

常見適應症 (藥物於 2004 年 FDA 允許上市)

1. 子宮頸癌：治療持續性、復發性或轉移性宮頸癌（15 mg/kg every 3 weeks 聯合 paclitaxel, cisplatin or topotecan）。
2. 轉移性結直腸癌：轉移性結直腸癌 (CRC) 的一線或二線治療（與 fluorouracil-based 化療聯合）；轉移性結直腸癌的二線治療（5 mg/kg every 2 weeks 與 fluoropyrimidine-irinotecan- or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based 化療聯合）。不適用於結腸癌的輔助治療。
3. 膠質母細胞瘤：成人復發性膠質母細胞瘤的治療單一用藥 10 mg/kg every 2 weeks。
4. 肝細胞癌：治療既往未接受過全身治療的病人的不可切除或轉移性肝細胞癌（15 mg/kg once every 3 weeks 與 atezolizumab 聯用）。
5. 非鱗狀非小細胞肺癌：不可切除的、局部晚期、復發性或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的一線治療（15 mg/kg every 3 weeks 與 carboplatin and paclitaxel 聯合）。
6. 卵巢（上皮）、輸卵管或原發性腹膜癌：初始手術切除後治療 III 期或 IV 期上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌（15 mg/kg every 3 weeks 聯合 carboplatin and paclitaxel, 隨後單一使用 bevacizumab）。
7. 治療接受不超過 2 個化療方案的病人的鉑金耐藥復發上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌（15 mg/kg every 3 weeks 聯合 paclitaxel, doxorubicin [liposomal], 或 topotecan）。
8. 治療對鉑金有效復發上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌（15 mg/kg every 3 weeks 聯合 carboplatin and paclitaxel 或與 carboplatin and gemcitabine，隨後單一藥物 bevacizumab）。

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。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕度致吐 (低於10% 的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度：輕度抑制。白血球減少(37%)、血小板減少(5%)。淋巴細胞減少 (12% ; 3/4 級 : 6%)、嗜中性顆粒球減少症 (12%)、肺出血 (4% - 31%)。血球或血小板減少症大部份來自併用的化療藥物。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面：高血壓(8-34% ; 3/4級: 5-18%)、靜脈栓塞(3/4級: 5-11%)、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 (10%)。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. 皮膚方面：剝落性皮膚炎、乾皮病、尋常痤瘡 (1%)、蜂窩性組織炎 (3/4 級 : 3%)、掉髮(6-32%)、影響傷口癒合(3-15%)、皮疹(1-10%)。
3. 代謝及內分泌方面：高血糖 (26%)、低白蛋白血症 (16%)、低鎂血症 (24%)、低鈉血症 (19%)、卵巢功能衰竭 (34%)、體重減輕 (20%至 21%)、脫水 (3/ 4級: 4%)、低鉀血症 (3/4 級 : 7%)。
4. 胃腸方面：腹痛 (3/4 級 : 8% - 12%)、食慾下降 (34% - 36%)、腹瀉 (21% - 40%)、味覺障礙、噁心 (53%- 72%)、口腔炎 (15% ~ 25%)、便秘 (3/4級 : 4%)、膽管痛 (≤2%)、胃炎 (1%)、胃食管反流病 (2%)、胃腸瘻管 (≤2%)、胃腸道穿孔 (≤3%)、牙齦出血 (4% ~ 7%)、牙齦痛 (1%)、牙齦炎 (2%)、痔瘡 (8%)、口腔黏膜潰瘍 (2%)、直腸痛 (6%)，直腸疼痛 (6%)，氣管食管瘻管 (≤2%)。如有解黑便，速就醫。
5. 免疫系統：感染(3-10%)、牙膿腫 (2%)、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。

6. 泌尿生殖系統：盆腔痛 (14%)、蛋白尿 (10%~20%)、尿路感染 (22%)、膀胱瘻管 (≤2%)、陰道瘻管 (≤2%)
7. 骨骼肌肉方面：關節痛 (28% - 41%)、背痛 (12%- 21%)、四肢痛 (19% - 25%)、肌痛 (19%) 疼痛 (3/4 級：8%)、虛弱 (3/4 年級：10%) 可使用普拿疼等止痛藥來減緩疼痛。
8. 神經系統：焦慮 (17%)、頭暈 (23%)、構音障礙 (8%~12%)、疲勞 (33%~82%)、頭痛 (22%~49%)、失眠 (21%)、肌無力 (13% 到 15%)、聲音障礙 (5% - 13%)
9. 腎臟方面：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。
10. 呼吸系統：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%)、口咽痛 (16%)、鼻竇炎 (15%) 氣管肋膜瘻管 (≤2%)。高機率的肺出血、咳血通常與肺癌本身有關。
11. 血液方面：出血(40%，3/4級<7%)、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。
12. 眼科：淚道疾病、視力模糊 (2%)
13. 輸液相關反應：3%；嚴重輸液相關反應：<1%，包括高血壓危象)
14. 其他：術後傷口併發症 (5% 至 15%) 瘻管 (≤2%)

