

# Tacrolimus 治療監測

一、臨床用途與適應症

二、藥理作用機轉

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊

四、用法與劑量

4.1 起始劑量

五、血中濃度之監測

5.1 理想治療濃度

5.2 藥物濃度監控原因

5.3 抽血時間

六、影響血中濃度的因素

6.1 疾病-藥物

6.2 藥物-藥物

6.3 食物-藥物

七、副作用

7.1 劑量

7.2 特異體質

八、過量/毒性處理

九、病患須知

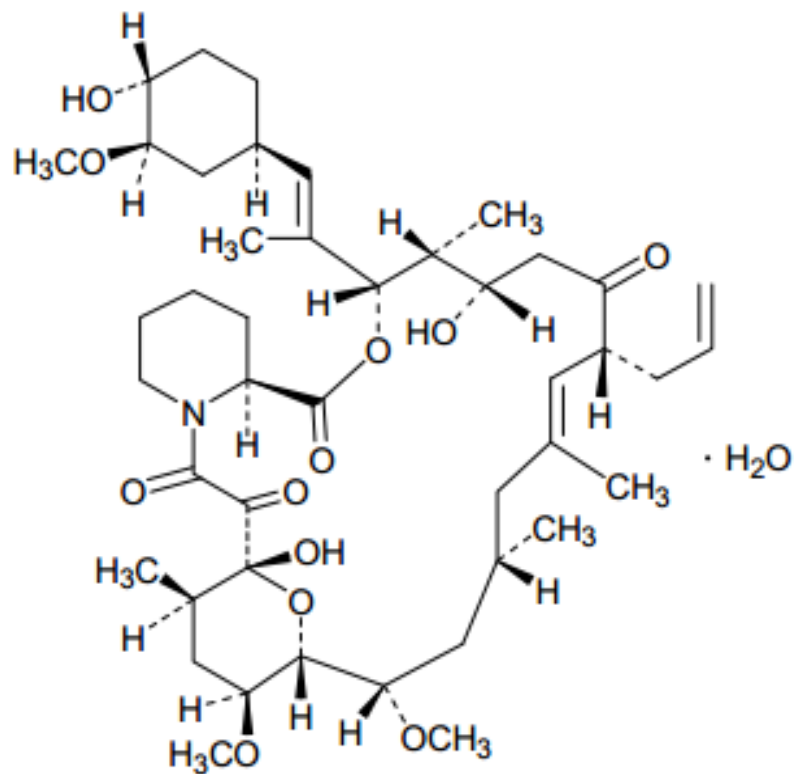
十、參考資料

## 一、臨床用途與適應症<sup>1,2</sup>

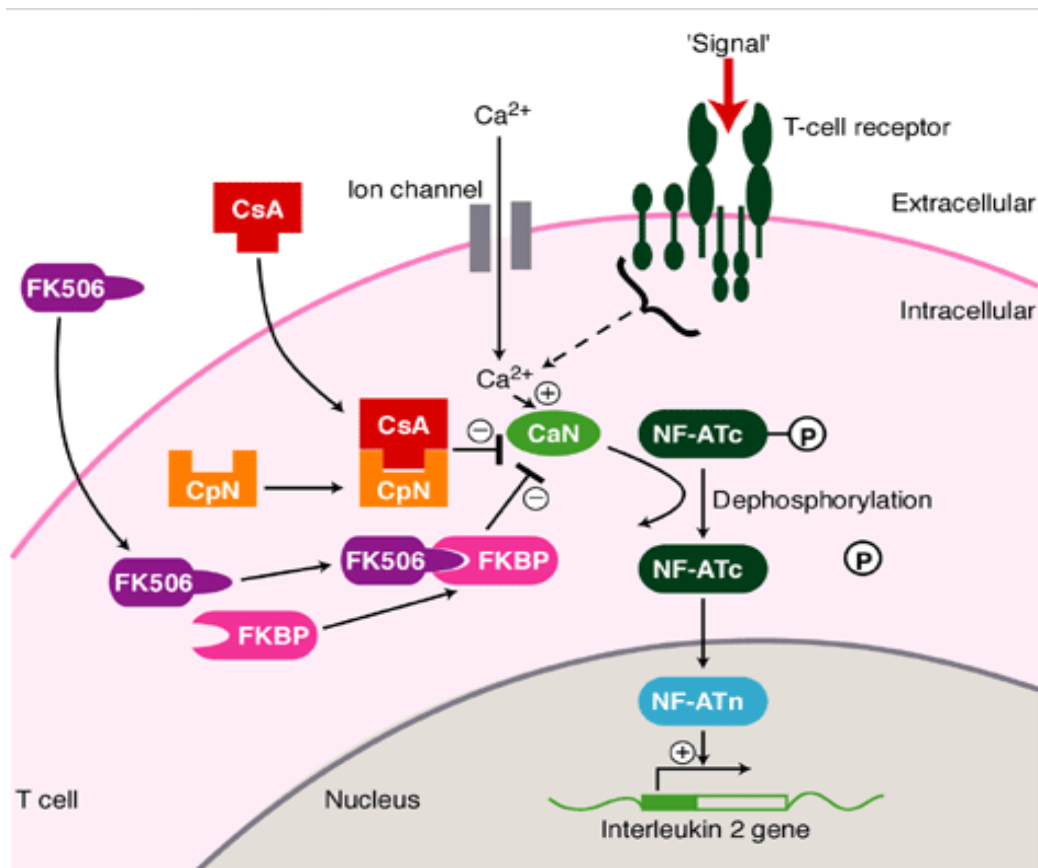
1. 預防腎臟、肝臟、心臟器官移植之排斥作用
2. 預防及治療骨髓移植患者產生移植物對抗宿主反應 (graft-versus-host reaction)
3. 預防肺、小腸器官移植之排斥作用。

## 二、藥理作用機轉<sup>3,4</sup>

Tacrolimus (FK506) 是一個巨環酮類分子 (圖一)，與 T-細胞中的 FK506 結合蛋白 (FKBP) 結合後，再與 calcineurin(CaN) 結合形成 FK506-FKBP-CaN 複合體，其抑制 interleukin 2 的生成，進而抑制 T-細胞的活化，所以臨床上用來作為免疫抑制劑，避免移植後的排斥 (圖二)。



