



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統  
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2009.Jun.Vol.26

### 本期內容

#### 最新消息

藥物安全資訊.....	2
一、 藥品安全資訊.....	2
二、 醫材安全資訊.....	5
國內藥物不良品回收事件.....	7
醫材回收事件.....	7

#### 專題報導

Ertapenem 引起肝功能異常的案例報告.....	9
ADR 通報案例分析—Bevacizumab.....	17

財團法人藥害救濟基金會  
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心  
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

## 藥物安全資訊

全國藥物不良反應通報中心

### 一、藥品安全資訊

#### 1. 衛生署提醒醫療人員及病患「氫離子幫浦抑制劑」可能降低抗凝血藥品 clopidogrel 之療效 (2009 年 06 月 05 日刊於 ADR 網站)

歐盟 EMEA 綜合最近幾篇有關抗凝血藥品 clopidogrel 的研究報告，發現「氫離子幫浦抑制劑」(proton pump inhibitors, PPIs) 可能會降低 clopidogrel 之療效，而增加血栓形成之風險。於 2009 年 5 月 29 日發布藥品安全資訊。Clopidogrel 是抗血小板藥品，屬於一種 pro-drug，需於體內代謝成具有活性的成分達到預防凝血的作用，也可用於預防進一步心臟病發。而 PPIs 是用於預防和治療胃潰瘍的藥品，它會抑制轉換 clopidogrel 藥品成具有生物活性的酵素，倘若病患同時接受這二種藥品，則可能增加血栓形成，進而增加心臟病發生的風險。美國 FDA 也曾於今(2009)年 1 月發布類似之藥品安全資訊，建議醫師應謹慎重新評估病患用藥風險，目前正在評估哪些藥品會影響 clopidogrel 在體內轉換成具有生物活性的成分。

經查，衛生署核准含 clopidogrel 成分藥品許可證有 12 張，所核適應症為：「降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈堵塞事件(如：心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與 aspirin 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈堵塞事件。與 aspirin 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人」；而 PPIs 藥品包含 omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole 及 rabeprazole 等成分，所核 omeprazole 成分藥品之適應症為：「十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌(helicobacter pylori)相關的消化性潰瘍」，其他同類藥品適應症可由衛生署藥品許可證查詢系統 (<http://www.doh.gov.tw>) 查得。

衛生署曾於 96 年 12 月發布新聞提醒使用 PPIs 藥品應小心監視不良反應發生，並要求藥商儘速將該些藥品交互作用之不良反應加刊於仿單中，同時加強藥品安全監視。

摘自：<http://www.emea.europa.eu/>

#### 2. 衛生署再次提醒醫療人員及病患注意甲狀腺機能亢進治療藥物 propylthiouracil 可能引

### 起肝臟之嚴重不良反應 (2009 年 06 月 08 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 分析其不良事件通報系統 (Adverse Events Reporting System, AERS) 中, 有關甲狀腺機能亢進製劑 propylthiouracil (PTU) 及 methimazole (MMI) 之不良反應資料, 發現 PTU 比 MMI 有較高的風險導致病患肝功能低下、肝臟衰竭、甚至需要肝臟移植或死亡。PTU 和 MMI 都是用於治療甲狀腺機能亢進, 如罹患葛瑞夫氏病 (Graves' disease, 為常見的甲狀腺機能亢進疾病)。一般 PTU 是二線治療藥物, 根據資料分析發現, 成人或小孩使用該藥品治療都可能發生嚴重肝臟方面之不良反應, 雖然 PTU 導致肝臟方面的不良反應較嚴重, 不過有病患疑似因使用 MMI 而導致胎兒皮膚發育不全的案例, 因此建議醫生處方 PTU 予病患治療時, 應嚴密監視肝功能, 尤其是在開始用藥的 6 個月, 一旦懷疑肝臟受傷害應立即停藥, 而且 PTU 不應作為小孩病患的首選藥物。

經查, 衛生署核准含 propylthiouracil 成分藥品許可證 2 張, 含 methimazole 成分藥品之許可證 15 張, 所核適應症為「甲狀腺機能亢進」, 均屬於醫師處方用藥。再查全國藥物不良反應資料庫, 雖無疑似前述二種藥物導致小孩子肝臟方面的不良反應案例通報, 但有致成人肝傷害之不良反應案例。因此為確保病患用藥安全, 衛生署正在再評估該二種藥品之安全性, 並將儘速公告評估結果。另外呼籲醫師為病患處方該二種藥品時, 宜同時嚴密監視病患之肝功能, 倘若發現病患之肝臟功能指標之檢查指數異常時, 應立即停藥。

摘自：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm>

### 3. 衛生署提醒免疫抑制劑之用藥安全資訊 (2009 年 06 月 16 日刊於 ADR 網站)

根據惠氏大藥廠 (Wyeth) 執行的一項臨床試驗 (A Randomized, Open-Label, Comparative Evaluation Of Conversion From Calcineurin Inhibitor Treatment to Sirolimus Treatment Versus Continuation Of Calcineurin Inhibitor Treatment In Liver Allograft Recipients Undergoing Maintenance Therapy) 結果, 顯示肝臟移植病人, 使用以抑制 calcineurin 為主的免疫抑制劑 (Calcineurin inhibitor (CIN)-based immunosuppressants) 控制病人發生移植排斥, 倘若將 CIN 類免疫抑制劑轉換成含 sirolimus (藥品名稱為: Rapamune®) 則可能會增加病人之死亡風險, 因此美國 FDA 將彙整惠氏大藥廠之臨床試驗結果及 sirolimus 上市後使用資料, 進行再評估, 在 FDA 未有進一步評估結果之前, 建議醫師依照 sirolimus

藥品原來的治療指引使用該藥品。經查，衛生署核准含 sirolimus 成分藥品許可證有 3 張，所核適應症為：「與 cyclosporin 及皮質類固醇合併使用來預防病人腎臟移植後之器官排斥」，並未核准 sirolimus 藥品用於治療肝臟移植之病人的移植排斥。衛生署會加強該藥品之安全監視並且密切注意 FDA 針對 sirolimus 之評估結果。

摘自：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165015.htm>

#### 4. 衛生署提醒醫療人員以興奮劑治療小孩無法集中注意力時，宜注意可能發生之不良反應 (2009 年 06 月 16 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 於 2009 年 6 月 15 日發布一則以興奮劑治療無法集中注意力之小孩 (Stimulant medications used in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) 之藥品安全資訊。FDA 及 National Institute of Mental Health (NIMH) 發表一項研究，青少年使用興奮劑忽然死亡的分析結果，發現無法集中注意力之小孩及青少年使用興奮劑治療時，可能引發心臟血管系統疾病而突然死亡，但是因為這項研究的方法學上有些限制，因此 FDA 認為不能單以這項研究結果作為判斷基礎而停止以興奮劑治療注意力無法集中之小孩。FDA 將會繼續評估以興奮劑治療患有 ADHD 小孩之風險，屆時會再發表評估結果，同時建議醫師處方該藥品時注意病人是否有心血管疾病之病史，建議特別注意心血管系統之檢查 (包括 Marfan syndrome 的檢查)，倘若懷疑病人有潛在心臟疾病風險時，宜考慮執行心電圖或心臟超音波之檢查。經查，衛生署核准作為過動兒症候群藥品許可證共 8 張，所核適應症為「過動兒症候群，發作性嗜睡症」，均屬需醫師處方藥品，且為第三級管制藥品。經查全國藥物不良反應通報中心資料，國內尚無疑似因使用興奮劑治療注意力無法集中之小孩而發生心血管疾病導致死亡之不良反應案例。衛生署會加強監視這類管制藥品用於治療兒童或青少年病人之安全，同時密切注意 FDA 之進一步評估結果，及時發布藥品安全資訊。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166667.htm>

