薬剤師の生体肝移植チームにおける役割 —タクロリムス血中濃度の至適化および痙攣副作用発現の減少—

三嶋一登^{†1}, 牧野和隆^{†1}, 島田光生^{†2}, 末廣剛敏^{†2}, 副島雄二^{†2},
千堂年昭^{†1}, 手嶋大輔^{†1}, 伊藤善規^{†1}, 大石了三^{*†1}
九州大学医学部附属病院薬剤部^{†1}, 同消化器総合外科^{†2}

Roles of Pharmacist as a Member of the Liver Transplant team in Controlling Tacrolimus whole Blood Concentrations and Monitoring Adverse Drug Events such as Convulsion

Kazuto Mishima^{†1}, Kazutaka Makino^{†1}, Mitsuo Shimada^{†2}, Taketoshi Suehiro^{†2},
Yuji Soejima^{†2}, Toshiaki Sendo^{†1}, Daisuke Teshima^{†1}, Yoshinori Itoh^{†1} and Ryoza Oishi^{*†1}
Department of Hospital Pharmacy^{†1} and Department of Surgery and Science^{†2},
Faculty of Medicine, Kyushu University

〔 Received November 26, 2001 〕
〔 Accepted May 19, 2002 〕

This study aimed to evaluate the role of the pharmacist as a member of the liver transplant team in controlling tacrolimus concentrations and the incidence of convulsions as a side effect.

Interventions of the pharmacist in the liver transplant team include the indications of dose setting, the checking of drug interactions, the monitoring of adverse effects and the instruction for patient compliance. Fifty-two patients who underwent a living-related liver transplantation were enrolled. The total number of 691 whole blood samples were collected during 2 weeks after liver transplantation and then were analyzed by microparticle enzyme immunoassay (MEIA) for tacrolimus trough concentrations.

The standard deviation of tacrolimus trough level was 5.9 before pharmacist participation, while it decreased markedly to 3.7 after pharmacist participation. In addition, the variance significantly decreased. Five of 25 patients treated with tacrolimus before pharmacist participation encountered convulsions, however, none of the 27 patients showed any signs of convulsion after pharmacist participation. There was no significant difference in the rejection before (32%) or after (26%) pharmacist participation.

We conclude that pharmacotherapy in the liver transplant team improved after pharmacist participation.

Keywords — liver transplantation, tacrolimus, pharmacist participation, therapeutic drug monitoring, convulsion

緒 言

近年, ICU や Heart Failure Management Team への薬剤師の介入による具体的効果として, 有害事象の低下が報告されている^{1,2)}. われわれも生体肝移植チームにおい

てさまざまな支援を行っており, 薬剤師の参加による具体的効果に着目した.

当院消化器総合外科では1996年から生体肝移植が開始され, 現在まで50症例を超える. 薬剤部では当初, 薬物血中濃度測定を中心とする一方向的支援を行っていた

^{†1,2} 福岡市東区馬出3-1-1; 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, 812-8582 Japan

が、1999年9月より病棟担当薬剤師と血中濃度解析担当薬剤師が移植チームへ本格的に参画し、臨床からの詳細な情報を入手し、さらに血中濃度結果を包括的にフィードバックできる相補的支援を開始した。生体肝移植後の患者へは、免疫抑制薬を中心として抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗生物質、抗潰瘍薬など多岐にわたる薬剤が投薬される。中でも、免疫抑制薬タクロリムスは肝移植に対し有用性が報告されている^{3,4)}が、タクロリムスの血中濃度は個人差および個体内差が大きく⁵⁾、薬物相互作用も多数報告されている⁶⁻⁸⁾。また、副作用として消化器症状、腎障害、高血糖、高血圧、末梢神経障害さらには重篤な中枢毒性が発現することがある^{3,4)}。したがって、適正な投薬設計のもと、至適な血中濃度を維持し薬物療法の有効性および安全性を確保することが重要である。つまり、移植チームに薬剤師が参加し、これら薬物療法を支援することの意義は極めて大きい。

