

從臨床到研究，從研究到臨床： 建立藥事照護和研究的連結

高劑量 methotrexate 化療處方範本更新後常規檢測尿液酸鹼值之成效分析

臨床藥學會年會
2023/09/17 16:15-16:30

台大醫院 林星羽藥師

大綱

研究背景、臨床困境

研究目的及預期成效

研究設計、資料收集、研究目標

成果分析及討論

高劑量methotrexate(MTX)常用於血液腫瘤疾病 作為預防及治療中樞神經系統侵犯之處方

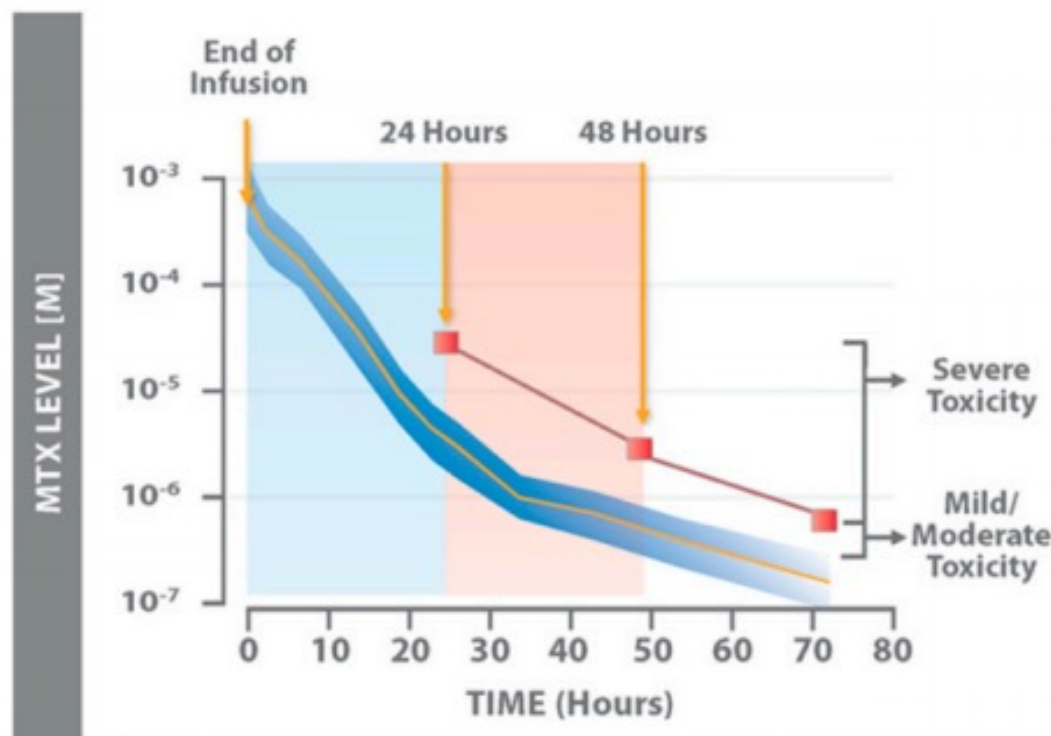
高劑量methotrexate(>500 mg/m²)常用於治療腦膜轉移、原發性中樞神經淋巴瘤或骨肉瘤
亦用於急性淋巴性白血病、淋巴瘤合併高風險中樞神經侵犯者，劑量可高達8000 mg/m²。

Regimen in hematology	MTX dose	Day	
HDMTX	8000 mg/m ²	D1	
Bloc MTX	3000 mg/m ²	D1	
HyperCVAD course B	1000 mg/m ²	D1	
BOMES	1500 mg/m ²	D7	
SMILE	2000 mg/m ²	D1	
AspMetDex	3000 mg/m ²	D1	
CODOX-M	6000 mg/m ²	D10	
GMALL-B-ALL/NHL2002 cycle A	1500 mg/m ²	D1	
GMALL-B-ALL/NHL 2002 cycle C	1500 mg/m ²	D2	
mBACOD	200 mg/m ²	D8, D15	no leucovorin rescue
Bloc Endoxan	25 mg/m ²	D1	no leucovorin rescue

Methotrexate副作用

- **Renal toxicity**
- Myelosuppression
- Mucositis
- Dermatologic toxicity
- Neurotoxicity
- Hepatotoxicity
 - ▶ could happen in any serum level, w/ or w/o leucovorin rescue (high dose)
- Lung toxicity
 - ▶ Rare, leucovorin can not reduce lung toxicity

Time-dependent decrease in serum MTX level



抽血時間	濃度範圍
開始給予MTX的 24、48、72 小時	24 小時: $<5 \mu\text{mol/L}$ (μM) 48 小時: $<0.1 \mu\text{M}$ 72 小時: $<0.05 \mu\text{M}$

Figure 2. Nomogram for the expected time-dependent decrease in serum MTX levels after completion of MTX infusion. Nomogram for expected serum MTX levels as a function of time from the end of a 6-hour infusion of methotrexate at a dose of 7.5 g/m^2 . The dark blue area represents $\pm 2 \text{ SD}$ from the mean (orange line). Values above the red line indicate impending or severe toxicity. Adapted from [112] with permission.

