

## Bevacizumab 癌思停注射劑

- 一、作用機轉：標靶藥物。為一種單株抗體，和血管內皮生長因子結合，阻止腫瘤的微血管形成，以延緩腫瘤的生長。
- 二、致吐性：輕度致吐 (低於10% 的病人會發生嘔吐)。
- 三、骨髓抑制程度：輕度抑制。白血球減少(37%)、血小板減少(5%)。
- 四、注意事項及常見或嚴重副作用：
  - (一) 心臟血管方面副作用：高血壓(8-34%；3/4級: 5-18%)、靜脈栓塞(8-14%；3/4級: 5-18%)動脈栓塞(6%；3/4級:3%)、鬱血性心衰竭(2%)、左心室搏出分率降低(2%)。請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物。
  - (二) 皮膚方面副作用：掉髮(6-32%)、影響傷口癒合(3-15%)、皮疹(1-10%)。
  - (三) 代謝及內分泌方面副作用：體重減輕(20%)、低鎂(24%)、低血鈉(19%)、低白蛋白(16%)。
  - (四) 胃腸方面副作用：腹痛(50-61%；3/4級:12%)、喪失食慾(34%)、口腔黏膜破損(34%)、腹瀉(21%；3/4級: 1%)、便秘 (40%；3/4級:4%)、胃出血(19-24%)、味覺改變(14-21%)、噁心(12%)、胃穿孔(2%)。如有解黑便，速就醫。
  - (五) 免疫系統副作用：感染(3-10%)、輸注反應 (<3%，例如：高血壓、胸痛、頭痛)。通常輸注速度放慢，皆可獲得改善。
  - (六) 骨骼肌肉方面副作用：肌肉疼痛(19%)、背痛(12%)、關節痛。可使用普拿疼等止痛藥來減緩疼痛。
  - (七) 神經系統副作用：疲倦(33-80%；3/4級:4-19%)、頭痛(37%；3/4級3%)、頭暈(19-26%)、感覺神經病變(3/4級：17%)、蜘蛛網膜下腔出血(1-5%)。
  - (八) 腎臟方面副作用：蛋白尿(4-36%；3/4級<7%)，平均發生於給藥後半年，恢復時間也需半年。腎病症候群(0.5%)、尿路感染(22%；3/4級: 8%)。需驗尿追蹤。
  - (九) 呼吸系統副作用：上呼吸道感染(40-47%)、鼻出血(17-35%)、呼吸困難(25%)、咳血(2-31%)、聲音改變(6-9%)。高機率的肺出血、咳血通常與肺癌本身有關。
  - (十) 血液方面副作用：出血(40%)、深部靜脈栓塞(9%)。腫瘤越大，造成出血的機會就越高，但無法預防。

### 藥師小叮嚀：

- 1、請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物。
- 2、請觀察是否有出血，解黑便的情形。
- 3、請注意藥物輸注過敏反應。

### ☺ 藥師 note

1. 動脈栓塞(Arterial thromboembolic events; ATE) (包括：腦中風、短暫性腦部缺血、心肌梗塞和心絞痛)，

年紀越大(65 歲)發生危險性越高。動脈栓塞發生率：bevacizumab 併用化學治療為 4.4%，單獨使用化學治療為 1.9%。因而造成死亡的機率 (併用時 0.7%，單獨使用化學治療 0.4%)。