註釋：當癌症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，或是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常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，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)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全者劑量調整：製造商沒有明確標示劑量調整
- 肝功能不全劑量調整：製造商沒有明確標示劑量調整

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 胃腸道穿孔/瘻管：曾發生嚴重的、有時是致命的胃腸道穿孔。胃腸道穿孔發生率與過去骨盆腔放療史有關。大多數胃腸道穿孔病例發生在第一次

bevacizumab 給藥的 50 天內。穿孔可能因腹內膿腫、瘻管形成和/或造口而複雜化。接受 bevacizumab 的病人（與接受化療的病人相比）發生嚴重瘻管（包括氣管食管、支氣管胸膜、膽道、陰道、腎和膀胱）的發生率較高，其中子宮頸癌病人的發生率最高。大多數瘻管發生在第一次 bevacizumab 給藥的 6 個月內。發生胃腸道陰道瘻管的病人也可能有腸阻塞，需要手術介入和改道造口術。對於卵巢癌病人腫瘤有侵入直腸乙狀結腸（用盆腔鏡檢查）或腸道（CT 掃描）證據或有腸道阻塞，要避免使用 bevacizumab。

副作用	嚴重度	劑量調整
胃腸道毒性：穿孔或瘻管 (Fistula) ■ 有憩室炎(diverticulitis),腸阻塞, 腹腔內癌轉移擴散(abdominal carcinomatosis), 未切除大腸直腸腫瘤或有過腹腔放療。要小心照顧評估。 ■ 有腸憩室病史、潰瘍或進行胃鏡檢查，要小心照顧評估。 ■ 長期使用 ASA/NSAIDs 病人。	胃腸道穿孔 (任何級別)	停 bevacizumab.
	器官食道瘻管 (任何級別)	停用 bevacizumab.
	瘻管 Fistula (4 級)	停用 bevacizumab.
	任何內臟器官有瘻管形成	停用 bevacizumab.

- 心臟衰竭：在美國心臟協會 (AHA)聲明bevacizumab 可能會導致可逆的直接心肌毒性或加劇潛在的心肌功能障礙（程度：中/重度）（AHA）。bevacizumab不適合與anthracycline類化療藥物聯合使用。與單獨接受化療的病人相比，接受bevacizumab聯合化療的病人發生 ≥ 3 級左心室功能不全的發生率更高（1% 對 0.6%）。在既往接受anthracycline類藥物治療的病人中，接受bevacizumab聯合化療的病人心臟衰竭 (HF) 發生率高於僅接受化療的病人（4% 對 0.6%）。在先前未經治療的血液癌症病人中，接受 bevacizumab聯合anthracycline環類化療的病人發生心臟衰竭發生率和左心室射出分率 (LVEF) 下降增加（與僅接受anthracycline類化療的病人相比）。

與單獨接受化療的病人相比，接受bevacizumab聯合化療的病人的 LVEF 下降（從基準值） $\geq 20\%$ 或從基準值下降 10% 至 $< 50\%$ 的病人比例更高（10% 比 5%）。大多數病人在首次服用bevacizumab後 1 至 6 個月內出現左心室功能或心臟衰竭；近三分之二的病人的心臟衰竭可獲得恢復。

副作用	處理
任何程度心臟衰竭	停止 bevacizumab

- 出血：Bevacizumab可能導致兩種不同的出血模式：輕微出血（通常為 1 級出血）或嚴重出血（可能是致命的）。與僅接受化療的病人相比，同時接受 Bevacizumab治療的病人發生嚴重或致命的出血（包括咳血、胃腸道出血、吐血、中樞神經系統出血、流鼻血和陰道出血）的頻率高達 5 倍。在整個臨床研究中，一小部分接受Bevacizumab的病人發生了 3、4 或 5 級出血事件。在接受Bevacizumab聯合化療治療鱗狀細胞非小細胞肺癌 (NSCLC) 以及一小部分非小細胞肺癌的病人中，鱗狀非小細胞肺癌有近三分之一報告了嚴重或致命的肺出血；而單獨接受化療的病人則沒有發生出血病例。鱗狀細胞肺癌不適用Bevacizumab，易造成出血。

副作用	嚴重度	劑量調整
出血	吐血 (≥ 2.5 mL)	暫停 bevacizumab.
■ 每次問是否有出血史 ■ 給 bevacizumab 前，是否有 coagulopathy 或有給抗凝血藥。 ■ 不可用於未治療的腦部轉移。	3 或 4 級	停用 bevacizumab.

