

中图分类号: R969.4; R973+.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0122-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.029



艾多沙班治疗癌症相关静脉血栓栓塞症的快速卫生技术评估*

孟佳佳, 王陈萍, 王丹丹, 陈敏, 窦志华[△]

(江苏省南通市第三人民医院·南通大学附属南通第三医院, 江苏 南通 226006)

摘要:目的 评价艾多沙班治疗癌症相关静脉血栓栓塞症(CAVTE)的有效性、安全性及经济性。方法 采用计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、CRD Web、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库及国内外卫生技术评估(HTA)机构的官方网站,检索时限为自建库起至2023年8月31日。由2名评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献并提取数据,采用HTA checklist、AMSTAR2量表或CHEERS 2022量表对纳入文献进行质量评价,采用描述性分析法对提取的研究内容进行分析和总结。结果 共检索到相关文献514篇,最终纳入9篇系统评价/ Meta分析、4篇药物经济学研究。研究结果显示,在有效性方面,艾多沙班治疗CAVTE,减少静脉血栓栓塞复发的疗效优于华法林($P < 0.05$),与低分子肝素(LMWH)、利伐沙班、阿哌沙班的疗效相当($P > 0.05$);减少肺栓塞复发的疗效与LMWH相当($P > 0.05$);减少深静脉血栓形成复发的疗效优于LMWH($P < 0.05$)。在安全性方面,艾多沙班发生大出血的风险高于LMWH($P < 0.05$),与华法林、阿哌沙班、利伐沙班相当($P > 0.05$);发生临床相关非大出血的风险低于华法林($P < 0.05$),与LMWH、阿哌沙班、利伐沙班相当($P > 0.05$);发生临床相关出血的风险高于LMWH($P < 0.05$),低于利伐沙班($P < 0.05$),与阿哌沙班相当($P > 0.05$)。在经济性方面,国外的研究结果显示,艾多沙班较LMWH治疗CAVTE具有成本-效用优势。结论 艾多沙班治疗CAVTE的有效性和安全性均较好,国外的研究提示经济性良好,但缺乏国内的药物经济学研究。

关键词:艾多沙班;癌症相关静脉血栓栓塞症;快速卫生技术评估;有效性;安全性;经济性

Rapid Health Technology Assessment of Edoxaban in the Treatment of Cancer – Associated Venous Thromboembolism

MENG Jiajia, WANG Chenping, WANG Dandan, CHEN Min, DOU Zhihua

(Nantong Third People's Hospital · Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226006)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy, safety, and cost-effectiveness of edoxaban in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism (CAVTE). **Methods** PubMed, The Cochrane Library, CRD Web, CNKI, WanFang database, and official websites of domestic and foreign health technology assessment (HTA) institutions were searched from their inception to August 31, 2023. Two reviewers independently screened the literature and extracted data according to inclusion and exclusion criteria. The HTA checklist and AMSTAR2 or CHEERS 2022 scales were used to evaluate the quality of the included literature. Descriptive analysis was used to analyze and summarize the extracted research content. **Results** A total of 514 relevant studies were retrieved, and nine systematic reviews / Meta-analyses and four pharmacoeconomic studies were ultimately included. The results showed that in terms of effectiveness, the efficacy of edoxaban in treating CAVTE and reducing the recurrence of venous thromboembolism was better than that of warfarin ($P < 0.05$), which was comparable to that of low molecular weight heparin (LMWH), rivaroxaban, and apixaban ($P > 0.05$); the efficacy of edoxaban in reducing pulmonary embolism recurrence was comparable to that of LMWH ($P > 0.05$), but the efficacy of edoxaban in reducing deep vein thrombosis recurrence was better than that of LMWH ($P < 0.05$). In terms of safety, edoxaban had a higher risk of major bleeding than LMWH ($P < 0.05$), but it had a similar risk to warfarin, apixaban and rivaroxaban ($P > 0.05$); edoxaban had a lower risk of clinically relevant non-major bleeding than warfarin ($P < 0.05$), but it had a similar risk to LMWH, apixaban and rivaroxaban ($P > 0.05$); edoxaban had a higher risk of clinically relevant bleeding than LMWH ($P < 0.05$), and had a lower risk than rivaroxaban ($P < 0.05$), but had a similar risk to apixaban ($P > 0.05$). In terms of economy, foreign researches showed that edoxaban had a cost-utility advantage in treating CAVTE than LMWH. **Conclusion** Edoxaban is effective and safe in the treatment of CAVTE, and foreign researches suggested that it is economical. However, there is no domestic pharmacoeconomic research.

