

团 体 标 准

T/CAWAORG XXXX—2026

肾脏移植他克莫司用药临床监测技术要求

Technical requirements for clinical monitoring of tacrolimus therapy in
kidney transplantation

（征求意见稿）

2026 - XX - XX 发布

2026 - XX - XX 实施

中国医学救援协会 发布

目 次

前 言 I

引 言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 缩略语 3

5 总体要求 3

 5.1 基本原则 3

 5.2 医疗机构要求 4

 5.3 人员要求 5

 5.4 实验室要求 6

 5.5 信息化要求 6

 5.6 质量管理要求 6

6 监测对象及风险分层管理 7

 6.1 总则 7

 6.2 监测对象 7

 6.3 风险分层 7

 6.4 高风险患者 8

 6.5 中风险患者 8

 6.6 低风险患者 8

 6.7 不同风险等级监测策略 8

 6.8 MDT 管理 8

 6.9 药学监测流程 9

7 他克莫司治疗方案设计 9

 7.1 基本要求 9

 7.2 初始治疗方案 10

 7.3 基于药物基因组学的初始剂量设计 10

 7.4 剂型选择 11

 7.5 制剂转换 11

 7.6 药物相互作用管理 12

 7.7 特殊人群 13

 7.8 药学监测流程 13

8 血药浓度监测技术要求 10

 8.1 基本要求 14

 8.2 监测指标 14

 8.3 检测方法要求 14

 8.4 方法学质量要求 14

8.5	标本采集要求	14
8.6	标本运输与保存	14
8.7	监测频率	14
8.8	目标谷浓度范围	14
8.9	结果审核与解释	14
8.10	监测结果应用	14
8.11	监测记录	14
9	药物基因检测技术要求	10
9.1	基本要求	14
9.2	检测对象	14
9.3	标本采集要求	14
9.4	检测位点要求	19
9.5	辅助检测位点	20
9.6	检测方法要求	20
9.7	基因检测报告要求	21
9.8	基因结果与剂量调整	21
9.9	基因检测与 TDM 联合应用流程	22
9.10	结果应用限制	22
10	个体化剂量调整技术要求	22
10.1	基本要求	22
10.2	剂量调整前评估	23
10.3	基于谷浓度 (C_0) 的剂量调整	24
10.4	基于 C_2 的剂量调整	24
10.5	个体内变异 (IPV) 管理	25
10.6	特殊情况剂量调整	25
10.7	剂量调整流程	25
10.8	剂量调整记录要求	26
11	不良反应监测技术要求	26
11.1	基本要求	26
11.2	肾毒性监测	27
11.3	神经毒性监测	27
11.4	移植后糖尿病 (PTDM) 监测	28
11.5	感染风险监测	29
11.6	高血压监测	29
11.7	电解质异常监测	29
11.8	不良反应分级管理	29
11.9	药物不良反应报告	30
11.10	不良反应综合管理流程	30
11.11	患者教育要求	30
12	质量控制技术要求	310
12.1	基本要求	314
12.2	组织管理要求	314
12.3	人员质量控制	32

12.4 实验室检测质量控制 32

12.5 检测方法质量评价 33

12.6 临床药学服务质量控制 33

12.7 关键质量指标（KQI） 34

12.8 数据质量控制 34

12.9 信息化质量控制 34

12.10 持续质量改进 35

12.11 质量评价周期 35

12.12 质量问题处理 35

12.13 标准实施评价 35

13 数据管理与长期随访技术要求 35

13.1 基本要求 35

13.2 数据采集要求 36

13.3 数据质量要求 37

13.4 数据安全要求 37

13.5 信息化管理平台要求 38

13.6 互联网医院药学监测要求 38

13.7 长期随访要求 39

13.8 随访频率 39

13.9 患者教育要求 39

13.10 风险预警管理 40

13.11 随访评价指标 40

13.12 持续改进 40

附录 A（规范性） 他克莫司药学监测申请单 41

附录 B（规范性） 他克莫司血药浓度监测记录表 42

附录 C（规范性） 他克莫司剂量调整记录表 43

附录 D（规范性） CYP3A5 药物基因检测结果记录与解释表 44

附录 E（资料性） 他克莫司常见药物相互作用表 45

附录 F（资料性） 他克莫司药学监测标准工作流程图 46

附录 G（资料性） 他克莫司剂量调整决策树 47

附录 H（资料性） 互联网医院远程药学管理流程 48

附录 I（资料性） 肾脏移植患者长期随访表 49

附录 J（资料性） 药学监测质量评价指标表 50

参考文献 51

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中国医学救援协会提出并归口。

本文件规定了肾脏移植受者应用他克莫司开展药学监测的技术要求，包括总体要求、监测对象、血药浓度监测、药物基因检测、个体化剂量调整、不良反应监测、质量控制及长期随访管理等内容。

本文件为首次发布。

本文件起草单位：。

本文件主要起草人：。

引 言

肾脏移植是终末期肾病患者最有效的治疗方式之一。随着移植技术、围手术期管理及免疫抑制治疗水平的不断提高，移植物和患者长期生存率显著改善。然而，免疫抑制剂长期应用仍面临疗效与安全性的平衡问题，其中他克莫司（Tacrolimus）因治疗窗狭窄、药代动力学个体差异显著、易受基因型、肝功能、胃肠功能、合并用药及依从性等多种因素影响，其血药浓度波动与急性排斥反应、感染、肾毒性、神经毒性及移植后糖尿病等临床结局密切相关。

治疗药物监测（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）是实现他克莫司精准给药的重要技术手段。近年来，药物基因组学、群体药代动力学模型及贝叶斯剂量优化等技术的发展，为他克莫司个体化治疗提供了新的技术支撑。与此同时，我国不同医疗机构在监测流程、检测方法、剂量调整及质量控制等方面尚缺乏统一规范，影响了监测结果的一致性和临床应用效果。

为进一步规范肾脏移植受者他克莫司药学监测工作，提高治疗药物监测质量，促进临床合理用药，保障患者安全，本文件依据国内外循证医学证据及临床实践制定，对监测对象、检测技术、药学监测流程、药物基因检测、剂量调整、质量控制及长期随访等内容提出统一技术要求。

肾脏移植他克莫司用药临床监测技术要求

1 范围

本文件规定了肾脏移植受者应用他克莫司进行药学监测的总体要求、监测对象、治疗方案设计、治疗药物监测、药物基因检测、剂量调整、不良反应监测、质量控制、数据管理及长期随访等技术要求。

本文件适用于开展肾脏移植诊疗工作的三级综合医院、三级专科医院及其他具备器官移植资质的医疗机构。

开展治疗药物监测工作的医学检验实验室、临床药学部门及互联网医院远程药学服务平台可参照执行。

肝脏移植、心脏移植、肺移植、胰腺移植等实体器官移植受者使用他克莫司进行药学监测时，可参照本文件执行。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过规范性引用构成本文件必不可少的条款。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件；凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有修改单）适用于本文件。

GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》

ISO 15189《Medical laboratories — Requirements for quality and competence》

《治疗药物监测技术规范》

《中国肾脏移植免疫抑制治疗指南（2023版）》

《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识（2022）》

《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范》

国家药品监督管理局批准的他克莫司药品说明书（最新版）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

他克莫司（Tacrolimus）

一种由链霉菌（*Streptomyces tsukubaensis*）产生的大环内酯类钙调神经磷酸酶抑制剂，通过与 FK506 结合蛋白（FKBP12）结合，抑制钙调神经磷酸酶活性，阻断 T 淋巴细胞活化及白细胞介素-2 等细胞因子的表达，从而发挥免疫抑制作用。

注：他克莫司属于窄治疗指数药物（Narrow Therapeutic Index Drug, NTID），血药浓度轻微变化即可导致疗效下降或毒性增加。

3.2

治疗药物监测（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）

依据药物浓度测定结果，结合患者临床状态、药代动力学、药效学及相关影响因素，对给药方案进行个体化优化的临床技术。

注：TDM 不仅包括药物浓度检测，还包括结果解释、剂量调整、疗效评价及持续随访。

3.3

谷浓度（Trough Concentration, C_0 ）

在达到稳态后，于下一次给药前规定时间采集全血标本测定的他克莫司浓度。

注1：常释制剂宜于末次服药后 $12\text{ h} \pm 30\text{ min}$ 采样。

注2：缓释制剂宜于末次服药后 $24\text{ h} \pm 30\text{ min}$ 采样。

3.4

峰浓度（Peak Concentration, C_2 ）

给药后约2 h测定的全血他克莫司浓度。

注： C_2 主要用于评价药物吸收情况及早期暴露水平。

3.5

血药浓度—时间曲线下面积 (Area Under the Concentration–Time Curve, AUC)