- Bevacizumab可能導致和/或加重高血壓。接受Bevacizumab的病人（與單獨接受化療的病人相比）發生嚴重高血壓的發生率更高。

副作用	嚴重度	劑量調整
Hypertension 治療中，每日量 血壓。	1-3 級	■ Grade 1: 續給 bevacizumab. 不用治療。 ■ Grade 2: 停 bevacizumab，開始給降血壓藥;等血壓控制到 <160/100，再開始bevacizumab。 ■ 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。
	嚴重高血壓 (未經藥物處理)	暫停 bevacizumab; 當高血壓獲得控制後，重新給藥。
	高血壓危相	停用 bevacizumab.
	高血壓性腦病變	停用 bevacizumab.

- 輸注反應：第一次輸液時可能發生輸注反應（例如，高血壓、高血壓危象 [與神經系統症狀相關]、喘息、氧飽和度下降、超敏反應 [3 級]、胸痛、寒戰、頭痛、出汗）（不常見）；嚴重的反應很少見。

副作用	嚴重度	劑量調整
輸注反應	輕微	降低 bevacizumab 輸注速度
	臨床顯著	停 bevacizumab；等症狀改善,重新以降低輸注速度開始。
	嚴重	停用 bevacizumab 和給予適當的治療 (eg, epinephrine, corticosteroids, IV antihistamines, bronchodilators, and/or oxygen).

- 蛋白尿/腎病症候群：Bevacizumab 與蛋白尿的發生率和嚴重程度增加有關。臨床研究中曾出現 3 級（尿試紙 4+ 或 >3.5 g 蛋白/24 小時）和 4 級（腎病症候群）蛋白尿。在一項研究中，所有級別蛋白尿的總發生率為 20%。開始使用 Bevacizumab 後，蛋白尿的中位發生時間為 5.6 個月（範圍：0.5 至 37 個月），情況緩解的時間中位數為 6 個月。追蹤 11.2 個月後，40% 的患者蛋白尿仍未解決，近三分之一的病人需要停用 Bevacizumab。一項匯總分析發現，接受 Bevacizumab 聯合化療的病人中有 5% 出現 2 至 4 級蛋白尿（尿試紙 2+ 或 >1 g 蛋白/24 小時或腎病症候群），並在近四分之三的病人會恢復；其中有 42% 的病人重新開始使用 Bevacizumab，但近一半重新開始使用 Bevacizumab 的病人出現 2 至 4 級蛋白尿。接受 Bevacizumab 的病人很少發生腎病症候群，但有時會導致致命。在某些情況下，蛋白尿病人的腎切片結果與血栓性微血管病一致。一項比較 Bevacizumab 聯合化療與單獨化療的大型回顧性分析發現，接受 Bevacizumab 治療的病人血清肌酐升高率較高（基準值的 1.5 至 1.9 倍）；大約三分之一接受 Bevacizumab 治療的病人的血清肌酐沒有恢復到基準值。尿蛋白/肌酐比值似乎與 24 小時尿蛋白無關。

副作用	嚴重度	劑量調整
蛋白尿/腎病症候群 ■ Monitor by dipstick urinalysis before each cycle ■ If >2+ proteinuria on dipstick urinalysis, check 24-hour urinary protein.	1+ proteinuria (dipstick)	續用 bevacizumab
	尿蛋白 <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 < 1g, 重新用 dipstick 監測。
	尿蛋白 > 2g (24-h urine)	■ 停 bevacizumab, 下次療程前再測尿蛋白。 ■ 如果尿蛋白降至 <2g，重新給 bevacizumab。 ■ 萬一 3 個月後，未降至 <2g，停 bevacizumab。
	Nephrotic syndrome	停 Bevacizumab

- 血栓栓塞：當與化療聯合使用時，Bevacizumab 會增加動脈血栓事件 (arterial thromboembolic events, ATE) 的發生率，包括腦梗塞、中風、心肌梗塞、短暫性腦缺血發作、心絞痛和其他 ATE。ATE 的最高發生率發生在膠質母細胞瘤病人。ATE、糖尿病或 ≥65 歲的病史可能存在更大的風險。儘管癌症病人已經有發生靜脈血栓栓塞 (VTE) 的風險，但對 15 項對照試驗的薈萃分析表明，接受 Bevacizumab 發生 VTE 的風險增加。與僅接受化療的病人相較，接受 Bevacizumab 聯合化療的病人發生 3 級或更高級別 VTE 的發生率更高。