Abbreviation: MTX, methotrexate.

當體內methotrexate藥品排除速率過慢， 將導致藥品副作用發生機率增加。

- 在高劑量methotrexate療程中，除了給予leucovorin預防相關副作用外，同時也需要快速將methotrexate排出體外以減少藥品副作用發生^{1,2}
- 高劑量methotrexate引起腎功能異常的發生率約2~12%^{3,4}
- 高於90% methotrexate經由腎臟清除，若腎功能惡化，methotrexate排除速率將隨之減緩，形成惡性循環
- 延遲methotrexate排除之相關因素^{2,3,5,6}：
 - ▶ 肝腎功能異常、年齡、共病症(如:慢性腎臟疾病、糖尿病、唐氏症)、高藥品劑量、使用時間長、組織間隙水分累積 (third space fluid)、低血中白蛋白濃度、同時給予 methotrexate 脊髓鞘內注射 (intrathecal)、藥品交互作用與 methotrexate 血中濃度

1. *N Engl J Med.* 1977;297(12):630-634.

2. *J Clin Oncol.* 1994;12(8):1667-1672.

3. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(3):430-436.

4. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(6):1345-1349.

5. *Oncologist.* 2007;12(11):1299-1308.

6. *Ann Hematol.* 2016;95(12):2009-2015.

Methotrexate於酸性尿液中易形成結晶而損傷腎小管， 若將尿液鹼化將提高溶解度。

- 若將尿液酸鹼值從pH 5.0鹼化至pH 7.0以上將提高溶解度10倍¹
- 無論腎功能正常與否，提高尿液酸鹼值皆可加速methotrexate排除²
- 甚至有研究指出尿液鹼化的重要性大於尿液流量，pH 5.0時尿液流量需要比pH 7.0時高達20倍才能在腎小管中達到相同的溶離率³
- 因此維持尿液中性pH是確保methotrexate排除速率，進而防止腎損傷相當重要的因素。

1. Chabner BA, Allegra CJ. Antifolates. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

2. European journal of clinical pharmacology 1981;19:453-6.

3. Cancer Chemother Pharmacol. 1984;13(1):9-13.

預防策略^{1,2}

- **Adjusting medications with potential interactions**

- **Vigorous hydration**

- ▶ Adults: **150–200 ml of fluids per hour** to a total of 2 L before HDMTX infusion are often used.
- ▶ Uptodate: most protocols recommend **at least 2.5 to 3.5 L/m²/day** (**~5000 ml/day if 1.73/m²**) of intravenous fluid hydration, starting 4 to 12 hours prior to the initiation of the MTX infusion.

- **Urinary alkalization (target pH > 7) before starting methotrexate infusions**

- ▶ Urine pH of 6.5: **sodium bicarbonate** at a dose of 12.5 mEq/m² (**~22 mEq if 1.73/m²**)
- ▶ Urine pH <6.5: a dose of 25 mEq/m² (**~43 mEq if 1.73/m²**)
- ▶ Uptodate: IV D5W with 100 to 150 mEq of sodium bicarbonate per liter, administered by continuous infusion at 125 to 150 ml/hour
- ▶ In patients with serum alkalosis and inadequate urinealkalinization, the carbonic anhydrase inhibitor **acetazolamide** (250–500 mg p.o. four times daily) may be added

