chez les patients avec un cancer, l'effet de ces traitements sur la récurrence n'a vraisemblablement pas été étudiée ici.

3. Traitements

3.1 Historique

L'héparine non fractionnée (HNF) a été le premier traitement des thromboses. L'héparine agit en se liant à l'antithrombine et ce complexe va ainsi inactiver la thrombine et le facteur X activé. L'héparine a été décrite pour la première fois durant la première guerre mondiale par Jay McLean, un étudiant en médecine qui travaillait à la recherche de procoagulants dans le laboratoire du physiologiste William Henry Howell. Ce dernier revendiqua également la découverte de l'héparine, qui reste donc sujette à débat (71).

Dès 1928, le Canadien Charles Best, travailla à la purification de l'héparine qui put être utilisée chez l'humain dès 1935, initialement comme prophylaxie puis comme traitement (72). Dans une série comparant l'efficacité du traitement des thromboses entre deux périodes (1929-1938 et 1940-1949), la mortalité a chuté de 18% à 0,4% (73).

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) ne sont pas des antagonistes en tant que tels mais inhibent le recyclage de la vitamine K via l'époxide reductase, diminuant ainsi les facteurs

de coagulation qui en sont dépendants (II, VII, IX, X). La découverte de leur effet anticoagulant en 1939 est liée à une épidémie hémorragique décimant le bétail dans le Dakota du Nord. Un vétérinaire canadien, F.Schofield, a montré que cette épidémie était liée au mélilot (*sweet clover*) utilisé comme fourrage pour le bétail, et qui s'oxydait en dicoumarol en pourrissant. K.P. Link et ses collègues ont démontré, en 1939, que l'effet du dicoumarol pouvait être annulé par l'administration de vitamine K. Ainsi le dicoumarol a été utilisé dans le traitement d'une thrombose veineuse profonde dès 1941, mais K.P. Link va principalement en utiliser les propriétés pour développer « la mort aux rats ». L'utilisation du dicoumarol chez l'humain est donc redoutée mais une tentative de suicide d'un jeune marine ayant pris 567mg de warfarine montra que ce traitement n'était pas forcément toxique chez l'humain. Son utilisation commerciale se répand donc dès 1954. Le Président des États-Unis Dwight Eisenhower en a été un des premiers bénéficiaires, après un infarctus du myocarde en 1955. Son évolution favorable a probablement aidé à dissiper l'image de « mort aux rats » dans l'opinion publique (71).

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), introduites en Europe au début des années 1980, représentent une évolution majeure dans le traitement anticoagulant. Les HBPM possèdent une même séquence de pentasaccharides que l'héparine, ce qui leur permet de lier également l'antithrombine, et d'inactiver le facteur Xa. L'inactivation de la thrombine est néanmoins moins marquée avec les HBPM puisque la formation d'un complexe héparine-antithrombine-thrombine requiert des chaînes de saccharides plus longues. En raison d'une liaison réduite des HBPM aux protéines plasmatiques, la biodisponibilité est meilleure, permettant une administration sous-cutanée. En 1992, une étude randomisée a montré l'efficacité d'un traitement initial par HBPM avant le relais par AVK (74). En 1996, Levine a montré que les HBPM administrées à domicile sont autant sécuritaires et efficaces dans le traitement des thromboses veineuses profondes, que l'héparine non fractionnée administrée en intra-hospitalier (75). La thrombose veineuse profonde est alors devenue une maladie ambulatoire. En 1997, l'étude THESEE a montré que la tinzaparine est comparable à l'HNF pour le traitement initial des embolies pulmonaires (76).

Le paysage de l'anticoagulation a été bouleversé par l'avènement des anticoagulants oraux directs (ACOD) au début des années 2010. Ces traitements inhibent directement le facteur X activé (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ou le facteur II activé (dabigatran). De grandes études de non-infériorité ont confirmé l'efficacité de ces molécules chez les patients

sans cancers, en les comparant aux AVK, pour le traitement des évènements thromboemboliques, avec un profil de sécurité comparable (77-80).

3.2 Traitement anticoagulant chez les patients atteints de cancer

Le profil des patients oncologiques est complexe, du fait de leurs comorbidités, les traitements reçus et la progression de la maladie elle-même. Le choix de l'anticoagulant est donc rendu particulièrement difficile. Le risque de récurrence d'évènement thrombotique (81), tout comme le risque hémorragique (59), sont doublés par rapport à la population générale.

Les interactions médicamenteuses, notamment avec les traitements de chimiothérapie, ainsi que l'absorption digestive souvent altérée par les traitements, sont à prendre en compte chez ces patients. Les HBPM ont l'avantage d'être indépendantes du système digestif et d'avoir un intervalle thérapeutique plus large que les AVK. Néanmoins, l'administration sous-cutanée peut devenir désagréable, particulièrement lors de traitement prolongé. De plus, l'élimination rénale peut aussi être une limite à leur utilisation. Concernant les ACOD, leur métabolisme dépendant des cytochromes et de la P-glycoprotéine (P-gp, protéine de transport transmembranaire) les rend susceptibles aux interactions médicamenteuses (82).

L'étude CLOT a démontré que les patients avec un cancer traité par AVK présentaient une augmentation des récurrences thrombotiques, par rapport à ceux traités par HBPM (12). Le bénéfice des HBPM sur les AVK concernant les saignements est moins clair, les études n'étant pas unanimes (13). En raison du moindre taux de récurrence par rapport aux AVK, les HBPM représentent le traitement recommandé. Malgré cela, les études observationnelles montrent que les AVK restent utilisés chez une proportion significative de patients (83).

Certaines études suggèrent également que les HBPM pourraient avoir un bénéfice sur la survie des patients oncologiques non métastatique par rapport aux AVK, potentiellement par l'inhibition de l'angiogenèse (84). Une étude randomisée évaluant un traitement de daltéparine contre placebo pour les patients avec maladie oncologique avancée n'a pas montré de bénéfice de survie (85). Une méta-analyse d'études randomisées montre un léger bénéfice de l'anticoagulation sur la mortalité à un an, avec un risque relatif de 0.88 (95%CI 0.79-0.98) pour les HBPM alors que le bénéfice des AVK n'était pas significatif (86). Une revue

Cochrane de 2017 n'a pas identifié de bénéfice sur la survie à 12 et 24 mois chez les patients traités par héparines (87). De même, l'évaluation du traitement anticoagulant oral chez les patients avec cancer sans indication à une anticoagulation n'a pas montré de différence de mortalité chez les patients traités par warfarin ou apixaban, en comparaison aux patients sans traitement anticoagulant (88).

3.3 Prévention primaire

En parallèle du choix de traitement lors d'un évènement thrombotique, la possibilité d'en prévenir la survenue est également un large sujet de recherche (89).

Les études évaluant l'utilisation des HBPM en prévention primaire chez les patients ambulatoires ont montré une diminution de près de la moitié des MTEV (90-92). Cependant, l'incidence des MTEV dans une population non sélectionnée de patients avec cancer est basse, aux alentours de 3% dans les principales études randomisées contrôlées (90, 91). Ainsi, la diminution du risque absolu reste faible et le nombre de patients à traiter pour éviter un évènement thrombotique se trouve entre quarante et cinquante. De plus, le risque de saignement n'est pas négligeable, tout comme les coûts des HBPM à grande échelle et l'inconfort d'une administration sous-cutanée au long cours. La prévention thrombotique devrait donc être réservée aux patients à haut risque thrombotique, selon les scores de stratification, (cf supra : Chapitre 2.2).

Ainsi, les récentes études évaluant les ACOD dans la prévention primaire des MTEV se sont concentrées sur les patients à risque élevé, défini par un score de Khorana ≥ 2 points. Les patients ambulatoires commençant une nouvelle chimiothérapie étaient randomisés entre un placebo et un traitement de rivaroxaban dans l'étude CASSINI (66) ou un traitement d'apixaban dans l'étude AVERT (67).

En sélectionnant des patients à risque thrombotique plus élevé, l'incidence des évènements thrombotiques était supérieure à celle des études évaluant les HBPM (8.8% et 10.2% dans les groupes placebo de CASSINI et AVERT, respectivement). La survenue de MTEV était significativement diminuée dans le groupe apixaban de l'étude AVERT (HR 0.41 ; 95%IC 0.26-0.65) mais il n'y avait pas de différence significative dans l'étude CASSINI (HR 0.66 ; 95%IC 0.40-1.09). Contrairement à CASSINI où il n'y avait pas de différence entre les groupes (HR 1.96 ; 95%IC 0.59-6.49), le risque de saignement majeur était augmenté dans le groupe apixaban de AVERT (HR 2.0 ; 95%IC 1.01-3.95). Les saignements se situaient principalement

au niveau des muqueuses (gastro-intestinales, gynécologiques et urinaires), chez des patients dont l'origine du cancer se trouvait à ces localisations.

Une méta-analyse de ces deux études montre une diminution de risque absolue de MTEV de 4% (95%IC 1-7%), pour une augmentation non significative du risque absolu de saignement de 1% (95%IC 0-2%) (93).

À la suite de ces études, les sociétés internationales d'oncologie et d'hémostase recommandent l'utilisation de prophylaxie antithrombotique chez les patients oncologiques à risque intermédiaire et élevé de MTEV et sans risque élevé de saignement (43, 44).

3.4 Durée du traitement

Le traitement au long cours des patients avec patients oncologiques reste sujet à discussion. Actuellement, le traitement standard recommandé est d'au moins 6 mois (43, 44) mais il est à considérer tant que le cancer est jugé actif.

Deux études prospectives ont évalué la survenue de saignements majeurs chez les patients traités par HBPM pendant plus de 6 mois. Dans ces deux études, les récurrences et saignements majeurs survenaient principalement dans les premiers mois de traitement, alors que leur incidence était très faible entre 7 et 12 mois. Durant le suivi des études DALTECAN (94) et TiCAT (95), la survenue de saignements majeurs entre 7 et 12 mois était de 4.2% et 4.9% respectivement, alors que l'incidence des récurrences était de 4.1% et 1.1%.