副作用	嚴重度 Severity	劑量調整
血栓栓塞事件	動脈血栓 ■ 病人有 arterial thromboembolism 病史或 > 65 y/o. ■ 過去 6 個月內，有發生 thromboembolic event, 停用 bevacizumab. 只有在病情穩定與無症狀時，再重新給藥。	停用。當動脈血栓動脈恢復後，再重新使用的安全性尚不清楚。 ■ 在高危險群，考慮預防性低劑量 ASA。 ■ 2. 任何 thromboembolic 事件，停用 bevacizumab。
	靜脈栓塞	■ Grade 3 或意外發現 pulmonary embolus: 停 bevacizumab 2 星期直到抗凝血藥發揮效果。 ■ Grade 4 (肺栓塞): 停 bevacizumab 與給予抗凝血治療。在病人穩定與抗凝血療效發揮後，可重新給藥。

副作用	嚴重度 Severity	劑量調整
		如果危及生命的血栓事件，停 bevacizumab。停用 bevacizumab.

➤ 傷口癒合併發症：在一項對照研究中，在大手術後 28 天內未給 Bevacizumab，在轉移性結直腸癌病人術前接受 Bevacizumab 治療發生傷口癒合併發症（包括嚴重/致命併發症）比術前沒有接受 Bevacizumab 的發生率較高。在復發膠質母細胞瘤病人的一項對照臨床研究中，與未接受 Bevacizumab 治療的病人相較，接受 Bevacizumab 治療的病人傷口癒合併發症發生率更高。在對中心靜脈通路放置的回顧性審查中，放置和 Bevacizumab 給藥間隔 <14 天時，觀察到傷口裂開的風險更大。如果可能，等 Bevacizumab 停用後至少 6 至 8 週進行大型外科手術可能更合適。

副作用	嚴重度 Severity	劑量調整
傷口癒合併發症	任何級別	停 bevacizumab 直至傷口充分癒合。 是否重新恢復 bevacizumab 的安全性尚不清楚。
	壞死性筋膜炎	停 bevacizumab

➤ 可逆性後腦部白質病變症候群

副作用	監測症狀	劑量調整
Reversible leukoencephalopathy Syndrome (可逆性後腦部白質病變症候群)	癲癇發作(seizures),頭痛、意識改變、視覺干擾 (visual disturbance), 皮質盲(cortical blindness)	- 停 bevacizumab - 症狀處理 (如癲癇) - 如有高血壓，控制。

- 眼睛不良事件：玻璃體內給藥已報告因眼內炎引起的嚴重眼部感染和視力喪失。已有報告細菌性眼內炎、裂孔性與牽引性視網膜剝離、葡萄膜炎和玻璃體出血的病例。
- 頷骨壞死：根據美國頷面外科醫師協會 (AAOMS) 的一份立場文件，與藥物相

關的頷骨壞死 (MRONJ) 與雙膦酸鹽和 denosumab 以及抗血管生成劑 (例如、bevacizumab, sunitinib) 用於治療骨質疏鬆症或惡性腫瘤。抗血管生成劑與抗再吸收劑同時使用時，會增加頷骨壞死 (ONJ) 的風險。MRONJ 的其他危險因素包括牙槽手術 (如拔牙、植牙)、先前存在的發炎症性牙病和伴隨的皮質類固醇使用。AAOMS 建議，如果醫學上允許，應延遲開始抗血管生成藥物用於癌症治療，直到獲得最佳牙齒健康 (如果需要拔牙，抗血管生成治療應延遲到拔牙部位已黏膜化或充分骨癒合後)。一旦開始針對腫瘤疾病的抗血管生成治療，應避免涉及直接骨損傷和植牙的手術。在治療期間發生 ONJ 的病人應接受口腔外科醫生的護理 (AAOMS [Ruggiero 2014])。

