

臺中榮民總醫院出國人員心得報告書提要表

| | | | | | |
|---|--------------|-------------|--------------------------------|--|--------|
| 01 服務單位 | 02 姓名 | 03 職級 | 04 出國類別 | 05 心得報告是否公開 | |
| 藥學部 | 鄭景耀 | 師三級 | 國際會議論文發表 | <input checked="" type="checkbox"/> 公開 <input type="checkbox"/> 限閱(院內公開) | |
| 06 國家及進修地點 | 07 出國期間 | 08 返國知識分享日期 | 09 連絡電話 電子郵件 | 10 所需公費數額 (必填) | |
| | | | | 出國計畫預算 | 實際使用經費 |
| 菲律賓宿霧 | 106.11.27-30 | 106.12.05 | 4628/ chingyao@vghtc.gov.tw | 41,023 | 18,227 |
| 出國報告名稱：2017 年第 15 屆亞洲移植醫學會年會 | | | | | |
| 內容提要： 為提升本院藥師對器官移植之專業及學術地位，參與國際會議發表研究論文及專業交流，參加 2017 年於菲律賓宿霧舉辦之「第 15 屆亞洲移植醫學會年會」，並受邀於國際會議發表壁報論文，主題為「Lowering Variability of Tacrolimus Trough Concentration with kidney recipients RED monitoring System」(以 RED 監測系統降低腎移植病人 tacrolimus trough 濃度之變異比率) | | | | | |
| 直屬主管審查意見： | | | | | |
| 單位主管審查意見： | | | | | |
| 人事室審查意見： | | | | | |
| 副院長審查意見： | | | | | |
| 院長批示： | | | | | |

說明：

- 一、表內 04「出國類別」欄就「考察」、「進修」、「研究」、「實習」或「其他」公務有關活動擇一填入。
- 二、表內 10「所需公費數額」欄之填寫概以新台幣折算。
- 三、本表限繳時間：公費出國者，請於返國後一個月內。應繳交提要表、審核表、出國報告等文件。
- 四、依據輔導會要求：05 心得報告應勾選公開，若勾選限閱(院內公開)應於內容提要欄敘明理由。

出國報告審核表

| | | | |
|---------------------------------------|---|-----------------------------------|--------------|
| 出國報告名稱：2017 年第 15 屆亞洲移植醫學會年會 | | | |
| 出國人姓名 (2 人以上，以 1 人為代表) | | 職稱 | 服務單位 |
| 鄭景耀 | | 藥師 | 藥學部 |
| 出國類別 | <input type="checkbox"/> 考察 <input type="checkbox"/> 進修 <input type="checkbox"/> 研究 <input type="checkbox"/> 實習 <input checked="" type="checkbox"/> 其他 <u>國際會議</u> (例如國際會議、國際比賽、業務接洽等) | | |
| 出國期間：106 年 11 月 27 日至 106 年 11 月 30 日 | | 報告繳交日期：106 年 12 月 19 日 | |
| 出國人員 自我檢核 | 計畫主辦機 關審核 | 審 核 項 目 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1.依限繳交出國報告 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2.格式完整(本文必須具備「目的」、「過程」、「心得及建議事項」) | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3.無抄襲相關資料 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4.內容充實完備 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5.建議具參考價值 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6.送本機關參考或研辦 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7.送上級機關參考 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8.退回補正，原因： | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (1) 不符原核定出國計畫 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (2) 以外文撰寫或僅以所蒐集外文資料為內容 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (3) 內容空洞簡略或未涵蓋規定要項 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (4) 抄襲相關資料之全部或部分內容 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (5) 引用其他資料未註明資料來源 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (6) 電子檔案未依格式辦理 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9.本報告除上傳至出國報告資訊網外，將採行之公開發表： | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (1) 辦理本機關出國報告座談會(說明會)，與同仁進行知識分享。 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (2) 於本機關業務會報提出報告 | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | (3) 其他_____ | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10.其他處理意見及方式： | |
| 出國人簽章(2 人 以上，得以 1 人為代表) | | 計畫主辦 機關 審核人 | 一級單位主管簽章 |
| | | | 機關首長或其授權人員簽章 |

說明：

一、各機關可依需要自行增列審核項目內容，出國報告審核完畢本表請自行保存。

二、審核作業應儘速完成，以不影響出國人員上傳出國報告至「[公務出國報告資訊網](#)」為原則。

出國報告（出國類別：國際會議論文發表）

2017 年第 15 屆亞洲移植醫學會年會

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：鄭景耀藥師

派赴國家：菲律賓宿霧

出國期間：106.11.27-30

報告日期：106.12.19

摘要

發表題目

Lowering the variability of tacrolimus trough concentration with kidney recipients monitoring system.

