

贝伐珠单抗相关不良反应的文献分析

徐雯静, 陈宁, 甄健存*

北京积水潭医院 药事部, 北京 100035

摘要:目的 分析贝伐珠单抗不良反应(ADR)发生率、发生类型和严重程度,为临床安全合理使用提供参考。方法 采用文献计量分析的方法,以“贝伐珠单抗”“安维汀”“阿瓦斯汀”“avastin”“bevacizumab”“不良反应”“副作用”“adverse reaction”为关键词,检索万方、中国知网、维普、PubMed、SpringerLink 数据库,采用 Excel 软件建立数据库,对 ADR 的类型、发生率及占比进行统计分析。结果 共纳入文献 171 篇,1 024 例患者共出现 1 634 例贝伐珠单抗 ADR。最常见的 ADR 类型为骨髓抑制、高血压、蛋白尿、出血;严重程度较高的 ADR 为动静脉栓塞、消化道穿孔、癫痫等。结论 临床医师或药师在应用贝伐珠单抗治疗相关疾病时,应重视其常见及严重的 ADR。

关键词: 贝伐珠单抗; 不良反应; 文献分析; 骨髓抑制; 高血压; 蛋白尿; 出血; 动静脉栓塞

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)02-0415-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.035

Literature analysis of adverse reactions related to bevacizumab

XU Wen-jing, CHEN Ning, ZHEN Jian-cun

Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract: Objective To analyze the incidence, types, and severity of adverse reactions (ADR) of bevacizumab, and to provide reference for safe and rational clinical use. **Methods** Using the method of bibliometric analysis, keywords “bevacizumab” “avastin” “avastin” “bevacizumab” “adverse reaction” “side effect” and “adverse reaction” were selected. The databases of Wanfang, CNKI, VIP, PubMed, and SpringerLink were searched, and excel software was used to establish the database. Types, incidence, and proportion of ADR were statistically analyzed. **Results** 171 related articles were finally included involving a total of 1 024 subjects and 1 634 cases of ADR. The most common ADR of bevacizumab included bone marrow suppression, hypertension, proteinuria, bleeding, etc. ADR with high severity include arteriovenous embolism, gastrointestinal perforation, epilepsy and so on. **Conclusion** Clinicians or pharmacists should pay attention to the common and serious ADR of bevacizumab in treatment of related diseases, and actively and correctly intervene the serious ADR.

Key words: bevacizumab; adverse reactions; literature analysis; bone marrow suppression; hypertension; proteinuria; bleeding; arteriovenous embolism

贝伐珠单抗是 2004 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的首个应用于治疗转移性结肠直肠癌的重组人源化单克隆免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗体^[1],其通过与血管内皮生长因子(VEGF)的结合,抑制其酪氨酸激酶活性,从而达到抑制肿瘤血管生成的目的^[2]。贝伐珠单抗使恶性实体肿瘤的总生存期和无进展生存期显著改善已是不争的事实,而贝伐珠单抗的安全使用逐渐成为临床、护理、药学研究的主流方向。本研究通过对贝伐珠单抗单

独或联合应用所致不良反应(ADR)的进行文献计量学分析,对其临床应用的安全性及有效性进行评估,为临床安全合理使用贝伐珠单抗提供参考。

1 临床资料与方法

1.1 文献检索

检索时间自 2010 年 1 月—2019 年 12 月,以“贝伐珠单抗”“安维汀”“阿瓦斯汀”“avastin”“bevacizumab”“不良反应”“副作用”“adverse reaction”为关键词,检索万方、中国知网、维普、

收稿日期: 2021-10-05

作者简介: 徐雯静,女,本科,药师,研究方向为临床药学、医院药学。E-mail: jing_030113@sina.com

*通信作者: 甄健存,女,本科,主任药师,研究方向为临床药学、医院药学与药事管理。E-mail: zhenjiancun@163.com

PubMed、SpringerLink 数据库。

1.2 纳排标准

纳入标准：研究对象为个人或人群，纳入研究类型为与贝伐珠单抗 ADR 相关的前瞻性和回顾性临床试验、观察性研究等。纳入的 ADR 判断为贝伐珠单抗引起，且对 ADR 发生情况描述清晰。