#### 5. 衛生署提醒醫療人員及病人氣喘治療藥品 leucotriene modifiers 之安全資訊 (2009 年 06

**月 16 日刊於 ADR 網站)**

美國 FDA 於 2009 年 6 月 12 日發布 leucotriene modifiers (包括 montelukast (藥品名稱 Singulair®)、zafirlukast (藥品名稱 Accolate®)、zileuton (藥品名稱 Zyflo®) 之藥品安全資訊。Leucotriene modifiers 是用於治療氣喘的藥品，根據美國上市後不良反應通報，發現有疑似使用該些藥品而致神經精神病學方面的不良事件 (neuropsychiatric events) 發生，包括煩躁不安、侵犯行為、焦慮、妄想錯覺、異常夢境、失眠、易怒、坐立不安、甚至有自殺傾向或行為等。因此 FDA 提醒醫師及使用這類藥品的病人及病患家屬特別注意神經精神病學方面的不良反應，倘若病人服藥期間有任何前述之不良反應現象出現，應立即回診開立處方之醫師，宜考慮停止繼續使用該類藥品。

經查，衛生署核准含 montelukast 成分藥品許可證共 12 張，所核適應症為「適用於預防與長期治療成人及小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀及防止運動引起的支氣管收縮、緩解成人及小兒的日間及夜間季節性過敏性鼻炎症狀(seasonal allergic rhinitis)」，所核准該藥品仿單之上市使用經驗記載「曾有病患服用 Singulair®後出現夢境異常、幻覺、昏昏欲睡、頭暈、心理性肌肉運動的過度活躍(包括易怒、躁動、侵略性行為、坐立不安、顫抖、沮喪甚至自殺之想法和行為...)」。另外核准含 zafirlukast (衛署藥輸字第 022398 號許可證，藥品名稱 Accolate®)，所核適應症為：「治療支氣管性哮喘」，所核准的藥品仿單中記載失眠為常見可預期之不良反應。再查，全國藥物不良反應通報中心資料，曾有病人疑似使用 montelukast 藥品導致做惡夢的不良反應，並無自殺方面的不良反應通報案例。

衛生署曾於 2008 年針對 montelukast 成分藥品進行整體性評估，同時發布新聞提醒醫師為病患處方 Singulair®藥品後應告知病患或其健康照護者，需密切監視病患服藥後之行為及可能出現之不良反應。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm>

## 二、醫材安全資訊

### 1. “曲克”腹主動脈瘤支架暨輸送導引系統安全警訊 (2009 年 06 月 05 日刊於 ADR 網站)

受影響醫材：Zenith® abdominal aortic aneurysm (AAA) endovascular grafts and associated H&L-B One-Shot™ Introduction Systems.

受影響型號：All

警訊摘要：在進行置入腹部主動脈瘤血管支架，釋放腎上支架(suprarenal stent)時，會因釋放支架困難或無法釋放支架而增加病人嚴重的傷害或是死亡的可能性。

在 Cook Zenith AAA 人工血管支架操作過程中，MRHA 接獲許多關於企圖釋放 top cap 以及展開腎上支架時，發生併發症的案例。Cook Zenith 血管腔內套膜支架有其專一獨特的近端與末端的 trigger-wire 之釋放機制。近端黑色 trigger-wire 的目的是預防過早釋放的 top stent，此 stent 與 H&L-B One-Shot 引導置入系統中 top cap 連結在一起。trigger-wire 經由 top cap 上單一的洞，再經過 top stent 內其中一個 stent eyelet。當血管被展開時，top stent 設計用來：一、避免動脈壁的物理性管型壓力。二、提供 AAA 人工血管支架之穩定性，降低末端移動之風險。

此支架之展開動作包含許多流程。當近端的 trigger-wire 將被移除時，人工血管支架已經在部分已展開的情況下準備好，且人工血管支架也不可能從病人身上移除或是插回。

雖然全世界因 trigger-wire 或 top cap 釋放問題之發生率仍低(低於 0.1%)，包括嚴重的病人併發症，像是轉變成開刀手術、永久性受損或是之後造成病人的死亡等。

下列因素出現後會提高移除近端 trigger-wire 之困難度：

- (1) 在 top stent 放入時不小心升高 top cap 的位置，且引導置入系統之操作會提高 trigger-wire 上之張力，此一過程會暫時性的使 trigger-wire 陷入且增加 wire 變形的可能性。
- (2) 如果當操作人員因企圖讓 top stent 釋放而用力往下拉此 trigger-wire 時，介於已陷入之 trigger-wire 與 top cap 之張力可能會被擴大而會導致 trigger-wire 進一步的變形。相同的，如果企圖讓 top stent 釋放而將 top cap 推向前，其張力將會導致 trigger-wire 陷入。已陷入之 trigger-wire 若在變形的情況施以過度的下降之力，也許同樣無法改變近端 inner cannula 與 dilator tip 之形狀以及位置，導致下降。因此重點為操作時確認使用製造商之建議模式以及 stiff guide wire 之長度，且預先將 dilator tip 之末端往後以提供 inner cannula 最大支撐力。解決 trigger-wire 陷入之方法已於醫師參考手冊 (see Chapter 8, pages 126-127) 中所描述，如果這些技術無法成功，有替代的展開步驟也可解決此情況(see trigger wire release instructions)。植入這些複合式主動脈瘤支架過程中，維護良好且高解析度的螢光透視鏡設備對於故障排除是非常需要的，而良好的螢光透視鏡設備也可協助精確判定 top cap 與 top stent 之相關位置。

MHRA 建議：



- ▶ 再檢附先前製造廠之”病患安全重要資訊”(2008年11月)及”使用者操作手冊”有關解決 trigger-wire 釋放之指引。
- ▶ 取得製造廠最新(2009年2月)有關障礙修理技術的指引。
- ▶ 考慮要求製造廠提供確認操作者熟練新技術的訓練。
- ▶ 確認螢光透視設備在套膜血管支架植入過程中有充分援助，如果有需要應解決困難。

國內情形：

- (1) 經詢問，國內廠商已通知各醫院，且原廠已更新材質。
- (2) 目前國內無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON043831?tabName=Device>

## 國內藥物不良品回收事件 醫材回收事件

### 1. "韋倫" 自動體外心臟電擊器一級回收事件 (2009年05月22日刊於ADR網站)

受影響醫材：Welch Allyn AED 10 Automatic External Defibrillator (AED) and MRL JumpStart AED