一定时间内药物浓度与时间关系曲线所围成的面积，用于评价药物总体暴露水平。

注：AUC通常作为评价他克莫司总体暴露的参考指标，在科研或特殊临床情况下可采用有限点采样模型估算。

3.6

稳态浓度 (Steady-State Concentration)

连续给药达到药物吸收与消除速率平衡后形成的稳定血药浓度。

3.7

治疗窗 (Therapeutic Window)

能够获得最佳治疗效果且毒性风险可接受的血药浓度范围。

3.8

个体间变异 (Inter-patient Variability, IIV)

不同患者之间药物药代动力学参数存在的差异。

注：主要受遗传因素、年龄、体重、肝功能、合并用药及疾病状态等影响。

3.9

个体内变异 (Intra-patient Variability, IPV)

同一患者在一定观察期间内连续监测血药浓度的波动程度。

注：通常采用变异系数 (Coefficient of Variation, CV) 评价。

3.10

浓度/剂量比 (Concentration/Dose Ratio, C/D Ratio)

谷浓度 (C_0) 与日剂量的比值。

注：C/D比值可用于评价他克莫司代谢能力及长期暴露水平。

3.10

3.11

治疗范围内时间 (Time in Therapeutic Range, TTR)

患者血药浓度维持在目标治疗范围内的时间占整个观察时间的比例。

注：TTR可采用Rosendaal线性插值法计算

3.12

药物基因组学 (Pharmacogenomics)

研究遗传变异对药物吸收、分布、代谢、排泄及药物反应影响的学科。

3.13

CYP3A5 表达者 (CYP3A5 Expresser)

携带至少一个 CYP3A5*1 等位基因的个体，包括：1/1, 1/3。

注：CYP3A5表达者通常代谢较快，需要较高初始剂量。

3.14

CYP3A5 非表达者 (CYP3A5 Non-expresser)

携带 CYP3A5 3/3 基因型的个体。

注：CYP3A5非表达者代谢较慢，更容易发生药物蓄积及毒性反应。

3.15

精准给药 (Precision Dosing)

依据药物浓度、药物基因组学、患者临床状态及药代动力学模型制定个体化给药方案的临床实践。

3.16

药学监测 (Pharmaceutical Monitoring)

围绕药物治疗全过程开展的药学服务，包括用药评估、治疗药物监测、剂量调整建议、不良反应监测及患者教育。

3.17

多学科协作 (Multidisciplinary Team, MDT)

由移植外科、肾内科、临床药学、医学检验、护理及相关专业共同参与，对患者实施综合管理的工作模式。

3.18

窄治疗指数药物 (Narrow Therapeutic Index Drug, NTID)

治疗剂量与毒性剂量接近，剂量或血药浓度轻微变化即可导致疗效下降或毒性增加的药物。

3.19

合理用药 (Rational Drug Use)

依据循证医学证据及患者个体特征，选择适宜药物、剂量、给药方式及疗程，实现疗效、安全性和经济性的统一。

3.20

长期药学随访 (Long-term Pharmaceutical Follow-up)

围绕他克莫司长期治疗开展的持续药学管理，包括血药浓度监测、依从性评价、剂量优化、不良反应监测及患者教育。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

TDM: 治疗药物监测 (Therapeutic Drug Monitoring)

C_0 : 谷浓度 (Trough Concentration)

C_2 : 服药后2小时浓度 (2-hour Concentration)

AUC: 血药浓度-时间曲线下面积 (Area Under the Curve)

TTR: 治疗范围内时间 (Time in Therapeutic Range)

IPV: 个体内变异 (Intra-patient Variability)

IIV: 个体间变异 (Inter-patient Variability)

CV: 变异系数 (Coefficient of Variation)

C/D: 浓度/剂量比 (Concentration/Dose Ratio)

NTID: 窄治疗指数药物 (Narrow Therapeutic Index Drug)

CMIA: 化学发光微粒子免疫分析 (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)

LC-MS/MS: 液相色谱-串联质谱 (Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry)

MDT: 多学科协作 (Multidisciplinary Team)

PTDM: 移植后糖尿病 (Post-transplant Diabetes Mellitus)

5 总体要求

5.1 基本原则

5.1.1 总则

医疗机构开展肾脏移植受者他克莫司药学监测工作，应坚持科学、规范、安全、精准、持续改进的原则，建立覆盖药物治疗全过程的监测管理体系。

药学监测应贯穿患者术前评估、术后初始治疗、剂量调整、长期维持治疗及长期随访全过程，并形成可追溯的管理记录。

5.1.2 个体化原则

他克莫司给药方案应依据患者个体特征制定。

制定给药方案时，应综合考虑以下因素：

- a) 年龄；
- b) 体质量；
- c) 移植时间；
- d) 免疫学风险；
- e) 肝功能；
- f) 肾功能；
- g) 胃肠功能；

- h) 感染状态;
- i) 药物基因型;
- j) 合并用药;
- k) 患者依从性。

5.1.3 精准监测原则

治疗药物监测应以全血谷浓度 (C_0) 为常规监测指标。

在以下情形下,宜结合峰浓度 (C_2) 或其他药代动力学指标进行综合评价:

- a) 术后早期;
- b) 剂量调整后;
- c) 制剂转换后;
- d) 疑似吸收异常;
- e) 反复出现排斥反应;
- f) 血药浓度波动较大;
- g) 特殊人群。

5.1.4 全程管理原则

医疗机构应建立覆盖以下环节的全过程管理体系:

用药评估;

- a) 初始剂量制定;
- b) 药物基因检测;
- c) 血药浓度监测;
- d) 剂量调整;
- e) 不良反应监测;
- f) 患者教育;
- g) 长期随访;
- h) 数据管理。

5.1.5 风险分层原则

医疗机构应依据患者临床特点实施风险分层管理。

风险等级至少包括:

- 高风险;
- 中风险;
- 低风险。

风险等级应根据患者病情变化进行动态调整。

5.2 医疗机构要求

5.2.1 基本要求

开展本文件规定工作的医疗机构应具备国家规定的器官移植诊疗资质。

开展治疗药物监测工作的实验室应具备相应检测能力,并建立质量管理体系。

5.2.2 管理体系

医疗机构应建立药学监测管理制度。

制度内容至少包括:

- a) 标本采集;
- b) 标本运输;
- c) 实验室检测;
- d) 报告审核;
- e) 剂量调整;

- f) 患者教育;
- g) 质量评价;
- h) 持续改进。

5.2.3 标准操作程序 (SOP)

医疗机构应建立并持续更新标准操作程序 (SOP)。

SOP至少包括:

- TDM申请流程;
- 标本采集流程;
- 标本拒收标准;
- 检测流程;
- 结果审核流程;
- 剂量调整流程;
- 不良事件报告流程;
- 数据管理流程。

5.3 人员要求

5.3.1 多学科团队

医疗机构宜建立多学科团队 (MDT)。

团队成员宜包括:

- 移植外科医师;
- 肾内科医师;
- 临床药师;
- 医学检验人员;
- 护理人员;
- 信息管理人员。

5.3.2 临床医师职责

临床医师应负责:

- 制定免疫抑制方案;
- 判断监测时机;
- 结合监测结果调整治疗方案;
- 评价疗效及安全性。

5.3.3 临床药师职责

临床药师应负责:

- a) 开展治疗药物监测咨询;
- b) 分析血药浓度结果;
- c) 提出剂量调整建议;
- d) 开展药物相互作用评价;
- e) 开展依从性评价;
- f) 实施患者用药教育;
- g) 参与长期随访。

5.3.4 医学检验人员职责

医学检验人员应负责:

- 标本接收;
- 标本检测;
- 质量控制;