現在、毎日開催される移植カンファレンスに病棟担当薬剤師1名と血中濃度解析担当薬剤師1名が参加している。そこで、病棟担当薬剤師は主に薬物相互作用のチェック、血中濃度測定対象以外の薬物の投与設定、副作用モニタリング⁹⁾、効果的な薬剤選択、新規薬剤の情報提供等を担当している。また、血中濃度解析担当薬剤師は病棟担当薬剤師と連携して、総括的な見解から免疫抑制薬の投薬設定を担当している。

そこで今回、薬剤師の介入による具体的効果として、薬剤師の移植チームへの参加前後における、免疫抑制薬タクロリムス血中濃度トラフ値の変動およびタクロリムスの重篤な副作用である痙攣の発現頻度について調査を行った。さらに、薬剤師の投与設計により良好なコントロールを得た症例を提示した。

対象と方法

当院消化器総合外科において1996年10月から2001年6月までに生体肝移植を施されたタクロリムス服用患者52名を対象とした (Table 1)。タクロリムスの投薬は、プログラフカプセル (藤沢薬品工業株式会社) もしくはそれを開封した粉末製剤を、移植直後から8:00と20:00の1日2回、経口もしくは経鼻チューブより行われ

た。タクロリムスの血中濃度は、生体肝移植後から2週間における服用直前に採血された全血検体 (総691本) を対象とし、測定はMEIA(microparticle enzyme immunoassay)法によるIMxアナライザー (ダイナボット社) にて行った。痙攣の発現の有無は担当医からの情報提供ならびに医師のカルテ記載より判別した。拒絶反応の有無は肝生体組織検査の結果に基づき判断した。また、タクロリムス血中濃度トラフ値の統計解析については、薬剤師の移植チーム参加前後の2群間における平均の有意性を student's t 検定にて、等分散性の有意性を F 検定にて検討した。検定は Stat View for Windows Version4.58 にて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. タクロリムスの血中濃度

生体肝移植から2週間までの、薬剤師の移植チーム参加前後におけるタクロリムスの血中濃度トラフ値の推移および等分散性の比較を Fig. 1 に示した。また、2週間全体としての変化を Fig. 2 に示した。移植経過1, 2, 3, 5, 8, 9日後において、薬剤師の移植チーム参加後の値は、参加前と比べて有意に分散が減少した。また、移植後2週間における総検体において、薬剤師の移植チーム参加後は、参加前に比べて平均値は有意な差がなかったが、最大値は48.3ng/mL から26.4ng/mL と減少し、最小値は1.0ng/mL から4.0ng/mL と増加した。また、20ng/mL 以上の濃度の検体数は27から12へ、5ng/mL 未満の検体数は15から3へと減少した。このため、標準偏差が5.9から3.7、変動係数が0.483から0.289に減少し、分散が有意に減少した。

2. 痙攣および拒絶反応の発現

薬剤師の移植チーム参加前後における痙攣と拒絶反応の発現を Table 2 に示した。移植チーム参加前ににおいて、タクロリムスの投与を受けていた25名の患者のうち、痙攣発現が認められたのは5名であった。そのうち4名では、痙攣発現時のタクロリムス血中濃度が20ng/mL 以上であった。また、痙攣発現患者5名のうち、4名は移植後2週間以内に痙攣が認められた (Table 3)。

Table 1. Demographics of Living-Related Liver Transplantation Recipients.

	Before pharmacist participation (N=25)	After pharmacist participation (N=27)
Gender (male/female)	10 / 15	7 / 20
Age (years; mean $\pm$ SD)	30.7 $\pm$ 16.5	42.6 $\pm$ 17.1
Height (cm; mean $\pm$ SD)	150.7 $\pm$ 22.9	153.3 $\pm$ 16.5
Weight (kg; mean $\pm$ SD)	48.0 $\pm$ 16.3	52.1 $\pm$ 15.0

Fig. 1. Tacrolimus trough Concentrations after Pharmacist Participation and before Pharmacist Participation.

Data are presented as 95% confidence interval.

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$ (F-test)

	(n=324)	(n=367)
Mean	12.2	12.9
SD	5.9	3.7
Range	1.0 - 48.3	4.0 - 26.4

Fig. 2. Variation of Tacrolimus trough Concentrations.

