

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

Bevacizumab(Avastin)治療眼睛 黃斑部病變之安全性討論

林姝娟

前言

Bevacizumab(Avastin, 癌思停)為癌症標靶治療用藥, 衛生署核准適應症為轉移性大腸或直腸癌、轉移性乳癌、多型性神經膠母細胞瘤(glioblastoma multiforme)以及晚期/轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌; 美國食品藥物管理局也僅核准用於結腸直腸、肺、腎臟、腦、乳房等部位的癌症, 但不分國內外, 臨床眼科醫師廣泛使用該藥治療眼睛黃斑部病變。2010年, 花蓮慈濟醫院眼科醫師在眼科雜誌(Ophthalmologica)發表一篇案例報告, 指出一名罹患眼睛黃斑部水腫及糖尿病的男子注射該藥(1.25 mg in 0.1 ml), 三天後突然眼睛失明且同時發生中風, 由於此眼科用法目前屬於「非核准適應症」, 即 off-label use, 患者並無法獲得藥害救濟賠償, 故本文針對 bevacizumab 用在黃斑部病變患者的安全性作進一步的討論。

老年性黃斑部病變

老年性黃斑部病變(age-related macular degeneration, AMD)是導致50歲以上成人失明的主要原因。百分之八十的AMD為非血管新生型(non-neovascular), 但在視力嚴重喪失的族群中, 有九成屬於血管新生(neovascular),

即濕性(wet or exudative)AMD。治療眼睛新生血管的選擇有雷射光凝固法(laser photocoagulation)、光動力療法(photodynamic therapy, PDT)、經瞳孔熱療法(transpupillary thermotherapy, TTT)與眼內注射抗血管新生藥物。前三種方法雖然可以有效治療疾病, 但無法預防新的血管增生, 而眼內注射抗血管新生藥物不僅可以破壞新生組織, 還可以預防血管增生, 近年來有很大的突破, 主要是因為臨床發現血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)會造成血管新生(neovascularization), 此新生的血管結構比較脆弱, 容易出血與滲漏, 造成黃斑部組織水腫, 病患視力減退, 因此使用VEGF抑制劑可阻斷此病程, 研究證實可以預防視力喪失並改善視力敏銳度(acuity)。

血管內皮生長因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制劑

國內目前臨床使用的VEGF抑制劑有 pegaptanib(Macugen[®]), bevacizumab(Avastin[®]), 及ranibizumab(Lucentis[®])三種(請見表格)。

2004年底上市的pegaptanib是VEGF₁₆₅選擇性抑制劑, 為此類藥品最早用於眼科者, 因VEGF₁₆₅是眼球內與血管增生病理有關的主要生長因子。Bevacizumab與ranibizumab是美國同一家生技公司(Genentech)所研發的產品, 兩者對所有型態的生長因子均有作用, 屬於pan-VEGF抑制劑。Bevacizumab是人體重組

單株IgG1抗體，最早在2004年FDA核准用於治療轉移結腸直腸癌；此藥分子較大，分子量149 kDa，屬於完整長度的抗體且半衰期長。為了提高視網膜穿透性研發出ranibizumab，此藥為bevacizumab的片段(fragments)，其分子較小，分子量48.39 kDa，因此組織穿透力較好，藥效較快；在2006年獲得FDA核准用於治療老年黃斑部病變，為眼科專用。

因bevacizumab並不是為了治療AMD所研發的製劑，故原開發公司未研究該藥在AMD的安全性或有效性，FDA也未核准用於眼科投藥，目前亦未取得此適應症，但卻在ranibizumab被核准前，就被廣泛用於治療AMD，主要原因就是效果類似ranibizumab且價錢便宜，只有ranibizumab花費的1-5%左右。早期有人利用全身性投予bevacizumab治療AMD，但患者血壓往往都會上升。最早使用眼球內注射治療AMD是由Rosenfeld PJ等人於2005年提出，該篇文獻發表在Ophthalmic Surg Lasers Imaging雜誌，之後陸續有相當多的案例報告支持其效果與安全性，近期的meta-analysis發現對視力敏銳度的改善與ranibizumab相當，分別為+5.9-9.8與+8.6 ETDRS字母。