- 报告审核；
- 设备维护；
- 方法学验证。

5.3.5 护理人员职责

护理人员应负责：

- 核对患者身份；
- 核实服药时间；
- 实施规范采血；
- 进行采样记录；
- 配合患者宣教。

5.4 实验室要求

开展他克莫司检测的实验室应符合国家相关法律法规及质量管理要求。

实验室应：

- a) 建立室内质量控制程序；
- b) 参加室间质量评价；
- c) 建立仪器维护制度；
- d) 建立试剂管理制度；
- e) 建立检测记录制度；
- f) 建立结果复核制度。

5.5 信息化要求

医疗机构宜建立药学监测信息平台。

平台宜具备：

- 检测申请；
- 数据采集；
- 检测结果自动回传；
- 剂量调整记录；
- 随访管理；
- 数据统计；
- 质量评价；
- 风险预警。

互联网医院开展远程药学服务时，应保证数据传输安全、患者隐私保护及信息可追溯。

5.6 质量管理要求

医疗机构应建立持续质量改进机制。

宜采用PDCA循环对以下指标进行持续评价：

- 早期谷浓度达标率；
- 早期峰浓度达标率；
- 血药浓度稳定性达标率；
- 标本合格率；
- 报告及时率；
- 剂量调整规范率；
- 患者依从性；
- 长期随访完成率；
- 排斥反应发生率；
- 不良反应发生率。

质量评价结果宜定期反馈至相关科室，并作为持续改进的重要依据。

6 监测对象及风险分层管理

6.1 总则

6.1.1 接受他克莫司治疗的肾脏移植受者均应纳入药学监测管理。药学监测应覆盖术前评估、术后初始治疗、剂量调整、长期维持治疗及长期随访全过程。

6.1.2 医疗机构应建立覆盖治疗药物监测（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）、药物基因检测、临床药学服务及长期随访的一体化管理体系。

6.1.3 监测策略应依据患者风险等级实行动态管理。

6.2 监测对象

6.2.1 常规监测对象

符合下列条件之一者，应开展常规治疗药物监测：

- a) 首次接受他克莫司治疗；
- b) 肾脏移植术后所有患者；
- c) 长期维持治疗患者；
- d) 接受制剂转换患者；
- e) 调整剂量患者；
- f) 互联网医院长期随访患者。

6.2.2 重点监测对象

符合下列情况之一者，应实施重点监测：

- a) 术后3个月内；
- b) 急性排斥反应；
- c) 感染；
- d) 严重腹泻；
- e) 肝功能异常；
- f) 肾功能异常；
- g) 血药浓度波动明显；
- h) 依从性较差；
- i) 联合影响CYP3A代谢药物；
- j) 儿童；
- k) 妊娠；
- l) 高龄患者
- m) 制剂转换。

6.3 风险分层

医疗机构应依据患者临床特点实施风险分层管理。

风险等级分为：

- 高风险；
- 中风险；
- 低风险。

风险等级应根据临床情况动态调整。

6.4 高风险患者

6.4.1 肾移植术后3个月内。

6.4.2 CYP3A5 表达者（*1/*1、*1/*3）。

6.4.3 接受原研药与仿制药转换。

6.4.4 接受常释制剂与缓释制剂转换。

6.4.5 剂量调整后。

6.4.6 联合使用 CYP3A 抑制剂。

例如：五酯胶囊、伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、克拉霉素、地尔硫卓。

6.4.7 联合使用 CYP3A 诱导剂。

例如：利福平、苯妥英、卡马西平。

6.4.8 出现严重腹泻。

6.4.9 发生急性排斥反应。

6.4.10 血药浓度连续两次未达到目标范围。

6.5 中风险患者

符合以下情况者，可判定为中风险：

- a) 术后3~12个月；
- b) 血药浓度偶有波动；
- c) 轻度感染；
- d) 轻度肝功能异常；
- e) 偶尔漏服药物；
- f) 需要调整剂量。

6.6 低风险患者

符合以下全部条件者，可判定为低风险：

- a) 术后12个月以上；
- b) 肾功能稳定；
- c) 血药浓度稳定；
- d) 近6个月未发生排斥反应；
- e) 近6个月未发生严重感染；
- f) 依从性良好；
- g) 无重大合并用药变化。

6.7 不同风险等级监测策略

见下列表1。

风险等级	主要特点	谷浓度监测	C ₂ 监测	基因检测	随访
高风险	术后早期、转换、剂量调整	每2~3 d	宜	宜	加密
中风险	病情稳定但存在影响因素	每1~4周	可	可	常规
低风险	长期稳定	每1~3个月	不常规	不常规	常规

注：上表中的监测频率应结合患者实际情况和临床判断进行个体化调整。

6.8 MDT 管理

医疗机构宜建立多学科管理模式。

团队成员包括：

- 移植外科
- 肾内科
- 临床药学
- 医学检验
- 护理
- 医院信息中心

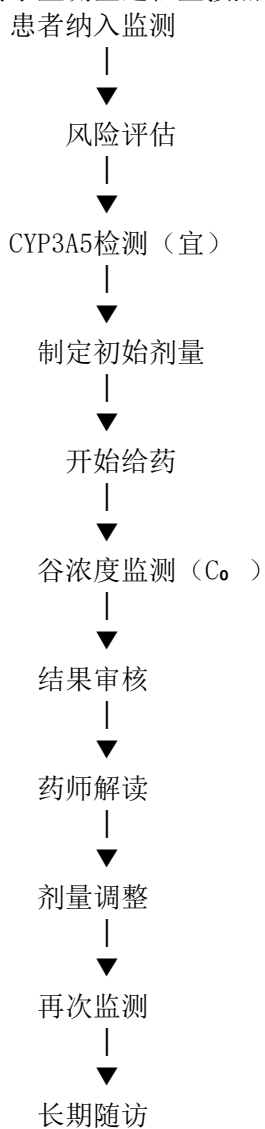
必要时包括：

- 感染科

- 临床营养科
- 内分泌科
- 精神心理科

6.9 药学监测流程

药学监测全过程宜按照以下流程实施：



7 他克莫司治疗方案设计

7.1 基本要求

7.1.1 他克莫司治疗方案应根据患者免疫学风险、移植时间、器官功能、药物基因型、合并用药及治疗药物监测结果进行个体化制定。

7.1.2 治疗方案设计应遵循以下原则：

- 确保免疫抑制疗效；
- 降低急性排斥反应风险；
- 减少药物相关毒性；
- 维持长期血药浓度稳定；
- 提高患者依从性；

f) 兼顾长期移植物功能及患者生活质量。

7.1.3 治疗过程中应避免频繁更换制剂。确需转换时，应按照本文件规定实施药学监测。

7.2 初始治疗方案

7.2.1 成人受者

初始剂量宜依据患者体质量进行计算。

未获得药物基因检测结果时，可采用 $0.10 \sim 0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，分2次口服。

获得 CYP3A5 基因检测结果后，应根据基因型调整初始剂量。

7.2.2 儿童受者

儿童患者药物代谢能力高于成人。

初始剂量可高于成人20%~50%，并应加强治疗药物监测。

7.2.3 老年患者

年龄 ≥ 65 岁的患者宜采用较低初始剂量。

治疗期间应重点监测：

- 肾功能；
- 神经毒性；
- 电解质；
- 合并用药。

7.3 基于药物基因组学的初始剂量设计

7.3.1 基本要求

有条件的医疗机构宜于移植术前完成 CYP3A5 基因检测。

无法术前检测者，应于术后24 h内完成检测。

7.3.2 CYP3A5 表达者

适用于：

*1/*1

*1/*3

推荐初始剂量：

$0.15 \sim 0.20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$

分2次给药。

宜于给药后48~72 h进行第一次谷浓度监测。

7.3.3 CYP3A5 非表达者

适用于：

3/3

推荐初始剂量：

$0.075 \sim 0.10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$

分2次给药。

宜于给药后48~72 h复查谷浓度。

7.3.4 未知基因型

尚未获得检测结果时：
宜按标准剂量开始治疗。
获得检测结果后，应及时调整治疗方案。

7.4 剂型选择

7.4.1 常释胶囊

适用于：

- 术后早期；
- 快速建立治疗浓度；
- 需要频繁调整剂量患者。

每日给药2次。

7.4.2 缓释胶囊

适用于：

- 长期维持治疗；
- 高IPV患者；
- 依从性较差患者。

每日给药1次。

7.4.3 注射剂

适用于：

- 无法口服；
- 严重胃肠功能障碍；
- 围手术期短期使用。

宜持续静脉输注。

恢复口服后应尽快转换。

7.4.4 颗粒剂

适用于：

- 儿童；
- 吞咽困难患者；
- 精细化剂量调整。

7.5 制剂转换

7.5.1 基本原则

不同制剂转换属于高风险用药场景。
转换后应加强治疗药物监测。

7.5.2 常释胶囊转换缓释胶囊

常释→缓释：根据《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》，肾移植术后早期由他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊应该在肠运动恢复后进行，具体方案如下：