受影響型號：AED 10 Automatic External Defibrillator (AED)、MRL JumpStart AED

受影響批號：受影響序號清單請見附件 1~6，或可至原廠網站利用序號查詢工具(Serial Number Lookup Tool)查詢 [http://www.welchallyn.com/support/customer/AED\\_lookup.jsp](http://www.welchallyn.com/support/customer/AED_lookup.jsp)

警訊摘要：可能發生下列情形—心臟去顫能量輸出過低、非預期地關機，並且/或易受電磁干擾。前述情形可能導致裝置突然中止，可能妨礙病患心跳停止時的心臟去顫治療，因而可能導致病患死亡。

FDA 建議：在 2009 年 2 月 26-27 日，製造商已將產品回收信函寄至經銷商與顧客。請至下面網址閱讀製造商所發佈之新聞稿：

[www.welchallyn.com/pressroom/releases/2009/AED10\\_Recall\\_03-10-2009.htm](http://www.welchallyn.com/pressroom/releases/2009/AED10_Recall_03-10-2009.htm)

第一級回收事件是最嚴重的回收類型，其涉及一種具有合理可能性的情境，即當使用這產品時，可能會導致病患嚴重的傷害或死亡。

國內情形：

- (1) 經詢問，國內有 3 台受影響機型，提供更換新機。
- (2) 目前國內無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/RecallsCorrectionsRemovals/ListofRecalls/default.htm>

## 2. "亞諾" 30 40 50cc 主動脈弓氣球導管一級回收事件 (2009 年 05 月 22 日刊於 ADR 網站)

警訊摘要：幫浦管路的連接器有瑕疵，導致顯示器所顯示之氣球導管容量差異為 2.5 至 5 毫升，正確規格為 30,40,50 毫升的容量。此受影響的產品由 2008 年 1 月到 2009 年 1 月間大量製造，且已於 2008 年 1 月到 2009 年 1 月 23 日之間大量分售。

FDA 建議：2009 年 2 月 6 日，原廠已掛號通知其經銷商以及客戶相關問題，並指示，(1) 客戶退回受影響的產品，(2) 原廠提供持續使用此產品的特殊使用說明。

國內情形：

- (1) 經聯繫，廠商回覆已將訊息通知客戶，提供產品更換。
- (2) 目前國內無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/RecallsCorrectionsRemovals/ListofRecalls/default.htm>

## 3. "百爾賽 揣耶濟"心臟檢測套組一級回收事件 (2009 年 06 月 05 日刊於 ADR 網站)

受影響醫材："百爾賽揣耶濟"心臟檢測套組 (Triage Cardiac Panel)

受影響型號：產品編號 97000HS

受影響批號：W44467B

警訊摘要：此受影響醫材常用於診斷急性心肌梗塞，以及心肌壞死程度等心臟疾病。受影響的批號可能在測試時顯示偽陰性，肌鈣蛋白 I、肌紅蛋白以及 CK-MB 值顯示低量，使得有心臟疾病以及心肌壞死的病人測試結果正常，造成不正確的診斷。

FDA 建議：廠商於 2009 年 4 月 27 日透過傳真、電子郵件、郵寄的方式發布緊急回收通知客戶和經銷商，並附上查核表，內容告知客戶：

- (1) 產品回收的原因。
- (2) 立即停止使用受影響的產品
- (3) 丟棄受影響的產品。

並建議兩種選擇：選項一：10 天內完成傳真附上的查核表，回報丟棄以及庫存的产品數量；

選項二：直接連絡廠商更換產品

國內情形：

- (1) 經聯繫，廠商已通知客戶，提供產品更換。
- (2) 目前國內無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON043831?tabName=Device>



專題報導

## Ertapenem 引起肝功能異常的 案例報告

賴琬姿<sup>1</sup> 吳培基<sup>1,2</sup> 謝右文<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> 中國醫藥大學藥學院藥學系、<sup>2</sup> 中國醫藥大學附設醫院藥劑部、<sup>3</sup> 財團法人藥害救濟基金會  
審稿：黃政華<sup>1</sup>、張峰義<sup>2</sup> (<sup>1</sup> 國泰綜合醫院感染科主任、<sup>2</sup> 三軍總醫院感染科主任)

### 前言

Ertapenem 歸屬於 carbapenem 之一，但結構上與 meropenem 在 C<sub>1</sub> 側鏈較接近，因此不需添加抑制腎臟 DHP-1(dehydropeptidase-1) 之 cilastatin (imipenem 則需要添加)。在體外研究中對常見的好氧菌或厭氧菌中葛蘭氏陽性或陰性菌有效。早在 2001 年即於美國市場上市，次年於歐洲上市；<sup>1</sup> 我國則至 2003 年核准。Ertapenem 對 methicillin-敏感的金黃色葡萄球菌 (methicilin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 的抑制效果強過 ceftriaxone 與 piperacillin-tazobactam，另外對抗腸桿菌屬 (*Enterobacteriaceae*) 的細菌與厭氧菌 (anaerobes) 也有同樣的結果，對肺炎鏈球菌也有良好的殺菌力。<sup>2</sup> 但對於院內感染的菌種，例如：

*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter species*、methicillin-resistant *staphylococci* 或 *enterococci* 則效果有限。<sup>2</sup>

Ertapenem 半衰期長，每天使用一次即可。每次靜脈注射一克時，在臨床試驗中顯現對複雜的皮膚感染、腹腔感染、感染性肺炎、及盆腔感染與複雜型的泌尿道感染均有良好的治療效果。<sup>3</sup>

在臨床試驗中最常被報告的藥品相關不良事件包括：腹瀉(5%)、局部注射位置血管炎等合併症(4.5%)、噁心(2.5%)、alanine aminotransferase 值上升(8.8%)。<sup>1, 4</sup> 使用 ertapenem 最常看到的血液檢查值異常為輕度到中等程度的肝臟酶(aminotransferases) 上升；但一般均屬可逆性不良反應，停藥即可恢復正常，而沒有遺留嚴重的肝衰竭後果。<sup>1</sup>

本文報告一位病患，因為肺炎使用 ertapenem。於使用後第八天，發現病患血液生化檢驗值 AST(aspartate aminotransferase, GOT)、ALT(alanine aminotransferase, GPT)異常，超過正常值上限 5 倍。於停藥後 2 週恢復至接近正常值。由於是上市不久的藥品，希望此病例能提供對該藥品臨床使用的參考。

### 臨床病例

一位年齡 65 歲的男性病患。身高 175 公分，體重 47 公斤。已往病史包括：1) 攝護腺肥大 (benign prostatic hyperplasia, BPH)，於 77 年執行經尿道攝護腺切除 (transurethral resection of prostate, TURP)；2) 高血壓，未使用藥物控制，平時之收縮血壓 (SBP) 大約 150mmHg；3) 82 年中風，伴隨左側偏癱；4) 93 年 7 月，因為車禍造成左腿和頸椎損傷，左膝關節上截肢。此後長期臥床，且自 94 年開始以鼻胃管進食；5) 94 年 10 月因為右側輸尿管移行上皮細胞癌 (transitional cell carcinoma)，置放右側