圖一 Tacrolimus 之結構



圖二、Tacrolimus 作用基轉<sup>4</sup>

### 三、藥物動力學參數<sup>1,2,5</sup>

參數	數值	
	Immediate-release capsule	Extended-release capsule
到達高峰濃度的時間	1.5-3 hrs	2-3 hrs
排除相半衰期	8.7-11.3 hrs	37.9 hrs
代謝	主要經由肝臟中之 CYP3A4 所代謝	
全身清除率	成人: 0.051-0.172 L/hr/kg 小孩: 0.12-0.138 L/hr/kg 肝損傷: 0.016-0.042 L/hr/kg 腎損傷: 0.038 L/hr/kg	
分布體積	成人: 0.85-1.41 L/kg; 小孩: 2.6 L/kg 肝損傷: 3.1-3.9 L/kg 腎損傷: 1.07 L/kg	
血漿蛋白之結合率	99%	
口服生體可用率	17% - 31%	一日間的吸收各異，晚上服用的吸收會少於白天服用的 35%

#### 四、用法與劑量<sup>1,2,6</sup>

##### 起始劑量

Tacrolimus 在移植後預防排斥的給藥，不管是針劑還是口服，至少需要等 6 個小時後再開始給予，但在腎臟移植方面，可能會因為腎功能仍未恢復而延後給予 tacrolimus。針劑劑型主要是給予無法口服的人，一旦可以口服必須盡早更換為口服劑型，更換的原則是在停止針劑輸注後的 8-12 小時後開始給予口服劑型。