Key words: edoxaban; cancer-associated venous thromboembolism; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; economy

静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),是癌症患者的常见并发症^[1]。癌

*基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金项目[H202319];江苏省南通市药师协会-药物政策与药学服务研究项目[2023NTPA10]。

第一作者:孟佳佳,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0513-85116078(电子信箱)815581650@qq.com。

[△]通信作者:窦志华,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学、中药药效物质基础及质量控制,(电子信箱)zhihuadou@163.com。

症患者发生VTE的风险比非癌症患者高数倍^[2],因肿瘤细胞及其产物激活凝血级联反应,使患者伴有高凝血状态^[3],易发生血栓栓塞^[4]。抗凝治疗可有效抑制VTE的蔓延,是VTE治疗的基础^[5]。相比普通患者,癌症患者VTE的治疗是特殊的。溶栓可能会增加肿瘤细胞的转移风险;抗凝治疗会增加恶性肿瘤病灶出血的可能性;癌症患者的血液处于高凝状态,血栓易复发,抗凝治疗是场持久战^[6]。目前,治疗VTE的抗凝血药物主要有普通肝素、低分子肝素(LMWH)、华法林及新型口服抗凝药(NOACs)。2018年12月,甲苯磺酸艾多沙班片在我国上市,为口服Xa因子抑制剂。艾多沙班已被国内外多个指南推荐,用于治疗癌症相关静脉血栓栓塞症(CAVTE)^[5,7-8],但各指南尚无统一用药标准。艾多沙班上市时间短,使用经验少,价格相对较高,需从有效性、安全性、经济性等多个维度对其进行综合评估,为临床提供参考。卫生技术评估(HTA)可对卫生技术的特性、有效性、安全性、经济性和社会适应性进行系统评价,为决策者提供信息^[9]。HTA经过适度简化,形成快速HTA,可相对快速地获取并合成证据,被应用于药品的评估^[10]。本研究中采用快速HTA法对艾多沙班治疗CAVTE的有效性、安全性及经济性进行评估,为临床提供循证证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

中文检索式为“[(艾多沙班 or 依度沙班) and (卫生技术评估 or 系统评价 or 荟萃分析 or Meta分析 or 成本 or 经济 or 费用)]”,采用计算机检索中国知网(CNKI)和万方(WanFang)数据库。英文检索式为“Edoxaban AND (HTA OR Systematic review OR Meta analysis OR Cost OR Economic)”,采用计算机检索PubMed数据库;以“Edoxaban”为主题词检索The Cochrane Library,CRD Web数据库及国内外HTA机构的官方网站。检索时限为自建库起至2023年8月31日。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

1)研究对象:纳入年龄不低于18岁,合并DVT或PE的癌症(确诊的癌症病史或活动期癌症)患者。2)治疗方案:试验组单用艾多沙班口服或联用其他药物,对照组使用其他抗凝药物(LMWH或华法林或除艾多沙班的其他NOACs),剂量与随访时间不限。3)结局指标:有效性指标包括①VTE复发率,②复发性PE,③复发性DVT;安全性指标包括④大出血(MB)发生率,⑤临床相关非大出血(CRNMB)发生率,⑥临床相关出血(CRB)发生率,⑦MB或CRNMB发生率;经济性指标包括平均治疗成本、质量调整生命年(QALYs)、增量成本-

效果比(ICER)等。4)研究类型:已发表的HTA报告、系统评价/ Meta分析和药物经济学研究。

1.2.2 排除标准

会议摘要及无法获取全文的文献;Xa因子抑制剂或NOACs作为整类药物合并分析,无法区分出艾多沙班的文献;患者人群混杂而无法区分的文献;文献类型不符合。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名评价者独立筛选文献并提取数据,如遇分歧则通过讨论或与第3名评价者协商解决。按预先设计的提取表格内容提取数据,HTA报告、系统评价/ Meta分析提取内容包括患者人群、纳入病例数、治疗方案、研究的基本特征、结局指标等,药物经济学研究提取内容包括研究年限、研究视角、研究模型、货币等信息。