雙 J 管 (D-J stent)，右側經皮腎造瘻管 (percutaneous nephrostomy tube, PCN tube)；D-J stent 於 94 年 12 月移除，PCN tube 於 95 年 2 月移除。無食物、藥物過敏史。

95 年 4 月 3 日上午，住院前一週咳嗽合併痰量增多、不易咳出，且呼吸困難逐漸惡化而至本院急診求助。住院時間自 95 年 4 月 3 日至 95 年 5 月 5 日。

病患入院時，血壓 150/70 mmHg、體溫 34.8°C、脈搏 110/分、呼吸速率大於 30/分，看起來嗜睡，昏迷指數為 7 (Glasgow Coma Scale, GCS E3M3V1)。血液檢驗結果為 WBC 32010 /uL、neutrophil 88%、hsCRP 9.59mg/L、Hb 11.2g/dL、platelet 224000/uL；血液生化檢查 ALT 35U/L、BUN 38mg/dL、Cr 0.8 mg/dL、sodium 119 mmol/L；肺部 X 光片顯示左下肺葉有浸潤現象。經由臨床症狀及實驗室數據檢驗結果 (見表一)，懷疑病人為肺炎，於 4 月 3 日開始給予 ertapenem。4 月 4 日，由於血氧飽和度 SpO<sub>2</sub> 降到 78%，病患呼吸衰

竭，予以氣管插管及呼吸器支持(ETT/MV)後，O<sub>2</sub>SAT.95.7%，當時血壓 120/70 mmHg。將病患轉入呼吸加護病房治療。

4月3日抽血之細菌培養報告：兩套間隔30分鐘的血液培養，其中一套長出CoNS；中段尿液細菌培養報告：葛蘭氏陰性桿菌量超過100000 CFU/ml；鏡片檢查發現：包含葛蘭氏陽性球菌、桿菌及葛蘭氏陰性桿菌。所以繼續使用ertapenem。

7天後(4/10)，血液生化檢查AST、ALT異常(AST 157U/L、ALT 224U/L)，同時肚臍周圍出現紅疹，病人無其他不適(無發燒、黃疸)。病人的症狀懷疑為藥物引起，先停用藥物diclofenac及aminophylline。4月11日，再追蹤AST、ALT數值仍持續上升(AST 159U/L、ALT 258U/L)、紅疹未消退。由於無法排除抗生素ertapenem與不良反應的相關性；再者，抗生素已使用10天，臨床狀況改善(WBC 3610/uL、BT 37°C、BP 131/70 mmHg、HR 70/min)。因此，4

月12日停用ertapenem。(表一藥物使用紀錄、表二檢驗報告)。另外，對可能引起肝功能異常原因作相關的實驗室檢查，檢查結果乙型、丙型肝炎病毒(HBsAg、HCVAb)均呈陰性反應。病患平常無飲酒的習慣。4月16日，皮膚紅疹消退。4月24日，肝功能指數檢查結果，幾乎已恢復正常(AST/ALT 44/86 U/L)。5月20日，門診追蹤，已完全恢復正常(ALT 22 U/L、Bil-T/D 0.57/0.08 mg/dL)。

4月18日，病患狀況穩定，因為咳嗽能力不佳，轉至呼吸照護中心進行呼吸器脫離計畫(ventilator weaning program)；4月24日，執行氣管造口術(tracheostomy)；4月27日，改為T型管(T-piece)使用；5月2日，病患成功脫離呼吸器，轉至一般病房；5月5日，病況穩定，出院。

表一 藥物使用記錄

Drug/dosage/date	4/3-4/5	4/6	4/7-4/10	4/11-4/12	4/13-4/24	4/25-5/5
0.9% NS 500ml/bot	2bot qd	1bot qd	∨	∨		
Ertapenem 1g/vial	1vial qd	∨	∨	∨		
Diclofenac 25mg/tab			1# bid			
Aminophylline 100 mg/tab			1# tid			
Sinbaby Lotion				qd	∨	
Sennoside 20mg/tab		2# hs	∨	∨	∨	∨
MgO 250mg/tab	2# tid	∨	∨	∨	∨	∨
Chlorzoxazone 200 mg/tab						1# bid
Celecoxib 200 mg/tab						1# bid (4/27 ~5/2)

表二-1 檢驗數據

Lab. (Normal range)/ date	RBC ×10 <sup>6</sup> /uL (4.5-5.5)	Hb g/dL (14-18)	Hct % (39-52)	PLT ×10 <sup>3</sup> /uL (130-400)	WBC ×10 <sup>3</sup> /uL (3.9-10.3)	Neu % (40-74)	Eos % (0-4)	Baso % (0-1.5)	hsCRP mg/L (<0.8)
4/3	3.56	11.2	30.7	224	32.01	88	0	0.1	9.59
4/4		6.7		87	15.42	95.2	0	0	7.67
4/5		11.2							
4/6	3.39	10.2	29.5	134	8.72	82.4	0.5	0.1	
4/10	3.32	10.2	30.3	119	8.72	82.4	3.1	0.5	
4/13	3.38	10.3	31.9	124	3.61	52.1	5.0	0.6	
4/17	3.45	10.5	33.5	173	4.57	54.9	4.8	0.9	
4/24		9.6		153	5.4	62.5	4.3	0.4	
5/2		11.6		121	6.05	54.2	4.6	0.2	