排除标准：综述、个案报道，文献语言非中、英文的文献，无法判断是否为贝伐珠单抗引起的 ADR 及药品 ADR 描述不清或无法分级的文献。

1.3 分析方法

用 EndnoteX9 软件对检索的文献进行去重。采用 excel 软件建立数据库，对 ADR 的类型、分级、发生率和占比进行统计及分析。

ADR 按照美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准 4.03 版标准评价 ADR 并进行分级，分为 1~5 级，其中 1 级为轻度 ADR，2 级为中度 ADR，3~4 级为严重 ADR；5 级为致死性 ADR^[3]。

2 结果

2.1 文献检索情况

在万方、中国知网、维普、PubMed、SpringerLink 以“avastin”“bevacizumab”“贝伐珠单抗”“安维汀”“阿瓦斯汀”为检索词，检索文献 9 663 篇，以“adverse reaction”“不良反应”“副作用”为关键词在检索结果中检索相关文献，并根据纳排标准去重后，共计纳入文献 171 篇。

2.2 贝伐珠单抗相关性 ADR

贝伐珠单抗相关性 ADR 见表 1。纳入的 171 篇文献共报道了 1 024 例使用贝伐珠单抗的患者，这些患者在用药期间发生的因贝伐珠单抗引起的 ADR 共计 1 634 例。从表 1 中可以看出，这 1 634 例 ADR 中，骨髓抑制、蛋白尿、高血压及出血事件是非常常见的 ADR，发生率为 38.3%、18.4%、17.3%、13.4%，其 ADR 占比分别为 24.0%、11.5%、10.8%、8.4%，且多数为 1~2 级 ADR，严重 ADR 的发生率相对较低，未见致死性 ADR 的发生。栓塞、癫痫、消化道穿孔的 ADR 总体发生率较低，但严重 ADR 比例相对较高。栓塞事件是本次研究中最严重 ADR，发生率虽仅 3.1%，但有 1 例致死性 ADR 发生。

3 贝伐珠单抗相关 ADR 分析

3.1 常见 ADR 分析

3.1.1 骨髓抑制 表 1 中骨髓抑制既包括 2 系及全系抑制，也包括单系细胞减少的情况。表 2 对上述

情况详细分类，分为 2~3 系减少、发热性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、贫血。由表 2 可知，2~3 系减少的骨髓抑制虽然发生率较高，但多数为轻中度 ADR，定期监测无需医学干预，且未见致死性 ADR 的发生。相反的是，发热性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少和贫血虽然各级 ADR 总体发生率较低，但近半数或半数以上为严重 ADR，需临床给与干预，避免由此导致治疗连续性中断或治疗终止，甚至致死性 ADR 的发生。关于晚期乳腺癌的 Meta 分析提示，贝伐珠单抗联合化疗患者 3~4 级发热性中性粒细胞减少症风险显著增加^[4]。

以往认为贝伐珠单抗引起的 ADR 与传统化疗或其他靶向药物无重叠，即不具有明显骨髓抑制的特点。在晚期结直肠癌患者联合化疗中，与西妥昔单抗相比，贝伐珠单抗最主要的特点就是在骨髓抑制上的 ADR 发生率远远低于使用西妥昔单抗的患者^[5]。但复发脑胶质母细胞瘤使用贝伐珠单抗联合化疗患者的血小板减少症和中性粒细胞减少症的发生率高于单独化疗的患者^[6]。在回顾的 171 篇文献的 1 024 例患者中，贝伐珠单抗相关骨髓抑制的发生率较高，可见骨髓抑制可能是贝伐珠单抗联合治疗中被低估的 ADR。

3.1.2 蛋白尿 1 634 例 ADR 中，蛋白尿 188 例，ADR 发生率为 18.4%，ADR 占比为 11.5%，且以轻中度的 ADR 为主。大部分贝伐珠单抗相关性蛋白尿为无症状性蛋白尿，且多为可逆性。

3.1.3 高血压 本次研究表明，贝伐珠单抗所致高血压的发生率约为 17.3%，且综合文献分析，患者在首次接受贝伐珠单抗治疗后发生高血压的比例较低，一般在治疗开始后 4~12 个月发生率较高，贝伐珠单抗致高血压一般发生在首剂给药后 4~6 周；且高血压的相对风险比增高与药物剂量呈明显相关性^[7-8]。

