

Antikoagulační léčba a tromboembolizmus při léčbě bevacizumabem – opatrnost, či obavy?

Anticoagulation and Thromboembolism During Bevacizumab Treatment – To Be Careful or Fearful?

Tuček Š., Jurečková A., Tomášek J., Adámková Krákorová D., Halámková J., Pochop L.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Inhibice angiogeneze je jedním z platných postupů současné medicíny. Mimo onkologii se uplatňuje např. také v očním lékařství. V onkologii je postupem v současnosti běžným a dostupným, proto je celá řada pacientů, u kterých se tato léčba kombinuje mimo jiné s antikoagulační a antiagregační léčbou. Nejčastěji a nejdéle používaným inhibítorem angiogeneze v onkologii je bevacizumab. Ze současného podávání inhibitorů angiogeneze a antikoagulační léčby mohou stále panovat mezi onkology obavy. Z dostupné literatury je zřejmé, že při zachování doporučených postupů a omezení je současné podání antikoagulační léčby při léčbě bevacizumabem bezpečné. Také podání antiagregační léčby při léčbě bevacizumabem je bezpečné. Riziko žilního i tepenného tromboembolizmu při léčbě bevacizumabem je reálné, proto je mnohdy podání antikoagulační či antiagregační léčby nejen možné, ale i žádoucí.

Klíčová slova

bevacizumab – tromboembolie – antikoagulancia

Summary

Inhibition of angiogenesis is a valid approach in today's medicine. Besides oncology, it is used in ophthalmology, as well. In oncology, angiogenesis inhibition has become a routine and accessible method. A combination of angiogenesis inhibition and other therapies, including anticoagulation and antiaggregation is common in many cases. Bevacizumab is the most used antiangiogenic agent and has been in use for the longest period of time. A concomitant administration of angiogenesis inhibitors and anticoagulation may be feared by oncologists. From the available literature it is obvious that concomitant administration of bevacizumab and anticoagulation is safe. Also, use of antiaggregation and bevacizumab is safe. The risk of venous and arterial thromboembolism is real during the treatment with bevacizumab. Therefore, concomitant anticoagulation is not only possible but also may be desirable.

Key words

bevacizumab – thromboembolism – antithrombotic agents

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This study was supported by MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Štěpán Tuček

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a Masarykův onkologický
ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: tucek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 3. 2015

Přijato/Accepted: 10. 6. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015293>

Východiska

V současné onkologii patří inhibice angiogeneze cestou blokády receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) mezi běžné a dobře dostupné postupy. Výzkum započal již v roce 1997 [1] a v současnosti je k dispozici několik molekul a další jsou předmětem klinických zkoušek [2]. Za cíl mají blokádu novotvorby nádorových cév a potažmo i metastazování, které má související mechanismus, a možnosti terapeutické intervence se stále rozvíjejí [3,4].

Mimo onkologii se inhibice angiogeneze používá např. v očním lékařství, kde se s pomocí inhibice VEGFR zprostředkované signalizace může dosáhnout zastavení oslepující makulární degenerace [5].

Nejdéle používaným preparátem je bevacizumab (Avastin®), se kterým je proto i nejvíce zkušeností z klinické praxe. Bevacizumab je monoklonální protilátka proti VEGFR. Je humanizovaná, proto je riziko alergických reakcí velmi malé [5]. Používá se v současnosti běžně v rámci ČR v komplexních onkologických centrech mimo jiné v léčbě kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, plic a vaječnicků [6]. V léčbě karcinomu kolorekta prokázal svoji účinnost již v roce 2004 [7].

Mezi dobře známé nežádoucí účinky bevacizumabu patří hypertenze, proteinurie, krvácení, tepenný trombolizmus, zpomalení hojení ran a střevní perforace [7].