表二-2 檢驗數據

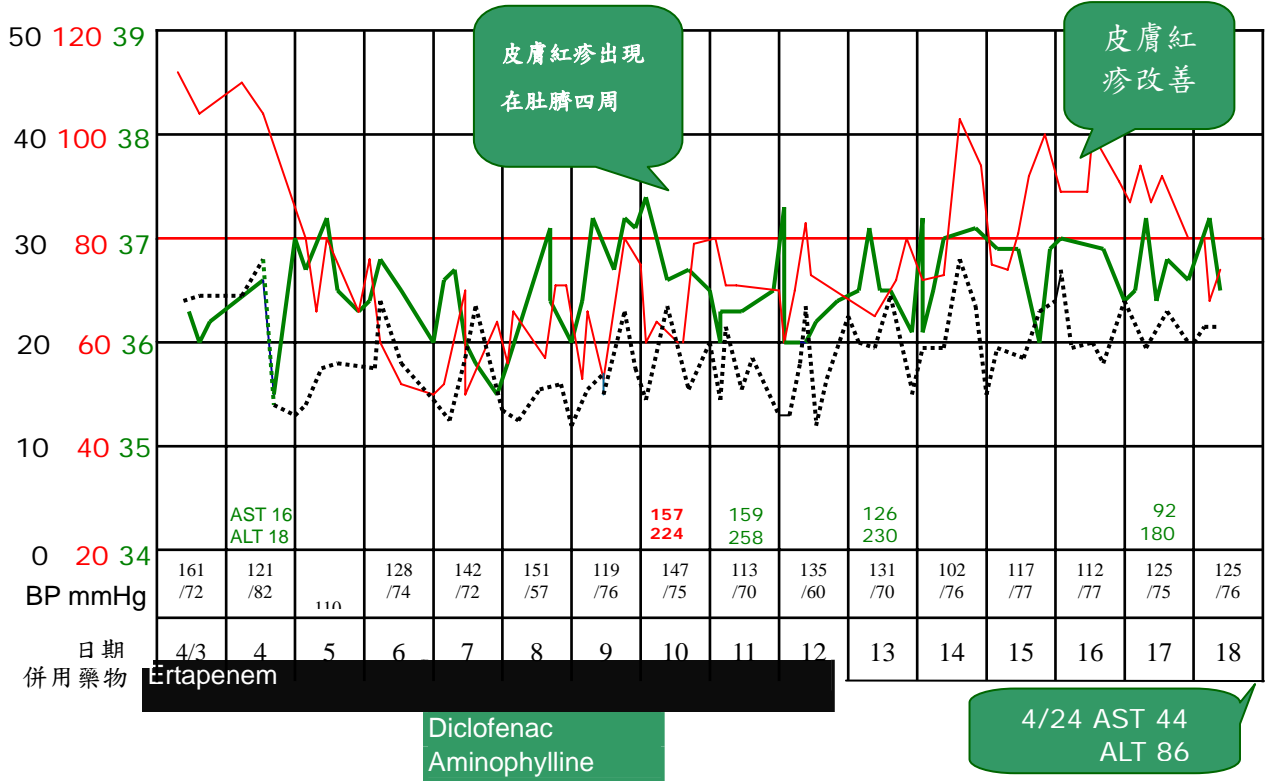
Lab. (Norm. range)/date	AST IU/L (5-34)	ALT IU/L (0-40)	Bilirubin T/D (0.2-1.3/0-0.4)	Alk-P IU/L (38-126)	r-GT IU/L (8-50)	Alb./Prealb. (3.4-4.8/18-38)	INR (0.82-1.18)	PT/ctrl	APTT/ctrl
4/3		35		102			1.43	16.63/10.	42.6/27.9
4/4	16	18	0.35/			1.8/			
4/6	44	41					1.24	14.43/10.	34.6/27.9
4/10	157	224			22	/15.3			
4/11	159	258	0.45/0.03	78					
4/13	126	230	0.34/				1.12	13.08/10.	28.5/28.3
4/17	92	180	0.25/			2.6/26.4			
4/24	44	86				/23.1	1.22	14.16/10.	30.4/28.5
5/2						/25.8	1.06	12.3/10.6	33.9/28.8

表二-3 檢驗數據

Lab. (Norm. range)/date	BUN (5-26)	Creatinine mg/dL (0.5-1.3)	Osmolality (280-300)	Na (135-147)	K (3.5-4.9)	Mg (1.6-2.6)	P (2.7-4.5)	Ca (8.5-10.5)
4/3	38	0.8		116	4.6			
4/4	31	0.6	254	123	3.3	1.7	2.5	8.2
4/6	27	0.6		136	3.4			
4/10	40	0.9		140	5.1	3.0	4.4	9.3
4/11					4.7			
4/13		1.1		141	4.5			
4/17	49	1.1		145	4.3	2.9	3.6	9.0
4/24	35	1.0		137	4.1			
5/2	30	0.9		135	4.7			

\*4/4 Urine: Osmolality 320 mOsm/kgH<sub>2</sub>O (250-900), sodium 39 meq/L (30)

表三- 病患基礎生命徵象、用藥與肝功能檢驗值對照表



—— body temperature (°C)  
—— pulse rate (次/min)  
..... respiratory rate (次/min)

**討論**

由病人的嗜伊紅性白血球 (eosinophil) 的檢驗結果顯示，至 4 月 6 日前均沒有異常，但 10 日以後即開始上升，表示病人可能有過敏或感染的情形。Eosinophil 在正常的狀況下

的半衰期為 48 小時，但在發炎或過敏狀況下時其生命的週期會延長至 12-14 天；<sup>5</sup> 這段期間呈現在該病人的 eosinophil 變動與在藥品上的變動互相吻合。此外，病患肚臍四週出現皮疹。因此可以推斷 eosinophil 的改變不是其他的發炎或感染狀況造成的。

接著要確定的問題則是在



三種藥品 diclofenac、ertapenem、aminophylline 的影響下，那一個才是造成肝臟酶上升的原因（表三病患基礎生命徵象、用藥與肝功能檢驗值對照表）。有報告指出 diclofenac 常是造成肝臟毒性的原因，<sup>6-8</sup> 依據文獻，在增加肝臟酶的副作用可以到 15% 的發生率，其中少於 1% 的病人會增加到正常值的三倍以上；<sup>9</sup> 另依據原廠產品的資料，使用 ertapenem 約有 8% 的病人會造成肝臟酶的上升；<sup>10</sup> aminophylline 則少有肝臟毒性的報告。依據目前的資料，diclofenac 與 ertapenem 造成肝臟副作用的可能性最大；依照 Danan (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)<sup>11</sup> 評估，diclofenac 與 ertapenem 都是 6 分，均為可能造成該病患肝損傷之藥物。病患的腎功能 creatinine(肌酐酸)均在正常範圍內，因此無 ertapenem 劑量過高之疑慮。

該病人於 95 年 5 月 22 日後再回門診，並再次使用 diclofenac 藥品，病人並無任何不良反應發生，且其後的檢驗中 AST 與 ALT 均未上升；這

使我們確定，該病人在住院期間的肝臟酶上升與 ertapenem 有極強的關聯性。

### 結論

此病例雖未做肝臟切片檢查，但根據其臨床表現並排除其他併用藥物、病毒性肝炎引起肝功能異常之相關性，我們相信此個案應是由於 ertapenem 所引起的肝細胞型肝損傷 (hepatocellular type drug induced liver injury)。雖然未造成危及生命的後果，藉由本案例探討，希望提醒醫、護、藥事執業人員對 ertapenem 藥品造成肝功能方面不良反應的警覺性。

### 參考文獻

1. Teppler H, Gesser RM, Friedland IR, et al. Safety and tolerability of ertapenem. J Antimicrob Chemother. 2004; 53 Suppl 2:ii75-81.
2. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: Review of recent studies. J Antimicrob Chemother. 2004; 53 Suppl 2:ii11-21.
3. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of ertapenem: An overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53 Suppl 2:ii23-8.
4. Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, Woods GL, Carides A, Protocol 018 Ertapenem Community-Acquired Pneumonia Study Group. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(8):1076-1083.
  5. Afshar K, Vucinic V, Sharma OP. Eosinophil cell: Pray tell us what you do! *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13(5):414-421.
  6. Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(2):201-208.
  7. Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med.* 1998; 105(5A):17S-21S.
  8. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003; 349(5):474-485.
  9. Anonymous. Diclofenac Monograph <Micromedex>. Greenwood Village, Colo, USA; Retrieved from CCIS database, Accessed 2008/05/07. Thomson Healthcare Inc.
  10. Anonymous. Monograph of Ertapenem. <Micromedex>. Greenwood Village, Colo, USA; Retrieved from CCIS database, Accessed 2008/02/11. Thomson Healthcare Inc.
  11. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46(11):1323-1330.

