贝伐珠单抗致骨坏死的不良反应分析及药学监护Δ

王　雷[1*]，付中华[1]，史祖宣[2]，赵成龙[1#]（1.河南省人民医院药学部，郑州　450003；2.河南省人民医院肿瘤中心，郑州　450003）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2828-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.21

摘　要　目的　为准确识别和治疗贝伐珠单抗致骨坏死的不良反应提供参考。**方法**　临床药师参与1例成人脑胶质瘤患者使用贝伐珠单抗后出现股骨头坏死的治疗过程，通过检索美国FDA不良事件报告系统（FAERS）及查询相关文献和药品说明书，评估股骨头坏死与贝伐珠单抗的关联性，并为医师提供用药建议，对患者进行用药教育。**结果**　患者股骨头坏死与贝伐珠单抗的关联性评估为“可能相关”。医师采纳临床药师的建议，停用贝伐珠单抗，改用安罗替尼继续抗肿瘤治疗。患者也接受临床药师的建议，避免长时间站立，复查时，其疼痛症状已得到控制，股骨头坏死未进展。**结论**　长期使用贝伐珠单抗的患者应加强对骨痛、骨坏死的关注，定期进行影像检查，及早发现并对症治疗，以避免严重骨坏死的发生。

关键词　股骨头坏死；贝伐珠单抗；FDA不良事件报告系统；不良反应

Analysis of adverse reactions of bevacizumab-induced osteonecrosis and pharmaceutical care

WANG Lei[1], FU Zhonghua[1], SHI Zuxuan[2], ZHAO Chenglong[1]（1. Dept. of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Cancer Center, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide a reference for accurately identifying and treating adverse reactions of osteonecrosis induced by bevacizumab. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the treatment process of an adult patient with glioma who developed femoral head necrosis after the use of bevacizumab. By searching the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and consulting relevant literature and drug instructions, the association between femoral head necrosis and bevacizumab was assessed. Medication recommendations were provided to the physician, and medication educations were provided to the patient. **RESULTS** The association between the patient's femoral head necrosis and bevacizumab was assessed as "possibly related". The physicians accepted the clinical pharmacists' advice to discontinue bevacizumab and switched to anlotinib to continue antitumor treatment. The patient also followed the clinical pharmacists' advice to avoid prolonged standing. Upon re-examination, the patient's pain symptoms were under control, and the femoral head necrosis had not progressed. **CONCLUSIONS** Patients who receive long-term bevacizumab should attach great importance to bone pain and osteonecrosis, undergo regular imaging examinations, and detect and treat symptoms early to prevent the occurrence of severe osteonecrosis.

KEYWORDS　femoral head necrosis; bevacizumab; FAERS; adverse reactions

贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的单克隆抗体，其可通过阻断VEGF与其受体的结合，干扰内皮细胞的增殖与迁移，以及抑制新血管的形成等作用机制，限制肿瘤的生长[1]。此外，其还表现出促进血管正常化、改善血管通透性的特性，有助于增强抗肿瘤药物的疗效[2]。贝伐珠单抗在我国已获批用于治疗结直肠癌、肺癌、胶质瘤和肝癌等多种肿瘤，与细胞毒性药物联用可提高肿瘤患者的生存率[3]，但同时临床在使用贝伐珠单抗的过程中也发现了一些不良反应，包括高血压、血栓、低磷血症等[4]。本文报道了临床药师参与1例成年胶质瘤患者在接受替莫唑胺联合贝伐珠单抗治疗后出现双侧股骨头坏死的不良反应分析及药学监护过程，旨在为该类患者的临床安全用药提供参考。

Δ**基金项目**　中华国际医学交流基金会项目（No.Z-2021-46-2101）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：药物警戒。E-mail：562234266@qq.com