如果他克莫司C0稳定在目标范围内或高于目标范围10%~20%（通常为移植术后第2周内），按照1:1剂量比由他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊

如果C₀低于目标范围，应该延迟转换；如果转换后C₀下降水平在目标范围的10%~15%或保持稳定，无需调整剂量；如果C₀下降水平>30%，应该增加剂量转换后监测 C₀ 2~4 周，根据浓度微调；高 IPV 患者优先转换为缓释胶囊。

7.5.3 原研药与仿制药转换

因不同品牌的制剂间药动学特征可能存在差异，不同品牌互换（尤其原研→仿制）属于血药浓度波动高风险场景。转换过程中应加强治疗药物监测，以全血 C₀ 为主要依据，必要时补充 C₂ 等指标进行综合评估，并适当缩短复查间隔，以指导个体化剂量调整 and 风险控制。研究显示，窄治疗指数药物（NTIDs）的仿制药替代可能存在潜在风险，建议慎重使用窄治疗指数的仿制药替代。

7.6 药物相互作用管理

7.6.1 CYP3A 抑制剂

包括：

- 伏立康唑；
- 泊沙康唑；
- 伊曲康唑；
- 酮康唑；
- 克拉霉素；
- 地尔硫卓。

联合应用时：

- 应加强治疗药物监测；
- 必要时减少他克莫司剂量。

7.6.2 CYP3A 诱导剂

包括：

- 利福平；
- 卡马西平；
- 苯妥英；
- 苯巴比妥。

联合应用时：

- 宜增加剂量；
- 应于2~3 d复查谷浓度。

7.6.3 饮食因素

患者应：

避免：

- 葡萄柚；
- 西柚；
- 柚子；
- 葡萄柚汁。

宜保持：

- 每日固定时间服药；
- 相同饮食状态。

7.7 特殊人群

7.7.1 妊娠

宜采用最低有效剂量。
宜每2周监测一次谷浓度。

7.7.2 肝功能异常

轻度：
增加监测频率。
中重度：

- 宜减少初始剂量
- 必要时每日监测。

7.7.3 肾功能异常

肾功能异常并非他克莫司减量的唯一依据。
应结合：

- 谷浓度；
- 肾功能；
- 排斥风险；
- 综合调整。

7.7.4 感染

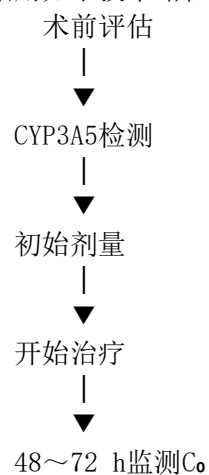
感染期间：
宜增加谷浓度监测；
应重新评估免疫抑制强度。

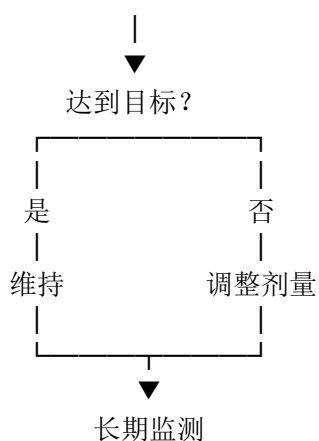
7.7.5 腹泻

腹泻可导致吸收改变。
发生严重腹泻时：应于24 h内复查谷浓度。

7.8 药学监测流程

建议采用如下技术路径：





8 血药浓度监测技术要求

8.1 基本要求

8.1.1 医疗机构开展他克莫司血药浓度监测时，应建立覆盖：

- 检测申请；
- 患者身份确认；
- 标本采集；
- 标本运输；
- 实验室检测；
- 结果审核；
- 报告发布；
- 临床解释；
- 治疗调整。

全过程的质量管理体系。

8.1.2

他克莫司血药浓度监测应采用全血浓度检测方法。

常规治疗药物监测应以：全血谷浓度（ C_0 ）作为主要评价指标。

8.1.3 血药浓度结果不应单独作为调整剂量的唯一依据。

结果解释时，应结合：

- a) 移植时间；
- b) 免疫风险；
- c) 治疗方案；
- d) 剂型；
- e) 给药时间；
- f) 采血时间；
- g) 肝肾功能；
- h) 感染情况；
- i) 药物相互作用；
- j) 药物基因检测结果。

8.2 监测指标

8.2.1 谷浓度（ C_0 ）

C_0 为他克莫司常规监测指标。

适用于：

- 初始治疗；
- 剂量调整；
- 长期维持治疗；
- 制剂转换；
- 合并用药变化。

8.2.2 峰浓度 (C_2)

C_2 用于评价：

- 药物吸收速度；
- 峰暴露水平；
- 制剂转换影响；
- 特殊患者暴露特征。

以下情况宜增加 C_2 监测：

- a) 术后早期；
- b) C_0 与临床表现不一致；
- c) 怀疑吸收异常；
- d) 制剂转换后；
- e) 高风险患者。

8.2.3 曲线下面积 (AUC)

AUC可用于评价患者总体药物暴露。多个点的他克莫司AUC评价目前主要用于科研研究，不作为常规药理学监测指标。参考国外经验，未来可通过有限采样 (LSS) 估算 AUC，并匹配干血斑 (DBS) 等微量采样技术，患者居家自行完成，大幅降低医护负担，提升患者便利性与依从性

8.3 检测方法要求

8.3.1 方法选择

实验室应根据检测能力和临床需求选择检测方法。

目前临床常用方法包括：

- 化学发光微粒子免疫分析法 (CMIA)；
- 液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS)。

8.3.2 免疫分析方法

采用免疫分析方法检测时，应：

- a) 建立方法学验证程序；
- b) 评价精密度；
- c) 评价准确度；
- d) 评价线性范围；
- e) 评价干扰因素；
- f) 开展质量控制。

8.3.3 液相色谱-串联质谱法

LC-MS/MS可作为参考检测方法。

适用于：

- a) 特殊患者；
- b) 低浓度样本；
- c) 免疫分析结果异常；
- d) 科研评价；
- e) 方法学确认。

8.4 方法学质量要求

检测方法应满足：

8.4.1 精密度

实验室应定期评价：

- 批内精密度；
- 批间精密度。

8.4.2 准确度

检测结果应具有可追溯性。

实验室应：

- 参加室间质量评价；
- 定期开展方法比对。

8.4.3 校准管理

实验室应：

- a) 定期校准检测设备；
- b) 记录校准结果；
- c) 保存质量控制记录。

8.5 标本采集要求

8.5.1 标本类型

他克莫司检测应采用：
EDTA抗凝全血。

8.5.2 标本采集时间

- a) 常释制剂应于：末次服药后 $12\text{ h} \pm 30\text{ min}$ 采集。
- b) 缓释制剂应于：末次服药后 $24\text{ h} \pm 30\text{ min}$ 采集。
- c) C_2 检测宜于：给药后 $2\text{ h} \pm 15\text{ min}$ 采集。

8.5.3 采血前信息确认

采血人员应确认：

- a) 患者身份；
- b) 药物名称；
- c) 给药剂量；
- d) 末次服药时间；
- e) 采血时间；
- f) 是否漏服；
- g) 近期剂量调整情况。

8.6 标本运输与保存

8.6.1 标本运输

标本采集后应及时送检。

运输过程中应避免：

- 高温；
- 冻融；
- 污染；
- 破损。

8.6.2 标本保存

建议：

2~8℃条件下短期保存；

长期保存应根据实验室验证结果执行。

8.7 监测频率

8.7.1 术后早期

肾移植术后 0~2周宜：每周2次或根据患者风险增加频率。

8.7.2 术后 1~3 个月

宜：每周至少1次。

8.7.3 术后 3~12 个月

宜：每2~4周一次。

8.7.4 术后 1 年以上

稳定患者宜：每1~3个月一次。

8.7.5 特殊情况

出现以下情况时，应增加监测：

- a) 剂量调整后；
- b) 制剂转换后；
- c) 新增CYP3A抑制剂；
- d) 停用CYP3A诱导剂；
- e) 感染；
- f) 腹泻；
- g) 肝功能异常；
- h) 肾功能变化；
- i) 血药浓度异常。