La poursuite du traitement anticoagulant par ACOD au-delà de 6 mois a également été évaluée dans le suivi prolongé de l'étude Hokusai-Cancer, comparant l'edoxaban à la daltéparine (96). Seule la moitié des patients inclus avait poursuivi l'anticoagulation pendant plus de 6 mois, pour une durée médiane de 11 mois. Les patients qui ont poursuivi l'anticoagulation avaient des maladies moins avancées, soit des meilleurs scores de performance sur l'échelle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), moins de métastases et moins de prescriptions de doses diminuées d'edoxaban (indiquée lors de clairance de créatinine entre 30 et 50ml/min, poids <60kg ou traitement par inhibiteurs puissants de la P-gp). La survenue de récurrence entre 6 et 12 mois d'anticoagulation était faible (0.7% chez ceux traités par edoxaban, 1.1% pour daltéparine), tout comme les saignements majeurs (1.7% et 1.1% respectivement). Ainsi, la survenue d'un événement composite (récurrence ou saignement majeur) était quatre fois moins fréquente que pendant les 6 premiers mois

d'anticoagulation, mais concernait une population probablement plus sélectionnée que pour l'étude principale.

4. Choix du traitement : méta-analyse en réseau

4.1 Introduction à l'article

Le choix du traitement anticoagulant pour les patients avec une pathologie thromboembolique et un cancer reste complexe dans la pratique clinique. Ces incertitudes ont motivé la réalisation d'une revue systématique et une méta-analyse en réseau, afin d'évaluer les risques et bénéfices des différentes classes d'anticoagulant.

Les premières méta-analyses (97-99) évaluant ces trois groupes de traitement sont basées sur des publications impliquant les sous-groupes de patients avec cancer inclus dans de les grandes études validant les ACOD pour le traitement des évènements thrombotiques (5-8). Ces méta-analyses concluent à l'efficacité et la sécurité des ACOD pour le traitement des évènements thrombotiques en lien avec le cancer. Cependant, les sous-groupes oncologiques ne représentent qu'une minime proportion des patients inclus (2 à 5%). De plus, ces patients oncologiques sont probablement extrêmement sélectionnés et donc peu représentatifs de la population oncologique générale. Une espérance de vie inférieure à 6 mois était d'ailleurs fréquemment un critère d'exclusion dans ces études. Un taux de récurrence de MTEV faible par rapport à celui mesuré dans les études observationnelles incluant des patients avec maladie oncologique (68) soutient également le fait que la population incluse n'était pas représentative. De plus, ces grandes études comparaient le traitement par ACOD avec un traitement de cinq jours par HBPM avant un relais par anti-vitamine K, ce qui n'est pas recommandé pour le traitement des thromboses en lien avec le cancer.

Fin 2017, une étude de grande envergure a inclus uniquement des patients oncologiques pour comparer l'edoxaban au traitement standard (HBPM) de la MTEV associée à un cancer (3). Une autre étude a été effectuée avec le rivaroxaban (4).

Comme les ACOD pourraient simplifier le traitement des événements thrombotiques chez les patients oncologiques, nous devons déterminer si ce traitement est valide et sûr.

Nous avons effectué une méta-analyse en réseau afin d'évaluer, en comparaison directe et indirecte, si ce traitement était indiqué pour les patients avec une MTEV dans un contexte oncologique.

La méta-analyse en réseau est un moyen de comparer différents traitements simultanément, en utilisant les données comparant ces traitements directement entre eux, mais également indirectement, via les données comparant d'autres traitements. Ainsi, concernant notre étude, la comparaison indirecte entre ACOD et HBPM se fait via les études comparant les ACOD aux AVK et celles comparant les HBPM aux AVK (Figure 3.) et la comparaison directe en combinant les études comparant ACOD et HBPM.

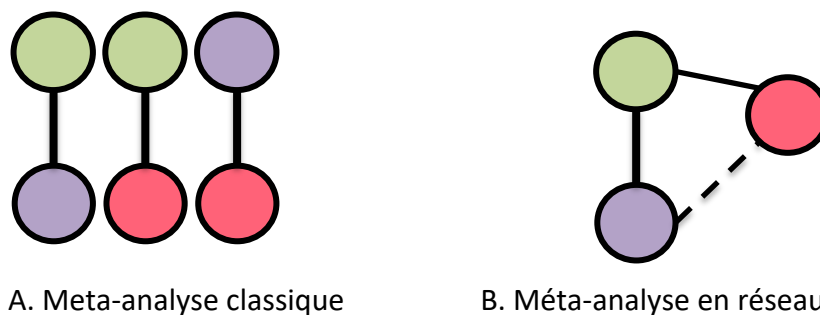


Figure 3. Méta-analyse classique vs en réseau

4.2 Article publié

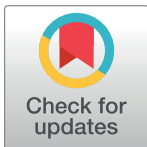
RESEARCH ARTICLE

Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis

Anne Rossel^{1,2}, Helia Robert-Ebadi³, Christophe Combescure⁴, Olivier Groscurin^{1,2}, Jérôme Stirnemann^{1,2}, Alfredo Addeo^{4,5}, Nicolas Garin¹, Thomas Agoritsas¹, Jean-Luc Reny^{1,2}, Christophe Marti^{1,2*}

1 Division of General Internal Medicine, University Hospitals of Geneva, 4, rue Gabrielle Perret-Gentil, CH, Geneva, Switzerland, **2** Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland, **3** Division of Angiology and Haemostasis, University Hospitals of Geneva, 4, rue Gabrielle Perret-Gentil, CH, Geneva, Switzerland, **4** Division of clinical Epidemiology, University Hospitals of Geneva, 4, rue Gabrielle Perret-Gentil, CH, Geneva, Switzerland, **5** Division of Oncology, University Hospitals of Geneva, 4, rue Gabrielle Perret-Gentil, CH, Geneva, Switzerland

* christophe.marti@hcuge.ch



OPEN ACCESS

Citation: Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescure C, Groscurin O, Stirnemann J, Addeo A, et al. (2019) Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE 14(3): e0213940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940>

Editor: Hugo ten Cate, Maastricht University Medical Center, NETHERLANDS

Received: January 16, 2019

Accepted: March 5, 2019

Published: March 21, 2019

Copyright: © 2019 Rossel et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: We have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: A. Addeo reports consulting honoraria from Bristol Myers Squibb, MSD, Roche, Pfizer, Boehringer, AstraZeneca.

Abstract

Background

Low-molecular-weight heparin (LMWH) is usually recommended for the treatment of cancer-associated thrombosis (CAT) but this treatment requires burdensome daily injections. We did a systematic review to compare the efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOAC), vitamin K antagonists (VKA) and LMWH in patients with CAT.

Methods

We searched Pubmed, Embase and CENTRAL for randomised controlled trials comparing DOAC, VKA and LMWH in patients with CAT. Pairwise and network meta-analyses were computed for venous thromboembolism (VTE) recurrence and bleeding complications.

Results

We identified 14 studies, including 4,661 patients. In pairwise comparison, DOAC were superior to LMWH to prevent VTE recurrence (HR 0.63; 95% CI 0.42–0.96) and LMWH was superior to VKA (HR 0.53; 95% CI 0.40–0.70). The rate of major bleeding was higher with DOAC compared to LMWH (HR 1.78; 95% CI 1.11–2.87). In the network meta-analysis, DOAC had a lower, but non-significant, rate of VTE recurrence compared to LMWH (HR 0.74; 95% CI 0.54–1.01). Both DOAC (HR 0.42; 95% CI 0.29–0.61) and LMWH (HR 0.57; 95% CI 0.44–0.75) were associated with lower rates of recurrence compared to VKA. No significant difference in major bleeding rate was observed in the network meta-analysis. Inconsistency was observed between pairwise and network meta-analysis comparisons for major bleeding.

Travel grant from Roche, MSD. Research grant from Boehringer. C. Marti reports participation to an advisory board for Daichi Sankyo. H. Robert-Ebadi reports participation to patient inclusion in the Einstein and Einstein-choice studies (Bayer), and in the Hokusai VTE study (Daichi Sankyo) and speakers honoraria to her institution (Daichi Sankyo). J.L. Reny received a travel grant by Bayer. Other authors have declared that no competing interests exist. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Conclusions

DOAC are effective to prevent VTE recurrence in patients with CAT but are associated with an increased risk of bleeding compared to LMWH. The choice of anticoagulant should be personalised, taking into account the patient's bleeding risk, including cancer site, and patient's values and preferences.

Introduction

The management of cancer-associated thrombosis (CAT) is challenging. The risk of developing a first venous thromboembolic event (VTE) in cancer patients is seven-fold higher than in the general population [1]. The risk of recurrence after a first episode of VTE is also particularly high in cancer patients after cessation of anticoagulant therapy, reaching a 12-month cumulative incidence of 20% [2]. Prolonged anticoagulant therapy is thus recommended for patients with CAT [3]. However, cancer patients are also at higher risk of bleeding due to cancer itself or to cancer-related interventions such as surgery or chemotherapy [4]. Currently, the standard of care of VTE in patients with cancer consists of subcutaneous low molecular weight heparin (LMWH), for an initial duration of 6 months, which is extended with either LMWH or VKA for an indefinite duration, as long as the cancer is not considered in remission [3]. This recommendation is based on randomised studies showing a reduced risk of VTE recurrence in cancer patients receiving LMWH compared with antivitamin K therapy [5–8]. This benefit was shown to be consistent in several meta-analyses [9–11]. However, LMWH treatment is burdensome, both from an economic and patient perspective as LMWH is expensive and requires daily injections which may further alter quality of life of cancer patients.

Due to the limited tolerance to daily injections in some patients, and to the lack of evidence to recommend LMWH beyond the initial 6 months, VKA are sometimes used in cancer patients [12]. However, the efficacy and safety of VKA may be altered by the difficulties to keep patients with cancer in the therapeutic range. Indeed, VKA therapeutic range is narrow, and VKA are subject to pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions which are more numerous in cancer patients than in the general population. Moreover, anorexia or vomiting during chemotherapy can impair regular Vitamin K intake and absorption [13]. The low time in therapeutic range (TTR) obtained even in the setting of clinical trials is an objective reflection of this challenging issue.

DOAC have recently emerged as an alternative to VKA and LMWH for the treatment of VTE in non-cancer patients. Large-scale phase III non-inferiority trials confirmed the efficacy of these molecules compared to VKA to prevent VTE recurrence, with a similar or even more favourable safety profile in terms of bleeding events [14–18]. Previous meta-analyses [10, 11, 19, 20] based on subgroup analyses of these phase III trials concluded that DOAC are effective and safe for the treatment of CAT. However, two main limitations preclude any firm conclusions. First, only a small fraction of the studied population had cancer and they were highly selected and not representative of the general oncologic population. This is well reflected by the surprisingly low VTE recurrence rate for cancer patients, compared to the known high recurrence rate reported in observational studies. Second, these studies compared DOAC with a regimen of 5 days of LMWH followed by VKA, which is not the recommended treatment for CAT.