1.4 文献质量评价

采用国际HTA组织制定的HTA checklist对HTA报告进行质量评价^[11],采用AMSTAR2量表对系统评价/ Meta分析进行质量评价^[12],采用CHEERS 2022量表对药物经济学研究进行质量评价^[13]。对纳入文献的研究内容进行描述性分析。其中,AMSTAR2量表包括16个条目,根据量表标准的满足程度,以“是”“部分是”“否”分别作答,统计关键条目和非关键条目不符合的数量,根据质量评价结果分为高、中、低、极低4个质量等级^[12]。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献514篇,通过阅读题目与摘要逐层筛选,最终纳入13篇文献^[14-26],其中系统评价/ Meta分析9篇^[14-22],药物经济学研究4篇^[23-26]。文献筛选流程见图1。

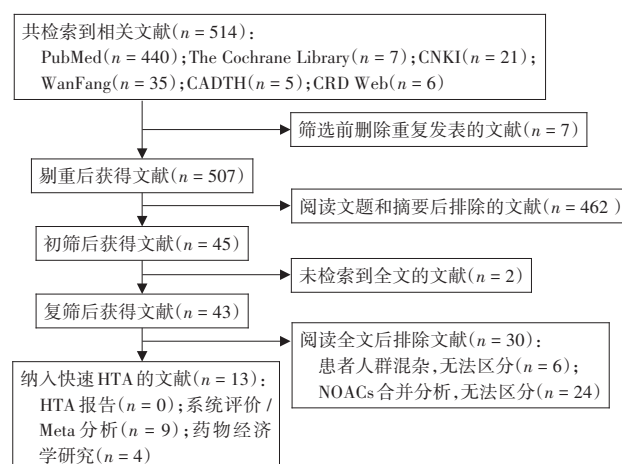


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.2 纳入文献基本特征与质量评价

纳入的9篇系统评价/ Meta分析^[14-22]的总体质量

良好,其中高质量文献7篇,中质量文献2篇,纳入研究类型均为随机对照试验(RCT),其基本特征和质量评价结果见表1。纳入的4篇药物经济学研究^[23-26]来自3个不同的国家,研究模型均为Markov模型,文献质量较好,其基本特征和质量评价结果见表2。

2.3 有效性评价

VTE复发率:9篇文献^[14-22]报道了VTE复发率,均认为艾多沙班降低癌症患者VTE复发率的效果与LMWH相当($P > 0.05$)。有2篇文献^[16,18]报道,与华法林相比,艾多沙班能显著降低癌症患者的VTE复发率($P < 0.05$)。有2篇文献^[15,20]报道,艾多沙班降低VTE复发率的效果与利伐沙班、阿哌沙班相当($P > 0.05$)。

复发性PE:1篇文献^[14]报道了复发性PE,艾多沙班降低癌症患者复发性PE的效果与LMWH相当[$RR = 0.97, 95\%CI(0.58, 1.62), P = 0.9 > 0.05$]。

复发性DVT:1篇文献^[14]报道了复发性DVT,与LMWH相比,艾多沙班能显著降低癌症患者的复发性DVT发生率[$RR = 0.54, 95\%CI(0.32, 0.94), P = 0.03 < 0.05$]。

2.4 安全性评价

MB发生率:8篇文献^[14-17,19-22]报道了MB发生

率,均认为与LMWH相比,艾多沙班显著升高了CAVTE患者的MB发生率($P < 0.05$)。有1篇文献^[16]报道,使用艾多沙班的CAVTE患者的MB发生率与华法林相当[$RR = 1.05, 95\%CI(0.56, 1.98), P > 0.05$]。有2篇文献^[15,20]的亚组分析结果显示,使用艾多沙班的CAVTE患者的MB发生率与利伐沙班、阿哌沙班相当($P > 0.05$)。

CRNMB发生率:6篇文献^[14,16,19-22]报道了CRNMB发生率,均认为使用艾多沙班CAVTE患者的CRNMB发生率与LMWH相当($P > 0.05$)。有1篇文献^[16]报道,与华法林相比,使用艾多沙班的CAVTE患者的CRNMB发生率显著降低[$RR = 0.63, 95\%CI(0.48, 0.84), P < 0.05$]。有1篇文献^[20]的间接比较结果显示,使用艾多沙班癌症患者的CRNMB发生率与利伐沙班、阿哌沙班相当($P > 0.05$)。