以 RED 監測系統降低腎移植病人 tacrolimus trough 濃度之變異比率

目的：

腎移植病人術後使用 tacrolimus (FK) 需監測其血中 trough 濃度，目的在於評估抗排斥之治療濃度目標，並作為腎毒性等副作用之參考指標。Tacrolimus 血中濃度之 6 個月變異值 coefficient variability (%CV) 作為病人 FK 濃度穩定之重要參考。本院設計發展 e 化之腎移植病人線上 Tacrolimus 血中濃度變異比率監測系統 (RED) 於門診追蹤時提醒醫師進行病人服藥配合度之宣導，並由藥師針對高風險病人進行藥物評估。因此，本研究之目的為評估臨床監測系統之介入對於腎移植病人 tacrolimus 血中濃度變異比率之影響。

方法：

由本院 RED 系統之醫療記錄蒐集腎移植病人於門診追蹤之 FK 血中濃度報告之進行評估。資料蒐集以 RED 系統上線時間 2016.12.01 為基準，每位病人之 index date 定義為 2016.12.01 之前最後一次 FK trough 血中濃度報告日期。系統計算每位使用 FK 之腎移植病人在 index date 前後各 6 個月之血中濃度變異比率，針對 %CV>22 者進行異常分析。

結果：

門診追蹤之腎移植病人共 430 人，男性 243 人 (56.5%) 與女性 187 人 (43.5%)，其平均年齡為 51.5 ± 12.3 歲，平均腎移植術後時間為 9.3 ± 8.5 年，活體腎移植共 115 位 (26.7%)，屍腎移植則有 315 位 (73.3%)。以 RED 系統介入前之 FK trough 血中濃度 %CV 大於 22% 共 183 人 (42.6%)。系統介入後 6 個月，比較介入後 %CV 變化，%CV 介於 22~30 者 RED 介入前後 (平均值 \pm 標準差,%) 分別為 25.91 ± 2.17 與 22.35 ± 11.45 ($p=0.01$)；%CV 大於 30 者分別為 46.06 ± 17.39 與 28.83 ± 18.74 ($p<0.001$)。

結論：

RED 系統介入前 Tacrolimus 血中濃度變異比率大於 22% 者，經系統介入後均有顯著改善。運用 e 化系統對於腎移植病人 tacrolimus 血中濃度進行即時評估可將其血中濃度變異比率回饋醫醫療團隊與病人，即時針對病人血中濃度變異較大的原因進行討論與訂定共同決策，維護病人用藥安全與治療成效。

關鍵字：

tacrolimus trough 濃度、腎移植、濃度變異比率

Abstract

Lowering the variability of tacrolimus trough concentration with kidney recipients monitoring system.

Objective

Monitoring the tacrolimus concentration for kidney recipients post transplantation is important to predict the outcome of graft survival. Effective health care system could provide ability for physicians and pharmacists to monitor the signs of abnormal trends of tacrolimus trough level and find the causes to improve. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of the monitoring system.

Method

The tacrolimus (FK) trough level data were collected from CPOE system when kidney recipients routinely followed up at outpatient clinic in Taichung Veterans General Hospital from the date of RED monitoring system from 2016.12.1 to 2017.05.31. The variability was calculated with the tacrolimus trough level data within 6 month before and after the index date. The definition of index date was the last OPD date before 2016.12.1.

Result

The mean age of 430 patients, included 243 male (56.5%), was 51.5 ± 12.3 years. The mean years post kidney transplantation was 9.3 ± 8.5 years. The cases of variability of FK trough level (%CV) at baseline within 22% and 30% group was 72 patients (16.74%) and the variability more than 30% group was 111 patients (25.81%). The difference of variability of tacrolimus trough level in these two groups post 6 month was calculated. The FK variability (mean \pm SD, %) within 22% and 30% group was shift from 25.91 ± 2.17 to 22.35 ± 11.45 ($p= 0.01$) and the FK variability more than 30% group was shift from 46.06 ± 17.39 to 28.83 ± 18.74 ($p < 0.001$).

Conclusion

The RED monitoring system was effective for health care providers to improve the patients with variability of FK trough level. We need to identify and analyze the causes for the high variance in FK trough level and discuss with patients the strategy how to improve.