Table 2. Comparison of the Number of Patients with Convulsion and Rejection before and after Pharmacist Participation in the Liver Transplant Team.

	Before pharmacist participation (N=25)	After pharmacist participation (N=27)
with convulsion	5 (20%)	0 (0%)
without convulsion	20	27
with rejection	8 (32%)	7 (26%)
without rejection	17	20

Table 3. Clinical Features and Tacrolimus Concentrations in Liver-Transplanted Patients Encountered with Convulsion.

Age (years)	Gender	Primary diagnosis	Tacrolimus concentrations ^{a)} (ng/mL)	Post operative day
10	M	Biliary atresia	38.4	9
43	F	Fulminant hepatitis	29.2	4
14	F	Congenital biliary atresia	26.6	6
47	F	Autoimmune cholangitis and hypertesion	20.6	71
30	F	Hemangioma of the liver	18.3	7

a) trough concentrations at convulsion event.

薬剤師の移植チーム参加後、タクロリムスの投与を受けた27名の患者のうち、痙攣発現は認められなかった。

一方、移植チーム参加前後において、拒絶反応の発現率は32%から26%へわずかに低下したものの有意差はみられなかった。

症例の提示

CASE 1

フルコナゾールのCYP3A4阻害によるタクロリムス血中濃度上昇を考慮した投与量の減量

【患者】

48歳，男性，166.6cm，81.5kg

血液型 A Rh(+) (Donor 血液型 O Rh(+) compatible)

【診断】

1 Liver cirrhosis, HCV (+) (child C)

2 Esophago-gastric varices

3 P/O Orthotopic living-related liver transplantation

【経過】

1999. 11. 1

生体肝移植施行

allograft: right lobe, 630g, 49% of recipient's standard liver weight

1999. 11. 12

IVH 抜去

1999. 11. 13

体温38.4, CRP 10.8mg/dL, WBC 21,610/ μ L

ドレーンから緑膿菌検出，カンジダ抗原陽性
1999. 11. 14

フルコナゾール100mg 1×朝 div.

イミベネム0.5g 2×朝夕 div.

ゲンタマイシン40mg 2×朝夕 div.を開始

移植カンファレンスにて薬剤師よりタクロリムス 1.5 mg/1.5mg(朝/夕) から1.0mg/1.0mg(朝/夕) へ減量を提言，医師の了承を得た。

Fig. 3 にタクロリムスの血中濃度と投与量の推移を示した。

【症例の考察】

フルコナゾールはチトクローム p 450酵素を阻害し，タクロリムスの血中濃度を上昇させることが知られている¹⁰⁾。また，プログラフのインタビューフォームにおいてフルコナゾール100mg の併用によりタクロリムス血中濃度が約1.4倍に変化することが記載されている。これに基づき，本症例では血中濃度を有効域に維持するために1/1.4 $\div$ 2/3 倍つまりタクロリムス3.0mg/day から2.0mg/day へ減量を提言した。

CASE 2

移植後早期に必要なとされる血中濃度へ迅速にコントロールした例

【患者】

37歳，女性，153.5cm，47kg

血液型 B Rh(+) (Donor 血液型 O Rh(+) compatible)

Fig. 3. Tacrolimus trough Concentration-time Profile (case 1).

【診断】

- # 1 Primary Biliary Cirrhosis
- # 2 Esophageal varices
- # 3 P/O Orthotopic living-related liver transplantation

【経過】

2000. 10. 30

生体肝移植目的にて1内科より転科

2000. 11. 1, 2

血漿交換

2000. 11. 3

生体肝移植施行

allograft: left lobe, 320g, 31.6% of recipient's standard liver weight

2000. 11. 4

タクロリムス 1.0mg 8:00(NGtube)を開始

タクロリムス血中濃度 5.3ng/mL(2hr), 4.4ng/mL(4hr), 4.3ng/mL(9hr)