3.1.4 出血 由表 1 可以看出，虽然出血事件的发生率较高，为 13.4%，但主要为 1~2 级 ADR。贝伐珠单抗相关性出血可分为肿瘤相关性出血（尤其是非小细胞肺癌治疗期间出现肺咯血）及皮肤黏膜相关性出血，皮肤黏膜相关性出血更多，其中最为常见的为鼻衄，一般无需医疗干预即可缓解。治疗期间应密切监测凝血指标和出血情况，对于治疗后发生肺出血/咯血的患者可考虑停用贝伐珠单抗。对于肿瘤相关性出血的既往研究显示，肺鳞癌、既往有出血病史的患者使用贝伐珠单抗后出血风险高，现

表 1 贝伐珠单抗相关性 ADR
Table 1 ADR associated with bevacizumab

ADR 临床表现	例数	ADR 发生率/%	ADR 占比/%	ADR 分级		
				1~2 级/例 (发生率/%)	3~4 级/例 (发生率/%)	5 级/例 (发生率/%)
骨髓抑制	392	38.3	24.0	265 (25.9)	127 (12.4)	0 (0.0)
蛋白尿	188	18.4	11.5	135 (13.2)	54 (5.3)	0 (0.0)
高血压	177	17.3	10.8	106 (10.4)	71 (6.9)	0 (0.0)
出血	137	13.4	8.4	130 (12.7)	7 (0.7)	0 (0.0)
乏力	96	9.4	5.9	71 (6.9)	25 (2.4)	0 (0.0)
恶心呕吐	91	8.9	5.6	86 (8.4)	5 (0.5)	0 (0.0)
厌食	87	8.5	5.3	85 (8.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
腹泻	76	7.4	4.6	59 (5.8)	17 (1.7)	0 (0.0)
周围神经病	56	5.5	3.4	49 (4.9)	7 (0.7)	0 (0.0)
骨骼肌肉疼痛	48	4.7	3.0	48 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃肠道反应	40	3.9	2.4	40 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
栓塞	32	3.1	2.0	15 (1.5)	16 (1.6)	1 (0.1)
关节痛	29	2.8	1.8	28 (2.7)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝损伤	22	2.1	1.3	22 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔炎	19	1.9	1.1	17 (1.7)	2 (0.2)	0 (0.0)
伤口愈合	16	1.6	1.0	9 (0.9)	7 (0.7)	0 (0.0)
胃痛	16	1.6	1.0	12 (1.2)	4 (0.4)	0 (0.0)
免疫系统障碍	16	1.6	1.0	16 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
过敏	15	1.5	0.9	14 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染	12	1.2	0.7	11 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
神经毒性	12	1.2	0.7	12 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
黏膜炎	11	1.1	0.7	8 (0.8)	3 (0.3)	0 (0.0)
皮肤反应	8	0.8	0.5	6 (0.6)	2 (0.2)	0 (0.0)
癫痫	8	0.8	0.5	0 (0.0)	8 (0.8)	0 (0.0)
肝肾毒性	8	0.8	0.5	8 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
周围神经炎	5	0.5	0.3	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化道穿孔	4	0.4	0.2	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
关节活动障碍	4	0.4	0.2	3 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
缺血性卒中	3	0.3	0.2	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱发	3	0.3	0.2	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
输注反应	3	0.3	0.2	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2 贝伐珠单抗所致骨髓抑制 ADR 分类

Table 2 Classification of adverse reactions to bone marrow suppression induced by bevacizumab

ADR 临床表现	例数	ADR 发生率/%	ADR 占比/%	ADR 分级		
				1~2 级/例 (发生率/%)	3~4 级/例 (发生率/%)	5 级/例 (发生率/%)
2~3 系减少	213	20.8	13.0	187 (18.3)	26 (2.5)	0 (0.0)
发热性中性粒细胞减少	61	6.0	3.7	25 (2.4)	36 (3.5)	0 (0.0)
白细胞减少	57	5.6	3.5	30 (2.9)	27 (2.6)	0 (0.0)
血小板减少	35	3.4	2.1	11 (1.1)	24 (2.3)	0 (0.0)
贫血	26	2.5	1.6	12 (1.2)	14 (1.4)	0 (0.0)
总计	392	38.3	24.0	265 (25.9)	127 (12.4)	0 (0.0)