目次

| | |
|-----------------------------------|----|
| 一、目的 | 8 |
| 二、過程 | 8 |
| (一) 「移植器官排斥」的治療與預防 | 8 |
| (二) 移植病人個體差異對於 tacrolimus 血中濃度之影響 | 9 |
| (三) 移植病人 tacrolimus 血中濃度變異率與連續性照護 | 10 |
| (四) 移植後抗排斥藥物 tacrolimus 劑型轉換與治療結果 | 12 |
| (五) 移植後併發症之處理 | 14 |
| 三、心得 | 15 |
| 四、建議事項（包括改進作法） | 16 |

本文

一、目的

論文發表於國際會議，提升台灣之國際形象與藥師專業，並將全球移植藥學最新發展趨勢帶回本院，提供作為本部未來發展方向之參考。

二、過程

11/27 07:10 搭乘長榮 BR281 班機直飛菲律賓宿霧市並於 10:05 抵達馬克坦島宿霧國際機場，隨即搭乘當地計程車前往 Bayfront 飯店。下午至大會位於 Raddison 飯店主會場探勘會場上課與海報張貼位置，並規劃明後天參與之研討會課程。

本次大會主題豐富，職依據藥事照護區分為以下五大主題：「移植器官排斥」的治療與預防、移植病人個體差異對於 tacrolimus 血中濃度之影響、移植病人 tacrolimus 血中濃度變異率與連續性照護、移植後 tacrolimus 抗排斥藥物劑型轉換與治療結果與移植後併發症之處理。以下分別整理如下：

(一)「移植器官排斥」的治療與預防

儘管器官移植至今已超過 50 年，如何預防器官排斥的治療策略仍為一大挑戰，內容以術後免疫抑制劑之選擇與濃度監測、抗體性排斥 (antibody-mediated rejection, AMR) 之藥物治療選擇為首要議題。其中更以術後以不含類固醇之抗排斥藥物組合是否適合所有器官移植為題進行辯論式的探討。

依據文獻統計，術後免疫抑制劑以三合一之組合，包含 calcineurine 抑制劑 (CNIs)、mycophenolic acid 與 corticosteroid 為主，其中 CNIs 使用 tacrolimus 病人較 cyclosporine 者為多。Tacrolimus 最為人詬病的移植後糖尿病與 cyclosporine 導致的高血壓難以控制常為器官移植後的常見併發症。而類固醇的使用則是近年來無論國內或國外器官移植研討會討論的重點，許多早期停用類固醇使用的研究也如雨後春筍般進行探討。本次大會針對類固醇作為移植後常規使用或是早期停用也採取辯論的方式進行，與會者也可從辯論中瞭解適當的使用時機與對象。

辯論主題為「Should all kidney transplant regimen be steroid-free?」，其中贊成早期停用者主答為來自美國的 Dr. Arthur Matas，反對停用者主答為來自新加坡的 Dr. Adrian Liew。

1. 贊成快速停用類固醇者論述為：

- (1) 2 週內將類固醇停用可以顯著降低移植後糖尿病 (NODM)、心血管疾病風險、白內障、骨質疏鬆的風險 (Luan et al, AJT 9: 160-8, 2009; Transplantation 91: 334, 2011)。
- (2) 快速停用類固醇不會增加急性器官排斥，5 年的腎功能與死亡率、移植器官衰竭禍延中器官排斥均和有使用者沒有顯著差異。(Woodle et al, Ann Surg, 248: 564, 2008)

- (3) 長期使用類固醇可能會導致因感染而死亡的風險增加($p=0.06$)、NODM 而需要 insulin 的機率增加 (13.5% vs 2.1%, $p=.005$)、高血脂症之治療風險增加 ($p=.03$) 與骨質障礙 ($p=.04$)
- (4) Cochrane meta-analysis 分析 29 個 RCT，結論為停用類固醇可能會顯著增加急性排斥風險，但是若是 CNI 藥物選用 Tacrolimus 就不顯著。(Haller MC, Pascual et al)
- (5) Meta-analysis 分析 34 個研究，結論是停用類固醇並不會顯著影響病人與移植器官 (graft) 的存活，甚至可以降低心血關疾病相關風險 (高血壓、糖尿病與高血脂症) (Knight and Morris, Transplantation, 2010)
- (6) 若不停用，降低劑量的效果仍然會降低骨質密度與增加骨折風險。依據文獻 (Staa et al, 2000) 只要有使用，非脊椎性骨折風險均增加；髌部骨折在每天大於 7.5mg 時相對於小於 2.5mg 者相對風險甚至增加 1.3 倍，脊椎骨折增加 3.6 倍。
- (7) 結論：快速停用類固醇可降低副作用、在移植病人與移植器官之存活率比較並無差異、雖然和急性排斥相關，但是為症狀輕微且可治療的)