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：[www.adr.doh.gov.tw](http://www.adr.doh.gov.tw)。

專題報導

## ADR 通報案例分析－Bevacizumab

詹美玲<sup>1,2</sup> 盧玲娟<sup>1,2</sup> 謝右文<sup>1,3</sup> 顏秀瓊<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會、<sup>2</sup>全國藥物不良反應通報中心、<sup>3</sup>中國醫藥大學附設醫院藥劑部  
審稿：蔡俊明<sup>1</sup>、楊志新<sup>2</sup>（<sup>1</sup>台北榮民總醫院胸腔腫瘤科主任、<sup>2</sup>台大醫院腫瘤科醫師）

### 前言

血管新生( angiogenesis )是新血管增生的一個過程，對於腫瘤的發生與轉移有密不可分的關係。<sup>1</sup>此一過程主要受到血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的調控，因此 VEGF 是一個理想的腫瘤「標靶」。<sup>2</sup> Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)是由美國 Genentech 所開發的一種對抗 VEGF 的單株抗體，可用於治療大腸直腸癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌以及乳癌等。近來有許多研究將 bevacizumab 與其他化療藥物併用，而且被證實對於許多不同型態的癌症有效，此外，即使 bevacizumab 用於不同型態的癌症，它可能引起的不良反應卻是相當一致。

在單獨使用 bevacizumab 治療腎細胞癌、乳癌及其他腫瘤的臨床試驗

中發現，最常見的不良反應有高血壓、無症狀的蛋白尿、出血以及血栓。<sup>3</sup>在 bevacizumab 與其他化療藥物併用的早期臨床試驗中，亦可觀察到相似的結果。<sup>4</sup>在早期 phase I 試驗中，並無證據顯示 bevacizumab 與其他化療藥物併用可能引起化療藥物的毒性有明顯增加。後來的 phase II、III 試驗中發現，bevacizumab 可能引起的不良反應有高血壓、無症狀的蛋白尿、動脈血栓、傷口癒合緩慢、出血(經常是較輕微的黏膜皮膚問題)以及很罕見但卻有致命性的胃腸道穿孔。直至今日，臨床試驗顯示，與 bevacizumab 相關的不良反應其嚴重度大多為輕度到中度，並且不難處理。

本次研究針對全國藥物不良反應通報案件中與 bevacizumab 相關案

例的蒐集與分析，以了解國人因 bevacizumab 引起藥物不良反應之型態表現及相關資料統計，提供醫療人員及民眾參考。

### 資料分析

本研究收集了截至 2008 年 12 月 31 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因 bevacizumab 引起之不良反應案例，通報個案基本資料詳見表一。調查期間全國疑似 bevacizumab 藥物不良反應通報案件總計 135 例，通報來源大部分為廠商，共計 107 例(79.3%)，醫學中心 19 例(14.1%)、區域醫院有 9 例(6.6%)。通報案例依性別分析，男性計 48 例(35.5%)、女性計 87 例(64.5%)。因 bevacizumab 引起藥物不良反應病患的年齡主要分布於 30-79 歲，約佔總通報案例的 80.7%，有 3 例年齡大於 80 歲，另有 23 例無法得知年齡。

不良反應的特性分析整理於表二，其中依不良反應的結果分析：有 10 例為死亡，其中有二例病患發生全

表一、通報個案基本資料

項目	個數	百分比 (%)
通報總數	135	100.0
通報來源		
廠商	107	79.3
醫學中心	19	14.1
區域醫院	9	6.6
性別		
男性	48	35.5
女性	87	64.5
年齡分布		
30-39	15	11.1
40-49	23	17.0
50-59	27	20
60-69	30	22.2
70-79	14	10.4
≥80	3	2.2
未知	23	17.1

血球減少症(pancytopenia)，後來引起敗血性休克而死亡；三例發生腸胃道穿孔(GI perforation)；有二例發生腦中風及腦梗塞，其中一例經評估相關性為可能，另一例腦梗塞之病人有心房纖維顫動的病史，相關性評估為存疑；有一例發生腸胃道出血，之後因休克死亡；另有二例分別發生腹痛以

表二、不良反應特性

項目	個數	百分比 (%)	不良反應型態		
			A	119	88.1
			B	16	11.9
不良反應結果			通報資料完整性分級		
死亡	10	7.4	優良	15	11.1
危及生命	2	1.5	普通	90	66.7
導致病人住院	66	48.9	差	30	22.2
延長病人住院時間	17	12.6	及泛發性血管內血液凝固症		
需作處置以防永久性傷害	6	4.4	(disseminated intravascular coagulation)，		
非嚴重不良反應	15	11.1	但均因資料不全，無法		
其他	19	14.1	評估相關性。危及生命案例有二例，		
不良反應之嚴重度			均為發生腸胃道穿孔，相關性評估為		
輕度	7	5.2	可能。有 66 例導致病人住院；延長		
中度	107	79.3	病人住院的有 17 例；需作處置以防		
重度	13	9.6	永久性傷害的有 6 例；非嚴重不良反		
無法評估	8	5.9	應有 15 例；其他類案例計 19 例。依		
與藥物相關性			不良反應的嚴重度分析：「中度」(需		
極有可能	10	7.4	治療、導致住院或延長住院時間至少		
可能	98	72.6	一天)佔最多，共 107 例；其次為「重		
存疑	13	9.6	度」(導致死亡、危及生命、需加護病		
資料不全	11	8.2	房治療或需七天以上才能復原、造成		
無法評估	3	2.2	永久性殘疾或先天性畸形)計 13 例；		
不良反應之處置			7 例為「輕度」(無需治療、不用解藥)，		
停藥	18	13.3	有 8 例無法評估。依可疑藥品與不良		
急救	7	5.2	反應的相關性分析：大部分的案例其		
未處理，密切觀察情況	12	8.9	相關性為可能，共 98 例；存疑的有		
減輕藥物劑量	1	0.7			
未停藥，但投與解藥	31	23.0			
停藥，改變藥物治療	3	2.2			
停藥，並投與解藥	42	31.1			
其他	4	3.0			
無法評估	17	12.6			

13 例，10 例評為極有可能，有 11 例資料不全以及 3 例無法評估。不良反應的處置方式以「停藥並投與解藥」最多數，有 42 例，其次則以「未停藥但投與解藥」計 31 例、「停藥」18 例、「未處理密切觀察情況」12 例佔多數，「急救」有 7 例，病人因休克、腸胃道穿孔、腦中風以及腦梗塞等危急情形而以急救處置。此外，「停藥改變藥物治療」有 3 例，「減輕藥物劑量」僅有 1 例，而「其他」有 4 例，在「其他」的案例中，有三例通報資料僅描述住院治療，另一例因病人腿部水腫而限制其鹽分攝取；為「無法評估」的有 17 例，均因通報資料未提及處置方法，資料不足。以不良反應的型態分析：有 88% 為型態 A 型（通常與藥品劑量及其藥理作用有關，為較常見之不良反應），12% 為型態 B 型（通常與病患體質特異性有關，而與劑量的關連性較低，為較罕見而不可預知之不良反應）。將不良反應通報案例依使用的疾病或適應症分析整理於表三。