	疾病	靜脈注射	口服（立即釋放劑型）	口服（持續釋放劑型）
成人	腎臟移植	0.03-0.05 mg/kg/day 連續靜脈輸注	0.12-0.15mg/kg/day， 分成 12 小時給藥一次 ➤ 與 azathioprine 併用： 0.2 mg/kg/day，Q12H; ➤ 與 mycophenolate 併用： 0.1 mg/kg/day，分 Q12H	藥物血中濃度穩定的患者，如果需要由立即釋放劑型轉換成持續釋放劑型，一天給藥一次的話，加總立即釋放劑型一天的總劑量，即是持續釋放劑型的一天一次給予的劑量
	肝臟移植	0.03-0.05mg/kg/day 連續靜脈輸注	0.1-0.15 mg/kg/day， 分成 12 小時給藥一次	
	肺臟移植	—	0.03-0.05mg/kg/dose， 一天給予兩次	
	心臟移植	0.01 mg/kg/day 靜脈連續輸注	0.075 mg/kg/day， 分成 12 小時給藥一次	
小孩	腎臟移植	0.03-0.15 mg/kg/day 連續靜脈輸注	0.15-0.4 mg/kg/day， 分成 12 小時給藥一次	
	肝臟移植	0.03-0.05 mg/kg/day 連續靜脈輸注	0.15-0.2 mg/kg/day， 分成 12 小時給藥一次	

## 五、血中濃度之監測

### 5.1 理想治療濃度<sup>6</sup>

移植後的時間 (月)	Tacrolimus 最低血中濃度 (ng/mL) 給藥後的12 小時
<b>成人腎臟移植</b>	
< 1個月	8 - 12
1 - 3個月	6 - 9
> 3個月	4 - 8
<b>孩童腎臟移植</b>	
第一個月	10 - 12
第二、第三個月	8 - 10
第四、第五、第六個月	6 - 8
六個月後	4 - 6
<b>成人肝臟移植</b> (腎功能不良的人，血中濃度的治療目標應較低)	
< 1個月	6 - 9
1 - 3個月	4 - 8
> 3個月	4 - 6
> 12個月	3 - 5
<b>成人肺臟移植</b>	
0-3個月	10 - 12
4-12個月	8 - 10
> 12個月	6 - 8
> 12個月, (eGFR < 50 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	4 - 6
<b>成人心臟移植</b>	
< 3個月	9 - 12
3 - 6個月	8 - 9
6 - 12個月	6 - 8
> 12個月	4 - 8

## 5.2 藥物濃度監控原因<sup>5,6</sup>

Tacrolimus 具有許多與濃度相關的毒性，通常是腎毒性及神經毒性。其他的毒性含包括有皮膚、肝、腸胃及血液方面之毒性。大部分這些毒性反應會因為藥物停用或劑量降低而解除。針劑劑型因為溶劑之關係在某些病人身上較容易發生過敏反應。一般常見之 tacrolimus 毒性及監控參數如下：

毒性	監控參數
腎毒性	血清中之肌酸酐值(Scr)及尿液輸出量
神經毒性	震顫及癲癇
腹瀉、嘔吐	鉀、鎂及鈣濃度
高血壓	血壓
肝毒性	膽紅素及肝功能試驗
感染	白血球數目及溫度
心臟毒性 (QT prolongation)	心電圖 (尤其是有 QT prolongation 風險的病人，如併用其他 QT prolongation 的藥物、心衰竭病史或者是心跳緩慢的病人)

## 5.3 抽血時間<sup>5</sup>

1. Tacrolimus 的最低血中濃度(trough concentration)與血中濃度曲線下面積(AUC)呈正相關，故 tacrolimus 立即釋放劑型的抽血時間通常在給藥後之 12 小時，另持續釋放劑型是每天給藥一次，其抽血時間是在給藥後之 24 小時，即正要給予下一次劑量之前測定。
2. 為了達到理想之血中濃度，應該在開始治療時、劑量調整後之 3-5 天以及增加或停用 CYP450-3A4 抑制劑或誘導劑時觀測 tacrolimus 之血中濃度。
3. 移植病患在移植後之早期應較長監測(約每週 3-4 次)而穩定之後頻率可減少(約每 6 個月)。

