ORIMUSTINE
寧癌平凍晶注射劑
INNOMUSTINE
普癌汰乾粉注射劑

Bendamustine
100mg /vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2008 年 FDA 允許上市)

適應症	試驗結果	用法 劑量
Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-hodgkin lymphoma J of Clinical Therapeutics 2009.11.031 0149-2918,	Bendamustine vs chlorambucil ORR : 59% vs 26% (P < 0.0001). mPFS : 17.6 months vs 5.7 months (P < 0.0001). DOR : 18.6 months vs 6.5 months ADR : bendamustine (89%) vs chlorambucil (79%) - neutropenia (28%), pyrexia (24%), and thrombocytopenia (23%).	IV: 100 mg/m2 on days 1 and 2 of a 28-day treatment cycle (as a single agent) for up to 6 cycles

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

癌information症資訊store雜貨店 2022

Addition of Polatuzumab Vedotin to Bendamustine and Rituximab (BR) Improves Outcomes in Transplant-Ineligible Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Versus BR Alone Blood (2017) 130 (Supplement 1): 2821	Randomized Phase 2 Study 80 pts : randomized to pola 1.8 mg/kg plus Rituximab (375 mg/m^2) and Bendamustine (90 mg/m^2) or BR every 21 days for 6 cycles. pola + BR (Bendamustine+ Rituximab) vs BR ORR 70% vs 33%, CR 58% vs 20% Median DOR 8.8 mo vs 3.7 mo Median PFS 6.7 mo vs 2.0 mo Median OS 11.8 mo vs 4.7 mo (p 0.0008) OS at 1 year for pola + BR+B was 48% vs 24% for BR.	IV 90 mg/m^2 every 21 days for 6 cycles.

*ORR (overall response rate)； the median progression-free survival rate (mPFS)；
*R/R DLBCL : relapse/refractory Diffuse large B cell lymphoma
*duration of response (DOR), PFS (progression free survival), OS (overall survival)

藥物發展史

Bendamustine 於 1963 年在東德首次合成，作為單藥治療慢性淋巴細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、多發性骨髓瘤和乳腺癌。 2008 年，Bendamustine 被美國食品和藥物管理局（FDA）批准用於治療慢性淋巴細胞白血病。它還被批准用於治療在使用 rituximab 或含 rituximab 的方案治療期間或六個月內進展的非何杰金氏淋巴瘤。

臨床作用

如今，Bendamustine 在多種癌症的治療中發揮著關鍵作用：

1. 慢性淋巴細胞白血病 (CLL)：Bendamustine 通常與 rituximab 聯合使用，是 CLL 的一線治療藥物。
2. 非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)：Bendamustine 通常與 rituximab 聯合用於治療惰性 NHL 和已證明對其他治療無反應的其他類型淋巴瘤。
3. 多發性骨髓瘤：使用 Bendamustine 通常與其他藥物聯合來治療多發性骨髓瘤，尤其是對其他療法沒有反應的患者。

Bendamustine 的優勢在於血液毒性及感染率比較少，尤其是第一線使用 Chlorambucil 後惡化的病人，有相關文獻間接顯示 Bendamustine 副作用低於 Fludarabine，但兩種藥都是很優秀的第二線首選藥物，目前台灣健保亦核准 Bendamustine 用於第 B 與 C 期病人的第一線，或復發惡化病人的第二線治療。從化學結構上分析，Bendamustine 的功效等於 Fludarabine 加上 Cyclophosphamide，換句話說，BR（Bendamustine+Rituximab）的功效也類似於 FCR（Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab），但是臨床上德國人在 CLL 高危險者第一線首選仍是 FCR，因為 FCR 的臨床研究最充足，所以身體體能良好者(Fit Group)或可以選 FCR。然而在台灣 B 肝帶原者多，FCR 所產生之不良反應、肺部功能缺損及感染增加都是其隱憂，但 BR 組合是否更合適仍值得討論。選擇 BR 對年齡年長超過 75 歲病人(Unfit group)是值得推薦的。

BR 組合與 R-CHOP 在和緩性結節型淋巴瘤之臨床比較上，各方面數字如 ORR、PFS、OS 都是差不多的。值得一提的是在德國 G CLL SG 的研究中，收集先前對 Fludarabine 治療失敗或復發患者給予 BR 治療組合，結果顯示仍有七成多的整體反應率（ORR）而完全反應率(CR)也達 14.5%。其中染色體異常（17p deletion）者之整體反應率(ORR)也達 44%，我們必須注意，合併 Rituximab 使用時 Bendamustine 的劑量是 70mg/㎡ d1-d2 而 Rituximab 在第二療程後須提高至 500 mg/㎡。但最近的第三期 BR 比上 FCR 的大型研究中 Bendamustine 的劑量為 90 mg/㎡ d1,2。