CRB发生率:2篇文献^[15,21]报道了CRB发生率,均认为与LMWH相比,艾多沙班显著升高了CAVTE患者的CRB发生率($P > 0.05$)。1篇文献^[15]的间接比较结果显示,与利伐沙班相比,艾多沙班的CRB发生率显著降低[$RR = 0.48, 95\%CI(0.25, 0.94), P < 0.05$];与阿哌沙班相比,艾多沙班的CRB发生率相当[$RR = 1.09,$

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征与质量评价结果

Tab.1 Basic characteristics and quality evaluation of included systematic reviews / Meta - analysis

第一作者及发表年份	患者人群	干预措施 vs 对照措施	病例数 (例)	使用评估药品的病例数(例)	结局指标	质量等级
BRANDÃO 2022 ^[14]	18岁以上癌症相关VTE患者(复发或转移或没有完全缓解的癌症,除基底细胞或鳞状细胞皮肤癌以外的活动期癌症)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班)口服 vs LMWH	2 894	1 046	①②③④⑤⑦	高
YAN 2020 ^[15]	伴VTE的癌症患者(复发性、局部晚期或转移性癌症或没有完全缓解的癌症,除基底细胞或鳞状细胞皮肤癌以外的活动期癌症)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班)口服 vs LMWH	2 894	1 046	①④⑥	高
张嘉俊 2020 ^[16]	VTE风险高危门诊癌症患者,伴VTE的癌症病史或活动期癌症(在过去6个月内被诊断或治疗)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班)口服 vs LMWH/华法林	5 666	2 187	①④⑤	中
GIUSTOZZI 2020 ^[17]	伴VTE的癌症患者(活动期癌症,局部晚期或转移性癌症,实体瘤和血液系统恶性肿瘤)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班)口服 vs LMWH	2 894	1 046	①④	高
WANG 2019 ^[18]	18岁以上癌症相关VTE患者(复发性、局部晚期或转移性癌症)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班、达比加群)口服 vs LMWH/华法林	5 549	2 362	①⑦	高
DESAI 2020 ^[19]	伴VTE的成年癌症患者(复发性、局部晚期或转移性癌症)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班)口服 vs LMWH	4 341	1 050	①④⑤	中
FUENTES 2019 ^[20]	伴VTE的2年内确诊癌症或活动期癌症患者(胃肠道癌症,肺癌,泌尿生殖系统癌,乳腺癌,妇科癌症和血液系统恶性肿瘤)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班)口服 vs LMWH	1 739	1 046	①④⑤	高
NING 2023 ^[21]	伴VTE的癌症患者(活动期癌症,晚期上消化道癌、肝胆癌或胰腺癌)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班)口服 vs LMWH	3 242	1 046	①④⑤⑥	高
WU 2022 ^[22]	伴VTE的癌症患者(活动期肿瘤,实体瘤,淋巴瘤,晚期或转移性肿瘤,术后妇科恶性肿瘤,血液系统恶性肿瘤)	NOACs(艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班、达比加群)口服 vs LMWH/华法林/安慰剂	6 162	1 254	①④⑤	高

注:VTE为静脉血栓栓塞症,NOACs为新型口服抗凝药,LMWH为低分子肝素。表2同。

Note: VTE refers to venous thromboembolism, NOACs refers to novel oral anticoagulants, and LMWH refers to low molecular weight heparin (for Tab. 1 - 2).

表2 纳入药物经济学研究的基本特征与质量评价

Tab. 2 Basic characteristics and quality evaluation of included pharmacoeconomic researches

第一作者及发表年份	国家	研究视角	患者人群	货币	研究年限	干预措施 vs 对照措施	CHEERS量表评分(分)
LOPES 2020 ^[23]	巴西	私人医疗机构	年龄 ≥ 64岁, 体质量 ≥ 70 kg, 患VTE的活动性癌症患者	美元	5年	艾多沙班 vs LMWH / 华法林	25
CONNELL 2019 ^[24]	美国	社会	肿瘤静脉血栓患者, 胃肠道肿瘤静脉血栓患者	美元	6个月	艾多沙班 vs LMWH	24
MUÑOZ 2022 ^[25]	西班牙	医保	患VTE的癌症患者	欧元	12个月	NOACs(阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班) vs LMWH	24
GULATI 2023 ^[26]	美国	医保	患VTE的成年癌症患者	美元	终生	NOACs(阿哌沙班、艾多沙班、利伐沙班) vs LMWH	26

95%CI (0.72, 1.66), $P > 0.05$]