Table 2. Drugs that impair methotrexate clearance

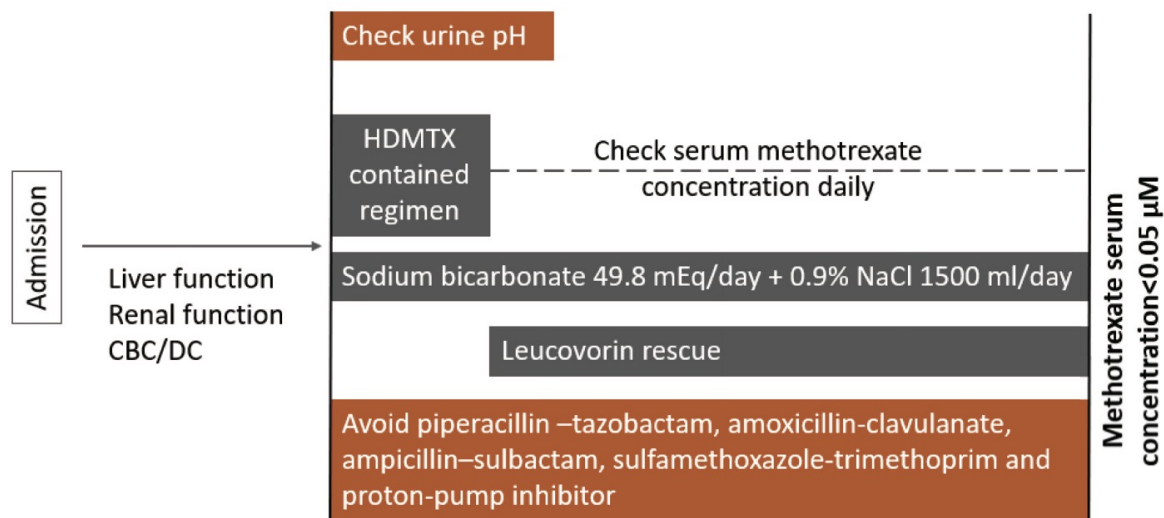
Agents	Mechanism of inhibition
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillin and penicillin derivatives, salicylates, probenecid, gemfibrozil, trimethoprim-sulfamethoxazole	Direct inhibition of renal excretion
Amphotericin, aminoglycosides, radiographic contrast dyes	Nephrotoxicity that leads to decreased glomerular filtration with consequent inhibition of renal excretion
Proton-pump inhibitors	Unclear; potential inhibition of methotrexate BCRP-mediated renal transport
P-glycoprotein/ABCB1 inhibitors	Inhibition of methotrexate transport in multiple organs, including kidney
Levetiracetam, chloral hydrate	Unclear, potential competition for tubular secretion

1. Oncologist. 2006;11(6):694-703.

2. Oncologist. 2016;21(12):1471-1482.

臨床困境

- 病人入院當日即開始進行高劑量methotrexate治療，缺乏提早鹼化尿液的時間。
- 同樣的鹼化處方並無法讓所有病人快速達到尿液鹼化目標，因此錯過methotrexate快速排除期。
 - ▶ 固定給予水分1500-2000 ml及使用sodium bicarbonate 49.8-66.8 mEq/day鹼化尿液。
- 本院血液腫瘤科以往並無監測尿液酸鹼值以評估尿液鹼化成效。
 - ▶ 自**2018年9月**血液腫瘤科更新化療處方原則後，才開始常態監測尿液酸鹼值。



研究目的

- **化療處方範本更新之成效分析**：常規監測尿液pH值是否改善 methotrexate 排除速率、減少相關副作用發生、進而減少住院天數。
- **評估給藥前尿液 pH 值的參考價值**：藉由病人給藥前尿液 pH 值預測 methotrexate 造成 AKI 風險，而給予不同的尿液鹼化處方。

預期成效

藉此研究結果改善目前臨床照護品質，減少病人因接受高劑量methotrexate發生發生不良反應的風險，如：急性腎損傷。

研究設計

本研究為單一中心回溯性資料分析

利用醫院電子病歷進行資料收集

納入與排除條件

納入條件：

1. 2017年05月01日至2019年12月31日(2018/09前後16個月)，住院期間於血液腫瘤科處方靜脈輸注射高劑量methotrexate ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$)

⇒ 回溯其第一次靜脈輸注射高劑量methotrexate

排除條件：

1. 小於20歲
2. 入院前已常態接受血液透析
3. 缺乏methotrexate給藥後血中濃度

2018 年 9 月化療處方範本更新前、後，
分別納入 117 位、 73 位使用 HDMTX 病人。

資料收集

- 資料來源：臺大醫院電子病歷。
- 資料收集包括當次給藥週期(cycle)內以下資訊：
 - a. **基本資料**：性別、年齡、體表面積、適應症、肝腎功能、血清白蛋白、共病症、體重增加、水腫、胸腔積液、腹水、腹瀉
 - b. **藥品資料**：methotrexate 劑量、化療處方組合、藥品交互作用、腎毒性併用藥、methotrexate 脊髓鞘內注射、sodium bicarbonate 及 leucovorin 劑量、給水量、是否使用 acetazolamide
 - c. **尿液分析資料**
 - d. **HDMTX 副作用**：AKI、骨髓抑制、口腔黏膜炎、肝毒性
 - e. **當次住院天數及住院死亡率**