Recently, two randomised controlled trials (RCT) comparing DOAC to LMWH in cancer patients have been published [21, 22].

In the Hokusai cancer trial [21], edoxaban was shown non-inferior to dalteparin to prevent a composite endpoint including VTE recurrence or major bleeding. Similarly, the SELECT-D trial [22] compared Oral Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban to dalteparin. The rate of VTE recurrence was lower in patients allocated to Rivaroxaban, but the rate of clinically relevant non major bleeding (CRNMB) was increased.

In order to further assess the evidence on the efficacy and safety of DOAC for the treatment of VTE in cancer patients, we performed a systematic review and network meta-analysis to compare VKA, LMWH and DOAC. In the presence of a limited number of studies directly comparing DOAC to the recommended standard of care (LMWH), network meta-analysis allows to provide direct and indirect comparison between DOAC and LMWH and evaluate their consistency.

Materials and methods

Protocol and registration

Search strategy, study selection, data extraction and analysis were performed according to a pre-defined protocol (available on request) and reported according to the PRISMA guidelines. (S1 and S2 Tables)

Eligibility criteria

We included RCTs comparing the following anticoagulant regimens in adult patients with CAT: LMWH vs VKA, DOAC vs VKA, DOAC vs LMWH. Studies were eligible if patients with cancer were included, even as a subgroup, if results were reported separately. Index VTE events were defined by the presence of an objectively confirmed acute deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE). DVT had to be diagnosed either by lower limb venous compression ultrasound (CUS) or venography. PE had to be diagnosed either by computed tomography pulmonary angiography, high-probability pulmonary ventilation/perfusion scan, pulmonary angiography, or the presence of a proximal DVT on CUS in a patient with clinically suspected PE.

Thrombotic and haemorrhagic outcomes had to be objectively confirmed and adjudicated, using the same criteria as above for recurrent VTE and the widely accepted ISTH criteria for major bleeding and clinically relevant non-major bleeding.

Studies comparing various regimens of the same anticoagulant, or other classes of anticoagulant therapy such as pentasaccharides or unfractionated heparin (UFH), or with a follow-up duration less than 3 months were excluded. As the definition of active cancer may vary in each study, we used the definition applied in each study. When various definitions were reported in the same study, we extracted data from patients with cancer defined as active rather than patients with cancer history or incidental cancers.

Information sources

Two authors (AR, CM) systematically searched Pubmed, Embase and the Cochrane register of controlled Trials (CENTRAL) databases using a comprehensive search strategy without language restriction. The detailed search strategy is available in the supplementary appendix (S2 Table). To ensure a comprehensive literature search, we also examined reference lists from retrieved articles and reference literature (guidelines and systematic reviews).

Study selection and data extraction

Two investigators (AR, CM) independently evaluated studies for possible inclusion. Non-relevant studies were excluded based on title and abstract. For potentially relevant studies, full-text

was obtained and two investigators (AR, CM) independently assessed study eligibility and extracted the data on study design, patient characteristics and outcomes. Disagreement about study inclusion or data extraction was resolved by consensus or by discussion with a third author (HRE).

Outcomes

The main outcome was the rate of objectively confirmed new VTE event. VTE events had to be diagnosed as described in the eligibility criteria.

Safety outcomes were the rate of major bleeding, clinically relevant non-major bleedings (CRNMB), all-cause mortality and gastro-intestinal (GI) bleeding.

According to the International Society of Thrombosis and Haemostasis, major bleeding is defined as a decrease in haemoglobin level of ≥ 2 g/dl, transfusion of ≥ 2 units of packed red blood cells, bleeding that occurs in a critical site (intracranial, intra-spinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, or retroperitoneal) or fatal bleeding [23]. CRNMB is defined as overt bleeding that does not meet the criteria for major bleeding but is associated with medical intervention, unscheduled contact with a physician, interruption or discontinuation of study drug, or discomfort or impairment of activities of daily living [24].

The longest follow-up duration was used. According to inclusion criteria, minimum follow-up was 3 months.

Risk of bias

We used the quality criteria of the Cochrane Collaboration's tool [25] to assess risk of bias in the following domains: selection bias (random sequence generation, allocation concealment), performance bias (blinding of participants and personnel), detection bias (blinding of outcome assessment), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective reporting), and other biases.

Two investigators assessed study quality independently. Disagreements were resolved by consensus or by a third reviewer if no consensus was found.

Data analysis

For all outcomes, pooled risks were obtained for the different treatment arms using random effect models. Hazard ratios (HR) for comparison between treatment arms were pooled across studies using network meta-analyses with random effects [26]. Estimates were obtained by using a frequentist method with the package netmeta for R program version 3.5.0 [27]. In addition, to further assess the inconsistency of the network, the direct evidence was obtained for each pair of compared treatments by combining only studies directly comparing the two treatments. For this purpose, a model with random effects (DerSimonian and Laird approach) was used.

When HRs were not reported in original publications, they were estimated by the ratio of logarithms of event-free proportions calculated from the reported sample sizes and the number of events [28]. In order to assess the reliability of this approximation method, we computed estimates also in studies providing HRs and compared the calculated results to the actual reported HRs.

To facilitate the interpretation of pooled HRs, the effect sizes were expressed as absolute one-year risk difference (RD) between treatment arms. For this purpose, we used the formula of the ratio of logarithms of event-free proportions with the risks in LMWH arm of the

Hokusai-cancer VTE study as baseline risks as this study was the largest and most recent RCT dedicated to VTE treatment in patients with cancer [21].

Heterogeneity was detected using the test based on Cochran's Q statistic with a 10% level of statistical significance ($P < 0.1$) and $I^2 > 50\%$. In the network meta-analysis, the generalized Cochran's Q statistic was used to test heterogeneity and inconsistency with a 10% level of statistical significance due to the lack of power of this type of tests [29]. A sensitivity analysis was performed to evaluate the strength of the pooled HRs, by the leave-one out principle.

The two-sided significance level was 0.05 for all analyses (except for the heterogeneity and inconsistency tests). In order to determinate treatment rankings for efficacy and safety outcomes, P-scores were derived from the network meta-analysis. The P-score can be interpreted as the mean extent of certainty that treatment is better than another treatment, averaged over all competing treatments and can be seen as the frequentist equivalent of surface under the cumulative ranking (SUCRA) value [30].

Results

Study selection and characteristics

The search retrieved 5054 references, among which 756 were duplicates (Fig 1). Fourteen RCTs including 4,661 patients were included in the meta-analysis. Seven studies [5–8, 31–33] compared LMWH to VKA (2,095 patients), 5 studies compared DOAC to VKA [34–38] (1,114 patients) and the 2 remaining [21, 22] (1,452 patients) compared DOAC to LMWH. Four studies comparing DOAC to VKA, consisted of subgroup analyses of patients with cancer, included in studies for VTE treatment in a general population. Characteristics of included studies are provided in Table 1. The diagram of the network meta-analysis is provided in Fig 2.

Venous thromboembolism recurrence

Fourteen studies including 4,661 patients reported VTE recurrence (Table 1) [5–8, 21, 22, 31–38]. Recurrence occurred in 4.1% (66/1310) of patients allocated to DOAC, 8.3% (151/1,797) allocated to LMWH and in 9.5% (156/1554) of those allocated to VKA. (S3 Table)

In direct comparison (Table 2), treatment by DOAC was associated with a decreased rate of recurrence compared to LMWH (HR 0.63; 95%CI 0.42–0.96, RD -3.8; 95%CI -6.0 to -0.9; Table 2, Fig 3 and S4 Table). There was no significant difference between DOAC and VKA (HR 0.62; 95%CI 0.34 to 1.15). The rate of recurrence was lower in patients treated by LMWH compared to patients treated by VKA (HR 0.53; 95%CI 0.40–0.70, RD -8.9; 95% CI -14.6 to -4.4). In the network meta-analysis patients treated by DOAC had a lower, though no longer statistically significant, rate of VTE recurrence compared to LMWH (HR 0.74; 95%CI 0.54–1.01). Both DOAC (HR 0.42; 95%CI 0.29–0.61) and LMWH (HR 0.57; 95%CI 0.44–0.75) were associated with a lower rate of recurrence compared to VKA. (Table 2)

Major bleeding

Twelve studies including 4546 patients reported major bleeding [5–8, 21, 22, 31, 33–37].

The pooled risk of major bleeding was 4.4% (63/1283) among patients receiving DOAC, 4.7% (76/1769) among patients treated with LMWH and 4.9% (63/1494) among patients treated with VKA. (S3 Table).

Direct comparisons showed a higher rate of major bleeding in patients treated by DOAC compared to LMWH (HR 1.78, 95%CI 1.11 to 2.87, RD 3.0; 95% CI 0.4 to 7.1). (Fig 4 and S4 Table). There was no significant difference in the rate of major bleeding between DOAC and VKA (HR 0.76, 95% CI 0.38 to 1.53) or between LMWH and VKA (HR 0.96, 95%CI 0.57 to