## 六、影響血中濃度的因素<sup>2,5,6</sup>

### 6.1 疾病-藥物

疾病狀態	影響 tacrolimus 之清除率	影響 tacrolimus 之半衰期
腎衰竭	沒改變	沒改變
血液透析	沒改變	沒改變
腹膜透析	沒改變	沒改變
肝功能不良	減少	延長

### 6.2 藥物-藥物

藥物	影響 tacrolimus 之情形	處理原則
<b>(A) CYP3A4 誘導劑</b>		
<b>抗癲癇藥物</b> Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	↓ Tacrolimus 之血中濃度，可能會導致排斥	當與抗癲癇藥物併用時增加 30% tacrolimus 劑量，並且當增加抗癲癇藥物，改變劑量或停止給藥時都需要監測 tacrolimus 濃度
<b>抗微生物藥物</b> Rifampin Caspofungin	↓ Tacrolimus 之血中濃度，可能會導致排斥	當增加 caspofungin，改變劑量或停止給藥時都需要監測 tacrolimus 濃度
<b>(B) CYP3A4 抑制劑：</b>		
<b>抗微生物藥物</b> Clarithromycin Erythromycin Azole Antifungals (fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole)	↑ Tacrolimus 之血中濃度，增加毒性風險	當增加抗微生物，改變劑量或停止給藥時都需要監測 tacrolimus 濃度，同時需要監測血清中肌酸酐值
<b>抗憂鬱症藥物</b> Fluoxetine, Fluvoxamine >> Sertraline, Venlafaxine, Mirtazapine, Paroxetine	↑ Tacrolimus 之血中濃度，增加毒性風險	可能考慮其他的抗憂鬱用藥，如 citalopram, escitalopram, 並密集的監測 tacrolimus 濃度
<b>心血管藥物</b> Diltiazem, Verapamil Amiodarone	↑ Tacrolimus 之血中濃度，增加毒性風險	當增加心血管藥物，改變劑量或停止給藥時都需要監測 tacrolimus 濃度

(C)其他		
腎毒性藥物 Aminoglycosides, Amphotericin B, NSAIDs, COX-2 inhibitors	↑ 腎毒性	避免腎毒性藥物的併用，必要時的使用只能短期使用，且必須密切的監測腎功能(肌酸酐)
HMG-CoA 還原酶抑制劑: Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin	↓ Statin 類藥物的代謝，增加 statin 毒性，如肌痛、肌病變、橫紋肌溶解	起始劑量給予低劑量的 statin 類藥物，並密切觀察毒性反應
Digoxin	↓ 50-70% digoxin 分布體積 ↑ 30-40% digoxin 半衰期，增加其血中濃度，導致毒性增加，如嘔吐、心律不整	起始劑量給予低劑量的 digoxin，並密切監測 digoxin 血中濃度和毒性反應

### 6.3 食物-藥物

食物	影響 tacrolimus 之情形及機制
葡萄柚汁	葡萄柚汁抑制 CYP3A4 酵素作用，↑ tacrolimus 之血中濃度進而增加其毒性。
石榴	曾有文獻記載，與石榴汁併服，會↑ tacrolimus 之血中濃度進而增加副作用的風險。
酒精	曾有文獻記載服用持續劑型的膠囊與酒精併服，可能會增加藥物的釋放，進而↑ tacrolimus 之血中濃度