臨床三期試驗證實 Bendamustine 單一治療的無疾病惡化期（PFS）達到 21.6 月，遠超過 chlorambucil 的平均 8.3 月。所以說 Bendamustine 幾乎取代了 chlorambucil 的治療首選位置，但或許可以說 chlorambucil 更適合用於低風險(low risk)或是不需要積極治療(slow go strategy)的 CLL 病人，這類病患本身症狀不嚴重，腫瘤不大，其自然存活期較長，或許也比較不需要 Bendamustine 或

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。 癌information症資訊store雜貨店 2023

Fludarabine 作為第一線的積極治療。若病患有明顯症狀、溶血、疾病第 C 期，淋巴結腫大者，須有另外更積極的治療策略（go - go strategy），那麼 Bendamustine 儼然是新主流及新典範（paradigm），可以取代傳統的 chlorambucil、CVP、CHOP。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (30%-90%的病人會發生嘔吐情形)。
- 骨髓抑制程度：高度抑制。淋巴細胞減少症（68%至 99%; 3/4 級：47%至 94%），骨髓抑制（3/4 級：98%;第 3 週為最低點），白血球減少症（61%至 94%; 3/4 級 ：28%至 56%），血紅素降低（88%至 89%； 3/4 級：11%至 13%），嗜中性球減少（75%至 86%； 3/4 級：43%至 60%）， 血小板減少症（77%至 86%； 3/4 級：11%至 25%）。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：心搏過速(6%)、水腫(≦13%；3/4級≦1%)。
2. 皮膚方面副作用：搔癢(5-6%)、皮疹(8-16%；3/4級 <3%)、皮膚乾燥(≦5%)。因輸注產生皮疹的不良反應，常發生於第一次輸注時。
3. 代謝及內分泌方面副作用：高尿酸(7%)、低血鉀(9%)、體重減輕(7-18%)。
4. 胃腸方面副作用：噁心（20%至75%），嘔吐（16%至40%），腹瀉（9%至37%），便秘（29%），厭食症（23%），口腔炎（15%; 3/4級）：< 1%），腹痛（13%），食慾下降（13%），消化不良（11%）。以上藥物副作用皆有相關藥物可以緩解症狀。
5. 肝臟系統：黃疸 (34%；3/4級 3%)、肝指數(GOT/GPT)升高 (3/4級 <1%)
6. 免疫系統副作用：單純性皰疹(3%)。
7. 骨骼肌肉方面副作用：關節痛(6%)、骨頭疼痛(5%)。
8. 神經系統副作用：頭痛(21%)、無力(8-11%)。
9. 腎臟方面副作用：腎功能指數(≦2%)。
10. 呼吸系統副作用：上呼吸道感染(10%)、呼吸困難(6%)、肺炎(8%)、鼻咽炎(6%)。
11. 其它方面副作用：發燒(24-34%)、脫水(14%)、疲倦(9-57%)、腫瘤溶解症候

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。 2023

群。

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
  - CrCl <30 mL/minute: Use is not recommended
  - CrCl >30 mL/minute 無須劑量調整
- 肝功能不全者劑量調整
  - Mild impairment: (defined in the study as total bilirubin 1 to 1.5 times ULN or AST greater than ULN), 無須劑量調整
  - Moderate impairment (AST or ALT 2.5 to 10 times ULN and total bilirubin 1.5 to 3 times ULN): 不建議給藥
  - 外滲處理方式：立即停止輸液但先不移除針頭/導管，將輸液管與導管接合處打開，改接上空針，輕輕回抽盡可能抽出滲液（請勿沖洗管路）；再移除針頭/導管，並抬高患肢，將外滲區域使用乾冷敷，一次 20 分鐘、一天四次
- 在 CLL 的劑量調整

Infusion reactions 輸注反應	
表現	處理
Grade 1 or 2	■ 輸液反應：通常會出現發燒、寒顫，皮膚搔癢和皮疹。 ■ 嚴重的過敏性和類過敏反應，最常發生在第一次的輸注治療，後續第二次之後的治療週期通常很少發生。 ■ 發生 1 級或 2 級輸注反應時，可考慮投以抗組織胺藥物、退燒藥(acetaminophen)和皮質類固醇(hydrocortisone)。
Grade 3	應考慮停止治療
Grade 4	停止治療