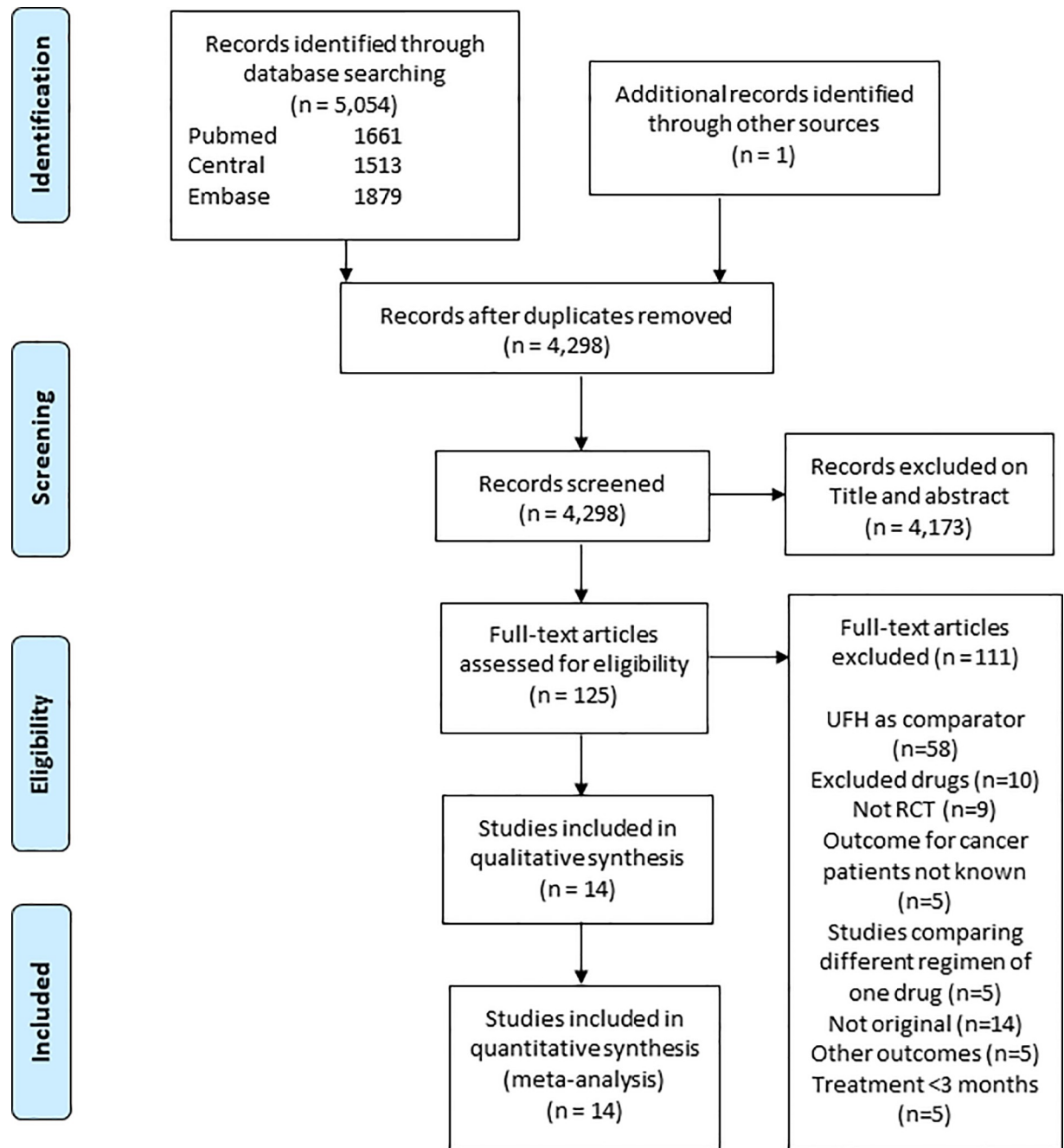


Fig 1. Study flow chart.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940.g001>

1.63; Fig 4). The network meta-analysis showed no significant difference in major bleeding between treatment groups (Table 2).

Clinically relevant non-major bleeding

CRNMB was reported in 11 studies including 4400 patients [5, 6, 8, 21, 22, 31, 33–37]. The pooled risk of CRNMB was 12.6% (161/1283) among patients receiving DOAC, 13.8% (203/1698) among those receiving LMWH and 16.5% (217/1419) among those treated with VKA

Table 1. Characteristics of included studies.

Author (Study name) year	Study drug	Dose	Comparator	Dose	Treatment duration	TTR (%)	Included patients	Recurrence study drug vs comparator (%)	Major Bleeding study drug vs comparator (%)	CRNMB study drug vs Comparator (%)	Death study drug vs Comparator (%)
Raskob (Hokusai-VTE Cancer) 2018 [21]	LMWH 5–7 days, then Edoxaban	60mg or 30mg/d	Dalteparin	200UI/kg /d during 30days, then 150UI/kg/d	Min. 6months	NA	1046	7.9 vs 11.3	6.9 vs 4.0	14.6 vs 11.1	39.5 vs 36.6
Young (Select-D) 2018[22]	Rivaroxaban	15mg bd 3 weeks, then 20mg/d	Dalteparin	200UI/kg/d during 30days, then 150UI/kg/d	Min. 6months	NA	406	3.9vs 8.9	5.4 vs 3.0	12.3 vs 3.4	23.6 vs 27.6
Agnelli (Amplify) 2015[34]	Apixaban	10mg bd 7d, then 5mg bd	Enoxaparin-Warfarin*	1mg/kg bd min 5d, then for INR 2–3	6months	NA	159	3.7 vs 6.4	2.3 vs 5.0	10.3 vs 17.5	6.0vs 7.7
Mazilu 2014[38]	Dabigatran	150 mg bd	LMWH-Acenocoumarol*	Target INR 2–3	6months	NA	46	0 vs 0	NA	NA	0 vs 4
Prins (EINSTEIN-DVT/PE) 2014[35]	Rivaroxaban	15mg bd 3 weeks, then 20mg/d	Enoxaparin-Warfarin*	1mg/kg bd min 5d, then for INR 2–3	3, 6 or 12 months	57%	462	2.3 vs 3.9	1.9 vs 3.9	11.6 vs 13.2	14.7 vs 11.8
Raskob (Hokusai-VTE) 2016[36]	Edoxaban	60mg/d or 30mg/d	LMWH-Warfarin*	Target INR 2–3	Min. 3 months	63%	208	3.6 vs 7.0	4.6 vs 3.0	14.7vs 23.2	28.4vs 26.3
Schulman (RE-COVER) 2015 [37]	Dabigatran	150mg bd	LMWH-Warfarin*	Target INR 2–3	6 months	48%	221	3.5 vs 4.7	3.8vs 3.0	9.5 vs 9.0	14.0 vs 15.0
Deitcher (ONCENOX) 2006 [31]	Enoxaparin	1mg/kg bd 5d then 1 or 1.5mg/kg/d	LMWH-Warfarin*	Target INR 2–3	6 months	NA	91	6.6 vs 10	9.0 vs 2.9	58.2 vs 50.0	32.8 vs 32
Hull (LITE) 2006 [6]	Tinzaparin	175U/kg/d	LMWH-Warfarin*	Target INR 2–3	3 months	NA	200	7.0 vs 16.0	7.0 vs 7.0	20.0 vs 17.0	47.0 vs 47.0
Lee (CLOT) 2003 [5]	Dalteparin	200U/kg /d	LMWH-VKA*	Target INR 2–3	6 months	46%	673	8.0 vs 15.8	5.6 vs 3.6	14.0 vs 19.0	38.7 vs 40.5
Lee (CATCH) 2015 [8]	Tinzaparin	175U/kg/d	LMWH-Warfarin*	Target INR 2–3	6 months	47%	900	6.9vs 10.0	2.7 vs 2.4	10.9 vs 15.3	33.4 vs 30.6
López-Beret 2001 [33]	Nadroparin	1,025U/10kg bd	LMWH-Acenocoumarol*	Target INR 2–3	6 months	NA	35	2.5 vs 9.0	0 vs 5.2	4.9 vs 0	11.1 vs 7.8
Meyer (CANTHANOX) 2002[7]	Enoxaparin	1mg/kg once daily	LMWH-Warfarin*	Target INR 2–3	3 months	41%	146	3 vs 4	6.7 vs 16	NA	11.3 vs 22.7
Romera 2009[32]	Tinzaparin	175U/kg once daily	LMWH-Acenocoumarol*	Target INR 2–3	6 months	NA	69	6 vs 21	NA	NA	NA

VKA: Vitamin K antagonists, d: day, bd: bi-daily, TTR: Time in the therapeutic range

* LMWH for min 5 days overlapped and followed by VKA

NA Not applicable.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940.t001>

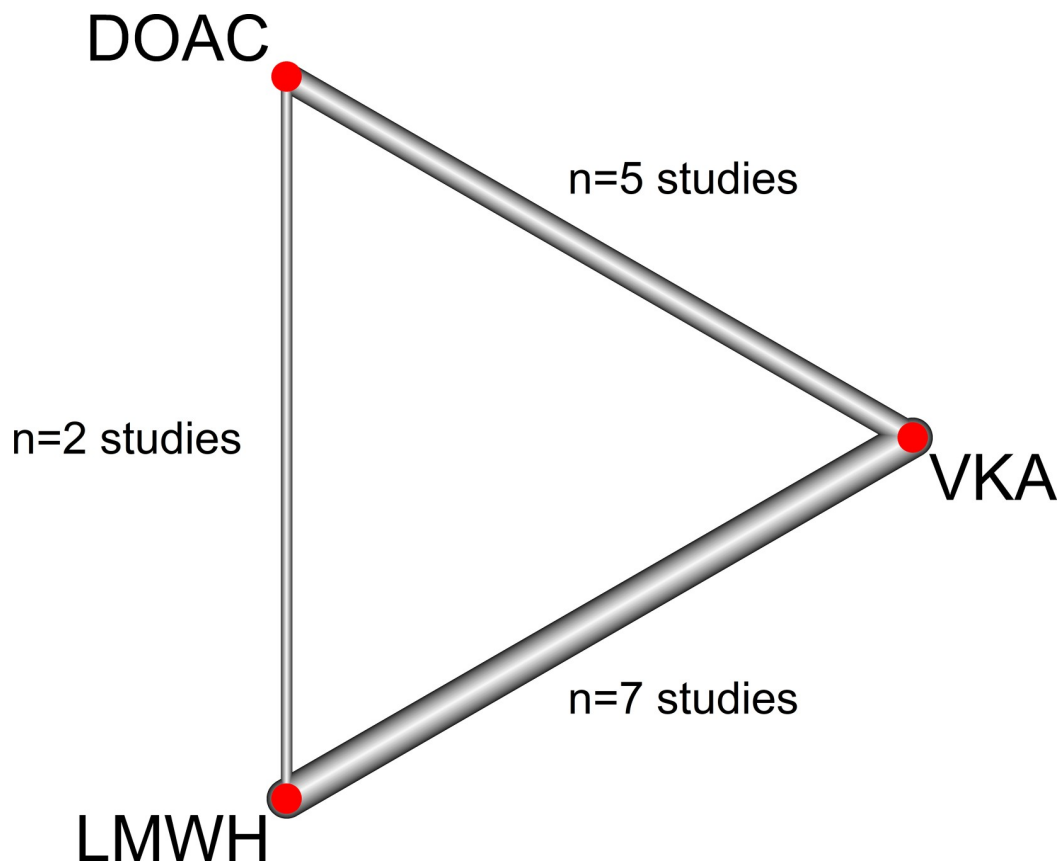


Fig 2. Diagram of the network.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940.g002>

(S3 Table). No significant differences were detected between treatments in direct comparison, as well as in the network meta-analyses (Table 2 and S5 Table).