AST 136U/L, ALT 152U/L, TBil 9.9mg/dL, CRP 1.7mg/dL, WBC 14,900/ μ L

タクロリムス 2.0mg 20:00, 8:00へ増量

2000. 11. 5

タクロリムス血中濃度 6.1ng/mL(0hr), 8.6ng/mL(0.5hr), 13.6ng/mL(1hr), 14.7ng/mL(2hr), 12.8ng/mL(4hr), 9.3ng/mL(9hr) AST 65U/L, ALT 97U/L, TBil 7.4mg/dL, CRP 1.5mg/dL, WBC 10,130/ μ L

タクロリムス3.0mg 20:00, 8:00へ増量

2000. 11. 6

タクロリムス血中濃度 14.9ng/mL

2000. 11. 8

ICUより病棟へ帰室

Fig. 4にタクロリムスの血中濃度と投与量の経過を示した。

【症例の考察】

術後2日間、経時的採血による血中濃度結果およびJuskoら¹¹⁾が報告しているタクロリムスの母集団パラメータを用い、ベイズ最小二乗法による血中濃度解析ソフト「PEDA」にて解析したところ、本患者のパラメータと母集団平均が類似するものと判断できた。したがって、本患者での推定パラメータを利用し投与設計を行った。その結果、目標とする15ng/mL前後を推移できたと考える。

CASE 3

副作用モニタリングにより患者の訴えからタクロリムスを被疑薬とする中枢毒性を早期発見した例

【患者】

45歳、女性、158.7cm, 54kg

血液型 A Rh (+)

【診断】

- # 1 Primary biliary cirrhosis
- # 2 Hepatocellular carcinoma

Fig. 4. Tacrolimus trough Concentration-time Profile (case 2).

3 P/O Orthotopic living-related liver transplantation

【経過】

1999. 12. 13

生体肝移植施行

allograft: left lobe, 500g, 42% of recipient's standard liver weight

2000. 1. 9

タクロリムス血中濃度 11.7ng/mL

2000. 1. 10

タクロリムス血中濃度 10.3ng/mL

2000. 1. 11

タクロリムス血中濃度 11.4ng/mL

服薬指導時に目のちらつきが発現したことを患者から聴集した。

移植カンファレンスにて報告し、翌日眼科 consult が決定した。

2000. 1. 12

眼科受診

視力 (右1.0, 左1.5), 眼圧 (右20mmHg, 左20mmHg) 前眼部, 中間透光体, 眼底に特に著変認めず。

2000. 1. 13

服薬指導において, 手足のしびれ・震え, 眼症状の悪化時には早急に連絡するよう指導した。

FK506血中濃度トラフ値の目標を 8 ng/mL 前後と若干低めに設定した。

タクロリムス 1.0mg/1.0mg (朝/夕) から0.75mg/0.75

mg (朝/夕) へ変更

2000. 1. 14

タクロリムス血中濃度 9.8ng/mL

2000. 1. 17

タクロリムス血中濃度 7.7ng/mL

2000. 1. 25

転院 (眼症状変化せず)

以後, 当院外来受診時において目のちらつきは消失したことを主治医より確認

【症例の考察】

当薬剤部では, タクロリムスの中枢毒性の初期症状について服薬指導を介し, モニタリングしている⁹⁾。本症例ではそれに該当する初期症状が観察され, 眼科受診, 投与量の減量と適切な処置をとり, 重篤化を防げたものと考ええる。

考 察

生体肝移植での免疫抑制療法においてタクロリムスは極めて重要な薬剤である。しかし, タクロリムスは血中濃度が高くなると過度の免疫抑制や副作用が発現し, 血中濃度が低ければ拒絶反応の頻度が増加する¹²⁾。したがって, 血中濃度を至適域にコントロールすることは重要であり, 頻回な血中濃度測定と適正な投薬設計が望まれる。さらに, タクロリムスの血中濃度はさまざまな要因により変動することが知られている。マクロライド系抗生物質⁶⁾, カルシウム拮抗薬⁷⁾, 抗真菌薬⁸⁾, その他