8.8 目标谷浓度范围

目标浓度应根据：

移植时间；

免疫风险；

联合免疫抑制方案；

患者安全性；

综合确定。

推荐参考见下列表2：

时间阶段	C ₀ 目标范围
术后0~1个月	8~12 ng/mL
术后1~3个月	6~10 ng/mL
术后4~12个月	5~10 ng/mL
术后≥1年	5~8 ng/mL

8.9 结果审核与解释

8.9.1 检测报告发布前，应审核

- a) 患者信息；
- b) 药物剂型；
- c) 剂量；
- d) 采样时间；

e) 检测结果。

8.9.2 出现以下情况时，应进行结果复核

- a) 浓度异常升高；
- b) 浓度异常降低；
- c) 与临床表现不一致；
- d) 疑似采样错误。

8.10 监测结果应用

8.10.1 血药浓度低于目标范围时，应

- a) 评价依从性；
- b) 评价漏服；
- c) 评价药物相互作用；
- d) 评价CYP3A诱导因素；
- e) 必要时调整剂量。

8.10.2 血药浓度高于目标范围时，应

- a) 评价毒性风险；
- b) 检查合并药物；
- c) 评价感染或腹泻影响；
- d) 必要时降低剂量。

8.11 监测记录

医疗机构应保存：

检测时间；
检测结果；
给药剂量；
剂型；
调整记录；
临床评价；
随访结果。

记录应具有：

完整性、真实性和可追溯性。

9 药物基因检测技术要求

9.1 基本要求

9.1.1 医疗机构开展他克莫司药物基因检测时，应遵循科学性、规范性、临床适用性的原则。

9.1.2 药物基因检测结果应作为他克莫司个体化治疗的重要参考依据，不应替代血药浓度监测和临床疗效评价。

9.1.3 药物基因检测应结合以下因素综合应用：

- a) 血药浓度；
- b) 给药剂量；
- c) 移植时间；
- d) 肝肾功能；
- e) 合并用药；
- f) 免疫风险；
- g) 不良反应。

9.2 检测对象

9.2.1 推荐检测对象

以下患者宜开展他克莫司相关药物基因检测：

- a) 计划接受肾脏移植患者；
- b) 首次使用他克莫司患者；
- c) 常规剂量下血药浓度持续异常患者；
- d) 反复发生排斥反应患者；
- e) 发生药物相关毒性患者；
- f) 儿童患者；
- g) 需要长期精准化管理患者。

9.2.2 强化检测对象

以下情况应重点考虑基因检测：

- a) C_0 持续低于目标范围；
- b) C_0 波动明显；
- c) 疑似快速代谢；
- d) 疑似药物蓄积；
- e) 存在严重药物不良反应。

9.3 样本采集要求

9.3.1 样本类型

药物基因检测样本可采用：

- a) 外周静脉全血；
- b) 口腔拭子；
- c) 其他经验证的生物样本。

9.3.2 样本管理

样本采集应：

- a) 进行患者身份确认；
- b) 建立唯一编号；
- c) 记录采样时间；
- d) 记录检测项目；
- e) 保证样本可追溯。

9.4 检测位点要求

9.4.1 核心检测位点

他克莫司药物基因检测的核心位点为：CYP3A5*3（rs776746）。

9.4.2 CYP3A5 基因型分类

根据CYP3A5*3检测结果，可分为：

9.4.2.1 表达型

包括：

- CYP3A5 *1/*1
- CYP3A5 *1/*3

特点：

- CYP3A5酶活性存在；
- 他克莫司代谢速度较快；

- 单位剂量血药浓度较低。

临床意义：

——应关注：

- 暴露不足；
- 急性排斥风险。

9.4.2.2 非表达型

包括：

CYP3A5 *3/*3

特点：

- CYP3A5表达缺失；
- 他克莫司清除较慢；
- 单位剂量浓度较高。

临床意义：

应关注：

- 肾毒性；
- 神经毒性；
- 高血药浓度风险。

9.5 辅助检测位点

9.5.1 ABCB1

ABCB1编码P-糖蛋白转运体。

相关位点包括：

- rs1045642；
- rs2032582；
- rs1128503。

可能影响：

- 他克莫司肠道转运；
- 药物暴露；
- 神经毒性风险。

9.5.2 CYP3A4

CYP3A4参与他克莫司代谢。

特殊患者可考虑检测：

CYP3A4*22等相关位点。

9.5.3 其他候选基因

根据临床研究和实际需求，可检测：

- POR；
- NR1I2；
- IL-10；
- TCF7L2等。

注：辅助基因检测结果目前主要用于风险评估，不作为单独调整剂量依据。

9.6 检测方法要求

9.6.1 方法选择

检测方法应经过方法学验证。

可采用：

a) PCR-SSP；

- b) 实时荧光PCR;
- c) PCR芯片技术;
- d) 测序技术。

9.6.2 方法学评价

实验室应评价:

- a) 准确性;
- b) 重复性;
- c) 特异性;
- d) 灵敏度;
- e) 检测限。

9.6.3 质量控制

实验室应:

- a) 建立阳性和阴性质控;
- b) 保存检测记录;
- c) 定期开展质量评价。

9.7 基因检测报告要求

检测报告至少包括:

9.7.1 患者信息

包括:

- 姓名;
- 性别;
- 年龄;
- 样本编号。

9.7.2 检测信息

包括:

- 检测项目;
- 检测方法;
- 检测日期;
- 检测单位。

9.7.3 结果解释

应包括:

- a) 基因型;
- b) 代谢表型;
- c) 临床意义;
- d) 给药建议。

示例见下列表3:

基因型	表型	临床提示
*1/*1	快速代谢	关注低浓度风险
*1/*3	中间代谢	结合TDM调整
*3/*3	慢代谢	关注毒性风险

注: 快代谢患者同时应关注增加剂量后或者联用 CYP3A 抑制剂后的峰浓度水平。

9.8 基因结果与剂量调整

9.8.1 CYP3A5 表达型患者

对于CYP3A5表达型患者：

宜：

- 增加初始剂量；
- 提前监测 C_0 ；
- 关注暴露不足。

9.8.2 CYP3A5 非表达型患者

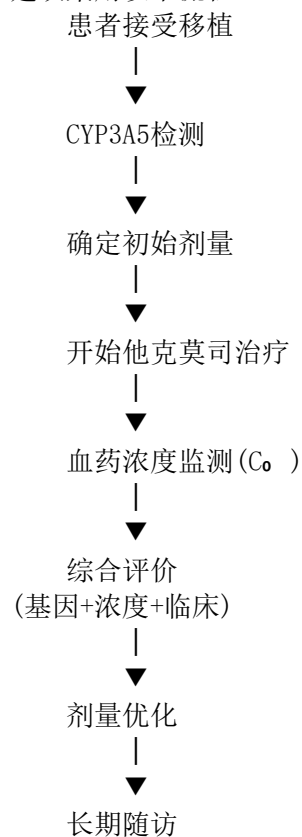
对于CYP3A5非表达型患者：

宜：

- 谨慎确定初始剂量；
- 避免快速增加剂量；
- 关注毒性。

9.9 基因检测与 TDM 联合应用流程

建议采用以下流程：



9.10 结果应用限制

9.10.1 药物基因检测结果应由具备相关专业能力的医师或临床药师结合临床情况解释。

9.10.2 不应仅依据单一基因检测结果决定长期剂量。

9.10.3 基因检测结果应长期保存，并可用于后续他克莫司治疗管理。

10 个体化剂量调整技术要求

10.1 基本要求

10.1.1 他克莫司剂量调整应遵循：

- 个体化；
- 循证化；
- 渐进化；
- 安全性优先。

10.1.2 剂量调整不应仅依据单次血药浓度结果，应综合评价

- a) 血药浓度水平；
- b) 给药剂量；
- c) 采样时间；
- d) 剂型；
- e) 移植时间；
- f) 免疫风险；
- g) 肝肾功能；
- h) 合并用药；
- i) 药物基因型；
- j) 患者依从性。