國內外施行情形

美國眼科學會(The American Academy of Ophthalmology)2008年治療AMD的準則將bevacizumab的重要性列為level A(最重要)，證據強度則為level III(最低等級)，並指出眼科醫師須提供患者同意書，告知此用法為仿單標示外使用，即非核准適應症。歐洲視網膜專家學會(The European Society of Retina Specialists)2007年也提出相同建議。國內衛生署也未核准bevacizumab用於治療黃斑部病變，只核准pegaptanib與ranibizumab，且目前健保只給付

ranibizumab，並有以下限制：眼科專科醫師使用、治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變、病眼最佳矯正視力介於0.05-0.5之間、須經事前審查、每眼每年使用不得超過3次、使用期限為2年。

使用劑量頻次

Bevacizumab治療AMD的用法為眼球內注射，經由鞏膜(sclera)注入玻璃體腔(vitreous cavity)。最常施打的劑量為每次1.25 mg(劑量範圍1.0至2.5 mg)，約每四到六週施打一次，範圍由需要時(prn; pro re nata)至每月一次或每3個月一次，均有人使用。一般持續使用到視網膜呈現乾性(dry)，根據患者狀況有所不同。平均追蹤時間可達2年，範圍1個月至25.4個月。

不良反應與副作用發生率

目前發表的隨機對照研究(Randomized controlled trials, RCT)資料顯示，並未發現bevacizumab與任何全身性副作用相關，也沒有主要的眼科副作用，例如：眼內炎(endophthalmitis)、葡萄膜炎(uveitis)、視網膜剝離(retinal detachment)、水晶體傷害(lens damage)、玻璃體出血(vitreous hemorrhage)或暫時性眼內壓上升。但會增加色素上皮細胞撕裂的機率(pigment epithelial tears, 5.5%)、急性後玻璃體剝離(posterior vitreous detachment, 14.6%)以及白內障惡化(cataract progression, 7.3%)。

至於案例報告提到的不良反應，眼科方面包括眼內炎(0.2-0.9%)、色素上皮細胞撕裂(0.9-7.5%)、玻璃體剝離症(9.8%)、黃斑部下出血(1.5-7.5%)、葡萄膜炎(0.3%)、視網膜剝離(0.6%)、玻璃體出血(0.08%)；輕微者有疼痛、結膜充血、結膜下出血、輕微的眼內發炎、

暫時性角膜上皮病變(transient corneal epitheliopathy)、暫時性視力模糊。另外，非眼科方面不良反應包括腦血管意外和心肌梗塞(0.3%)、急性高血壓(1.5%)、腸骨動脈瘤(iliac artery aneurysm, 0.6%)。

整體而言，多數研究規模太小，無法排除嚴重全身性併發症的可能，但已發現會增加血管栓塞疾患(如腦中風或心肌梗塞)、出血、蛋白尿、傷口難以癒合、胃腸穿孔、高血壓及充血性心衰竭的風險。另外，需特別注意任何眼科併發症都有可能造成視力永久損失。

安全性與療效

Bevacizumab注射到眼睛內的劑量為治療大腸癌全身投予劑量的四百分之一，因此推論全身性的副作用極小。但同類藥物ranibizumab的研究中，使用眼睛內注射者有發生較高動脈血管事件的趨勢(因未達顯著差異)。另外，bevacizumab分子大，半衰期長，停留在眼睛時間較久，雖可減少注射頻次及注射引起的不良反應，但相對的，若發生滲漏，可能增加全身性的毒性。使用anti-VEGF通常需要數年，甚至超過2年，因此隨著時間增加，副作用可能才會在臨床上顯現出來。

目前並沒有VEGF抑制劑直接比較(head-to-head)的臨床研究，但從「非直接比較」的研究中發現，ranibizumab改善視力敏銳度的結果較佳；同樣，追蹤一年，以pan-VEGF抑制劑治療的病患95%可維持視力穩定，而選擇性VEGF抑制劑有70%。至於具選擇性VEGF抑制劑是否較不會產生全身性副作用，目前還無法證實。