2. 反對快速停用類固醇者之論述為：

- (1) Freedom trial 提出要避免早期停用類固醇，因為不論是停用或減量，其急性器官排斥率均有顯著增加(Vincenti F et al. AJT 2008; 8:307-3016)
- (2) 成人腎臟移植快速停用類固醇後 10 年的預後結果，屍腎與活體腎臟移植之急性排斥發生率為 25%與 31% (Rizzari MD et al. Clin J Soc Nephrol 2012; 7: 494-503)
- (3) 早期停用類固醇相較於低劑量維持治療具有顯著之 chronic allograft nephropathy (CAN) 發生率 (10% vs 4%, $p=.042$) (Woodle ES et al. Ann Surg 2008; 248, 564-577)
- (4) 晚期停用類固醇相較於低劑量維持比較急性排斥之差異，停用增加急性排斥發生率 (Kasiske BL et al. J Am Soc Nephrol. 2000;11(10):1910-7)
- (5) 早期停用類固醇相較於低劑量維持治療在術後 4 年之三酸甘油酯變化均具有顯著差異，但第五年則無差異；total cholesterol 在一年內有差異，一年後則無差異。(Woodle ES et al. Ann Surg 2008; 248, 564-577)
- (6) 結論：早期停用研究證明具有較高的急性排斥風險，亦會增加慢性移植腎病變 (CAN) 而導致腎衰竭，而低劑量的類固醇使用和早期停止使用類固醇是相對較能忍受其副作用之風險。的確早期停用類固醇是可有有效降低類固醇的副作用，但是急性排斥的風險與代價實在太高。

(二) 移植病人個體差異對於 tacrolimus 血中濃度之影響

荷蘭 Borra 博士研究指出，腎移植病人本身對於 tacrolimus 排除的個體差異過高會是移植預後結果惡化的預測因素，臨床常發生在 tacrolimus 劑量不變，而血中濃度卻有過高的變異，若以 variability 14.9% 區分為高變異性 (>14.9%) 與低變異性 (<14.9%)，結果顯示 tacrolimus 血中濃度高變異性與移植腎衰竭有顯著相關性。探討個體變異性相關因素，可能與腹瀉、藥物在體內之移動時間、胃酸 pH 值與其他腸胃道症狀、食物併用與否、肝功能、併用藥物與血液 hematocrit 有關，其他因素則如檢驗試劑、方法與病人之服藥順

從性。²⁻³

要如何降低個體差異所引起的 tacrolimus 濃度變異？研究建議以下 4 點⁴⁻⁵：

1. 增加病人訪視頻率
2. 病患溝通
3. 避免副作用或藥物不良反應
4. 簡化用藥，減少服藥頻次：例如可使用長效型 tacrolimus

1. Borra LC1, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2757-63. doi: 10.1093/ndt/gfq096. Epub 2010 Feb 26.
2. Denhaerynck K1, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, De Geest S. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int*. 2005 Oct;18(10):1121-33.
3. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;2(2):374-84. Epub 2007 Feb 14.
4. Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, Abrams JD, Kamoun M, Rosas SE, Mange KC, Strom BL, Brayman KL, Feldman HI. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jun;16(6):1839-48. Epub 2005 Mar 30.
5. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *MedGenMed*. 2005 Mar 16;7(1):4.

(三) 移植病人 tacrolimus 血中濃度變異率與連續性照護

腎臟移植病人術後免疫抑制劑使用 tacrolimus 需進行藥物血中濃度監測，目的在於評估抗排斥之治療濃度目標，並作為腎毒性等副作用之參考指標。臺中榮民總醫院設計發展 e 化之腎移植病人線上 tacrolimus 血中濃度變異比率監測系統，以 tacrolimus 血中波谷（trough）濃度之 6 個月變異率 coefficient variability（%CV）作為病人濃度穩定之重要參考¹。門診追蹤時，系統將提醒醫師進行病人服藥配合度之宣導，並由藥師針對高風險病人進行藥物評估。

監測系統可由門診醫療記錄蒐集腎移植病人之 tacrolimus 血中濃度報告，研究評估系統上線前後 6 個月之 tacrolimus 血中濃度報告進行分析與比較並針對 %CV > 22 者進行異常分析。研究結果發現系統介入前 trough 血中濃度變異率（%CV）大於 22% 共 183 人（42.6%），而追蹤系統介入後 6 個月，%CV 介於 22~30 者 RED 介入前後（平均值±標準差，%）分別為 25.91±2.17 與 22.35±11.45（p=0.01）；%CV 大於 30 者分別為 46.06±17.39 與 28.83±18.74