Údaj o riziku krvácení je běžný a snadno dostupný. Je uváděn i v základních informačních souhrnech – např. ve zjednodušených formách pro pacienty [8]. Může vést ošetřující lékaře k opatrnosti a obavám při současném podávání antiagregační či antikoagulační léčby.

Cíl

Jak jde tedy dohromady léčba bevacizumabem, antikoagulace či antiagregace, jak je to s rizikem arteriálního a venózního trombolizmu a krvácení? Z klinických studií fáze I a II [9,10] a registračních studií [7,11] s bevacizumabem vyplývají rizika arteriálního trombolizmu (ATE), venózního trombolizmu (VTE) a případného krvácení. Souhrnně jsou dostupné na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv a ev-

ropských registrujících institucí [12] ve formě Souhrnu informací o léčivém přípravku (SPC). Ten z pohledu práva představuje úroveň dostatečně vědecky prokázaných účinků daného léčiva ve zcela konkrétních indikacích, při registraci léčiva za prověření těchto informací přebírá odpovědnost a garanci stát [13].

Ve výše uvedených studiích byla popsána zvýšená incidence **arteriálního trombolizmu**, včetně cerebrovaskulárních příhod, přechodných ischemických záchvatů a infarktů myokardu a vyšší riziko u pacientů s anamnézou arteriálního trombolizmu nebo starších 65 let. Proto je v závazné souhrnné informaci o přípravku (SPC) doporučeno **ukončení léčby bevacizumabem při výskytu arteriální trombolické nežádoucí příhody**.

Při léčbě bevacizumabem je vyšší riziko i **žilní trombolické nemoci**, proto je podle SPC doporučeno ukončení léčby při život ohrožující trombolii, včetně jakékoli plicní embolizace (stupeň 4 podle NCI-CTCAE v.3) a pečlivé sledování u pacientů s žilní trombolii stupně ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3).

Ve výše uvedených studiích bylo také popsáno vyšší riziko **krvácení** zejména z nádoru a při závažnějším krvácení je podle SPC doporučeno ukončení léčby bevacizumabem. Tyto závažnější případy (stupně 3–4 podle NCI-CTCAE v.3) jsou definovány potřebou transfuze, endoskopického či operačního či invazivně radiologického výkonu (stupeň 3) anebo jako život ohrožující krvácení (stupeň 4). Není známo riziko pro pacienty s neléčenými metastázami CNS, s vrozenou hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií a plnou antikoagulační léčbou před zahájením léčby bevacizumabem, protože byli z výše uvedených studií vyloučeni. U pacientů, u kterých se během léčby bevacizumabem objevila venózní trombóza, nebylo zaznamenáno zvýšené riziko krvácení stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3) při současném podávání plné dávky warfarinu a bevacizumabu.

Ve výše uvedených studiích bylo popsáno i riziko závažného a fatálního krvácení/hemoptýzy u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem léčených bevacizumabem, proto se

podle SPC nedoporučuje léčit pacienty s přítomným plicním krvácením/hemoptýzou ($> 2,5$ ml červené krve).

Autoři se na svém pracovišti opakovaně setkali s vysazováním bevacizumabu při potřebě plné antikoagulační léčby z opatrnosti. Také u pacientů na plné dávce antikoagulační může být obava ze zahájení léčby bevacizumabem. Při vzniku plicní embolizace je doporučeno léčbu bevacizumabem ukončit, ale toto doporučení není kvůli protisrážlivé léčbě, ale je vázáno na samotné protrombotické působení bevacizumabu (viz studie níže).

Jak již bylo výše uvedeno, v souvislosti s bevacizumabem se dříve hovořilo zejména o **arteriálním trombolizmu**, některé novější práce ale hovoří spíše o riziku **žilního trombolizmu**.

Vychází se z toho, že maligní onemocnění vede samo o sobě k prokoagulačnímu stavu, trombóza je u onkologických pacientů čtyřikrát pravděpodobnější a je druhou nejčastější příčinou úmrtí [14,15].