## 七、副作用<sup>1,2</sup>

### 7.1 常見副作用

- 下列不良反應是與劑量相關的，只要將劑量降低或停止用藥即可使症狀減緩或消失：
  - 腎毒性:腎功能異常(36-56%)、增加肌酐酸(16-45%)、增加尿素氮(12-30%)。
  - 神經毒性:頭痛(成人9-64%;孩童5-9%)、失眠(9-64%)、顫抖(15-56%)、皮膚感覺異常(17-40%)。
  - 其他副作用:腸胃道:腹瀉(14-72%)、便秘(14-40%)、噁心(13-46%)、嘔吐(13-29%)。



- 血液:貧血 (5-65%)、白血球增多 (8-32%)、血小板減少 (14-24%)。
- 皮膚:持續性的皮膚紅疹 (20% - 58%)、蕁麻疹 (15% - 36%)。

## 7.2 特異體質

在過敏反應中最常產生之劑型為針劑，主要是有些患者會對溶媒 (polyoxyl 60 hydrogenated castor oil (HCO-60)) 產生過敏反應。所以對 tacrolimus、溶媒或賦形劑過敏者皆禁用。

## 八、過量/毒性處理<sup>1,2,5</sup>

曾發生急性過量的案例為高於 30 倍的治療劑量，但大部分的病患是沒有症狀，且可以自行恢復而沒有後遺症。如果有毒性副作用，其實跟藥物濃度在適當範圍內的副作用是相似的，如顫抖、腎功能異常、高血壓、和周邊水腫。因為此藥物是分子量高，水溶性差，而且與紅血球和血漿蛋白廣泛結合，故無法使用透析法除去，一般採用支持性治療。

### 治療：

1. 輕度到中度的毒性：症狀治療和支持性療法，監測病患的生命徵象和神經學狀態，嘔吐或腹瀉- 監測體液狀態和電解質，必要時給予輸液和止瀉藥
  - i. 癲癇發作- 靜脈輸注 benzodiazepines 或 barbiturates
2. 嚴重的毒性：症狀治療和支持性療法，監測病患的全血細胞計數和嚴重感染的症狀
  - i. 嚴重或持續的高血壓- nitroprusside 或 nitroglycerin
  - ii. 感染(細菌、病毒、黴菌)的症狀- 抗微生物的治療
  - iii. 貧血、血小板低下- 輸注紅血球、血小板
3. 在口服中毒在服用不久的情況下，且病患沒有發生癲癇之症狀且呼吸道沒有阻塞，可使用活性炭來吸附，成人建議劑量為 25-100 g (每 30 g 之活性炭至少要加 240 ml 之水)。

## 九、病患須知<sup>1,2</sup>

1. 如果有出現以下之症狀時，請立即告知醫生或藥師：尿量或排尿頻率的改變、頭痛、嚴重震顫、癲癇、嚴重腹瀉、發燒、畏寒、胸痛、不規則心跳。

2. 最好不要與葡萄柚汁和酒精一起併用。
3. 持續釋放的劑型建議維持在每天的同一個時間服用，而且是空腹，或至少是飯前一個小時或是飯後 2-3 小時服用。
4. 立即釋放的建議維持在每天的同一個時間服用，而且是空腹，或至少是飯前一個小時或是飯後 2-3 小時服用，服用時不能咀嚼、咬碎。

## 十、參考資料

1. Drug Information Handbook. 14<sup>th</sup> ed., 1618-1621(2006-2007).
2. Tacrolimus. In: Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; 2015.
3. Product Information: PROGRAF(R) oral capsules, intravenous injection, tacrolimus oral capsules, intravenous injection. Astellas Pharma US, Inc. (per FDA), Northbrook, IL, 2012.
4. Timothy M. Cox, Department of Medicine, University of Cambridge, UK. Expert Reviews in Molecular Medicine: ISSN 1462-3994 © 2000 Cambridge University Press
5. Anderson DM, Tallian KB. Tacrolimus, 3rd. Murphy, JE: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference; 2005:85-99
6. British Columbians Transplant, Clinical Guidelines for Transplant Medications; AMB.03.007 Rev04 Eff Date: June 1, 2015