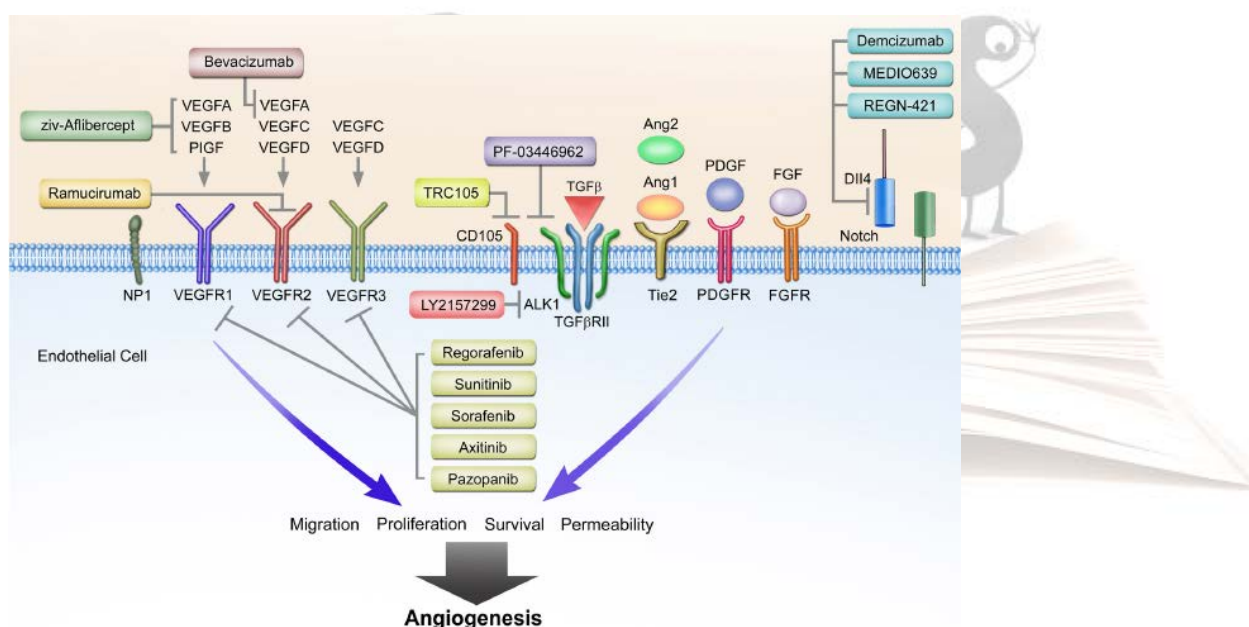
2. 尿中蛋白如果一天超過 2 克，要考慮停用，一般停藥後蛋白尿會減少。腎病症候群有可能會進展至洗腎，部分病人即使停藥可能也無法恢復正常腎功能。
3. 肺癌病人如有咳血(超過 2.5ml)就不能使用 bevacizumab。
4. 會影響傷口癒合。在手術前幾週開始停藥，至傷口癒合才可以再開始使用。重大手術後至少 28 天後才可開始使用。
5. 病人如有出血現象或腹痛伴隨噁心、便秘和發燒應立即通知醫師。發生某些嚴重的副作用 (出血、胃腸穿孔、腎病症候群)，應評估是否停止用藥。
6. Squamous cell 肺癌不適用 Bevacizumab，易造成出血。
7. 併服低劑量 aspirin，並不增加出血的風險。