＃**通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：Zhaocl725@zzu.edu.cn

1 病例资料

患者，男，36岁，身高170 cm，体重64 kg，体表面积1.74 m^2，能进行正常活动，卡氏功能状态评分90。2022年2月，患者因头晕、恶心、意识障碍伴抽搐，由外院转入河南省人民医院（简称“我院”），诊断为脑炎，给予糖皮质激素及镇静、抗癫痫等对症治疗好转后出院。2022年6月1日，患者再次因间断头痛、幻嗅入我院，磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）检查结果示：颞叶岛区、海马区、脑室三角区异常信号较前（2022年3月）进展，多科室会诊后考虑占位性病变。完善头颅CT、腰椎穿刺术、脑脊液等相关检查，排除手术禁忌证后，于2022年6月10日行占位区手术治疗，2周（2022年6月25日）后出院。患者术后病理检查示：左侧颞叶岛区、海马区占位性病变，结合免疫组学分析，该病变符合胶质瘤的特征，WHO分级为Ⅳ级。患者基因检测结果示：左侧颞叶岛区样本*MGMT*基因甲基化（对替莫唑胺敏感性较高）。患者既往无外伤手术史，无吸烟史，有饮酒史（每月2～3次，每周100 mL），否认心血管等疾病。术后，患者戒酒、规律健康饮食，自我康复锻炼（每天步行10 000步及以上，上下楼梯为主）。

患者于2022年7月再次入院行放疗同步替莫唑胺胶囊（120 mg，qd，口服）化疗，放疗结束后继续行替莫唑胺胶囊（340 mg，qd，口服）单药抗肿瘤治疗。2022年12月，患者复查MRI示胶质瘤疾病进展，遂规律行替莫唑胺胶囊（340 mg，每4周1次，口服）联合贝伐珠单抗注射液（600 mg，每2周1次，静脉滴注）抗肿瘤治疗1年。从2023年2月起，患者反复出现血小板减少，给予注射用人白介素-11（2 mg，qd，皮下注射）升血小板治疗后可恢复，但2023年12月患者进展为3级血小板减少，采纳临床药师建议联合马来酸阿伐曲泊帕片（40 mg，qd，口服）升血小板治疗后，血小板计数显著升高，但未恢复到正常值。从2024年2月起，患者行贝伐珠单抗注射液（600 mg，每2周1次，静脉滴注）单药抗肿瘤治疗，治疗期间给予重组人粒细胞刺激因子注射液（200 μg，qd，皮下注射）治疗化疗引起的中性粒细胞减少，给予丙戊酸钠缓释片（Ⅱ）（0.4 g，bid，口服）控制癫痫症状。2024年5月，患者诉活动后出现髋关节区域疼痛，日渐加重，复查MRI示：双侧股骨头信号不均，见不规则条片状长T1、长T2信号，考虑股骨头坏死可能（Ⅱ期）。患者停用贝伐珠单抗，对症治疗后疼痛缓解，2个月后复查MRI示：股骨头坏死未进展。

2 分析与讨论

股骨头坏死，又称股骨头缺血性坏死，是由于股骨头的血液供应受损或中断，导致骨细胞和骨髓成分死亡以及随后的组织修复，进而引起股骨头结构改变、塌陷以及关节功能障碍的疾病[5]。MRI是股骨头坏死最敏感的影像检查方法[6]。该患者诉髋关节区域疼痛，且逐渐加重，MRI检查结果示双侧股骨头内信号不均，见不规则条片状长T1、长T2信号，符合股骨头坏死的症状和影像学表现。放射科医师判断该患者股骨头坏死为Ⅱ期。

2.1 股骨头坏死相关因素分析

股骨头坏死在50岁以下成人中较为常见，其致残率较高，严重影响患者的工作和生活质量，常见的病因包括髋部外伤、使用大剂量类固醇类药物、酗酒、过度吸烟、脂质代谢异常以及减压病等[7]。临床药师与医师分析本例患者生活习惯、疾病及治疗过程，并结合脑胶质瘤的特性及放疗的位置，讨论后一致认为优先考虑除疾病进展、放疗以外的其他因素，如饮酒和/或使用糖皮质激素、抗肿瘤药物等。该患者在2022年2月曾短期使用过类固醇类药物，且有每周饮酒100 mL的饮酒史，目前已停用类固醇类药物超2年，戒酒超1年，不满足国际骨循环研究会（Association Research Circulation Osseous，ARCO）股骨头坏死病因学分类标准[8]，应考虑除类固醇类药物与饮酒以外的其他因素。临床药师进一步分析股骨头坏死相关因素，通过查询万方数据库、中国知网、药品说明书等发现，贝伐珠单抗在上市后有致使颌骨坏死的报道，既往临床研究还出现过儿童骨坏死[9]。为了判断该患者常用药物与股骨头坏死（非颌骨）的关联性，临床药师借助美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）的在线平台（OpenVigil 2.1），检索2003年10月1日至2024年3月1日发生“骨坏死（osteonecrosis）”的上报病例，筛选怀疑药物为该患者既往/合并用药[包括贝伐珠单抗（bevacizumab）、替莫唑胺（temozolomide）、重组人粒细胞刺激因子（filgrastim）、人白介素-11（oprelvekin）、丙戊酸钠（valproic acid）、阿伐曲泊帕（avatrombopag）]的不良事件报告。使用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法分析药物与骨坏死的关联性。若不良反应报告数（n）≥3且ROR的95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1，则提示药物与骨坏死的关联性较强。分析结果（表1）显示，该患者既往/合并用药中，仅有贝伐珠单抗与骨坏死有较强的关联性。