多数の薬剤との薬物相互作用、肝機能¹³⁾、消化管内MDR¹⁴⁾、チトクロームP450 3A 4¹⁵⁾、食事¹⁶⁾、年齢¹⁷⁾、日内変動¹⁸⁾、測定法¹⁹⁾等の影響が報告されている。これら薬物動態の変動要因を考慮に入れ、薬物動態に関する知識を有する薬剤師が投薬設計に寄与することは非常に意義深いと考える。今回、薬剤師の移植チーム参加によりタクロリムス血中濃度の変動が減少した (Fig. 1, Fig. 2)。つまり、タクロリムスの血中濃度を至適化するにあたり、薬剤師による投薬設計への関与は非常に重要であると考ええる。

タクロリムスは重篤な副作用として痙攣等の中枢毒性が知られており²⁰⁻²²⁾血中濃度と相関することも報告されている²³⁻²⁵⁾。当院で肝移植を受け、タクロリムスを服用中に痙攣を発症した患者においても、発現時のタクロリムストラフ値は高い値を示していた。また、5例中4例が術後2週間以内であったことから、特にこの時期における投薬設計の重要性が示唆された。Table 2に示したように薬剤師の介入後、痙攣の発現は認められなかった。これは薬剤師による適正な投薬設計および至適域への血中濃度コントロールを実践し、著しい変動を抑えたこと、および服薬指導を通して初期症状の早期発見、重篤化の防止に努めてきた結果と考えられる。一方、拒絶反応については、機序的にタクロリムス単独で完全に抑えることが不可能であり、ステロイド等が併用される。今回の調査において、拒絶反応は薬剤師の介入前では32%、介入後では26%とわずかに減少したが、有意な変化ではなかった。その理由として、血中濃度の分散の減少はみられるものの、平均値では有意差がなかったことが考える。あるいは患者数が少なかったために有意な差が見られなかったのかもしれない。いずれにせよ、薬剤師の介入によりタクロリムスの適正な投与設計を行うことにより拒絶反応を悪化させることなく、副作用が防止できたことに意義を見出せる。

以上より、薬剤師の移植チーム参加による具体的効果として、タクロリムスの血中濃度のコントロール、痙攣等の副作用の発現防止もしくは早期発見による予防が可能であることが明らかとなった。このことは、患者のQOL向上に繋がり、さらには移植チームにおける薬剤師の必要性を強調し得るものと考ええる。

引用文献

- 1) L.L. Leape, D.J. Cullen, M.D. Clapp, E. Burdick, H. J. Demonaco, J.I. Erickson, D.W. Bates, Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit, *JAMA*, **282**, 267-270(1999).
- 2) W.A. Gattis, V. Hasselblad, D.J. Whellan, C.M. O'Connor, Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study, *Arch. Intern. Med.*, **159**, 1939-1945(1999).
- 3) European FK506 Multicentre Liver Study Group, Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection, *Lancet*, **344**, 423-428(1994).
- 4) The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group, A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation, *N. Engl. J. Med.*, **331**, 1110-1115(1994).
- 5) R. Venkataramanan, A. Swaminathan, T. Prasad, A. Jain, S. Zuckerman, V. Warty, J. McMichael, J. Lever, G. Burckart, T. Starzl, Clinical pharmacokinetics of tacrolimus, *Clin. Pharmacokinet.*, **29**, 404-430(1995).
- 6) C. Jensen, M. Jordan, R. Shapiro, V. Scantlebury, T. Hakala, J. Fung, T. Starzl, R. Venkataramanan, Interaction between tacrolimus and erythromycin, *Lancet*, **344**, 825(1994).
- 7) R.A. Seifeldin, A. Marcos-Alvarez, F.D. Gordon, W. D. Lewis, R.L. Jenkins, Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients, *Ann. Pharmacother.*, **31**, 571-575(1997).
- 8) L.C. Floren, I. Bekersky, L.Z. Benet, Q. Mekki, D. Dressler, J.W. Lee, J.P. Roberts, M.F. Hebert, Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 41-49(1997).
- 9) 首藤英樹, 平川雅章, 牧野和隆, 末安正典, 片岡泰文, 大石了三, 免疫抑制薬の中枢毒性モニタリング, *病院薬学*, **25**, 103-111(1999).
- 10) Y. Hairhara, M. Makuuchi, H. Kawarasaki, T. Takayama, K. Kubota, M. Ito, H. Tanaka, H. Yoshino, M. Hirata, Y. Kita, K. Kusaka, K. Sano, A. Saiura, M. Ijichi, A. Matsukura, M. Watanabe, K. Hashizume, T. Nakatsuka, Effect of fluconazole on blood levels of tacrolimus, *Transplant. Proc.*, **31**, 2767(1999).
- 11) W.J. Jusko, W. Piekoszewski, G.B. Klintmalm, M.S. Shaefer, M.F. Hebert, A.A. Piergies, C.C. Lee, P. Schechter, Q.A. Mekki, Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **57**, 281-290(1995).
- 12) A. Johnston, D.W. Holt, Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **47**, 339-350(1999).
- 13) G.D. MacFarlane, L.M. Shaw, R. Venkataramanan, R. Mullins, D.G. Scheller, Analysis of whole blood tacrolimus concentrations in liver transplant patients