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。 2023

Hematologic toxicity 血液毒性	
表現	處理
Hematologic toxicity ≥ grade 3	■ 降低劑量至 50 mg/m2 on days 1 and 2 of each treatment cycle. 再次發生血液毒性 (≥ grade 3), 可再降至 25 mg/m2 on days 1 and 2 of the treatment cycle. 謹慎考慮在後續週期中重新增加劑量。 ■ 感染預防 （注意口腔及手部衛生、定期接種流感疫苗、避免生食等） ■ G-CSF 通常不需要給予，除非病人 ANC < 500/μL 且嚴重或復發性感染
Hematologic toxicity ≥ grade 4	延遲治療直到(ANC ≥1,000/mm3, platelets ≥75,000/mm3); 重新開始治療，謹慎考慮是否調整劑量。
Nonhematologic toxicity (非血液毒性)	
Nonhematologic toxicity ≥ grade 2 (臨床意義)	延遲治療直到 ≤ grade 1，當重啟治療時，需小心謹慎調整 bendamustine 劑量 (降低劑量).
Nonhematologic toxicity ≥ grade 3 (臨床意義)	降低劑量至 50 mg/m2 on days 1 and 2 of the treatment cycle，當考慮再重回初始劑量時需密切觀察。

➢ 在 NHL 劑量的調整

表現	處理
Grade 3 血小板低下：25000-50000//μL	■ 在沒有出血的情況下，PLT≧10000/μL（高風險患者 PLT≧20000/μL）不需要給予血小板輸注 ■ 有嚴重出血或需要進行緊急手術，PLT < 50000/μL 需要給予血小板輸注
Grade 4 血小板低下：< 25000/μL	
血液毒性 grade 4:	■ 降劑量至 90 mg/m2 on days 1 and 2 of each treatment cycle.

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。 2023

	■ 下一次再發生血液毒性(grade 4), 再降劑量至 60 mg/m2 on days 1 and 2 of each treatment cycle.
非血液毒性 ≥ grade 3	■ 謹慎評估劑量降至 90 mg/m2 on days 1 and 2 of the treatment cycle . ■ 再發生 ≥ grade 3 毒性, 再降至 60 mg/m2 on days 1 and 2 of each treatment cycle.

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：骨髓抑制（嗜中性球減少，血小板減少和貧血）是一種常見的副作用，情況嚴重有可能需要延遲治療和/或降低劑量；密切監測血液中血球數量（最低點通常發生在治療的第三週）。為避免發生因嗜中性白血球減少和嚴重的血小板減少所引起的致命併發症，在每次治療週期開始前，ANC 應恢復到≥1,000/ mm3，血小板應恢復到≥75,000/ mm3。
- 皮膚毒性：嚴重和致命的皮膚毒性，包括史帝文生 - 強生症候群(SJS)和毒性表皮壞死，與嗜酸性粒細胞增多症和全身症狀的藥物反應，大皰性皮疹和皮疹。據研究指出該藥物與其他抗腫瘤藥或 allopurinol 合用容易引起皮膚反應，若繼續治療可能會導致皮膚反應更加惡化，故密切監測皮膚毒性，或是當發生嚴重皮膚反應時應停藥或中止治療。
- 外滲：Bendamustine 是一種刺激性物質，具有類似起泡性特性，故給藥前和給藥過程中都應確保針頭或導管位置的正確性，以避免發生藥物外滲；若發生外滲時，皮膚會出現紅斑、明顯腫脹和疼痛情形。
- 胃腸道毒性：Bendamustine 具有中度致吐性，建議使用止吐藥，以預防噁心、嘔吐情形。
- 肝毒性：嚴重和致命的肝損傷案例，通常在治療開始後的三個月內，可能是疾病惡化/或活動性 B 型肝炎，須密切監測肝功能檢查。
- 過敏反應/輸液反應：輸液反應很常見，包括：寒顫、發冷、發燒、瘙癢和紅疹。在第二次之後的治療週期中較少發生過敏反應和類過敏反應。對於有 1 級或 2 級輸液反應史的病人，可以考慮預防性使用抗組胺藥、退熱藥和皮質類固醇；若曾發生 3 級以上過敏反應的病人不應再予 Bendamustine；發生嚴重過敏反應或有 4 級輸注反應應立即停藥。