($p < 0.001$)。

監測系統介入前 tacrolimus 血中濃度變異率 (%CV) 大於 22% 者，經系統介入後均有顯著改善。運用 e 化系統對於腎移植病人 tacrolimus 血中濃度進行即時評估可將其血中濃度變異比率回饋醫療團隊與病人，即時針對病人血中濃度變異較大的原因進行討論與訂定共同決策，維護病人用藥安全與治療成效。

儘管病人術後服藥配合度 (adherence) 之監測可由血中濃度之變異率得知，然而，要降低個體差異所引起的 tacrolimus 濃度變異，除了濃度監測之外，仍須增加病人訪視頻率與病人溝通、避免副作用或藥物不良反應與簡化用藥。

對於藥師連續性照護來說，1976 年 Mitchell 指出臨床藥師加入移植團隊參與每天的病人訪視，可整合病人藥物說明、追蹤病人並於出院時提供藥物諮詢²。2004 年 Martin 博士以美國 UNOS 資料庫進行研究，也證實器官移植團隊均必須有至少一位臨床藥師參與並提供藥事照護³。奇美醫院臨床藥師介入腎移植門診 12 個月的研究發現，腎移植病人進入腎臟移植門診接受醫師診療前，由臨床藥師進行病人藥物使用評估、與病人面對面溝通並衛教移植術後自我照護之技巧，同時核對病人檢驗報告、評估藥物相關問題並記錄，以及提供藥物建議與相關資訊給醫師，再由醫師進行門診診治，對於病人之服藥配合度與藥物血中濃度穩定均有顯著影響。研究並發現，就算是過去不曾接受臨床藥師衛教之病人 (first time, FT 組)，於門診醫師看診前先接受臨床藥師藥事照護，其術後自我照顧之認知評估與曾接受藥師之藥事照護至少 6 個月的病人 (long term, LT 組) 同時追蹤 12 個月進行自我照護認知與腎功能分析比較。針對自我照護認知評估，前測結果顯示 FT 組與 LT 組有顯著差異 (38.8 ± 9.1 vs 49.6 ± 4.8 , $p < 0.001$)，同時接受 12 個月，每月一次之門診藥事服務，藥事照護介入前後比較發現，FT 組有顯著差異 (38.8 ± 9.1 vs 56.0 ± 4.7 , $p = 0.002$)，LT 組亦有顯著差異 (49.6 ± 4.8 vs 56.4 ± 5.9 , $p < 0.001$)。經過 12 個月之藥事服務後，FT 組與 LT 組之自我照護認知均提升而無顯著差異 (56.0 ± 4.7 vs 56.4 ± 5.9 , $p = 0.721$)。對於腎功能之追蹤分析，二組每月之肌酸酐 (creatinine) 平均濃度均無顯著差異。

因此，除了移植團隊於門診持續評估藥物血中濃度之變亦率之外，持續性每月門診的臨床藥師藥事照護服務可提供移植病人較佳之自我照護認知與維持穩定之腎功能。

1. Wu MJ, Cheng CY, Chen CH, Wu WP, Cheng CH, Yu DM, Chuang YW, Shu KH. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Sep 27;92(6):648-52. doi: 10.1097/TP.0b013e3182292426.
2. Mitchell JF. Pharmacist involvement as a member of a renal transplant team. *Am J Hosp Pharm*. 1976 Jan;33(1):55-8
3. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the

(四) 移植後抗排斥藥物 tacrolimus 劑型轉換與治療結果

Tacrolimus 口服吸收後之代謝受腸道與肝臟代謝酶 cytochrome P450 (CYP) 3A4 與 3A5 以及腸道 p-glycoprotein 之影響，移植病人服用 tacrolimus 後約有 50% 由腸道代謝，約 10% 在肝進行首渡效應(first pass effect)，約有 15% 由糞便排除。長效劑型吸收率第 4 小時可達 100%，藥物延遲崩散設計為將藥物以 ethylcellulose 包覆藉由不同厚度進行緩慢釋放。CYP 3A4 與 CYP 3A5 之表現均以空腸 (jejunum) 最高，迴腸 (ileum) 次之。