已不推荐此类人群应用贝伐珠单抗。既往对于脑转移灶的贝伐珠单抗治疗，欧盟一直持反对态度，但目前越来越多的证据表明，脑转移癌患者贝伐珠单抗治疗安全有效，近期欧盟已解除了脑转移灶作为贝伐珠单抗联合化疗应用的禁忌症^[9]。

3.2 严重的 ADR

3.2.1 栓塞事件 贝伐珠单抗所致栓塞可再具体分为动脉栓塞和静脉栓塞，见表 3。最常见的动脉血栓事件是心脑血管事件；静脉血栓事件包括深静脉血栓和肺栓塞。大量研究证实^[10]，贝伐珠单抗联

表 3 贝伐珠单抗所致栓塞 ADR 分类

Table 3 Classification of embolism adverse reactions induced by bevacizumab

ADR 临床表现	例数	ADR 发生率/%	ADR 占比/%	ADR 分级		
				1~2 级/例 (发生率/%)	3~4 级/例 (发生率/%)	5 级/例 (发生率/%)
静脉栓塞	3	0.3	0.2	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)
动脉栓塞	2	0.2	0.1	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
未分类栓塞	27	2.6	1.7	14 (1.4)	13 (1.3)	0 (0.0)
总计	32	3.1	2.0	15 (1.5)	16 (1.6)	1 (0.1)

合化疗治疗的肿瘤患者发生血栓栓塞性疾病的风险增加,可能原因在于恶性肿瘤本身存在的高凝状态。以颅内恶性胶质瘤的研究分析为例,贝伐珠单抗联合伊利替康与伊利替康单药治疗相比,栓塞事件的比值为 3.04,提示贝伐珠单抗是栓塞发生的危险因素^[11]。

1 项对贝伐珠单抗联合化疗治疗各类实体瘤的临床研究中的 7 956 例患者进行的荟萃分析显示,贝伐珠单抗联合化疗组所有级别和 3 级以上静脉血栓栓塞症 (VTE) 的发生率较对照组分别提高了 11.9% 和 6.3%,而低剂量组和高剂量组的风险相似^[12],提示贝伐珠单抗相关性静脉血栓事件与高血压和蛋白尿不同,发生率无剂量相关性。

动脉血栓事件的发生率同样具有组织类型特异性,结直肠癌患者的发生率高于肾细胞癌;而高龄(年龄>65 岁)及动脉栓塞史则增加了动脉血栓事件的风险。对于有动脉血栓栓塞 (ATE) 病史的患者应慎用贝伐珠单抗,年龄>65 岁的老年患者应用时注意血栓栓塞事件的监测,一旦发生任何级别的 ATE,终止应用贝伐珠单抗。

尽管栓塞事件并不常见贝伐珠单抗相关性 ADR 事件,但静脉栓塞均为严重 ADR,且动脉栓塞造成 1 例致死性 ADR 发生。鉴于这类患者抗血小板药物以及抗凝药物的使用并不增加出血风险,且有效降低栓塞事件的发生,因此对于具有高危因素的患者,不仅贝伐珠单抗治疗期间需要进行凝血功能监测,必要时需予以药物预防^[13]。

3.2.2 消化道穿孔 消化道穿孔是说明书中最严重的 ADR 之一,本次纳入的 1 024 例患者中有 4 例出现了该 ADR,其中 2 例为 3~4 级,未见致死性病例。卵巢癌患者使用贝伐珠单抗后胃肠道穿孔的发生率最高,而乳腺癌患者的发生率则最低^[14]。除特殊组织学类型外,其他高危因素包括较高剂

量、肿瘤沿肠道生长、既往有放疗的炎性反应、手术或内镜检查对胃肠道有创伤。大部分 ADR 在贝伐珠单抗治疗的 50 d 内发生,结直肠癌和肾癌患者的风险最高,胰腺癌最低。穿孔的发生率除与肿瘤类型相关外,也与贝伐珠单抗药物剂量相关。对于合并腹腔炎症、肿瘤坏死、憩室炎、化/放疗相关结肠炎、既往胃肠道梗阻/穿孔史、高龄患者(可能伴有合并疾病如憩室或腹部血管的动脉狭窄)的患者慎用贝伐珠单抗;肺癌患者贝伐珠单抗治疗后支气管食管瘘发生的报道罕见^[15]。