- 低鉀血症：可能會出現低鉀血症，應密切監測有血液中的鉀離子濃度。
- 感染：當血球低下時容易發生肺炎、肝炎、敗血症或敗血性休克等，嚴重也可能造成生命威脅，故治療期間需密切監測感染風險；接受 Bendamustine 的病人可能會再發生 B 型肝炎、巨大細胞病毒、結核分枝桿菌和帶狀皰疹的感染；Bendamustine 給藥前可能需要預防和/或治療感染。
- 繼發性惡性腫瘤：接受 Bendamustine 治療可能發生二次惡性腫瘤（包括骨髓增生異常症後群、骨髓增生異常、急性髓樣白血病和支氣管癌）和癌前疾病等，儘管目前仍尚不確定與 Bendamustine 的相關性。
- 腫瘤溶解症候群：通常發生在第一個治療週期，引起原因是由於該藥物抗腫瘤治療的效果良好，導致代謝過程中產生許多酸性物質，可能會造成急性腎功能衰竭；高風險病人應在治療前採取足夠水分補充和預防措施（例如抗高尿酸療法），同時密切監測。

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP1A2 (minor), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential.
- 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訊息。

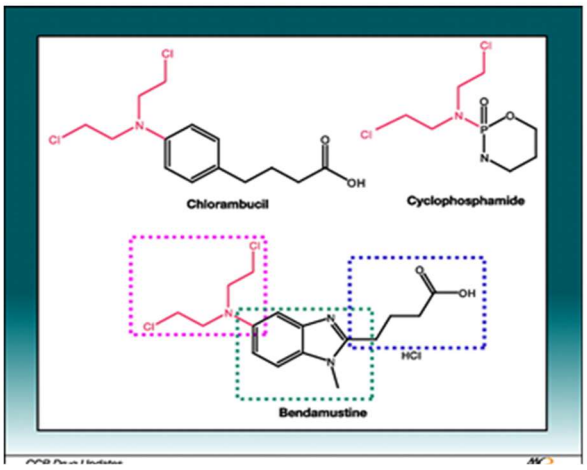
臨床監測項目

- 白血球分類和血小板數量（每週監測一次）、血清腎功能 Cr、肝功能 LFT（如：ALT，AST 和總膽紅素）(治療之前和治療期間值)
- 留意是否發生腫瘤溶解症候群，監測病人的血鉀和尿酸值變化。
- 生育年齡女性在投藥前，應先評估妊娠狀況，例如：驗孕。
- 監測輸液反應/過敏反應、感染（包括病毒活化）和皮膚毒性
- 在輸液前和輸液期間，須監測注射部位是否有外滲情形。
- 治療前需檢驗 B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎核心抗體（anti-HBc）、B 型肝炎表面抗原（anti-HBs）抗體，若有慢性或過去曾有 HBV 感染，需要進行風險評估以確定是否需要使用抗病毒藥物。