MB或CRNMB发生率:2篇文献^[14,18]报道了MB或CRNMB发生率,均认为与LMWH相比,使用艾多沙班癌症患者的MB或CRNMB发生率均显著升高[$RR = 1.33, 95\%CI(1.01, 1.76), P = 0.04 < 0.05$]。有1篇文献^[18]报道,与华法林相比,使用艾多沙班癌症患者的MB或CRNMB发生率均显著降低[$RR = 0.69, 95\%CI(0.54, 0.90), P < 0.05$]。

2.5 经济性评价

纳入的4篇药物经济学研究^[23-26]均采用成本-效用分析方法进行评价。结果显示,与LMWH相比,艾多沙班治疗CAVTE具有绝对优势或成本-效用优势。在巴西,LOPES等^[23]的研究表明,艾多沙班的QALYs高于LMWH,而成本远低于LMWH,提示艾多沙班具有绝对经济学优势;以人均国内生产总值(GDP)的3倍作为支付意愿(WTP)阈值,与华法林相比,艾多沙班的ICER为2541.03美元/QALYs,低于22738.21美元/QALYs的WTP阈值,提示艾多沙班更具经济性。在美国,CONNELL等^[24]的研究表明,在普通癌症人群和胃肠道恶性肿瘤人群中,与LMWH相比,艾多沙班具有相似的QALYs和显著较低的成本,在标准WTP阈值情况下,艾多沙班是具有成本-效用优势的。在西班牙,WUÑOZ等^[25]的研究表明,LMWH与艾多沙班的ICER为33963欧元/QALYs,高于30000欧元/QALYs的WTP阈值,提示艾多沙班更具成本-效用优势。在美国,GULATI等^[26]从医保角度进行分析,在真实世界情景中,与LMWH相比,艾多沙班增加了0.0104QALYs,为患者节省成本466美元,提示艾多沙班具有成本-效用优势;艾多沙班与阿哌沙班、利伐沙班具有相似的QALYs和较低的成本,艾多沙班与阿哌沙班的ICER均为61791美元/QALYs,艾多沙班与利伐沙班的ICER均为50053美元/QALYs, WTP阈值低于50000美元/QALYs时艾多沙班更具成本-效用优势, WTP阈值高于60000美元/QALYs时利伐沙班更具经济学优势。

3 讨论

艾多沙班可抑制游离的凝血因子Xa和凝血酶原酶

活性,从而抑制血栓的形成,具有抗凝效果稳定,药效不受食物影响,药物间相互作用小,半衰期较短,用药剂量固定,服药期间无须定期抽血监测凝血相等特点^[27]。2020年12月底进入国家医保目录,然后陆续有研究评价其临床应用价值。本研究中最终纳入9篇系统评价/ Meta分析和4篇药物经济学研究文献,总体质量良好。研究结果显示,在有效性方面,艾多沙班与LMWH减少VTE和PE复发的疗效相当,但减少复发性DVT的疗效明显优于LMWH;艾多沙班减少VTE复发的疗效与利伐沙班、阿哌沙班相当,但明显优于华法林。在安全性方面,艾多沙班较LMWH增加了CAVTE患者发生MB和CRB的风险,而发生CRNMB的风险与LMWH相当;艾多沙班发生MB的风险与华法林相当,发生CRNMB的风险明显小于华法林;艾多沙班与阿哌沙班发生MB, CRNMB, CRB的风险相当,与利伐沙班发生MB和CRNMB的风险相当,但CRB的发生风险明显小于利伐沙班。在经济性方面,目前缺乏国内的药物经济学评价证据;国外的研究结果显示,艾多沙班治疗CAVTE较LMWH具有成本-效用优势。

本研究中使用快速HTA法仅对纳入研究进行定性分析,研究结果存在如下局限性。艾多沙班与阿哌沙班、利伐沙班的有效性、安全性都是间接比较,有待大样本、多中心的RCT进行头对头比较。艾多沙班在国内缺乏药物经济学研究,由于国内外医疗服务体系、药品价格、经济水平、WTP阈值标准等有明显差异,故国外的药物经济学研究缺乏可比性。特别是我国目前处于药品集中带量采购大背景下,国谈药品大幅度降价,通过一致性评价的国产仿制药陆续上市,亟需开展我国人群治疗CAVTE的药物经济学研究,为临床决策提供可靠证据。

综上所述,艾多沙班治疗CAVTE的有效性和安全性较好,国外的研究提示经济性良好,但缺乏国内的药物经济学研究。

参考文献

- [1] 马军,秦叔逵,吴一龙,等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(13): 653-660.