10.1.3 剂量调整后，应根据患者风险等级重新制定监测计划。

10.2 剂量调整前评估

10.2.1 发生血药浓度异常时，应首先确认检测结果可靠性。

应核查：

- a) 患者身份；
- b) 药物名称；
- c) 剂型；
- d) 当前剂量；
- e) 末次服药时间；
- f) 采血时间；
- g) 是否漏服；
- h) 近期剂量调整。

10.2.2 血药浓度异常时，应评估以下因素：

10.2.2.1 依从性因素

包括：

- 漏服；
- 延迟服药；
- 自行调整剂量。

10.2.2.2 药物相互作用

包括：

- CYP3A抑制剂；
- CYP3A诱导剂；
- 中草药；
- 保健品。

10.2.2.3 疾病因素

包括：

- 腹泻；
- 感染；

- 肝功能变化；
- 营养状态变化。

10.3 基于谷浓度 (C_0) 的剂量调整

10.3.1 C_0 低于目标范围

当 C_0 低于目标范围时，应：

- a) 确认采样时间准确；
- b) 评估依从性；
- c) 排查药物相互作用；
- d) 评估排斥风险；
- e) 必要时增加剂量。

10.3.2 剂量增加原则

- a) 剂量增加幅度宜：10%~25%
- b) 单次调整一般不宜超过：30%
- c) 调整后宜于：2~3天后复查 C_0 。

10.3.3 C_0 高于目标范围

当 C_0 超过目标范围时，应：

- a) 评估药物毒性；
- b) 检查合并用药；
- c) 评估感染和胃肠功能；
- d) 必要时减少剂量。

10.3.4 剂量减少原则

剂量减少幅度宜：10%~30%

发生严重毒性时，可根据临床情况进一步调整。

10.4 基于 C_2 的剂量调整

10.4.1 C_2 主要用于评价：

- 吸收速度；
- 峰暴露；
- 制剂转换影响。

10.4.2 以下情况宜结合 C_2 评价：

- a) C_0 正常但出现毒性；
- b) C_0 偏低但怀疑暴露不足；
- c) 缓释制剂转换后；
- d) 儿童患者；
- e) 快速代谢患者。

10.4.3 C_2 异常升高时，应：

- a) 评估吸收过快；
- b) 评估制剂因素；
- c) 考虑调整剂型；
- d) 加强毒性监测。

10.5 个体内变异 (IPV) 管理

10.5.1 长期维持治疗患者宜评价血药浓度稳定性。

10.5.2 可采用变异系数（CV）评价 IPV：

计算公式：

$$CV = \frac{\text{标准差}}{\text{平均值}} \times 100\% \quad CV = \frac{\text{标准差}}{\text{平均值}} \times 100\%$$

10.5.3 以下情况应关注高 IPV：

- a) 6个月CV>25%；
- b) 反复浓度异常；
- c) 疑似依从性问题；
- d) 频繁更换制剂。

10.5.4 高 IPV 患者应：

- a) 评估服药规律；
- b) 评估饮食因素；
- c) 评估药物相互作用；
- d) 考虑优化剂型；
- e) 加强随访。

10.6 特殊情况剂量调整

10.6.1 制剂转换

制剂转换后：应加强C₀监测。

必要时：增加C₂评价。

10.6.2 感染状态

感染期间：应重新评估免疫抑制强度，必要时调整剂量。

10.6.3 腹泻

严重腹泻患者：

应增加血药浓度监测。

避免因吸收改变导致浓度升高。

10.6.4 肾功能下降

出现肾功能下降时：

应评价：

他克莫司暴露；

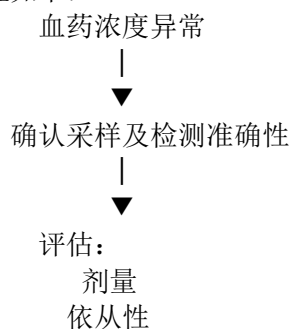
肾毒性可能；

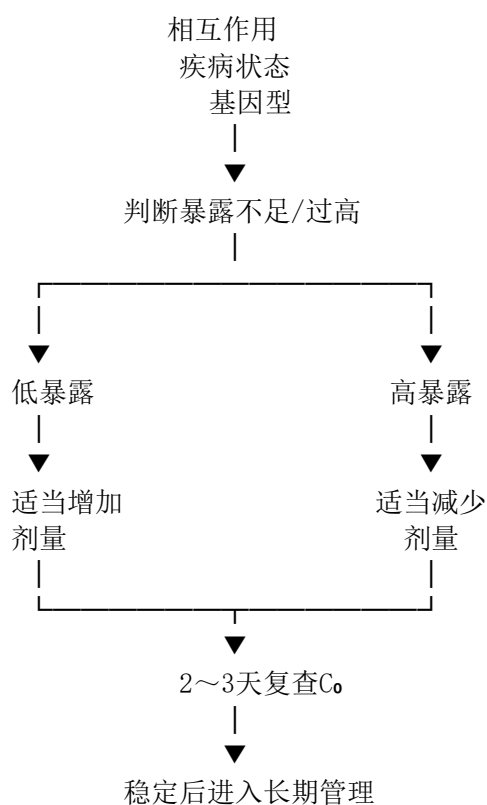
排斥风险。

不应单纯依据肌酐升高立即停药。

10.7 剂量调整流程

推荐流程如下：





10.8 剂量调整记录要求

医疗机构应记录：

- a) 调整日期；
- b) 调整前剂量；
- c) 调整后剂量；
- d) 调整原因；
- e) 血药浓度；
- f) 临床评价；
- g) 后续计划。

记录应纳入患者长期药学管理档案。

11 不良反应监测技术要求

11.1 基本要求

11.1.1 医疗机构应建立他克莫司相关不良反应主动监测体系，对治疗过程中可能发生的不良反应进行持续评价。

11.1.2 不良反应监测应贯穿：

- 初始治疗期；
- 剂量调整期；
- 制剂转换期；
- 长期维持期。

11.1.3 不良反应评价不应仅依据血药浓度，应结合：

- a) 临床症状；
- b) 实验室检查；

- c) 影像学检查（必要时）；
- d) 药物暴露水平；
- e) 合并用药；
- f) 基础疾病。

11.2 肾毒性监测

11.2.1 风险特点

他克莫司肾毒性是长期治疗过程中最重要的不良反应之一。
其发生机制包括：

- 肾小管收缩；
- 肾血流减少；
- 微血管损伤；
- 慢性间质纤维化。

11.2.2 监测指标

医疗机构应定期监测：

- a) 血肌酐（Scr）；
- b) 估算肾小球滤过率（eGFR）；
- c) 尿蛋白；
- d) 尿量；
- e) 血药浓度（ C_0 ）。

11.2.3 风险因素

以下情况应提高警惕：

- a) C_0 持续高于目标范围；
- b) 高剂量长期治疗；
- c) CYP3A5非表达型；
- d) 合并其他肾毒性药物；
- e) 脱水；
- f) 感染。