表三、通報案例使用 bevacizumab 的適應症

適應症	案例數
大腸直腸癌	39
肺癌	36
乳癌	20
胃癌	11
肝癌	9
胰臟癌	7
卵巢癌	1
腎臟癌	1
盲腸癌	1
黃斑部水腫	1
未知	9
總計	135

不良反應的症狀依照系統器官分類之通報案件數分布整理於表四。其中以腸胃道系統發生的不良反應案件數最多，主要有：腸胃道出血、嘔吐、腸胃道穿孔、和肚子痛。此外，心臟血管系統包括高血壓、血管栓塞以及出血事件為主要通報案件，血液系統以白血球低下最多，另一方面，較值得注意的不良反應包括有：影響傷口癒合、血管栓塞症以及尿蛋白等。以下針對比較常見且值得



注意的不良反應作更詳盡的討論。

**表四、Bevacizumab 相關通報案例之不良反應症狀分析**

不良反應型態	案例數	不良反應型態	案例數
<b>心臟血管系統</b>	<b>35</b>	<b>腸胃系統</b>	<b>40</b>
缺血性中風	4	腸阻塞	4
靜脈栓塞	2	腹瀉	4
心肌梗塞	1	嘔吐	11
泛發性血管內血液凝固症	1	小腸結腸炎	1
高血壓	6	腹痛	5
腸胃道出血	11	腸胃道穿孔	8
眼睛出血	5	吐血	3
咳血	4	便血	1
腦出血	1	口腔炎	3
<b>血液系統</b>	<b>34</b>	<b>皮膚系統</b>	<b>10</b>
全血減少症	3	延遲傷口癒合	4
貧血	2	搔癢	3
白血球減少	3	紅斑	1
嗜中性白血球減少症	24	色素沉著過度	2
血小板減少症	2	<b>其他</b>	<b>27</b>
<b>呼吸系統</b>	<b>10</b>	發燒	17
鼻出血	3	衰弱	3
呼吸困難	1	疲勞	1
上呼吸道感染	4	敗血病	2
氣促	2	食慾喪失	1
<b>中樞神經系統</b>	<b>3</b>	尿蛋白	3
頭昏	1		
暈厥	2		
<b>總計</b>			<b>159</b>

## 討論

### 高血壓

高血壓是試驗中最常見的不良反應，其發生率約為 22-32%。在轉移性大腸直腸癌病人中，第三、四級高血壓的發生率約為 11-16%。<sup>5,6</sup> 在臨床試驗中發現，單獨使用 5-FU/LV 的病人中並未發現有第三、四級高血壓，而合併使用 bevacizumab 5mg/kg 以及 10mg/kg 的病人則分別有 8.5% 及 25% 出現第三、四級高血壓。由此可知，高血壓的發生率與 bevacizumab 具有劑量相關性。<sup>7</sup> 在這些病人中，大部分是屬於第三級高血壓，很少發生第四級高血壓，因使用 bevacizumab 引起高血壓而必須停藥者，更只佔 0.7%。<sup>8</sup> Bevacizumab 引起高血壓的機轉可能與 VEGF 被抑制相關，因為 VEGF 被抑制使得 NO(nitric oxide)的產生減少。<sup>9</sup> NO 是一種血管擴張劑，因此當 NO 的產生因 VEGF 抑制而減少時，就會導致血管收縮以及血壓上升。在試驗中，對於 bevacizumab 所引起的高血壓使用血管張力素轉換酶抑制劑

(angiotensin-converting enzyme inhibitors)或是鈣離子通道阻斷劑，均可有效控制。為了及早發現及治療 bevacizumab 引起的高血壓，建議接受 bevacizumab 治療的患者至少每二至三週測量一次血壓。此外，當 bevacizumab 所引起的高血壓無法以口服藥物控制時，或者患者產生高血壓危象(a hypertensive crisis)時，均應考慮停止使用 bevacizumab。本次分析的案例中有 6 例導致高血壓，其中一例有註明，在投與血管張力素轉換酶抑制劑後，血壓降回正常值。

### 尿蛋白

試驗中對轉移性大腸直腸癌患者，在使用 bevacizumab 的組別引起尿蛋白( proteinuria )的發生率為 22.8-38%，而單獨使用化療藥物的組別其尿蛋白發生率為 11.4-21.7%。<sup>7,8,9</sup> Bevacizumab 引起的尿蛋白是沒有症狀的，僅能藉由檢驗分析測得。若病人的 proteinuria  $\geq$  2g/24h 或者出現腎病症候群( nephritic syndrome )，就必須考慮停止 bevacizumab 治療。本次

通報案例中有 3 例通報尿蛋白，其中有 2 例在檢測出尿蛋白後並未停藥，另一例則因通報資料不全而無法得知。

### 栓塞

在 bevacizumab 治療轉移性大腸直腸癌的 phase II 試驗中，發現 bevacizumab 可能會增加栓塞併發症 (thromboembolism) 風險。<sup>9</sup> 雖然因為疾病本身以及化療的因素，轉移性大腸直腸患者發生栓塞併發症的背景值本來就很高<sup>10</sup>，然而在臨床試驗發現以 bevacizumab 治療會更增加栓塞併發症發生的機率。更進一步分析發現，bevacizumab 只會增加動脈性血栓的發生(發生率: bevacizumab plus chemotherapy 3.8% VS. chemotherapy alone 1.7%)<sup>11</sup>，對於靜脈性血栓影響並不顯著。根據這項研究結果，美國食品藥物管理局於 2004 年八月發布 Dear Doctor letter，提醒醫療專業人員注意使用 bevacizumab 與增加動脈性血栓風險的相關性。之後於 2005 年一月，Genentech 公司在 Avastin®仿

單中之警語、注意事項、不良事件、劑量及使用方式等項目中，加註與動脈血栓栓塞相關之重要新知，並建議醫療人員在治療病人時，需參酌予動脈血栓栓塞相關的資訊。<sup>12</sup> 對於年紀大於 65 歲，或者之前有動脈性血栓病史患者在使用 bevacizumab 的時候，要特別小心注意，雖然這類患者容易發生動脈性血栓，但整體而言，使用 bevacizumab 對於這類病患利大於弊，所以仍然可以使用，但是如果有任何動脈性血栓發生時，都要立即停止使用 bevacizumab。另外，值得注意的是，在 2008 年一篇 meta-analysis 研究<sup>13</sup> 發現，其實使用 bevacizumab 無論使用的劑量是每週每公斤 2.5 mg 或是每週每公斤 5.0 mg，都會增加靜脈血栓的機會 (11.9% 比 6.3%)。因此，臨床上無論動脈性或靜脈性栓塞的發生都必須特別小心。在本次通報資料中共有二例發生靜脈性血栓，其中一例由肺部電腦斷層掃描(chest CT)在左頭臂靜脈(left branchiocephalic vein)以及頸內靜脈(internal jugular vein)發現血