- exhibiting impaired liver function, *Ther. Drug. Monit.*, **21**, 585-592 (1999).
- 14) T. Hashida, S. Masuda, S. Uemoto, H. Saito, K. Tanaka, K. Inui, Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR 1 expression in recipients of living-donor liver transplantation, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**, 308-316 (2001).
 - 15) Y. Nakazawa, H. Chisuwa, T. Ikegami, Y. Hashikura, M. Terada, Y. Katsuyama, K. Iwasaki, S. Kawasaki, Relationship between in vivo FK506 clearance and in vitro 13-demethylation activity in living-related liver transplantation, *Transplantation*, **66**, 1089-1093 (1998).
 - 16) I. Bekersky, D. Dressler, Q.A. Mekki, Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects, *J. Clin. Pharmacol.*, **41**, 176-182 (2001).
 - 17) S.V. McDiarmid, J.O. Colonna II, A. Shaked, J. Vargas, M.E. Ament, R.W. Busuttil, Differences in oral FK506 dose requirements between adult and pediatric liver transplant patients, *Transplantation*, **55**, 1328-1332 (1993).
 - 18) D.I. Min, H.Y. Chen, A. Fabrega, F.O. Ukah, Y.M. Wu, C. Corwin, M.K. Ashton, M. Martin, Circadian variation of tacrolimus disposition in liver allograft recipients, *Transplantation*, **62**, 1190-1192 (1996).
 - 19) F. Braun, E. Schutz, U. Christians, T. Lorf, J.H. Schiffmann, V.W. Armstrong, W. Schroter, K.F. Sewing, M. Oellerich, B. Ringe, Pitfalls in monitoring tacrolimus (FK506), *Ther. Drug. Monit.*, **19**, 628-631 (1997).
 - 20) B. Frank, G.A. Perdrizet, H.M. White, J.W. Marsh, W. Lemann, E.S. Woodle, Neurotoxicity of FK506 in liver transplant recipients, *Transplant. Proc.*, **25**, 1887-1888 (1993).
 - 21) E.F. Wijdicks, R.H. Wiesner, L.J. Dahlke, R.A. Krom, FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation, *Ann. Neurol.*, **35**, 498-501 (1994).
 - 22) W.O. Bechstein, Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management, *Transpl. Int.*, **13**, 313-326 (2000).
 - 23) L. Backman, M. Nicar, M. Levy, D. Distant, C. Eisenstein, T. Renard, R. Goldstein, B. Husberg, T. Gonwa, G. Klintmalm, Whole blood and plasma levels of FK506 after liver transplantation: correlation with toxicity, *Transplant. Proc.*, **26**, 1804 (1994).
 - 24) L. Backman, M. Nicar, M. Levy, D. Distant, C. Eisenstein, T. Renard, R. Goldstein, B. Husberg, T. A. Gonwa, G. Klintmalm, FK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients, Correlation with clinical events and side effects, *Transplantation*, **57**, 519-525 (1994).
 - 25) Y. Bottiger, C. Brattstrom, G. Tyden, J. Sawe, C.G. Groth, Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **48**, 445-448 (1999).