Tyto změny navíc usnadňují růst a metastazování nádoru [16]. Je to dáno změnami v základních rizikových faktorech pro vznik trombolizmu formulovaných Virchowem – poškozením endotelu, vážnoucím průtokem krve a hyperkoagulačním stavem.

Blokáda VEGFR vede sama ke snížení funkce endotelu jako bariéry, tím ke zvýšení možnosti poškození a apoptózy endoteliálních buněk [17].

Byun et al předkládají přehled 22 klinických studií, ve kterých je riziko ATE a VTE zvýšeno až na 20 % [18]. Zejména je poukazováno na metaanalýzu 15 randomizovaných klinických studií s 7 956 pacienty, kterou provedli Nalluri et al. Z ní vyplynulo statisticky významné zvýšení rizika vzniku VTE (HR 1,29 pro všechny VTE a 1,38 pro závažné VTE) pro všechny typy dávkování bevacizumabu, nejvyšší u karcinomu kolorekta, nejnižší u renálního karcinomu [19].

Suenaga et al provedli velmi zajímavou prospektivní studii se 41 pacienty léčenými pro kolorektální karcinom chemoterapií FOLFOX nebo FOLFIRI s bevacizumabem v souvislosti se zaváděním centrálního žilního katetru/portu. Prováděli dopplerovský UZ. Trombóza byla

prokázána u 22 pacientů (u 21 asymptomatická) z celkových 41 pacientů (51 %). Přesto nebyla doporučena rutinní antikoagulační profylaxe pro vyšší riziko krvácení. Byl doporučen alespoň týdenní odstup podání bevacizumabu od zavedení centrálního žilního katetru (ČŽK) kvůli možné formaci trombu [20].

Jak tedy s kombinovanou léčbou? Antiagregace acetylsalicylovou kyselínou (ASA) je hodnocena u pacientů léčených bevacizumabem jako bezpečná [21].

Zatím nejsou dostupná solidní data stran bezpečnosti u nových antitrombotik (ticlopidin, clopidogrel).

Protisrážlivá léčba v profylaktické dávce je u onkologických pacientů obecně hodnocena jako bezpečná.

Studie CLOT srovnala použití warfarinu a dalteparinu u 672 onkologických pacientů s žilní tromboembolickou nemocí, a to ve prospěch nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH). Jednoletá mortalita byla redukována ve skupině s LMWH (20 vs. 35 %; $p = 0,03$) [22].

Studie MEDENOX – enoxaparin redukuje incidenci žilní TEN oproti placebo (5,5 vs. 14,9 %; $p < 0,001$) a nemá signifikantní rozdíl v krvácivých komplikacích [23].

Studie PREVENT u 3 706 imobilních onkologických pacientů prokázala redukcii rizika VTE dalteparinem oproti placebo (4,96 na 2,77 %; $p = 0,0015$) s nesignifikantním rozdílem v závažném krvácení [24].

Dále studie PEGASUS srovnává fondaparinux a dalteparin u onkologických pacientů po větší břišní operaci v profylaktické indikaci. Fondaparinux je účinnější (4,7 % prevalence TEN vs. 7,7 %), s nesignifikantním rozdílem v počtu případů závažného krvácení [25].

Pro terapeutickou protisrážlivou léčbu je doloženo, že warfarin v plné dávce nezvyšuje signifikantně riziko krvácení u pacientů s bevacizumabem [26].

Další metaanalýza tří randomizovaných studií poukazuje na nezvýšený výskyt závažného krvácení u pacientů na terapeutické antikoagulaci warfarinem či LMWH při podání bevacizumabu [27].

Nejsou dostupná solidní data o bezpečnosti podání bevacizumabu a nových antikoagulačních (dabigatran, rivaroxaban).

Závěr

Bevacizumab cestou snížení endoteliální funkce **zvýšuje riziko ATE i VTE u onkologických pacientů**.