藥物動力學表現，相同劑量比較長效型 advagraf 與傳統劑型 prograf，advagraf 之 Cmax 較低，但有較為穩定的血中濃度。

表 1. 長效劑型 Advagraf 與傳統劑型 prograf 之時間-吸收率比較

| 傳遞時間 | Prograf 吸收率 (大約) | Advagraf 吸收率 (大約) | |
|------|------------------|-------------------|--|
| 1 hr | 75% | 50% | |
| 2 hr | 100% | 70% | |
| 3 hr | | 90% | |
| 4 hr | | 100% | |

然而，藥物作用需取決於濃度時間之曲線下面積(area under curve, AUC)，因此以下問題是必須釐清：

1. 長效劑型和傳統劑型在相同劑量下是否 AUC 相同？
2. 二個劑型間若要維持相同的 AUC 以及 Cmin 是否需要相同的劑量？
3. Cmin 與 Cmax 哪一個和長效型的 AUC 較為相關？
4. 傳統劑型的 trough level 目標是否也可當作長效劑型的目標來維持免疫抑制的效果？
5. 長效劑型是否可減少移植病人個體間的差異？
6. 基因型是否會影響藥物動力學？

2005 年美國 Tulane 大學 Florman 醫師進行 70 位肝移植病人之研究，觀察病人轉換為長效劑型後之 AUC 變化，結論指出 AUC₀₋₂₄ 在二種劑型間是相當的，並且和 Cmin 高度相關。2013 年韓國首爾大學 Min SI 博士針對 34 為小兒 ABO 血型不相容之腎移植病人在移

植術後一年轉換 tacrolimus 劑型，發現 AUC_{0-24} 與 C_{min} 在第 14 天有顯著降低。在 Kim SH 團隊針對 229 位肝移植病人進行研究，則發現 advagraf 初次使用後第一個月 trough 濃度平均由 4.27 ± 1.63 ng/ml 降低為 2.84 ± 1.23 ng/ml 而必須增加平均約 44.4% 的劑量來維持相同的血中濃度。在轉換過程約有 7.8% 發生中度肝功能異常。研究中也指出，要如何維持轉換後第一週的血中濃度是個重要的議題，劑量的轉換比例則會因種族、CYP 多型性與同時併用的免疫抑制劑組合而有差異。

既然要降低個體自身的差異可以簡化藥物頻次或藥物顆數，是否有參考的劑量轉換公式來計算並維持第一週 advagraf 達到目標濃度？依據 2014 Carcas-Sansuan 研究報告指出以 1:1 mg 進行劑型轉換並不足以維持第一週的 tacrolimus 血中濃度，而建議以 1:1.2mg 的日劑量進行轉換，濃度則維持於 5-8 ng/mL⁴。種族對於 tacrolimus 血中濃度的影響為何？依據 2014 年 Zaltzman 的調查報告指出，一般認為非裔病人的代謝較快，劑量需增加以維持血中濃度，然而研究指出在轉換為長效劑型時須增加 30% 以上劑量的比例竟然是亞洲人 27.5% 為最高，非裔 11.1% 次之，所有人種平均僅為 15.7%。

1. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, Lake K, et al. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):1211-3.
2. Min SH, Ha J, Kang HG, et al. Conversion of twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus formulation in stable pediatric kidney transplant recipients: pharmacokinetics and efficacy. *Am J Transplant.* 2013 Aug;13(8):2191-7. doi: 10.1111/ajt.12274. Epub 2013 Jun 4
3. Kim SH, Lee SD, Kim YK, Park SJ. Conversion of twice-daily to once-daily tacrolimus is safe in stable adult living donor liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015 Aug;14(4):374-9.
4. Carcas-Sansuan A, Espinosa-Roman L, Almeida-Paulo G, Alonso-Melgar A, Garcia-Meseguer C, Fernandez-Cambor C, et al. Conversion from Prograf to Advagraf in stable paediatric renal transplant patients and 1-year follow-up. *Ped Nephrol.* 2014;29(1):117 - 23. doi:10.1007/s00467-013-2564-y.
5. Glick L, Shamy F, Nash M, Sokwala A, Malavade T, Prasad GR, Zaltzman JS. A prospective cohort conversion study of twice-daily to once-daily extended-release tacrolimus: role of ethnicity. *Transplant Res.* 2014 Mar 10;3(1):7. doi: 10.1186/2047-1440-3-7.