栓，而且病人在一個多月前有放置 CVAD，醫師給予抗凝血劑治療。另一例發現左腿有深部靜脈栓塞(deep vein thrombosis)，此病人沒有其他疾病或危險因子會引起深部靜脈栓塞，亦給予抗凝血劑治療。

### 影響傷口癒合

血管增生對於傷口癒合是一個很重要的過程，但是使用 bevacizumab 會抑制血管增生進而影響傷口癒合。研究 bevacizumab 和病患接受手術後的傷口癒合能力發現，若是病患接受手術時間是在使用 bevacizumab 之前 28 至 60 天，並不會增加傷口癒合的併發症，但是在使用 bevacizumab 期間接受手術的話，傷口癒合的併發症發生率會從 0% 增加到 6.7% 或是 10%(IFL alone vs. 5-FU/LV plus bevacizumab vs. IFL plus bevacizumab)。<sup>14</sup> 綜合上述研究和 bevacizumab 的半衰期(約 21 天)<sup>8</sup>，一般建議常規手術應停 bevacizumab 至少 30 天才進行手術，但急診手術不在此限。

### 出血

依據文獻，雖然曾有非小細胞肺癌病患使用 bevacizumab 後發生嚴重出血事件，例如，咳血 (haemoptysis)<sup>15</sup>，但 bevacizumab 引起的出血事件大多是輕微的，主要是流鼻血。<sup>16</sup> 大多數的流鼻血並不嚴重，一般簡易處理即可，關於使用 bevacizumab 期間發生流鼻血事件的建議如下；1. 流鼻血的處置如同一般處理，以局部指壓為主，2. 先天性凝血功能異常患者或是使用高劑量抗凝固劑患者需要使用 bevacizumab，需要特別小心使用 3. bevacizumab 不應該用於腦部有癌細胞轉移的患者 4. 病患若有出血情形需要治療時，必須停止使用 bevacizumab。關於第三點注意事項，使用 bevacizumab 對於腦部有轉移性癌的患者，是否會增加腦部出血的機會，因為臨床試驗的時候把這類病人排除掉，所以真正結果不得而知，不過，小心起見不建議使用。此外，對於先天凝血異常的人或是使用全劑量抗凝血劑的患者之後使用 bevacizumab 的安全性，目前亦

是沒有報告。但使用 bevacizumab 後發生血栓需要使用全劑量抗凝固劑，並不會增加嚴重性出血的併發症，另一方面，bevacizumab 併用低劑量 Aspirin® 也不會增加出血的情形。<sup>17,18</sup> 在本次分析的案例中有 4 例發生咳血(haemoptysis)，其中有 3 例是非小細胞肺癌(NSCLC)的病人，另一例通報資料中未敘述。此外，案例中有 3 件發生流鼻血，都是屬於輕微程度，其中 2 例未停止投予 bevacizumab，而另 1 例未提及。

### 腸胃道穿孔

腸胃道穿孔 ( gastrointestinal perforation ) 是一種不常見之使用 bevacizumab 後的併發症，嚴重的話也可能會致命。依文獻，其發生率約 1.5%。<sup>6</sup> 大部分發生腸胃道穿孔的患者合併有以下幾種危險因子：急性憩室炎、腸阻塞、穿孔處在腫瘤處、腹膜性轉移或是之前腹部有接受過放射治療等等因素。<sup>19</sup> 若有上述危險因子患者需要使用 bevacizumab，需要特別小心，若是使用 bevacizumab

發生腸胃道穿孔，就必須停止使用 bevacizumab。此外，為了及早發現腸胃道穿孔，使用 bevacizumab 治療的病患要小心監測是否有發生腸胃道穿孔的相關症狀，包括有不明腹痛伴隨便秘或是嘔吐，若有上述症狀需要進一步接受檢查。

在資料庫中，總共有八位病患在接受化療期間發生腸胃道穿孔的情形，其中有五位是大腸直腸癌，一位是非小細胞肺癌(NSCLC)，一位是胃癌以及有一位通報資料中未提及適應症。這八位病人中有五位接受手術治療，破的位置在胃部有兩位、一位穿孔在大腸腫瘤處，另外兩位資料不足無法判斷。另一方面，有三個病人因為敗血性休克過於嚴重無法手術，最後都不幸過世。

### 結論

近幾年來大腸癌的發生率一直持續增加，加上其他末期癌症的臨床試驗陸續公佈後，可以預見 bevacizumab 應用在轉移性癌症病患的機會也越來越多，因此，臨床醫師

和藥師必須更加注意和熟悉 bevacizumab 可能引起的副作用。Bevacizumab 所造成的輕微副作用，包含高血壓、流鼻血和無症狀的尿蛋白症，一般都可以使用降血壓藥物、基本止血法和密切追蹤即可，並不需要停藥。但是針對有可能致死的副作用，包含腸胃道穿孔和血栓症，都需要小心注意提醒病患相關症狀，有任何懷疑時需要立即就醫，並且停止使用 bevacizumab。

#### 參考文獻

1. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med.* 1995;1(1):27-31.
2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011-1027.
3. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology.* 2005;69(3):25-33.
4. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, Gaudreault J, Novotny W, Fyfe G, Adelman D, Stalter S, Breed J: Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol.* 2001;19:851-856.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
6. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Perrou B, Nelson B, Novotny WF: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phased II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705.
7. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E: 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;21:60-65.
8. Tran J, Rak J, Sheehan C, Saibil SD, LaCasse E, Korneluk RG, Kerbel RS: Marked induction of the IAP family antiapoptotic proteins surviving and XIAP by VEGF in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;264:781-788.
  9. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ: VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998;274:H1054-H1058.
  10. Lee A: Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003;110:167-172.
  11. Skillings JR, Johnson DH, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Holmgren E, Holden SN, Hurwitz H, Scappaticci F: Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(suppl):196s(abstract 3019).
  12. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Avastin>
  13. 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.
  14. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H: Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180.
  15. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:2184-2191.
  16. Kramer I. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007;32:1-14.
  17. Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T,

- Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Holmgren E: Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004;22(suppl):abstract 3528.
18. Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F, Bergsland E, Holmgren E, Holden SN, Hurwitz H, Scappaticci F: 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):259s(abstract 3554).
19. Kozloff M, Cohn A, Christiansen N, Flynn P, Kabbinavar F, Robles R, Ulcickas Yood M, Sarkar S, Hambleton J, Grothey A: Safety of bevacizumab (BV, Avastin) among patients (pts) receiving first-line chemotherapy (CT) for metastatic colorectal cancer (mCRC)-preliminary results from a large registry in the US. *J Clin Oncol* 2005;23(suppl):262s (abstract 3566).

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心  
指導單位：行政院衛生署藥政處  
發行人：蕭美玲  
總編輯：謝右文  
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 吳瑞美 林美淑 黃小文 陳本源 張峰義 盧玲娟 謝右文 謝維清  
執行編輯：鄧艷屏  
顧問：林敏雄 高純琇 郭壽雄 廖繼洲 顏秀瓊  
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓  
電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)  
傳真：(02) 2358-4100  
網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>  
印刷者：晉富印刷股份有限公司  
台灣郵政台北雜字第 1148 號執照登記為雜誌交寄