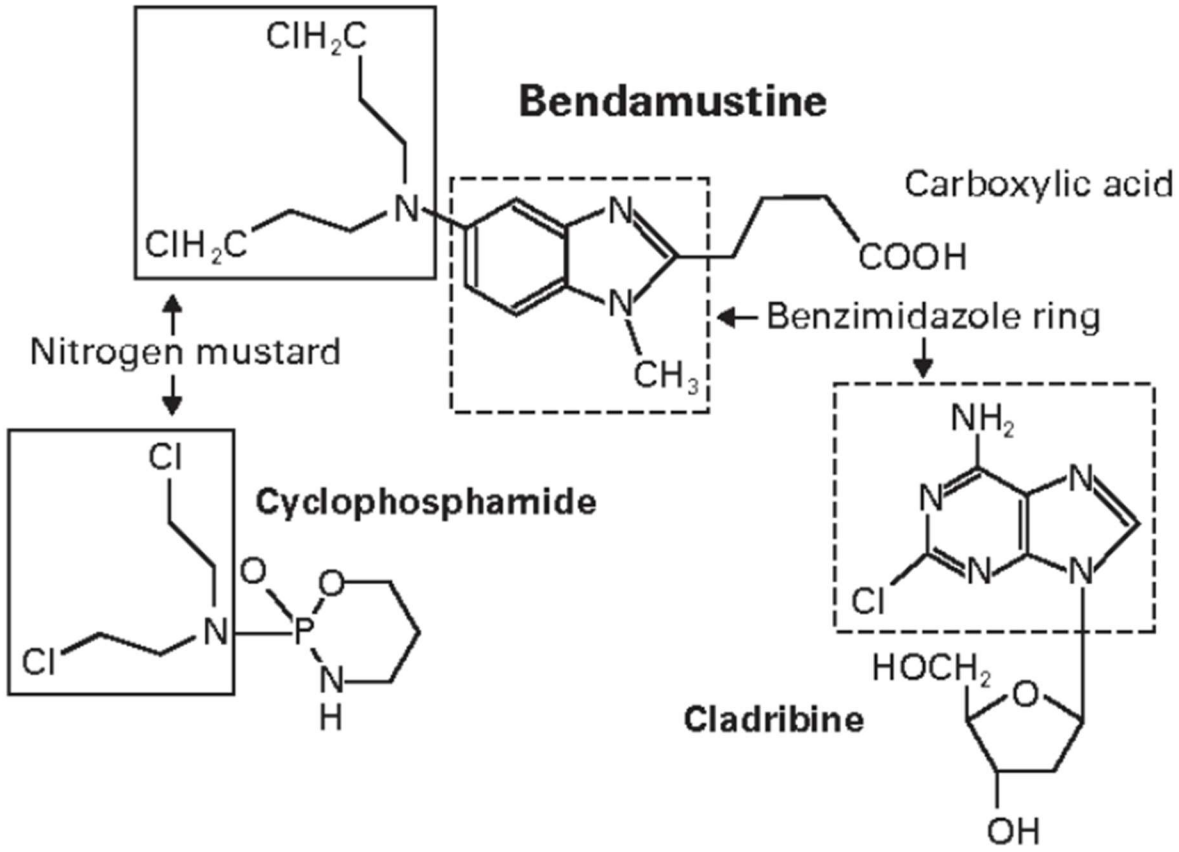
機轉

Bendamustine 屬烷化劑類 (alkylating agent)，是一種雙功能 mechlorethamine d 衍生物，帶有 benzimidazole ring（嘌呤類似物）的屬 nitrogen mustard derivative 烷化劑，與其他烷化劑僅現出部分交叉耐藥性（體外）。 它通過對單鏈和雙鏈 DNA 交叉鏈接而導致細胞死亡。 Bendamustine 對靜止和正進行分裂細胞都有作用。 作為烷化劑，Bendamustine 與 DNA 的富電子親核區域形成共價鍵，從而導致鏈內和鏈間 DNA 交聯的形成。 這些交聯抑制 DNA 複製和轉錄，誘導細胞週期停滯和隨後的細胞死亡。

除了其烷化特性外，Bendamustine 還誘導快速和持續激活 DNA 損傷應激反應，導致 p53 和 p21 蛋白上調，進一步促進細胞週期停滯和細胞凋亡。



本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。



本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。 2023

藥師小叮嚀

1. 該藥物為起泡性的藥物，容易對於血管產生刺激性，故需在注射藥物前和注射期間都須確保留置針頭或導管的位置正確性，並避免外溢；監測注射部位是否發生紅、腫、熱、痛等不適反應。
2. 如有使用其他藥物，請藥師確認是否會與該藥物產生交互作用。
3. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，故在服藥期間至停藥後（男性 3 個月；女性 6 個月），病人應採取有效的避孕措施並避免哺乳。
4. 有中度的致吐性，建議可搭配使用止吐藥物，以減緩噁心、嘔吐所帶來不舒服的感覺。
5. 使用此藥因為會有骨髓抑制的副作用，進而增加感染的風險，當血球低下時，盡量避免出入公共場所或接觸其他感染的病人。
6. 若出現第 3/4 級的副作用即表示病人需要安排入院接受後續治療。
7. 腫瘤溶解症候群：由於該藥物對於腫瘤毒殺的效果良好，造成大量惡性細胞壞死，代謝過程中可能會導致急性腎功能衰竭，嚴重的話甚至會危及性命。好發於開始治療的第一個週期，預防方式可以透過維持每日適當的輸液、監控血中鉀離子(K)和尿酸(uric acid)濃度；但若使用 Allopurinol 需注意可能會增加 Bendamustine 所造成皮膚過敏的風險。
8. 避免用於有嚴重感染的病人，包括 HIV(+)。
9. 治療期間，避免使用減毒活性疫苗，例如：麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗(MMR)或卡介苗(BCG)等。
10. 臨床監測：白血球分類和血小板（抽血檢驗）；血清腎功能 Cr、肝功能 LFT（ALT，AST 和總膽紅素；治療之前和治療期間值）。在輸液期間和之後，密切監測注射部位是否有紅腫熱痛等反應。

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

癌症資訊雜貨店 cancer information store

2023