(五) 移植後併發症之處理

移植後併發症以肝移植後之營養治療為探討重點。

肝移植病人在等待移植期間的營養不良為移植團隊的難題，即便是肝移植後，病人常因體重增加、代謝異常的問題而成為團隊在術後照護的重大挑戰。手術前營養不良是肝硬化嚴重的病人常見的問題，病人因鋅缺乏、高血糖與發炎性介質(如 TNF- α 與 IL-6) 與 leptin 增加導致食慾減退¹⁻³，甚至病人若有較高肝性腦病變 (hepatic encephalopathy) 風險會刻意降低蛋白質攝取⁴。再者，肝硬化所導致的自主神經病變會導致腸蠕動異常、胃輕癱、腸道排空時間延長，如果再加上細菌增生和腹水惡化均易發生營養不良的問題，研究證實與預後的結果相關。

儘管病人營養狀態和術後之存活、手術成功與否以及術後恢復情形之相關性已有證據證明，但是術前營養不良的情形仍然相當普遍。術後使用免疫抑制劑副作用相關相關的營養障礙，例如血鉀、血糖過高與體重過度上升。

1. Hammad A, Kaido T, Uemoto S. Perioperative nutritional therapy in liver transplantation. *Surg Today* 2015; 45: 271-283 [PMID: 24473669 DOI: 10.1007/s00595-014-0842-3]
2. Aranda-Michel J. Nutrition in hepatic failure and liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 362-370 [PMID: 11470007 DOI: 10.1007/s11894-001-0061-0]
3. Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997; 26: 40-48 [PMID: 9214450 DOI: 10.1002/hep.510260106]
4. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust* 2006; 185: 542-543 [PMID: 17115965]

三、心得

國外自 1976 年 Mitchell 與 2004 年 Martin 之研究均指出，臨床藥師提供整合性之藥事服務為移植團隊必要之角色，而本院自從第一例腎臟移植開始，臨床藥師即加入團隊並提供住院病人之術後移植藥事照護。

景耀於 2015 年至美國聖地牙哥加州大學接受臨床藥事服務與師資培育訓練，瞭解國內外藥師養成教育制度差異與臨床藥事服務之執行落差，發現國內器官移植病人照護無論在門診或住院仍有非常大的改善空間。因此針對藥事服務提供幾點建議：

1. 移植門診臨床藥事服務提升病人自我照護認知

器官移植病人因器官來源少，因此如何維持每一位病人與器官之存活率為品質照護的指標。臨床藥師提供藥物治療的選擇建議與濃度監測、以及副作用與藥物-藥物和藥物-食物交互作用均可提升病人之照護品質。然而，目前本院的臨床藥事照護仍侷限於住院。若可嘗試比照美國或國內奇美醫院與長庚醫院之移植門診臨床藥事服務，每月持續於醫師門診前進行藥事服務，不但可事先評估病人之用藥問題並提供用藥建議，亦可提升醫師看診效率與品質；對病人來說，於候診時接受藥事服務可增強自我照護認知並可適時解決藥物相關問題同時提升病人之照護品質。若門診照護品質提升，移植術後緊急入院機會降低，器官與病人之存活率可望提昇。

2. 本院腎臟科發展 RED 高風險病人監測系統，對於腎移植之藥物血中濃度變異率監測仍有改善空間

RED 監測系統經過院部支持與腎臟科和臨資中心努力於 105.12 上線，實施一年以來因為移植門診藥師並未介入，腎移植病人 6 個月之 tacrolimus 血中濃度變異率超過 22% 者佔約 42%，而 25.8% 之腎移植門診病人 tacrolimus 血中濃度變異率超過 30%。因此，如何降低病人之藥物血中濃度波動為下一個可努力的目標。

3. 降低病人使用 tacrolimus 之個體差異，可針對研究建議的 4 方向努力

器官移植術後之免疫抑制劑全球趨勢均以 tacrolimus 為基本藥物搭配 mycophenolate 與 prednisolone。然而，病人術前之三高慢性病控制藥物之代謝幾乎與 tacrolimus 相同以肝臟 cytochrome P-450 3A4 為主要代謝途徑，因此也造就了藥物交互作用而導致濃度之波動。如何在有限的醫師門診時間與利用冗長的病人候診時間，針對病人個體差異進行改善，研究建議的 4 個方向如下：