11.2.4 干预要求

出现疑似他克莫司相关肾毒性时，应：

- a) 复核血药浓度；
- b) 评价合并药物；
- c) 纠正容量不足；
- d) 调整剂量；
- e) 必要时调整免疫抑制方案。

11.3 神经毒性监测

11.3.1 临床表现

神经毒性可表现为：

- 手震颤；
- 头痛；
- 失眠；
- 感觉异常；
- 精神症状；

- 癫痫；
- 意识障碍。

11.3.2 监测要求

应关注：

- a) 神经系统症状；
- b) 血药浓度；
- c) 血镁水平；
- d) 血压变化。

11.3.3 高风险因素

包括：

- a) 高血药浓度；
- b) 快速升高的药物暴露；
- c) 低镁血症；
- d) 感染；
- e) 联合神经毒性药物。

11.3.4 干预措施

出现神经毒性时应：

- a) 检测 C_0 ；
- b) 纠正电解质异常；
- c) 评价感染因素；
- d) 调整剂量。

严重病例应由移植团队综合评估是否调整免疫方案。

11.4 移植后糖尿病（PTDM）监测

11.4.1 基本要求

医疗机构应关注他克莫司相关糖代谢异常风险。

11.4.2 监测指标

包括：

- a) 空腹血糖；
- b) 餐后血糖；
- c) 糖化血红蛋白（HbA1c）；
- d) 必要时口服葡萄糖耐量试验。

11.4.3 高风险患者

包括：

- a) 肥胖患者；
- b) 糖尿病家族史患者；
- c) 高剂量糖皮质激素联合治疗患者；
- d) 高暴露患者。

11.4.4 干预要求

发现糖代谢异常时，应：

- a) 评估免疫抑制方案；
- b) 控制血糖；
- c) 进行生活方式管理；

d) 必要时联合内分泌治疗。

11.5 感染风险监测

11.5.1 基本要求

他克莫司治疗期间应关注感染风险。

11.5.2 监测内容

- 包括：
- a) 发热；
 - b) 感染症状；
 - c) 血常规；
 - d) 炎症指标；
 - e) 病原学检查。

11.5.3 感染发生时

- 应：
- a) 评价感染严重程度；
 - b) 评价免疫抑制强度；
 - c) 监测他克莫司浓度变化；
 - d) 必要时调整剂量。

11.6 高血压监测

11.6.1 医疗机构应定期监测血压。

11.6.2

- 出现血压升高时，应评估：
- a) 他克莫司暴露；
 - b) 容量状态；
 - c) 合并药物；
 - d) 肾功能。

11.7 电解质异常监测

11.7.1 他克莫司治疗期间宜监测：

- 血钾；
- 血镁；
- 血钙。

11.7.2 出现低镁血症时，应：

- a) 评价症状；
- b) 补充镁剂；
- c) 评估药物剂量。

11.8 不良反应分级管理

医疗机构宜根据严重程度实施分级管理见下列表4。

等级	表现	处理
轻度	实验室指标轻微异常，无明显症状	继续观察，加强监测

中度	影响生活或需要药物干预	调整方案
重度	危及生命或需住院处理	立即干预

11.9 药物不良反应报告

11.9.1 医疗机构应建立药物不良反应报告制度。

11.9.2 符合以下情况时，应进行记录：

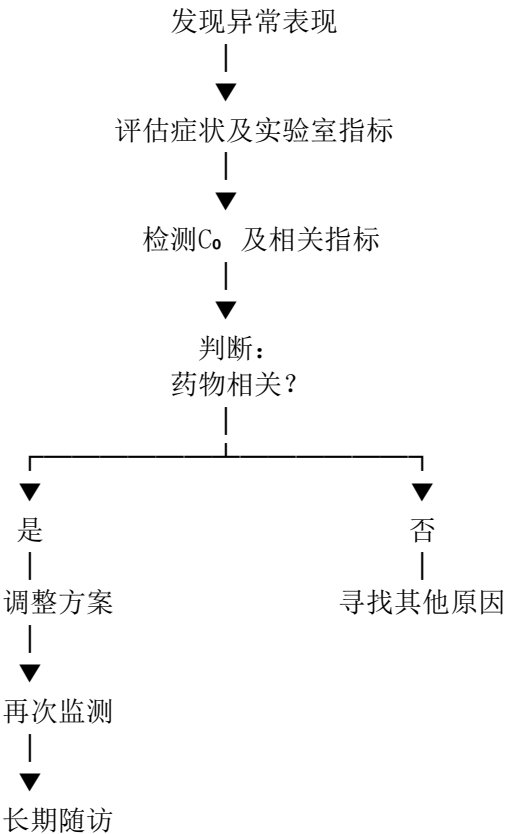
- a) 严重不良反应；
- b) 导致住院；
- c) 导致治疗方案改变；
- d) 疑似新的安全性问题。

11.9.3 报告内容至少包括：

- a) 患者基本信息；
- b) 药物信息；
- c) 剂量；
- d) 血药浓度；
- e) 发生时间；
- f) 处理措施；
- g) 转归。

11.10 不良反应综合管理流程

建议流程：



11.11 患者教育要求

医疗机构应对患者开展持续教育。

内容包括：

- a) 按时服药；
- b) 避免自行停药；
- c) 避免葡萄柚相关食品；
- d) 出现感染症状及时就诊；
- e) 出现震颤、头痛、血糖升高等及时报告；
- f) 保持规律随访。

12 质量控制技术要求

12.1 基本要求

12.1.1

医疗机构开展肾脏移植他克莫司药学监测工作，应建立覆盖：

分析前；

分析中；

分析后。

全过程质量控制体系。

12.1.2

质量控制体系应包括：

- a) 组织管理；
- b) 人员管理；
- c) 检测质量管理；
- d) 临床应用质量管理；
- e) 数据质量管理；
- f) 持续改进管理。

12.1.3

医疗机构应建立质量评价制度，定期评价药学监测工作的有效性和安全性。

12.2 组织管理要求

12.2.1

开展他克莫司药学监测的医疗机构应明确质量管理责任部门。

责任部门宜包括：

- 医务管理部门；
- 临床药学部门；
- 医学检验部门；
- 移植诊疗团队。

12.2.2 医疗机构应建立以下管理制度

- a) 药学监测管理制度；
- b) 实验室检测管理制度；
- c) 数据管理制度；
- d) 患者随访制度；
- e) 质量评价制度。

12.3 人员质量控制

12.3.1

参与他克莫司药学监测工作的人员应接受相关专业培训。

培训内容至少包括：

- a) 移植免疫治疗基础；
- b) 他克莫司药理学；
- c) 治疗药物监测技术；
- d) 药物基因组学；
- e) 药物相互作用；
- f) 不良反应管理。

12.3.2

临床药师应具备：

- TDM结果解释能力；
- 个体化给药方案设计能力；
- 药物风险评价能力。

12.3.3

实验室人员应具备：

- 检测技术能力；
- 质量控制能力；
- 异常结果分析能力。

12.4 实验室检测质量控制

12.4.1 分析前质量控制

分析前质量控制应包括：

- a) 患者身份确认；
- b) 采样时间确认；
- c) 剂型确认；
- d) 给药剂量确认；
- e) 标本质量评价。

12.4.2 标本拒收标准

出现以下情况时，宜拒收标本：

- a) 无患者身份信息；
- b) 采血时间不明确；
- c) 未注明给药时间；
- d) 标本严重溶血；
- e) 标本污染；
- f) 保存条件不符合要求。

12.4.3 分析中质量控制

实验室应：

- a) 开展室内质量控制；
- b) 监测检测稳定性；
- c) 记录质控结果；
- d) 评价检测偏倚。

12.4.4 分析后质量控制

报告发布前应审核：

- a) 检测结果；
- b) 患者信息；
- c) 参考范围；
- d) 异常值；
- e) 临床解释必要性。

12.5 检测方法质量评价

12.5.1

实验室应定期评价检测方法性能。

评价内容包括：

- a) 精密度；
- b) 准确度；
- c) 线性；
- d) 稳定性；
- e) 抗干扰能力。

12.5.2

不同检测平台之间存在结果差异时，应进行方法学比对。

12.5.3

实验室宜参加：

- 国家级室间质量评价；
- 行业质量评价；
- 实验室能力验证。

12.6 临床药学服务质量控制

12.6.1

医疗机构应评价药学监测服务质量。

评价内容包括：

- a) TDM申请规范率；
- b) 结果解释及时率；
- c) 剂量调整合理率；
- d) 随访完成率；
- e) 患者教育覆盖率。

12.6.2

临床药师提供剂量调整建议时，应记录：

- a) 监测结果；
- b) 临床评价；
- c) 调整依据；
- d) 建议方案；
- e) 随访计划。

12.7 关键质量指标（KQI）

医疗机构宜建立他克莫司药学监测关键质量指标。
推荐指标包括见下列表5：

指标	计算方式	建议目标
TDM申请规范率	规范申请例数/总申请例数	≥95%
标本合格率	合格标本数/总标本数	≥98%
报告及时率	规定时间内完成报告数/总报告数	≥95%
目标浓度达标率	达到目标患者数/监测患者	≥80%
剂量调整记录完整率	完整记录数/调整总数	≥95%
随访完成率	完成随访患者数/应随访患者数	≥90%