Gastro-intestinal bleeding

GI bleeding was reported in 2 studies comparing DOAC to LMWH (1,452 patients) [21, 22] and in 2 studies comparing VKA to LMWH (181 patients) [32, 33]. The pooled risk of GI bleeding was 5.7% (37/725) among patients receiving DOAC, 2.5% (16/815) among patients receiving LMWH, and 8.7% (8/93) among those receiving VKA (S3 Table). In direct comparison, the rate of GI bleeding was increased in patients treated with DOAC compared to LMWH (HR 2.88, 95%CI 1.53–5.44, RD 8.7, 95%CI 2.5 to 19.3) and was similar in patients treated with LMWH or VKA (HR 0.42; 95%CI 0.12 to 1.48). The network meta-analysis showed no significant difference of GI bleeding when DOAC were compared to VKA (HR 1.22, 95%CI 0.30 to 4.96) or LMWH to VKA (HR 0.42, 95% CI 0.12 to 1.48) (Table 2 and S5 Table).

Mortality

Twelve studies including 4610 patients reported mortality [5–8, 21, 22, 31, 33–37]. The pooled risk of death was 18.2% (344/1316) among patients receiving DOAC, 33.8% (612/1767) among patients receiving LMWH and 24.9% (439/1527) among patients receiving VKA (S3 Table). There were no significant differences in mortality between treatments in direct comparison, as in the network meta-analysis (Table 2 and S5 Table).

Table 2. Direct and network estimates.

	Nb studies	Direct comparisons			Network meta-analysis		
		Pooled HR (95% CI)	P	I2 (%)	Pooled HR (95% CI)	P	Proportion of direct evidence
Recurrence							
LMWH vs VKA	7	0.53 (0.40 to 0.70)	<0.001	0	0.57 (0.44 to 0.75)	<0.001	0.86
DOAC vs VKA	5	0.62 (0.34 to 1.15)	0.128	0	0.42 (0.29 to 0.61)	<0.001	0.36
DOAC vs LMWH	2	0.63 (0.42 to 0.96)	0.030	13	0.74 (0.54 to 1.01)	0.058	0.78
Major bleeding							
LMWH vs VKA	6	0.96 (0.57 to 1.63)	0.888	23	0.82 (0.53 to 1.27)	0.369	0.79
DOAC vs VKA	4	0.76 (0.38 to 1.53)	0.440	0	1.13 (0.66 to 1.93)	0.652	0.52
DOAC vs LMWH	2	1.78 (1.11 to 2.87)	0.017	0	1.38 (0.84 to 2.27)	0.205	0.68
CRNMB							
LMWH vs VKA	5	0.82 (0.52 to 1.29)	0.392	67	0.71 (0.49 to 1.04)	0.077	0.79
DOAC vs VKA	4	0.83 (0.55 to 1.27)	0.397	23	1.02 (0.67 to 1.57)	0.919	0.69
DOAC vs LMWH	2	2.11 (0.80 to 5.58)	0.131	79	1.44 (0.91 to 2.29)	0.123	0.52
GI bleeding							
LMWH vs VKA	2	0.42 (0.12 to 1.48)	0.177	0	0.42 (0.12 to 1.48)	0.177	1.00
DOAC vs VKA	0				1.22 (0.30 to 4.96)	0.781	0.00
DOAC vs LMWH	2	2.88 (1.53 to 5.44)	0.001	0	2.88 (1.53 to 5.44)	0.001	1.00
Mortality							
LMWH vs VKA	6	0.99 (0.85 to 1.16)	0.941	6	0.96 (0.83 to 1.10)	0.554	0.80
DOAC vs VKA	5	0.91 (0.68 to 1.23)	0.544	5	1.04 (0.89 to 1.22)	0.624	0.28
DOAC vs LMWH	2	1.04 (0.80 to 1.33)	0.789	2	1.08 (0.99 to 1.19)	0.089	0.92

HR: Hazard ratio, LMWH: Low molecular weight heparin, VKA: Vitamin K antagonists, DOAC: Direct oral anticoagulants, CRNMB: Clinically relevant non major bleeding, Nb: Number.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940.t002>

Study quality and risk of bias

The method of randomisation, allocation concealment and reporting were considered adequate in most studies. Participants were not blinded in most studies [5–8, 21, 22, 31–33, 35]. The risk of bias of individual studies is provided on S6 Table.

Sources of heterogeneity and sensitivity analyses

A low level of heterogeneity (I2 < 25%) was observed in direct comparisons for VTE recurrence, major bleeding and GI bleeding. Moderate heterogeneity (I2 < 50%) was observed among studies comparing DOAC to LMWH for mortality and high heterogeneity (I2 > 50%) was observed among studies comparing LMWH to DOAC or VKA for CRNMB (Table 2). Exploration of heterogeneity, publication bias and sensitivity analysis were hindered by the small number of studies in the different comparison arms. The leave-one out meta-analysis did not significantly alter comparison estimates. There were some differences in treatment estimates between direct and indirect evidences (Table 2 and S7 Table) although p-values for comparison were not statistically significant. The proportion of direct evidence in the network

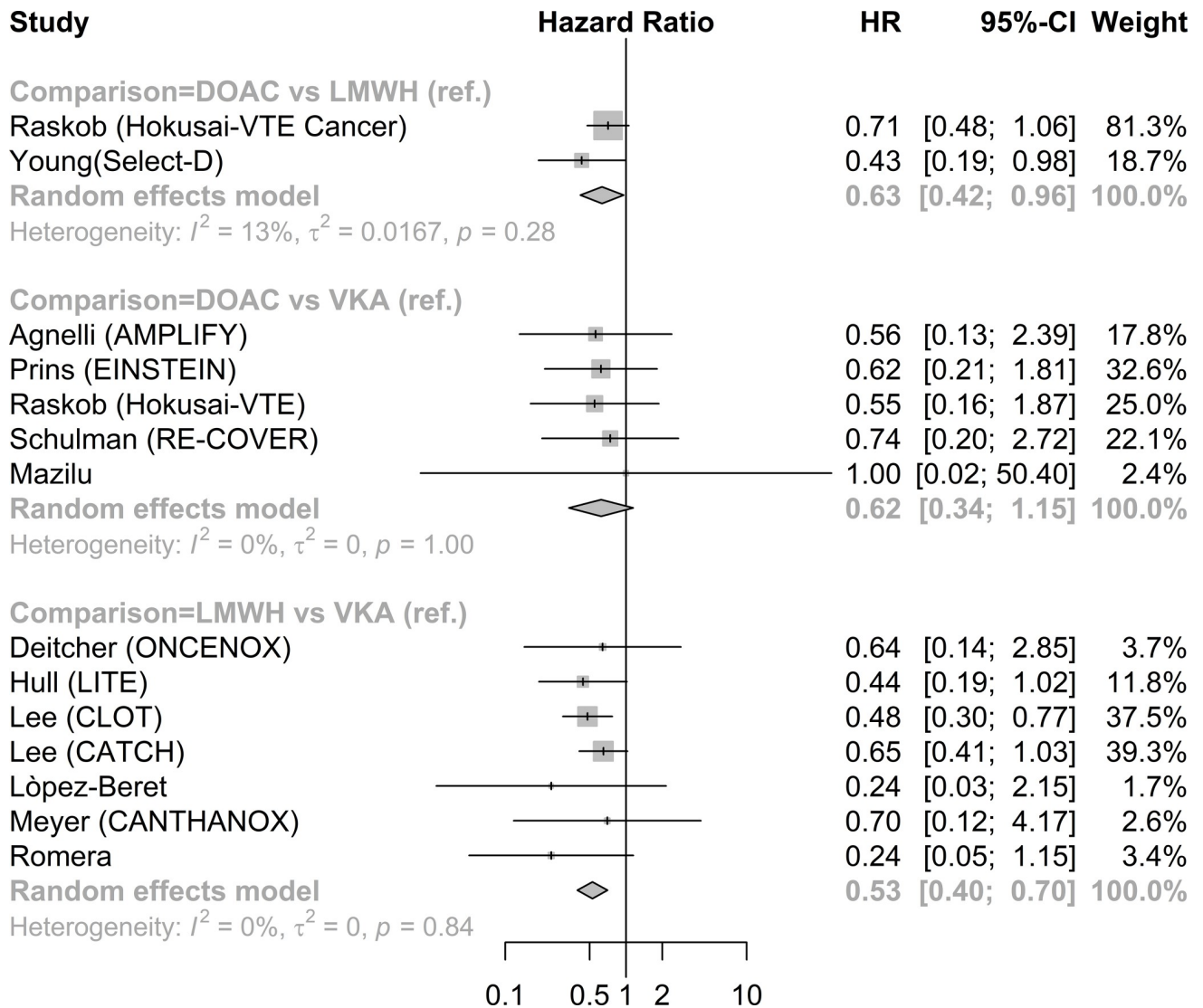


Fig 3. Direct meta-analysis recurrence forest plot.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940.g003>

analysis varied from 36 to 100%. P-value for inconsistency was statistically significant for major bleeding (S8 Table).

Treatment ranking

According to the network meta-analysis, DOAC were associated with the highest certainty to be superior to other treatments for VTE recurrence (P-score 0.98) followed by LMWH (P-score 0.51) and VKA (P-score 0.01). LMWH was associated with the highest certainty to be superior to other treatments for safety outcomes, followed by VKA and DOAC (Table 3).

Discussion

This meta-analysis suggests that DOAC are an efficacious alternative to LMWH to prevent VTE recurrence in cancer patients. In the present study, DOAC were associated with a lower rate of VTE recurrence compared to LMWH in direct comparison studies.