近期整合分析(meta-analysis)臨床研究發現，bevacizumab與ranibizumab安全性與療效相當，患者使用後，黃斑部的積液減少、回復較正常外觀且視力改善；但目前缺乏強有力的證據支持該藥用在黃斑部病變是安全的。針對

這方面的疑問，目前已有數個bevacizumab與ranibizumab相比的大型研究正在進行，包括英國Randomized Controlled Trial of Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularisation (IVAN)、美國The Comparisons of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial (CATT)、荷蘭the EQUAL study與德國the Prevention of Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab (VIBERA) study，待研究結果出來後，應可回答安全性與療效的議題。

另外，如果病患有使用此藥，近期需要接受手術，需告訴眼科、外科或牙科醫師，手術前需要先停藥一段時間，避免發生不良反應。

結論

由於罹患AMD的老年人本身就容易有心血管及腦血管疾病，研究指出AMD患者的心肌梗塞風險較高，使用VEGF抑制劑雖可改善黃斑部病變，但在缺血組織中可能無法提供足夠的灌流，且尚無足夠臨床證據證實眼球內給藥之安全性，根據現有資料顯示，患者可能會出現心血管或全身性的不良反應，因此建議眼科與心臟科醫師應密切合作共同照護病患。而患者本身也需要了解此藥用於AMD仍屬於非核准適應症，長期安全性還不清楚，自費使用此藥前，須仔細衡量益處與風險。

參考文獻

1. Enseleit F, Michels S, et al. Anti-VEGF therapies and blood pressure: more than meets the eye. *Curr Hypertens Rep.* 2010; 12(1):33-8.
2. Schmucker C, Ehlken C, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab

表、國內血管內皮生長因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制劑比較

中文名	目可健	樂舒晴	癌思停
劑量與含量	0.3 mg/90 µL; 1 mL/syringe	10 mg/mL; 0.23 ml, 0.3 mL/vial	100 mg/4 mL/vial;
商品名	Macugen	Lucentis	Avastin
學名	Pegaptanib sodium	Ranibizumab	Bevacizumab
注射劑量	玻璃體內注射 0.3 mg，6 週注射一次， 不超過 2 年	玻璃體內注射 0.5 mg，一個月一次	玻璃體內注射，每次 1.25 mg，約每四 到六週施打一次
衛生署核准 之適應症	用於治療新生血管性老年性視網膜黃 斑部病變患者且最佳矯正視力≤0.5 且 年紀≥50 歲者	適用於治療血管新生型(濕性)年齡相 關性黃斑部退化病變(age-related macular degeneration, AMD)	1. 轉移性大腸或直腸癌 2. 轉移性乳癌 3. 多型性神經膠母細胞瘤 (glioblastoma multiforme) 4. 晚期/轉移性或復發性非鱗狀非小 細胞肺癌 *並未取得黃斑部病變治療的適應症
健保給付	無	有	無
本院備藥	無	無	有
非眼球相關之 全身性副作用	➤ 10-40 %: 高血壓 ➤ 6-10 %: 支氣管炎、腹瀉、頭暈、 頭痛 ➤ 1-5 %: 關節炎、骨刺、頸動脈阻 塞、腦中風、糖尿病、消化不良、 聽障、肺積水、暫時性腦中風	➤ >10 %: 鼻咽炎、頭痛、關節痛、 支氣管炎 ➤ 5-10 %: 心房震顫、感染、咳嗽、 噁心、貧血、COPD、高膽固醇 血症、失眠 ➤ 1.9-2.7 %: 血管栓塞疾患	➤ 0.3 %: 血管意外和心肌梗塞 ➤ 1.5 %: 急性高血壓 ➤ 0.6 %: 腸骨動脈瘤(iliac artery aneurysm)

(Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21(3):218-26 .

3. Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2010; 363(17): 1648-55.