- (1) 增加病人訪視頻率，由移植團隊進行整合式的照護。病人可於診區由醫師建議接受團隊各領域之臨床照護服務
- (2) 病患溝通：本院移植團隊醫師專業與經驗均優於中部其他醫學中心，病人數持續增加也導致門診看診效率降低，病人候診時間延長。相對而言，後續的批價、檢驗、領藥時間均延後，各項成本有隨之增加。若能在病人看診前就由藥師將病人藥物相關問題與副作用釐清並提供建議予醫師參考，可適當解決病人藥物使用問題，增加病人服藥配合度，並增加看診效率，進而降低病人候診、批價、檢驗與領藥之時間。
- (3) 避免副作用或藥物不良反應：藥物副作用與不良反應之評估與鑑別需藉由病史與用藥歷程，並使用 Naranjo Algorithm 進行評估，但是副作用或藥物不良反應如何處理與進

一步調整藥物才是最為重要的部分。目前臨資中心已於 eHIS 系統提供醫師看診時之警示，如何提供藥物調整之建議或許是下一步的積極作為。

(4)簡化用藥，減少服藥頻次：用藥整合為藥學部積極的藥事服務之一，對於病情穩定的病人提供藥物整合或以複方藥物取代多個單方藥物，以及使用長效藥物以減少使用頻次，這也是今年大會的探討方向。對於移植術前慢性腎臟疾病需控制的三高與貧血和電解質不平衡，在移植術後其慢性病並不會消失，因此藥物的整合仍為移植術後需努力的目標。

四、建議事項（包括改進作法）

器官移植為本院發展的特色，尤其是腎臟移植病人數，僅次於台大。針對病人存活率，依據衛生福利部 2001-2011 年的統計，本院腎移植病人 1 年存活率 99.04%，僅次於台大。5 年存活率為 94.30%，僅次於台大與北榮。為提升照護品質，建議如下：

1. 移植門診增加臨床藥事服務：病人於看診前先由藥師進行病人實際用藥之評估與藥物調整建議提供醫師參考。
2. RED 高風險病人管理系統中，移植病人之 tacrolimus 藥物濃度變異率仍偏高，亟需藥師投入病人衛教與協助解決藥物問題。
3. 降低病人使用 tacrolimus 之個體差異，由上述 4 個方向進行改善。

1. 發表論文

2. CAST 會議發表照片

Lowering Variability of Tacrolimus Trough Concentration with kidney recipients RED monitoring System

Ching-Yao Cheng^{1,2}, Ying-Mei Liu¹, Chih-Chung Lin¹, Ming-Fen Wu¹, Wen-Shyong Liou¹, Ming-Ju Wu²

¹Department of Pharmacy, ²Department of Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taiwan
¹Department of Pharmacy, ²China Medical University, Taiwan

2017-PP10

Objective
 Monitoring the tacrolimus concentration for kidney recipients post transplantation is important to predict the outcome of graft survival. Effective health care system could provide ability for physicians and pharmacists to monitor the signs of abnormal trends of tacrolimus trough level and find the causes to improve. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of the monitoring system.

Method
 The tacrolimus (FK) trough level data were collected from CPOE system when kidney recipients routinely followed up at outpatient clinic in Taichung Veterans General Hospital from the date of RED monitoring system from 2016.12.1 to 2017.05.31. The variability was calculated with the tacrolimus trough level data within 6 month before and after the index date. The definition of index date was the last OPD date before 2016.12.1.

Result
 The mean age of 430 patients, included 243 male (56.5%), was 51.5±12.3 years. The mean years post kidney transplantation was 9.3±8.5 years. The cases of variability of FK trough level (%CV) at baseline within 22% and 30% group was 72 patients (16.74%) and the variability more than 30% group was 111 patients (25.81%). The difference of variability of tacrolimus trough level in these two groups post 6 month were calculated. The FK variability within 22% and 30% group was shift from 0.259±0.02 to 0.223±0.11 (p=0.01) and the FK variability more than 30% group was shift from 0.461±0.17 to 0.288±0.19 (p<0.001).

Conclusion
 The RED monitoring system was effective for health care providers to improve the patients with variability of FK trough level. We need to identify and analyze the causes for the high variance in FK trough level and discuss with patients the strategy how to improve.

Table 1. Analysis of different groups

| Group | Before intervention | After intervention | p |
|-----------------|---------------------|--------------------|--------|
| Overall (N=430) | 0.259±0.02 | 0.223±0.11 | <0.01 |
| <22% | 0.259±0.02 | 0.223±0.11 | <0.01 |
| 22%~30% | 0.259±0.02 | 0.223±0.11 | <0.01 |
| >30% | 0.461±0.17 | 0.288±0.19 | <0.001 |

Figure 1. Variability of FK trough level monitoring interface of RED system

Figure 2. Strategy of clinic intervention

Figure 3. Variability of FK trough level differences before and after intervention