- [2] KEY NS, KHORANA AA, KUDERER NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5):496 – 520.
- [3] FALANGA A, MARCHETTI M, VIGNOLI A. Coagulation and cancer biological and clinical aspects [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(2):223 – 233.
- [4] HEIT JA, SPENCER FA, WHITE RH. The epidemiology of venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1):3 – 14.
- [5] STEVENS SM, WOLLER SC, KREUZIGER LB, et al. Anti-thrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2021, 160(6):545 – 608.
- [6] 李萍, 李明春, 王春燕. 抗凝药物预防与治疗肿瘤患者静脉血栓栓塞症的研究进展 [J]. *中国药房*, 2020, 31(23):2932 – 2937.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤患者静脉血栓防治指南(2020) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020:693 – 708.
- [8] STREIFF MB, HIKNSTROM B, ANGELINI D, et al. Cancer – Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 19(10):1181 – 1201.
- [9] 门鹏, 唐惠林, 翟所迪. 药品卫生技术评估的步骤与方法 [J]. *中国医疗保险*, 2015(10):57 – 59.
- [10] 纪汶君, 门鹏, 李娜, 等. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病快速卫生技术评估 [J]. *中国药业*, 2023, 32(6):109 – 115.
- [11] INAHTA Secretariat. A checklist for health technology assessment reports [EB/OL]. [2023 – 10 – 01]. <https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA-HTA-Checklist-English.pdf>.
- [12] SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non – randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.
- [13] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations [J]. *BMC Health Serv Res*, 2022, 22(1):114.
- [14] BRANDÃO GMS, MALGOR RD, VIECELI T, et al. A network meta – analysis of direct factor Xa inhibitors for the treatment of cancer – associated venous thromboembolism [J]. *Vascular*, 2022, 30(1):130 – 145.
- [15] YAN YD, DING Z, PAN MM, et al. Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Cancer and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Trade – Off Analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:586020.
- [16] 张嘉俊, 杨琰茗, 杨雅清, 等. Xa 因子抑制剂预防和治疗癌症患者静脉血栓栓塞有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2020, 31(6):729 – 733.
- [17] GIUSTOZZI M, AGNELLI G, DEL TORO – CERVERA J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta – Analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(7):1128 – 1136.
- [18] WANG YS, LV HC, LI DB, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Secondary Prevention of Cancer – Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta – Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:773.
- [19] DESAI A, GYAWALI B. Assessing the benefits and harms of direct oral anticoagulants in patients with cancer for the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta – analysis [J]. *Ecancermedicalscience*, 2020, 14:1091.
- [20] FUENTES HE, MCBANE RD, WYSOKINSKI WE, et al. Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer – Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta – analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(12):2444 – 2454.
- [21] NING HY, YANG NN, DING YY, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for the treatment of cancer – associated venous thromboembolism: A systematic review and Bayesian network meta – analysis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 160(6):245 – 252.
- [22] WU S, LV M, CHEN J, et al. Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and network meta – analysis [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(12):10407 – 10420.
- [23] LOPES DG, TAMAYO A, SCHIPP B, et al. Cost – effectiveness of edoxaban vs low – molecular – weight heparin and warfarin for cancer – associated thrombosis in Brazil [J]. *Thromb Res*, 2020, 196:4 – 10.
- [24] CONNELL NT, CONNORS JM. Cost – effectiveness of edoxaban versus dalteparin for the treatment of cancer – associated thrombosis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(3):382 – 386.
- [25] MUÑOZ A, GALLARDO E, AGNELLI G, et al. Cost – effectiveness of direct oral anticoagulants compared to low – molecular – weight – heparins for treatment of cancer associated venous thromboembolism in Spain [J]. *Journal of Medical Economics*, 2022, 25(1):840 – 847.
- [26] GULATI S, ECKMAN MH. Anticoagulant Therapy for Cancer – Associated Thrombosis: A Cost – Effectiveness Analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(1):1 – 9.
- [27] 马旭, 韩森, 方健, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症中新口服抗凝药应用进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(3):237 – 242.

(收稿日期:2023 – 10 – 26; 修回日期:2024 – 03 – 12)