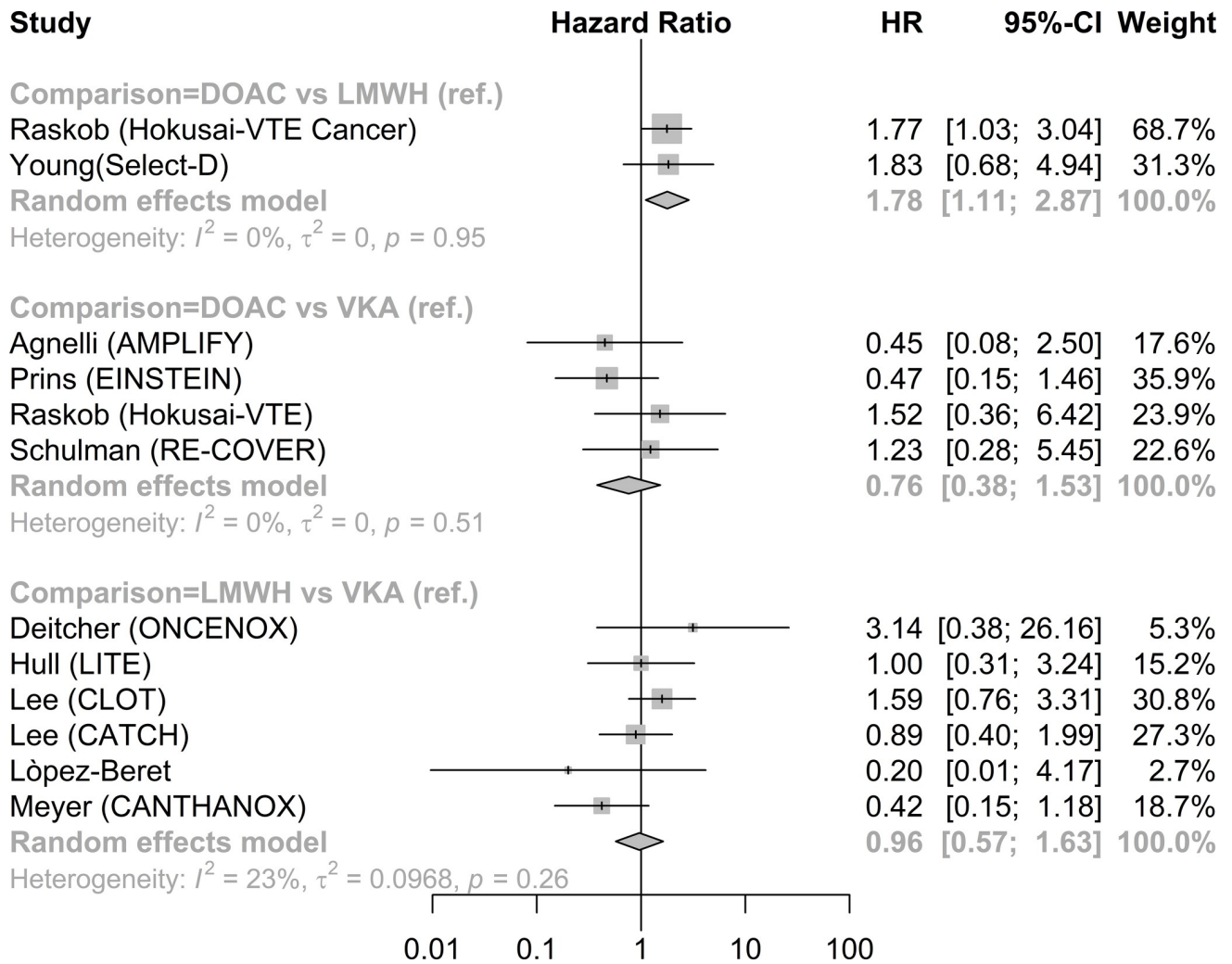


Fig 4. Direct meta-analysis major bleeding forest plot.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940.g004>

In the network meta-analysis, treatment effect estimates were also in favour of DOAC and the upper limit of the confidence interval was close to statistical significance. Additionally, the present study confirms the superiority of LMWH over VKA to prevent VTE recurrence.

These results are in accordance with previous meta-analyses and observational studies comparing anticoagulant strategies in cancer patients. [9, 39–41].

Table 3. Ranking of treatments according to network meta-analysis.

	P-score for ranking of treatments		
	DOACs	LMWH	VKA
Recurrency	0.986	0.515	0
Major bleeding	0.214	0.857	0.429
CRNMB	0.261	0.950	0.290
GI bleeding	0.196	0.955	0.349
Mortality	0.178	0.839	0.482

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940.t003>

While DOAC were shown superior to other anticoagulant strategies to prevent VTE recurrence, we also found an increased rate of major bleeding in patients receiving DOAC compared with those receiving LMWH. Interestingly, estimates from direct and network comparisons were inconsistent as this increased rate of bleeding was observed only in the direct comparison analysis. Similarly, previous meta-analyses reported contrasting conclusions according to their design: direct comparison meta-analyses [9, 40] concluded to an increased rate of major bleeding in patients allocated to DOAC compared to LMWH, while network meta-analyses did not [39, 42].

We believe that network meta-analyses including indirect evidence from studies comparing DOAC to VKA possibly failed to demonstrate this increased rate of major bleeding because these studies included patients with less active or advanced cancer and thus at lower bleeding risk. The rate of major bleeding in the DOAC arm was two to three times lower in studies comparing DOAC to VKA than in studies comparing DOAC to LMWH (S3 Table). Including indirect evidence from studies comparing DOAC to VKA in the network meta-analysis underestimates the overall rate of bleeding for DOAC compared to LMWH. This may artificially favour DOAC in the indirect comparison with LMWH. Therefore, we consider that estimates from direct comparisons studies dedicated to cancer patients should be considered as more appropriate and applicable.

The increased rate of major bleeding in patients allocated to DOAC in studies comparing DOAC to LMWH was mainly due to the higher rate of upper gastro-intestinal bleeding. These events occurred mainly among patients who entered the trials with GI cancer. A safety analysis of the SELECT-D trial after enrolment of 220 patients showed an increased rate of bleeding among patients with oesophageal or gastric cancer and these cancers were subsequently excluded from enrolment. In the Hokusai-cancer study, subgroup analysis showed a significant interaction between GI cancer and increased risk of major bleeding in patients receiving edoxaban.

Mechanisms of DOAC-related gastro-intestinal bleeding could be due to an incomplete intestinal absorption, which can increase the amount of active molecule inside the gastrointestinal lumen and exacerbate existing lesions [43]. Nevertheless, DOAC seem to increase bleeding risk of other mucosa, such as vaginal and upper airways [44, 45]. Direct factor Xa inhibitors also decrease local thrombin generation and platelet activation which may contribute to mucosal bleeding [46]. As the number of studies comparing DOAC to LMWH was limited, we were not able to evaluate if this increased risk of bleeding was class specific or differed between molecules. A population-based study with a propensity-score matched cohort showed that risk of GI bleeding may vary between different Factor Xa inhibitors [47].

Another explanation to the superior efficacy of DOAC to prevent recurrence, and its increased rate of bleeding might be a lower degree of anticoagulation in the LMWH arm. The two studies comparing DOAC to LMWH used a conventional regimen of dalteparin as a comparator. This regimen includes a 25% dose reduction after the first month of anticoagulation, which might contribute to a lower efficacy and improved safety. Finally, the time under treatment was longer among patients allocated to DOAC than those allocated to LMWH, which reflects the better adherence to oral treatment and may also contribute to the lower rate of recurrence and increased rate of bleeding. In real world studies, the differences in adherence to oral or parenteral treatment are even more marked [12, 48, 49] which may further increase safety and efficacy differences.

Overall, DOAC appeared as the most probably superior treatment to prevent recurrence while the LMWH strategy was likely safer for bleeding complications. In terms of absolute differences, the reduction of VTE recurrence with DOAC compared to LMWH and the increase in major bleeding were of similar magnitude precluding to conclude to the superiority of any

class of treatment but rather suggesting to tailor the choice to each patient's thrombotic/bleeding risk profile.

Our study has limitations. First, systematic reviews and meta-analyses rely on the quality of included studies. Although most included studies were considered at low risk of bias, patients were not blinded in most studies. Moreover, the number of included studies comparing DOAC to LMWH and the number of events in some comparison arms were small, which limits the precision of treatment effect estimates and precludes analysing additional sources of heterogeneity.

We compared different classes of anticoagulants but molecules and treatment regimens varied across studies. Unfortunately, the limited number of available studies was insufficient to evaluate a molecule effect within a given class. Nevertheless we pooled the results of these different molecules and regimens without observing a large amount of heterogeneity.

Our study has also several strengths. First, we performed a thorough literature search to provide an exhaustive summary of the current best evidence. Second, in contrast to previous meta-analyses, we reported combined hazard ratios which are measures of association better suited to survival data than risk ratios or odds ratios, especially when lengths of follow-up vary across studies [50]. Third, we aimed to support clinical decision by providing relative and absolute risk differences and treatment ranking for efficacy and safety outcomes. Finally, we provided both estimates for direct and network comparisons in order to take into account direct and indirect evidence and contribute to explain contrasted data observed in previously published systematic reviews on this topic.

Conclusion

Our meta-analysis shows that DOAC may be more effective than LMWH to prevent VTE recurrence in cancer patients but are associated with an increased risk of major bleeding, especially in patients with GI cancer. Therefore, the choice of the best anticoagulant strategy should be personalised, taking into account recurrence and bleeding risks, including cancer site, and patients' values and preferences. Results of ongoing studies may help clarify which patients may benefit most from DOAC and potential differences between available Xa inhibitors.

Supporting information

S1 Table. PRISMA checklist.

(DOCX)

S2 Table. Detailed search strategy.

(DOCX)

S3 Table. Pooled risks in different treatment arms.

(DOCX)

S4 Table. Risk differences extrapolated from baseline risk in the Hokusai cancer VTE study.

(DOCX)

S5 Table. Forrest plots for each outcome.

(DOCX)

S6 Table. Risk of bias of included studies.

(DOCX)

S7 Table. Comparison between direct and indirect evidence.

(DOCX)

S8 Table. Heterogeneity and inconsistency analysis.

(DOCX)

Acknowledgments

We would like to thank Dr. Mohamed Abbas (Geneva University Hospital) for his assistance in editing.

Author Contributions

Conceptualization: Anne Rossel, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Alfredo Addeo, Jean-Luc Reny, Christophe Marti.

Data curation: Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Jean-Luc Reny.

Formal analysis: Anne Rossel, Christophe Combescure, Christophe Marti.

Methodology: Anne Rossel, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Jean-Luc Reny, Christophe Marti.

Supervision: Helia Robert-Ebadi, Jean-Luc Reny, Christophe Marti.

Validation: Anne Rossel, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Olivier Grosгурin, Jérôme Stirnemann, Alfredo Addeo, Nicolas Garin, Christophe Marti.

Visualization: Christophe Marti.

Writing – original draft: Anne Rossel, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Jean-Luc Reny, Christophe Marti.

Writing – review & editing: Anne Rossel, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Olivier Grosгурin, Jérôme Stirnemann, Alfredo Addeo, Nicolas Garin, Thomas Agoritsas, Jean-Luc Reny, Christophe Marti.