藥物交互作用

- 藥物的相互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

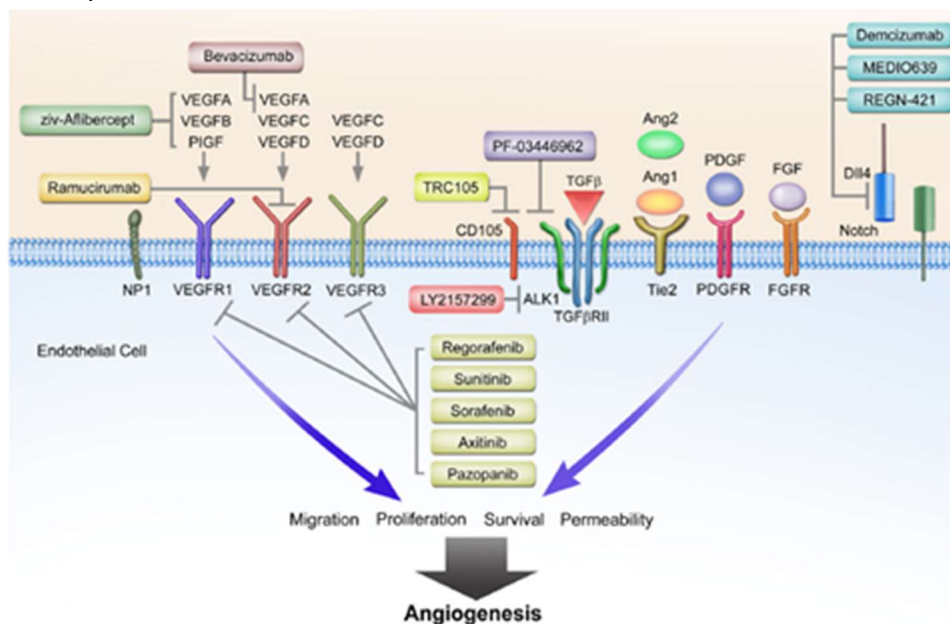
1. 監測蛋白尿/腎病症候群 (通過尿液試紙分析)；對讀數 $\geq 2+$ 的病人收集 24 小時尿液。
2. 每 2 至 3 週監測一次血壓；如果在治療期間出現高血壓，則需更頻繁監測；如因 bevacizumab 引起的高血壓或惡化的高血壓而停藥也需繼續監測血壓。
3. 在治療開始後 6 個月內評估靜脈曲張 (在肝細胞癌病人)。使用前評估妊娠狀態 (對具有生殖潛力的女性)。
4. 密切監測輸注反應的症狀。
5. 監測胃腸道穿孔或瘻管 (包括腹痛、便秘、嘔吐和發熱)、出血 (包括流鼻血、咳血、胃腸道和/或中樞神經系統出血)。
6. 可逆性後腦部白質病變症候群、血栓栓塞 (動脈和靜脈) 的症狀
7. 傷口癒合併發症和/或心臟衰竭。監控醫囑遵從性。
8. 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
9. 年齡相關性黃斑變性 (非仿單標示使用)：監測眼內壓 (IOP)。玻璃體內給藥

後~4 週的複診需檢查（包括視力、Amsler 網格和立體生物顯微鏡眼底檢查）；然後定期進行生物顯微鏡眼底檢查。監測單眼近視；監測感染性眼內炎的症狀（例如，眼睛疼痛/不適、眼睛發紅惡化、視力模糊/下降、光敏感度增加、飛蚊症增加）、視網膜脫離和視力下降。

10. 糖尿病黃斑水腫（非仿單標示使用）：監測視力、測量黃斑中心視網膜厚度和眼壓；監測感染性眼內炎、白內障和視網膜脫離的症狀。
11. 遺傳性出血性毛細血管擴張症（非仿單標示使用）：初始治療前以及首次給藥後 3 個月和 6 個月時的心輸出量測量值和肝臟放射學反應（通過超音波和肝臟 CT 檢查）（Dupuis-Girod 2012）。

機轉

Bevacizumab 是一種重組人源化單株抗體，可結合且中和血管內皮生長因子 (VEGF)，防止其與內皮受體 Flt-1 和 KDR 結合。VEGF 結合啟動血管生成（內皮增生和新血管的形成）。抑制微血管生長會阻礙所有組織（包括癌組織）的生長。



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。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 每次複診需驗尿中是否有蛋白尿。
6. 監測胃腸道穿孔或瘻管（包括腹痛、便秘、嘔吐和發熱）、出血（包括流鼻血、咳血、胃腸道和/或中樞神經系統出血）、
7. 如有癲癇發作、頭痛、意識改變、視覺干擾，請告知醫師。
8. 如有胸悶、腿部紅腫熱痛，請盡快就醫。
9. 如有傷口，請監測傷口癒合。
10. 如果有疲倦、走路喘等症狀。請告知醫護人員。
11. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後（女性 6 個月）應採有效避孕措施並避免哺乳。
12. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
13. 臨床監測項目：監測蛋白尿(通過尿液試紙分析)、量血壓、腎功能、定期監測心電圖和電解質。