Bevacizumab sice zvyšuje riziko krvácení, při současně podávané antikoagulační léčbě výše uvedenými přípravky je toto riziko většinou **nesignifikantní** (např. epistaxe).

Antikoagulační léčba navíc snižuje riziko tromboembolizmu.

Je doporučen odstup podání bevacizumabu od zavádění ČŽK/portu – vzhledem k riziku formace trombu.

Z uvedených prací vyplývá, že je bezpečné podávat antikoagulační léčbu výše uvedenými léčivy při současně léčbě bevacizumabem, tuto není třeba přerušovat ani vysazovat.

Je třeba ukončit léčbu bevacizumabem při život ohrožující tromboembolii (stupeň 4) nebo plicní embolizaci.

Benefit antikoagulace podle uvedených prací pravděpodobně převažuje rizika, naopak je ke zvážení rutinní tromboprofylaxe při podání bevacizumabu. Je však zapotřebí dalších klinických studií k upřesnění podrobností, včetně role nových antiagregancií a perorálních antikoagulačních.

Literatura

- Rosen LS. Angiogenesis inhibition in solid tumors. *Cancer J* 2001; 7 (Suppl 3): S120–S128.
- Saif MW. Anti-VEGF agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): are they all alike? *Cancer Manag Res* 2013; 5: 103–115. doi: 10.2147/CMAR.S45193.
- Pircher A, Wellbrock J, Fiedler W et al. New antiangiogenic strategies beyond inhibition of vascular endothelial growth factor with special focus on axon guidance molecules. *Oncology* 2014; 86(1): 46–52. doi: 10.1159/000356871.
- Banerjee D, Hernandez SL, Garcia A et al. Notch suppresses angiogenesis and progression of hepatic metastases. *Cancer Res* 2015; 75(8): 1592–1602. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1493.
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333(2): 328–335.
- Vyzula R et al. Modrá kniha České onkologické společnosti. 20. vyd. [citováno 13. ledna 2015]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342.
- Avastin.com [homepage on the Internet]. What are the possible side effects of Avastin? [cited 2015 January 13]. Available from: <http://www.avastin.com/patient/treatment/possible-side-effects>.
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 60–65.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial cell growth

factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.

11. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930. Erratum in: *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3110. *J Clin Oncol* 2009; 27(4): 653.

12. Emea.europa.eu [homepage on the Internet]. Příloha I: Souhrn údajů o přípravku. [cited 2014 November 24]. Available from: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.

13. Medicaltribune.cz [homepage on the Internet]. Vavrečka J. Jake farmakoterapeutické postupy jsou lege artis? *Medical Tribune* 25/ 2011, 07.11.2011 13:05, [cited 2015 April 9]. Available from: <http://www.tribune.cz/clanek/24658-jake-farmakoterapeuticke-postupy-jsou-lege-artis>

14. Khorana AA, Streiff MB, Farge D et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4919–4926. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3214.

15. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6): 715–722.

16. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4874–4880. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3644.

17. Daher IN, Yeh ET. Vascular complications of selected cancer therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(12): 797–805. doi: 10.1038/ncpcardio1375.

18. Byun JY, Mousa SA. Thromboprophylaxis in cancer patients receiving bevacizumab. *J Appl Hem* 2011; 2(4): 273–279.

19. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19): 2277–2285. doi: 10.1001/jama.2008.656.

20. Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K et al. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Med Oncol* 2010; 27(3): 807–814. doi: 10.1007/s12032-009-9289-6.

21. Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): 259, abstr. 3554.

22. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 146–153.

23. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med* 1999; 341(11): 793–800.

24. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110(7): 874–879.

25. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92(10): 1212–1220.

26. Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al: Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): 252, abstr. 3528.

27. Leighl NB, Bannouna J, Yi J et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer* 2011; 104(3): 413–418. doi: 10.1038/sj.bjc.6606074.