### Management of adverse events due to bevacizumab

| Adverse event      | Precautions/monitoring                                                                                                                                                                                                  | Management/therapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypertension (高血壓) | <p><b>Medications Monitoring</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 第三個療程，治療前檢查，治療中，治療後，量血壓。</li> <li>2. 治療中，每日量血壓。</li> </ol>                                                                               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 如在治療中，舒張壓增加 &gt;20 mmHg 或血壓 &gt;160/100 如果先前正常)，停藥，等血壓恢復正常後一小時，重新給藥，放慢輸注的速度。如果高血壓有症狀或 grade 3 高血壓 持續 &gt;1 hour, 用 labetalol (if pulse &gt;65) or hydralazine (if pulse &lt;65). 照會心臟科醫師。</li> <li>2. Grade 1: 續給 bevacizumab. 不用治療.</li> <li>3. Grade 2: 停 bevacizumab，開始給降血壓藥;等血壓控制到 &lt;160/100，再開始 bevacizumab</li> <li>Grade 3: 停 bevacizumab 直到血壓得到良好控制. 如果一個月後，血壓一直無法得到良好的控制，停 bevacizumab</li> <li>4. 高血壓危相 (hypertension crisis): 停 bevacizumab</li> </ol> |
| Proteinuria (尿蛋白)  | <p><b>Monitoring</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitor by dipstick urinalysis before each cycle</li> <li>2. If &gt;2+ proteinuria on dipstick urinalysis, check 24-hour urinary protein.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1+ proteinuria (dipstick): 續用 bevacizumab</li> <li>2. 尿蛋白 &lt;2g (24-h urine): 續用 bevacizumab 與監測 24小時尿蛋白。如果 24小時 尿蛋白 降至 &lt; 1g, 重新用 dipstick 監測。</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                                                                                                                                                                                           | <p>3. 尿蛋白 &gt; 2g (24-h urine):<br/>停 bevacizumab,下次療程前再測尿蛋白。<br/>如果尿蛋白降至 &lt;2g, 重新給 bevacizumab 。</p> <p>萬一3個月後, 未降至 &lt;2, 停 bevacizumab 。</p> <p>4. 有Nephrotic syndrome:<br/>停 Bevacizumab</p>             |
| Bleeding (出血)                         | <p>1. 每次問是否有出血史</p> <p>2. 給 bevacizumab 前, 是否有coagulopathy 或有給抗凝血藥。</p> <p>3. 不可用於未治療的腦部轉移。</p>                                                                                                                           | <p>1. Grade 1 or 2 出血:適當處理後, 續用 bevacizumab</p> <p>2. Grade 3 or 4: 停用Becavizumab</p>                                                                                                                          |
| Venous thromboembolic events (靜脈栓塞)   |                                                                                                                                         | <p>1. Grade 3 或意外發現 pulmonary embolus:<br/>停 bevacizumab 2星期直到 抗凝血藥發揮效果。</p> <p>2. Grade 4 (肺栓塞): 停 bevacizumab 與給予抗凝血治療。</p> <p>Bevacizumab 在病人穩定與抗凝血療效發揮後, 可重新給藥。</p> <p>3. 如果危及生命的血栓事件, 停 bevacizumab 。</p> |
| Arterial thromboembolic events (動脈栓塞) |  <p>1.病人有 arterial thromboembolism 病史或&gt; 65 y/o.</p> <p>2. 過去6個月內, 有發生 thromboembolic event, 停 bevacizumab. 只有在病情穩定與無症狀時, 再重新給藥。</p> | <p>1. 在高危險群, 考慮預防性低劑量 ASA 。</p> <p>2. 任何 thromboembolic 事件, 停用 bevacizumab 。</p>                                                                                                                               |
| Wound complications (傷口併發症)           | <p>1. 手術後28天或傷口全癒後, 再開始給 bevacizumab.</p> <p>2. For elective surgery during bevacizumab therapy, 停藥最少 6-8 週後, 再進行手術。</p> <p>3. 使用 bevacizumab的緊急手術, 監測傷口併發症 (傷口延緩癒合, 或出血)</p>                                             | <p>1. 停 bevacizumab, 如有任何傷口併發症, 直到痊癒。</p> <p>2. 發生瘻管(fistula) , 停用 bevacizumab</p> <p>3. 如傷口裂開, 停 bevacizumab 。</p> <p>4. 如有腹腔膿瘍, 停 bevacizumab 。</p>                                                          |
| GI perforation (胃腸道穿孔)                | <p>1. 有憩室炎( diverticulitis), 腸阻塞, 腹腔內癌轉移擴散</p>                                                                                                                                                                            | <p>1. 如腸胃道穿孔, 停用 Bevacizumab 。</p>                                                                                                                                                                             |

|                                                                   |                                                                                                                               |                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | (abdominal carcinomatosis),<br>未切除大腸直腸腫瘤或有過<br>腹腔放療。要小心照顧評估。<br>2. 有腸憩室病史、潰瘍或進行<br>胃鏡檢查，要小心照顧評估。<br>3. 長期使用 ASA/NSAIDs<br>病人。 | 依嚴重程度處理:<br>a. 保守觀察 (fluids,<br>antibiotics)<br>b. 手術介入(有危險的傷口併發症)<br>2. 如有潰瘍，投與 PPI or H2<br>3. 盡量避免胃腸道鏡檢。 |
| Reversible<br>leukoencephalopathy<br>Syndrome (可逆性後<br>腦部白質病變症候群) | 監測症狀:<br>癲癇發作(seizures),頭痛、意<br>識改變、視覺干擾 (visual<br>disturbance), 皮質盲<br>(cortical blindness)                                 | 1.停 bevacizumab<br>2. 症狀處理 (如癲癇)<br>3. 如有高血壓，控制。                                                            |
|                                                                   |                                                                                                                               |                                                                                                             |



註釋: 抗癌藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀、或當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準), 用於描述病人接受化療後, 所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類, 分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重(3 級), 或致命 (4 級)、死亡 (5 級)。當你發生 3 級以上的副作用時, 應盡速就醫。