表1　患者既往/合并用药中的药物与骨坏死的关联性分析结果

药物	*n*	ROR的95%CI下限
贝伐珠单抗	226	1.51
替莫唑胺	12	0.22
重组人粒细胞刺激因子	29	0.15
人白介素-11	1	0.70
丙戊酸钠	37	0.29
阿伐曲泊帕	0	0

2.2　股骨头坏死与贝伐珠单抗的关联性分析

本例患者服用贝伐珠单抗18个月后出现股骨头坏死的症状，符合药物致不良反应的时间关联性。虽然贝伐珠单抗致股骨头坏死未在胶质瘤患者中被报道过，但在其他癌种中见零星报道[10－14]，并且主要发生在肱骨、股骨等长骨受力点部位。从2024年5月起，临床医师对该患者予以停用贝伐珠单抗，并对股骨头坏死的疼痛症状进行对症治疗，同时嘱患者减少活动。截至2024年7月，患者疼痛已得到有效控制，MRI复查结果提示股骨头坏死未见明显进展，但不能完全判定是停用贝伐珠单抗的结果。FAERS分析结果显示，在该患者既往/合并用药中，贝伐珠单抗与骨坏死的关联性较高。临床药师根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》相关标准，结合该患者的不良反应情况和用药情况判定，股骨头坏死与贝伐珠单抗的关联性为“可能相关”。

2.3　贝伐珠单抗与骨坏死的文献分析

临床药师在PubMed、中国知网、万方数据库等国内外数据库检索贝伐珠单抗致骨坏死的中英文文献，检索时间为2004年1月1日至2024年5月31日。文献排除标准包括：(1)颌骨坏死相关的文献；(2)患者基本信息不全(年龄、诊断、用药时长等)的文献；(3)患者年龄小于18岁的文献。结果，共检索到相关文献5篇[10－14]，均为案例报道，涉及患者8例。对8例患者进行分析(表2)发现，男女患者各4例，年龄39～72岁，骨坏死部位包括股骨头、肱骨头、膝关节等，均是频繁活动主要受力部位；患者抗肿瘤治疗方案均为贝伐珠单抗，大部分联合细胞毒性药物，贝伐珠单抗的平均使用时间为14.2个月，而FAERS数据库中贝伐珠单抗致骨坏死平均使用时间为10.6个月；文献结局显示，骨坏死可能与长期使用贝伐珠单抗相关，及早发现并对症治疗可延缓股骨头坏死进展，进而避免外科手术治疗。

表2　贝伐珠单抗致骨坏死的文献总结

第一作者及发表时间	年龄/岁	性别	疾病	用药时长/月	联合用药	主要症状	治疗措施
Oliveira，2019[10]	39	女	肺腺癌	12	培美曲塞、卡铂	右胫骨坏死、右股骨头坏死、骨折	骨折固定术
	60	女	卵巢癌	20	卡铂、吉西他滨	双侧股骨头坏死	关节置换术
Tabouret，2015[11]	72	女	肺癌	15	5-氟尿嘧啶	右肱骨头坏死	关节置换术
	62	男	直肠癌	6	伊立替康、5-氟尿嘧啶	左股骨头坏死	对症治疗
Koczywas，2011[12]	43	女	肺癌	12	培美曲塞、卡铂	左肱骨头坏死	对症治疗
Steineger，2018[13]	66	男	遗传性出血性毛细血管扩张症	39		双侧膝关节坏死	外科手术
Mir，2011[14]	62	男	结肠癌	5	5-氟尿嘧啶、奥沙利铂	左侧股骨头坏死	对症治疗
	64	男	直肠癌	4.5	伊立替康、5-氟尿嘧啶	左侧股骨头坏死	对症治疗

2.4　贝伐珠单抗致股骨头坏死的药学监护

临床药师查阅文献[15－16]，结合本例患者病情，建议医师停用贝伐珠单抗，更改抗肿瘤方案，对症治疗股骨头坏死症状；并建议患者选择游泳代替上下楼运动，避免长时间站立，必要时可考虑使用辅助工具(如拐杖)。医师采纳临床药师的建议，停用贝伐珠单抗，改用安罗替尼继续抗肿瘤治疗。患者也接受临床药师的建议，避免长时间站立，复查时，其疼痛症状已得到控制，股骨头坏死未进展。