3.2.3 癫痫 表 1 中 8 例癫痫的 ADR 均来源于颅内复发胶质瘤贝伐珠单抗联合化疗的临床研究^[16]。癫痫是颅内恶性胶质瘤发展过程中可预见并发症,即可作为患者就诊的首发症状,也可出现于贝伐珠单抗联合治疗期间病情进展时,而且癫痫的发病形式多样,由此可见其情况的复杂性。对于以癫痫起病的颅内恶性胶质瘤患者,术后常规给与抗癫痫药物治疗,而术前未出现癫痫,术后出现癫痫并发症的患者亦是如此,因此抗癫痫药物在颅内恶性胶质瘤的患者中使用率较高。各研究中并未对癫痫的发作形式、抗癫痫药物使用情况等做特殊说明,但作为严重 ADR 且与贝伐珠单抗治疗相关,应引起临床足够重视。

3.3 致死性 ADR

鉴于本次研究仅出现 1 例致死性 ADR,不具有分析代表性,但 Huang 等^[17]在贝伐珠单抗治疗实体肿瘤的 Meta 分析中提出,大剂量贝伐珠单抗[5 mg/(kg·周), RR=1.29]与小剂量贝伐珠单抗[2.5 mg/(kg·周), RR=1.25]治疗实体恶性肿瘤的致死性 ADR 未见显著统计学差异;且致死性 ADR 的相对危险度在不同肿瘤中的差异具有显著统计学差异。铂类及紫杉烷类与贝伐珠单抗的联合治疗将导致致死性 ADR 的显著增多^[18]。

4 结论

自 2004 年上市至今, 贝伐珠单抗广泛应用于各实体恶性肿瘤的治疗, 发挥着重要作用。虽然在治疗过程出现的大部分 ADR 较轻, 为 1~2 级, 但临床应用时仍需关注常见的 ADR, 警惕严重 ADR 的发生, 必要时及时终止治疗, 避免致死性 ADR。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 581-611.
- [2] 张宁刚, 王育生, 李秀秀, 等. 贝伐珠单抗联合不同化疗方案治疗晚期结直肠癌的不良反应 [J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(5): 346-352.
- [3] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0 [S]. 2009.
- [4] Shin S, Noh Y. Increased risk of adverse drug events secondary to bevacizumab treatment in patients with advanced or metastatic breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 833-847.
- [5] 陈焯, 谢瑞祥, 何劲松. 贝伐珠单抗对比西妥昔单抗治疗结直肠癌的疗效和不良反应分析 [J]. *海峡药学*, 2017, 29(11): 135-137.
- [6] Kamiya-Matsuoka C, Hamza M A, de Groot J F. Impact of adverse events of bevacizumab on survival outcomes of patients with recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 74: 36-40.
- [7] Ahmadizar F, Onland-Moret N C, de Boer A, et al. Efficacy and safety assessment of the addition of bevacizumab to adjuvant therapy agents in cancer patients: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): 6104-6105.
- [8] 刘贤忠, 徐志波, 张先元, 等. 贝伐珠单抗联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(11): 1382-1388.
- [9] 程刚, 张力. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌的相关不良反应及处理原则 [J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(6): 563-567.
- [10] Matsumura C, Chisaki Y, Sakimoto S, et al. Evaluation of thromboembolic events in cancer patients receiving bevacizumab according to the Japanese adverse drug event report database [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2018, 24(1): 22-27.
- [11] Dong J, Meng X, Li S, et al. Risk of adverse vascular events in patients with malignant glioma treated with bevacizumab plus irinotecan: A systematic review and Meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2019, 130: e236-e243.
- [12] Nalluri S R, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300(19): 2277-2285.
- [13] Mourad J J, des Guetz G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5): 927-934.
- [14] Cortes J, Calvo V, Ramírez-Merino N, et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: A meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1130-1137.
- [15] Thawani R, Thomas A, Thakur K. Tracheo-oesophageal fistula: Rare complication of treatment with bevacizumab [J]. *Cureus*, 2018, 10(4): e2419.
- [16] Mamo A, Baig A, Azam M, et al. Progression pattern and adverse events with bevacizumab in glioblastoma [J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(5): e468-e471.
- [17] Huang H, Zheng Y, Zhu J, et al. An updated Meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89960.
- [18] Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: Interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2): 125-133.

[责任编辑 高源]