References

1. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002; 162(11):1245–8. Epub 2002/06/01. PMID: [12038942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12038942/).
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293(6):715–22. Epub 2005/02/11. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715> PMID: [15701913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15701913/).
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2):315–52. Epub 2016/02/13. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026> PMID: [26867832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867832/).
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100(10):3484–8. Epub 2002/10/24. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108> PMID: [12393647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393647/).
5. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England journal of medicine*. 2003; 349(2):146–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313> PubMed Central PMCID: [PMCPPharmacia](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/). PMID: [12853587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/)
6. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. *American journal of medicine*. 2006; 119(12):1062–72. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022> PubMed Central PMCID: [PMCLeo\(Denmark\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145251/). PMID: [17145251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145251/)

7. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine* [Internet]. 2002; (15):[1729–35 pp.]. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/637/CN-00390637/frame.html>.
8. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. *JAMA—Journal of the American Medical Association*. 2015; 314(7):677–86. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243> PubMed Central PMCID: PMCLeo. PMID: 26284719
9. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6:CD006650. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006650.pub5> PMID: 29920657.
10. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015; 136(3):582–9. Epub 2015/07/27. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.011> PMID: 26210891.
11. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014; 134(6):1214–9. Epub 2014/12/03. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.039> PMID: 25457583.
12. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, Milentijevic D, Crivera C, Nelson WW, et al. Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res*. 2016; 145:51–3. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.013> PMID: 27485998.
13. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost*. 2000; 84(5):805–10. Epub 2000/12/29. PMID: 11127860.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507> PMID: 23808982.
15. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363(26):2499–510. Epub 2010/12/07. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903> PMID: 21128814.
16. Büller HR, Prins MH, Lensing AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England journal of medicine*. 2012; 366(14):1287–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572> PMID: 22449293
17. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *New England journal of medicine*. 2013; 369(15):1406–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638> PMID: 23991658
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England journal of medicine*. 2009; 361(24):2342–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598> PMID: 19966341
19. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, Correale M, Caldarola P, Gaglione A, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol*. 2017; 230:214–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.168> PMID: 28062137.
20. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015; 147(2):475–83. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0402> PMID: 25211264.
21. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7):615–24. Epub 2017/12/13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948> PMID: 29231094.
22. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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):2017–23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034> PMID: 29746227.
23. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(4):692–4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x> PMID: 15842354.

24. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of A. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(11):2119–26. PMID: [26764429](#).
25. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928> PMID: [22008217](#); PubMed Central PMCID: [PMCPMC3196245](#).
26. Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JP. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346:f2914. Epub 2013/05/16. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2914> PMID: [23674332](#).
27. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods*. 2012; 3(4):312–24. Epub 2012/12/01. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1058> PMID: [26053424](#).
28. Perner TV. Estimating the relative hazard by the ratio of logarithms of event-free proportions. *Contemp Clin Trials*. 2008; 29(5):762–6. Epub 2008/07/22. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2008.06.002> PMID: [18639651](#).
29. Riley RD, Jackson D, Salanti G, Burke DL, Price M, Kirkham J, et al. Multivariate and network meta-analysis of multiple outcomes and multiple treatments: rationale, concepts, and examples. *BMJ*. 2017; 358:j3932. Epub 2017/09/15. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3932> PMID: [28903924](#); PubMed Central PMCID: [PMCPMC5596393](#) interests and declare: none.
30. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015; 15:58. Epub 2015/08/01. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0060-8> PMID: [26227148](#); PubMed Central PMCID: [PMCPMC4521472](#).
31. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2006; 12(4):389–96. <https://doi.org/10.1177/1076029606293692> PMID: [17000884](#)
32. Romera A, Cairois MA, Vila-Coll R, Martí X, Colomé E, Bonell A, et al. A Randomised Open-Label Trial Comparing Long-term Sub-Cutaneous Low-Molecular-weight Heparin Compared with Oral-Anticoagulant Therapy in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2009; 37(3):349–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.030> PubMed Central PMCID: [PMCLeo](#). PMID: [19121589](#)
33. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martínez A, Lozano G, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 2001; 33(1):77–90. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.109336> PubMed Central PMCID: [PMCSanofi Winthrop\(France\)](#). PMID: [11137927](#)
34. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the AMPLIFY trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(12):2187–91. <https://doi.org/10.1111/jth.13153> PMID: [26407753](#)
35. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2014; 1(1):e37–46. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)70018-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)70018-3) PMID: [27030066](#).
36. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol*. 2016; 3(8):e379–87. Epub 2016/08/02. [S2352-3026\(16\)30057-6 \[pii\] https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30057-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30057-6) PMID: [27476789](#).
37. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost*. 2015; 114(1):150–7. Epub 2015/03/06. [14-11-0977 \[pii\] https://doi.org/10.1160/TH14-11-0977](https://doi.org/10.1160/TH14-11-0977) PMID: [25739680](#).
38. Mazilu IP L, Suceveanu A, Suceveanu A, Baz R, Catrinou D. Venous thromboembolism: secondary prevention with dabigatran vs. acenocumaryl in patients with paraneoplastic deep vein thrombosis. Results from a small prospective study in Romania. *Cardiovascular Research*. 2014; 103(suppl_1): S39. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu082.154>.
39. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res*. 2018; 170:175–80. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.023> PMID: [30196195](#).
40. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144> PMID: [29506866](#); PubMed Central PMCID: [PMCPMC6119655](#).

41. Khorana A.A. MK, Milentijevic D., McCormick N., Laliberté F., Crivera C., Lefebvre P., Lejeune D., Rozjabeck H., Schein J., Streiff M.B. VTE recurrence and safety of Anticoagulants among patients with cancer treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2017;(130 (Suppl 1)):4631.
42. Sobieraj DM, Baker WL, Smith E, Sasiela K, Trexler SE, Kim O, et al. Anticoagulation for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;1076029618800792. <https://doi.org/10.1177/1076029618800792> PMID: 30244595.
43. Abraham NS, Horsley-Silva JL. Gastrointestinal bleeding secondary to the new anticoagulants. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016; 32(6):474–80. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000310> PMID: 27636303.
44. Brekelmans MP, Scheres LJ, Bleker SM, Hutten BA, Timmermans A, Buller HR, et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin. *Thromb Haemost*. 2017; 117(4):809–15. Epub 2017/02/10. 16-11-0874 [pii] <https://doi.org/10.1160/TH16-11-0874> PMID: 28180233.
45. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, Masotti L, Nitti C, Vanni S, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*. 2017; 227:261–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.117> PMID: 27843050.
46. Honda Y, Kamisato C, Morishima Y. Edoxaban, a direct factor Xa inhibitor, suppresses tissue-factor induced human platelet aggregation and clot-bound factor Xa in vitro: Comparison with an antithrombin-dependent factor Xa inhibitor, fondaparinux. *Thromb Res*. 2016; 141:17–21. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.028> PMID: 26962981.
47. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017; 152(5):1014–22 e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.018> PMID: 28043907.
48. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberte F, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1(1):14–22. <https://doi.org/10.1002/rth2.12002> PMID: 30046670; PubMed Central PMCID: PMC6058198.
49. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, Yannicelli D, Fortier J, Nelson WW, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol*. 2018; 93(5):664–71. <https://doi.org/10.1002/ajh.25059> PMID: 29396864; PubMed Central PMCID: PMC605947542.
50. Combesure C, Courvoisier DS, Haller G, Perneger TV. Meta-analysis of binary outcomes from two-by-two tables when the length of follow-up varies and hazards are proportional. *Stat Methods Med Res*. 2011; 20(5):531–40. Epub 2010/08/19. <https://doi.org/10.1177/0962280210379172> PMID: 20716589.

5. Discussion

Selon notre étude, les ACOD représentent le meilleur choix pour prévenir la récurrence thrombotique. Cependant, ceci s'accompagne d'une augmentation significative du risque de saignement dans les comparaisons directes, alors que cet effet disparaît dans l'analyse indirecte. Cette discordance est principalement due au fait que la comparaison indirecte entre ACOD et HBPM est dépendante des études comparant ACOD et AVK, incluant des patients peu représentatifs de la population oncologique. Nous considérons donc que les comparaisons directes sont ici plus fiables que l'analyse en réseau.

Comme mentionné, l'augmentation de saignement est principalement due à des saignements au niveau du tractus gastro-intestinal, particulièrement chez les patients avec un cancer de cette sphère. Les muqueuses génitales sont aussi plus susceptibles de saigner sous ACOD (100). Ainsi, les recommandations internationales ne préconisent un traitement par ACOD que pour les patients qui n'ont pas de risque de saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire (44).

Depuis la parution de notre méta-analyse en réseau, deux études comparant l'apixaban à la daltéparine pour le traitement de la MTEV ont été publiées (101, 102).

L'étude ADAM-VTE (102) est une étude évaluant la supériorité de l'apixaban par rapport à la daltéparine sur la survenue de saignements, alors que la récurrence de MTEV était une issue secondaire. Les 287 patients inclus présentaient non seulement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, mais également des thromboses des membres supérieurs, des veines splanchniques et des sinus cérébraux. Le taux de saignement majeur était très bas dans les deux groupes puisqu'aucun évènement n'a été mesuré dans le groupe apixaban et deux dans le groupe daltéparine (1.4%). La récurrence thrombotique était diminuée dans le groupe apixaban (HR 0.0099, IC 95% 0.0013-0.780).

L'étude CARAVAGGIO (101) a inclus 1155 patients avec uniquement des embolies pulmonaires ou thromboses veineuses profondes. Le taux de récurrence est relativement comparable aux autres études (5.6% pour apixaban et 7.9% pour daltéparine), et conclut à une non-infériorité de l'apixaban dans la survenue de récurrence (HR 0.63 ; 95%CI 0.37-1.07), sans atteindre la significativité pour la supériorité ($p=0.09$). Il n'y avait pas de différence dans les saignements majeurs (HR 0.82, 95% CI, 0.40 - 1.69) ni dans les saignements cliniquement

relevant non majeurs (HR 1.42; 95% CI, 0.88 to 2.30). De plus, il ne semble pas y avoir une augmentation des saignements gastro-intestinaux.

Bien que l'ensemble des études montre une efficacité similaire des ACOD par rapport à la daltéparine sur la survenue de récurrence thrombotique, les études ne sont pas unanimes concernant le risque de saignement. Il est encore difficile, à l'heure actuelle, de déterminer si ces différences sont en lien avec la molécule étudiée ou le type de tumeurs incluses.