3　结论

对于需要长期使用贝伐珠单抗的患者应加强对骨痛、骨坏死的关注，定期进行影像检查，及早发现并对症治疗，以避免严重骨坏死的发生。

参考文献

[1] 沈西宅，李庆云，叶盛英. 贝伐珠单抗应用于恶性胶质瘤的研究进展[J]. 肿瘤药学，2023，13(6)：709-713.
SHEN X Z，LI Q Y，YE S Y. Advances of bevacizumab in the treatment of glioblastoma[J]. Anti Tumor Pharm，2023，13(6)：709-713.

[2] GARCIA J，HURWITZ H I，SANDLER A B，et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment：a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. Cancer Treat Rev，2020，86：102017.

[3] 国家卫生健康委员会医政医管局，中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会，中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南：2022版[J]. 中华神经外科杂志，2022，38(8)：757-777.
Medical Administration Bureau of National Health Commission，Glioma Committee of Chinese Anti-cancer Asso-

ciation, Glioma Committee of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for diagnosis and treatment of glioma: 2022 edition[J]. Chin J Neurosurg, 2022, 38(8): 757-777.

[4] 丁年羊,李莉,方攀奇,等. 我院贝伐珠单抗生物类似药与原研药相关不良反应回顾性分析[J]. 中国药房,2024,35(4):472-475.
DING N Y, LI L, FANG P Q, et al. Retrospective analysis of adverse drug reactions of bevacizumab biosimilar and original drug in our hospital[J]. China Pharm, 2024, 35(4):472-475.

[5] 孙伟,高福强,李子荣. 股骨头坏死临床诊疗技术专家共识:2022年[J]. 中国修复重建外科杂志,2022,36(11):1319-1326.
SUN W, GAO F Q, LI Z R. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment technique of osteonecrosis of the femoral head: 2022 version[J]. Chin J Reparative Reconstr Surg, 2022, 36(11): 1319-1326.

[6] SHI S, LUO P, SUN L, et al. Analysis of MR signs to distinguish between ARCO stages 2 and 3A in osteonecrosis of the femoral head[J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 55(2):610-617.

[7] 潘小文,董晚亭,但倩. 股骨头缺血性坏死MRI表现及其与预后的关系[J]. 国际骨科学杂志,2024,45(1):51-55.
PAN X W, DONG W T, DAN Q. Analysis of MRI findings in osteonecrosis of the femoral head and relationship with prognosis[J]. Int J Orthop, 2024, 45(1): 51-55.

[8] CUI Q J, JO W L, KOO K H, et al. ARCO consensus on the pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. J Korean Med Sci, 2021, 36(10): e65.

[9] FANGUSARO J, GURURANGAN S, JAKACKI R I, et al. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the wrist and knee in three pediatric patients with recurrent CNS tumors [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(2): e24-e27.

[10] OLIVEIRA L J C, CANEDO F S N A, SACARDO K P, et al. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the femur and tibia[J]. Oxf Med Case Reports, 2019, 2019(5): omz040.

[11] TABOURET T, GREGORY T, DHOOGE M, et al. Long term exposure to antiangiogenic therapy, bevacizumab, induces osteonecrosis[J]. Invest New Drugs, 2015, 33(5): 1144-1147.

[12] KOCZYWAS M, CRISTEA M C. Osteonecrosis of the humeral head in a patient with non-small cell lung cancer receiving bevacizumab[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(11): 1960-1961.

[13] STEINEGER J, MERCKOLL E, SLÅSTAD J M, et al. Osteonecrosis after intranasal injection with bevacizumab in treating hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report[J]. Laryngoscope, 2018, 128(3): 593-596.

[14] MIR O, CORIAT R, GREGORY T, et al. Avascular necrosis of the femoral head: a rare class-effect of anti-VEGF agents[J]. Invest New Drugs, 2011, 29(4): 716-718.

[15] DI FEDE O, PANZARELLA V, MAUCERI R, et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 2684924.

[16] KIM J W, KWAK M K, HAN J J, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons[J]. J Bone Metab, 2021, 28(4): 279-296.

(收稿日期:2024-07-04 修回日期:2024-10-29)
(编辑:邹丽娟)