12.8 数据质量控制

12.8.1

药学监测数据应满足：

完整性；
准确性；
一致性；
可追溯性。

12.8.2 数据库至少应包含：

- a) 患者基本信息；
- b) 移植信息；
- c) 免疫方案；
- d) 基因检测结果；
- e) 血药浓度；
- f) 剂量变化；
- g) 不良反应；
- h) 随访结局。

12.8.3 数据修改应保留修改记录。

12.9 信息化质量控制

12.9.1 采用互联网医院、移动医疗平台开展药学监测时，应建立信息质量控制体系。

12.9.2 信息系统宜具备：

- a) 异常浓度自动提醒；
- b) 剂量调整记录；
- c) 随访提醒；
- d) 风险预警；
- e) 质量统计分析。

12.9.3 远程药学服务应保证：

数据真实性；

信息安全；
医疗记录完整。

12.10 持续质量改进

12.10.1 医疗机构应采用持续改进方法提高药学监测质量。

宜采用：

PDCA循环管理模式

包括：

- P (Plan)：制定改进目标；
- D (Do)：实施改进措施；
- C (Check)：评价改进效果；
- A (Act)：形成标准化管理措施。

12.11 质量评价周期

医疗机构宜：

- 每月评价检测运行指标；
- 每季度评价临床质量指标；
- 每半年评价患者管理效果；
- 每年开展体系审核。

12.12 质量问题处理

发现质量问题时，应：

- a) 分析原因；
- b) 制定整改措施；
- c) 记录整改过程；
- d) 评价整改效果。

严重质量问题应启动专项质量改进程序。

12.13 标准实施评价

医疗机构实施本标准后，宜定期评价：

- a) 患者血药浓度稳定性；
- b) 排斥反应发生情况；
- c) 药物不良反应；
- d) 患者依从性；
- e) 医疗质量改善情况。

13 数据管理与长期随访技术要求

13.1 基本要求

13.1.1

医疗机构开展肾脏移植他克莫司药学监测，应建立完善的数据管理体系，实现患者治疗全过程信息的记录、保存、分析和追踪。

13.1.2 数据管理应遵循：

- a) 真实性；

- b) 完整性;
- c) 准确性;
- d) 一致性;
- e) 可追溯性;
- f) 安全性。

13.1.3 数据管理范围应覆盖:

- 患者基本信息;
- 移植相关信息;
- 免疫抑制方案;
- 他克莫司治疗信息;
- 血药浓度;
- 基因检测结果;
- 剂量调整记录;
- 不良反应;
- 随访结果。

13.2 数据采集要求

13.2.1 基础信息

患者基础信息至少包括:

- a) 姓名或患者唯一识别编码;
- b) 性别;
- c) 年龄;
- d) 体质量;
- e) 联系方式;
- f) 医疗机构信息。

13.2.2 移植信息

应记录:

- a) 移植日期;
- b) 供受者基本信息;
- c) 供肾来源;
- d) 免疫风险评估;
- e) 诱导治疗方案;
- f) 维持免疫方案。

13.2.3 他克莫司治疗信息

应记录:

- a) 药品名称;
- b) 生产厂家;
- c) 剂型;
- d) 规格;
- e) 给药剂量;
- f) 给药频次;
- g) 开始时间;
- h) 调整时间;
- i) 调整原因。

13.2.4 治疗药物监测数据

至少包括：

- a) 采血日期；
- b) 采血时间；
- c) 末次服药时间；
- d) 检测方法；
- e) 检测结果；
- f) 参考范围；
- g) 结果解释；
- h) 调整建议。

13.3 数据质量要求

13.3.1

医疗机构应建立数据审核机制。

13.3.2

数据录入应避免：

- a) 缺项；
- b) 重复；
- c) 逻辑错误；
- d) 时间冲突。

13.3.3

关键数据应进行人工审核。

关键数据包括：

- 血药浓度；
- 剂量调整；
- 严重不良反应；
- 排斥反应事件。

13.4 数据安全要求

13.4.1

患者药学监测数据管理应符合国家有关：

- 网络安全；
- 数据安全；
- 个人信息保护；
- 相关法律法规要求。

13.4.2

医疗机构应建立：

- a) 用户权限管理；
- b) 身份认证；
- c) 访问记录；
- d) 数据备份；
- e) 数据恢复机制。

13.4.3

未经授权，不得：

- a) 泄露患者信息；
- b) 非法复制数据；
- c) 用于未经批准的用途。

13.5 信息化管理平台要求

13.5.1

有条件的医疗机构宜建立肾移植药学监测信息平台。

13.5.2

平台宜具备以下功能：

a) 患者管理

包括：

- 患者档案；
- 风险分层；
- 随访计划。

b) 监测管理

包括：

- TDM申请；
- 检测结果接收；
- 趋势分析；
- 异常提醒。

c) 药学管理

包括：

- 剂量调整记录；
- 药物相互作用提醒；
- 用药教育。

d) 质量管理

包括：

指标统计；
数据分析；
质量评价。

13.6 互联网医院药学监测要求

13.6.1

依托互联网医院开展他克莫司药学监测时，应建立线上线下一体化管理模式。

13.6.2

互联网医院平台宜支持：

- a) 患者实名认证；
- b) 电子病历关联；
- c) 检验结果上传；
- d) 在线药师咨询；
- e) 远程用药指导；
- f) 随访提醒；
- g) 异常风险预警。

13.6.3

远程药学服务不应替代必要的线下诊疗。
出现以下情况时，应建议患者及时线下就诊：

- a) 疑似急性排斥反应；
- b) 严重感染；
- c) 严重药物不良反应；
- d) 肾功能快速下降；
- e) 血药浓度明显异常。

13.7 长期随访要求

13.7.1

肾脏移植患者接受他克莫司治疗期间，应开展长期药学随访。

13.7.2

随访内容至少包括：

- a) 药物治疗评价
包括：
 - 当前剂量；
 - 血药浓度；
 - 剂型；
 - 依从性。
- b) 安全性评价
包括：
 - 肾功能；
 - 血糖；
 - 血压；
 - 电解质；
 - 不良反应。
- c) 生活方式评价
包括：
 - 饮食；
 - 运动；
 - 吸烟饮酒；
 - 保健品使用。

13.8 随访频率

建议根据风险等级确定见表6。

风险等级	随访频率
高风险患者	每周～每月
中风险患者	每1～3个月
低风险患者	每3～6个月

13.9 患者教育要求

13.9.1

医疗机构应开展持续患者教育。

13.9.2

- 教育内容包括：
- a) 按时服药；
 - b) 不得自行停药；
 - c) 正确保存药物；
 - d) 固定时间服药；
 - e) 避免葡萄柚相关食品；
 - f) 主动报告不适；
 - g) 定期复查。

13.10 风险预警管理

13.10.1

信息系统宜建立风险预警机制。

13.10.2

- a) 预警指标包括：
 - 药物暴露风险
 - Co 持续升高；
 - Co 持续降低；
 - IPV增加。
- b) 临床风险：
 - 肌酐升高；
 - 感染；
 - 血糖异常；
 - 血压异常。
- c) 管理风险：
 - 长期未复查；
 - 漏服；
 - 随访中断。

13.11 随访评价指标

医疗机构宜评价见表7：

指标	评价内容
随访完成率	患者长期管理情况
依从性	规范服药情况
浓度稳定性	TDM管理效果
不良反应率	安全性
再入院率	长期结局
患者满意度	服务质量

13.12 持续改进

- 医疗机构应根据随访数据：
- a) 分析治疗效果；
 - b) 识别风险因素；
 - c) 优化管理流程；

d) 改进服务模式。

附录

附录A（规范性）他克莫司药学监测申请单

附录B（规范性）他克莫司血药浓度监测记录表

附录C（规范性）他克莫司剂量调整记录表

附录D（规范性）CYP3A5药物基因检测结果记录与解释表

附录E（资料性）他克莫司常见药物相互作用表

附录F（资料性）他克莫司药学监测标准工作流程图

附录G（资料性）他克莫司剂量调整决策树

附录H（资料性）互联网医院远程药学管理流程

附录I（资料性）肾脏移植患者长期随访表

附录J（资料性）药学监测质量评价指标表

参考文献

后续根据正式送审版本补充国内外指南、专家共识及相关研究文献。

参 考 文 献

- [1]
- [2]
- [3] .