En effet, lors d'une analyse intermédiaire de sécurité, les auteurs de l'étude SELECT-D, comparant le rivaroxaban à la daltéparine (4), ont trouvé une différence dans la survenue de saignements chez les patients avec un cancer œsophagien ou de la jonction œsogastrique. Malgré l'exclusion des cancers de ces localisations par la suite, la proportion de patients avec une tumeur gastro-intestinale haute était deux fois plus élevée dans Select-D que dans les autres études comparant les ACOD aux HBPM. Dans la globalité, le rivaroxaban n'augmentait pas significativement les saignements majeurs (HR 1.83, IC 95% 0.68-4.96) mais les saignements cliniquement pertinents non majeurs (HR 3.76, IC 95% 1.63-8.69), qui étaient principalement digestifs et uro-génitaux. Alors que les proportions de patients avec cancers gastro-intestinaux étaient similaires dans les études évaluant l'apixaban (101, 102) et celle évaluant l'edoxaban (3), cette dernière molécule était associée à une augmentation des saignements majeurs (HR 1.77, 95% CI 1.03-3.04) par rapport à la daltéparine alors que ce n'était pas le cas pour l'apixaban.

Des différences entre les molécules et/ou les posologies utilisées existent certainement puisque leur évaluation dans d'autres indications que la MTEV montrent également des différences dans la survenue de saignements. Dans les études randomisées contrôlées ayant permis la validation des ACOD pour la prévention d'évènements cérébro-vasculaires lors de fibrillation auriculaire, l'apixaban et l'edoxaban présentaient un risque de saignement majeur inférieur à celui de la warfarine (HR 0.69, IC 95% 0.60-0.80 et HR 0.80, IC 95% 0.71-0.91, respectivement)(103, 104), alors qu'il n'y avait pas de différence significative avec le rivaroxaban (HR 1.04, IC 95% 0.90-1.20) (105). Le dabigatran, avec la plus faible posologie de 110 mgx2/j, semble aussi avoir un risque de saignement inférieur à la warfarine lors du traitement pour la fibrillation auriculaire (HR 0.80, IC 95% 0.69-0.93) mais cette molécule n'a, à notre connaissance, pas encore été évaluée comme traitement de la MTEV lors de cancer.

Après la publication des deux études sur l'apixaban pour les MTEV lors de cancer, plusieurs méta-analyses ont été effectuées en incluant trois (106, 107) ou quatre (108) des études comparant ACOD à HBPM ou en incluant également les AVK dans une méta-analyse en réseau (109). Les conclusions sont similaires sur la diminution du risque de récurrence lors du traitement par ACOD, d'environ 50% par rapport à la daltéparine.

Dans une méta-analyse en réseau, Fuentes et al. ont analysé l'effet de chaque molécule d'ACOD comparé à la daltéparine (106), et ont élaboré un classement (ranking probability). L'apixaban semble être la molécule qui diminue le plus le risque de récurrence (OR 0.10, 0-01-0.82, p-score le plus élevé à 94.5%), bien qu'il n'y ait pas de différence significative avec les autres ACOD. Concernant les saignements majeurs, l'apixaban était également le meilleur devant la daltéparine, mais ce dernier traitement surpassait les autres lorsque l'ensemble des saignements était jugé (p score 82.6%). Dans une méta-analyse en réseau incluant également les AVK et faisant une sous-analyse pour chaque molécule, Ueyama et al. n'ont pas trouvé de différence significative entre les différents ACOD (109).

En conclusion, les données actuelles suggèrent une meilleure efficacité des ACOD par rapport aux HBPM dans la prévention des récurrences thrombotiques chez les patients avec un cancer. Il semblerait y avoir une possible augmentation des saignements sous ACOD, bien que la significativité ne soit pas systématiquement atteinte, probablement en lien avec des risques différents selon les molécules étudiées mais également en lien avec la proportion de cancers gastro-intestinaux inclus. Les données sont probablement encore insuffisantes pour une comparaison claire entre les molécules, mais l'apixaban pourrait être le plus sécuritaire en ce qui concerne les saignements.

Dans la pratique clinique, la prescription d'ACOD lors de MTEV liée à un cancer peut être faite de façon sécuritaire mais devrait être le résultat d'une décision partagée entre le clinicien et le patient. La prudence devrait rester de mise chez les patients avec un cancer gastro-intestinal.

Références

1. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1):60-8.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339-46.
3. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.
4. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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):2017-23.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the AMPLIFY trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015;13(12):2187-91.
6. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014;1(1):e37-46.
7. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e379-87.
8. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):150-7.
9. L Mazilu IP, A Suceveanu, A Suceveanu, R Baz, D Catrinouiu. Venous thromboembolism: secondary prevention with dabigatran vs. acenocumarol in patients with paraneoplastic deep vein thrombosis. Results from a small prospective study in Romania. *Cardiovascular Research.* 2014;103(suppl_1):S39.
10. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial

- enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2006;12(4):389-96.
11. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. *American journal of medicine*. 2006;119(12):1062-72.
 12. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.
 13. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;314(7):677-86.
 14. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine [Internet]*. 2002; (15):[1729-35 pp.]. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/637/CN-00390637/frame.html>.
 15. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martínez A, Lozano G, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 2001;33(1):77-90.
 16. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Martí X, Colomé E, Bonell A, et al. A Randomised Open-Label Trial Comparing Long-term Sub-Cutaneous Low-Molecular-weight Heparin Compared with Oral-Anticoagulant Therapy in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2009;37(3):349-56.
 17. Bhisagratna KKL. *An English Translation of the Sushruta Samhita: Based on Original Sanskrit Text*. . Gerstein - University of Toronto: Calcutta; 1907 - 1916.
 18. Trousseau A. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. J.-B. Baillière et fils ed. Paris 1868.
 19. Ackerman RG, Estes JE. Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. *Ann Intern Med*. 1951;34(4):902-10.
 20. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-9.
 21. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med*. 2014;127(9):829-39 e5.

22. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22.
23. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
24. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64.
25. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50.
26. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S112-S8.
27. Cohoon KP, Ransom JE, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Long KH, et al. Direct Medical Costs Attributable to Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Population-Based Longitudinal Study. *Am J Med*. 2016;129(9):1000 e15-25.
28. Monreal M, Agnelli G, Chuang LH, Cohen AT, Gumbs PD, Bauersachs R, et al. Deep Vein Thrombosis in Europe-Health-Related Quality of Life and Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619883946.
29. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-9.
30. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(2):109-11.
31. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003;112(6):853-62.
32. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112(7):2703-8.
33. Ramani VC, Purushothaman A, Stewart MD, Thompson CA, Vlodaysky I, Au JL, et al. The heparanase/syndecan-1 axis in cancer: mechanisms and therapies. *FEBS J*. 2013;280(10):2294-306.
34. Bharthuar A, Khorana AA, Hutson A, Wang JG, Key NS, Mackman N, et al. Circulating microparticle tissue factor, thromboembolism and survival in pancreaticobiliary cancers. *Thromb Res*. 2013;132(2):180-4.

35. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, Lacroix R, Bauer KA, Furie BC, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6830-40.
36. Campello E, Spiezia L, Radu CM, Bulato C, Castelli M, Gavasso S, et al. Endothelial, platelet, and tissue factor-bearing microparticles in cancer patients with and without venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2011;127(5):473-7.
37. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tissue Factor As a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1078-85.
38. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol.* 2013;160(4):530-7.
39. Kwaan HC, McMahon B. The role of plasminogen-plasmin system in cancer. *Cancer Treat Res.* 2009;148:43-66.
40. Denko NC, Giaccia AJ. Tumor hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome (carcinoma-induced coagulopathy) and metastasis. *Cancer Res.* 2001;61(3):795-8.
41. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8.
42. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. 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.
43. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.
44. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566-e81.
45. Seddighzadeh A, Shetty R, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost.* 2007;98(3):656-61.
46. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res.* 2007;119(2):145-55.

47. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.
48. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-9.
49. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1782-7.
50. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.
51. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529-35.
52. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandala M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med*. 2011;9:179.
53. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology G. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):431-6.
54. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1672-9.
55. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-85.
56. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2013;27(3):553-9.
57. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914-24.
58. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104(12):2822-9.

59. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2377-81.
60. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665-75.
61. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-87.
62. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82.
63. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist*. 2017;22(5):601-8.
64. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291-2.
65. Di Nisio M, van Es N, Rotunno L, Anzoletti N, Falcone L, De Tursi M, et al. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(1):125-33.
66. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720-8.
67. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711-9.
68. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8.
69. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;126(4):448-54.
70. Delluc A, Miranda S, Exter PD, Louzada M, Alatri A, Ahn S, et al. Accuracy of the Ottawa score in risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2020;105(5):1436-42.

71. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 2008;141(6):757-63.
72. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):402-11.
73. Bauer G. Nine years' experience with heparin in acute venous thrombosis. *Angiology.* 1950;1:161-9.
74. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;326(15):975-82.
75. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):677-81.
76. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N Engl J Med.* 1997;337(10):663-9.
77. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *New England journal of medicine.* 2013;369(15):1406-15.
78. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
79. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
80. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England journal of medicine.* 2009;361(24):2342-52.
81. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):57-65.
82. Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, Smadja D, Vidal M, Alexandre J, et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;129:102-12.

83. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruiz-Gamietea A, Lopez-Jimenez L, Garcia-Bragado F, Quintavalla R, et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2010;125 Suppl 2:S58-61.
84. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2123-9.
85. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1944-8.
86. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, Francis CW. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer.* 2007;110(5):1149-61.
87. Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, Matar CF, Sperati F, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD006652.
88. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Barba M, Yosuco VED, et al. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD006466.
89. Rossel A, Robert-Ebadi H, Marti C. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2020;12(3).
90. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):943-9.
91. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601-9.
92. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD008500.
93. Li A, Kuderer NM, Garcia DA, Khorana AA, Wells PS, Carrier M, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(12):2141-51.
94. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1028-35.

95. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90-6.
96. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1866-74.
97. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD006650.
98. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134(6):1214-9.
99. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;136(3):582-9.
100. Brekelmans MP, Scheres LJ, Bleker SM, Hutten BA, Timmermans A, Buller HR, et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin. *Thromb Haemost.* 2017;117(4):809-15.
101. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607.
102. McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-21.
103. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
104. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
105. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
106. Fuentes HE, McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Tafur AJ, Loprinzi CL, Murad MH, et al. Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2444-54.

107. Mai V, Tanguay VF, Guay CA, Bertolotti L, Magnan S, Turgeon AF, et al. DOAC compared to LMWH in the treatment of cancer related-venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020.
108. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):550-61.
109. Ueyama H, Miyashita H, Takagi H, Cruz C, Burger A, Briasoulis A, et al. Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis*. 2020.