交互作用藥品：

NSAIDs (Aspirin, Celecoxib, Acemetacin, Diclofenac Sodium, Etoricoxib, Ibuprofen, Indomethacin, Ketorolac Tromethamine, Meloxicam, Naproxen, Tenoxicam, Lysine Acetylsalicylate), **penicillin-type antibiotics** (Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium, Amoxicillin and Clavulanate Potassium, Amoxicillin Trihydrate, Ampicillin Sodium, Ampicillin Sodium and Sulbactam Sodium, Dicloxacillin Sodium, Oxacillin Sodium), **PPI** (Dexlansoprazole, Esomeprazole Magnesium, Esomeprazole Sodium, Lansoprazole, Pantoprazole Sodium, Rabeprazole Sodium), **trimethoprim-sulfamethoxazole, phenytoin, ciprofloxacin, probenecid, amiodarone, gemfibrozil, levetiracetam**

具有潛在腎臟毒性藥品：

Contrast Media、aminoglycoside(Amikacin sulfate, Gentamicin Sulfate)、Colistin、Amphotericin B、vancomycin、cisplatin

主要研究目標

比較更新化療處方原則之前後，methotrexate引起腎功能異常發生率之差異。

1. 病人分組：

- ▶ **Before:** 2018年08月以前住院
- ▶ **After:** 2018年09月至2019年12月期間住院

2. 分析項目：

- ▶ 兩組間腎功能異常發生率是否顯著差異
- ▶ 兩組間urine pH檢測率及達標率(pH>7)是否顯著差異

3. 腎功能異常定義：根據National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0分級

CTCAE v5.0	Serum creatinine (SCr) increased	Acute kidney injury
Grade 1	> 1.0-1.5 × upper limit of normal (ULN)	---
Grade 2	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	---
Grade 3	>3.0 x baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	Hospitalization indicated
Grade 4	>6.0 x ULN	Life-threatening consequences; dialysis indicated
Grade 5	---	Death

次要研究目標

比較methotrexate引起腎功能異常與否兩組給藥前urine pH之差異。

1. 病人分組

- ▶ 腎功能異常組: CTCAE grade 1-5
- ▶ 腎功能正常組

CTCAE v5.0	Serum creatinine (SCr) increased	Acute kidney injury
Grade 1	> 1.0-1.5 × upper limit of normal (ULN)	---
Grade 2	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	---
Grade 3	>3.0 x baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	Hospitalization indicated
Grade 4	>6.0 x ULN	Life-threatening consequences; dialysis indicated
Grade 5	---	Death

2. 分析項目：

- ▶ 兩組給藥前urine pH是否顯著差異
- ▶ 兩組鹼化尿液處方的差異
- ▶ 兩組給藥後urine pH檢測率及達標率(pH>7)
- ▶ 兩組給藥前尿液 pH 值是否達統計顯著差異
- ▶ 影響 AKI 的危險因子分析

研究成果

-主要研究目標-

更新化療處方原則之前後- Patient characteristic

總計190 位

N (%), mean \pm SD	Before 2018/08/31 (N = 117)	After 2018/09/01 (N = 73)	p value
Male	65 (55.6%)	41 (56.2%)	0.93
Age (year)	52.8 \pm 17.9	53.2 \pm 16.9	0.88
Methotrexate dose (mg/m ²)	3.511 \pm 2.423	2.987 \pm 2.175	0.13
$\geq 6,000$ mg/m ²	24 (20.51%)	11 (15.07%)	0.63
3,000–5,999 mg/m ²	29 (24.79%)	20 (27.4%)	
500–2,999 mg/m ²	64 (54.7%)	42 (57.53%)	
Regimen			
HDMTX	47 (40.2%)	23 (31.5%)	0.22
Bloc MTX	22 (18.8%)	15 (20.5%)	0.76
BOMES	21 (17.9%)	17 (23.3%)	0.37
SMILE	12 (10.3%)	4 (5.5%)	0.24
HyperCVAD course B	11 (9.4%)	14 (19.2%)	0.05
Indication			
Lymphoma	79 (67.5%)	47 (64.4%)	0.65
Acute lymphoblastic leukemia	35 (29.9%)	24 (32.9%)	0.66

-主要研究目標-

更新化療處方原則之前後-

Patient characteristic

N (%), mean \pm SD	Before 2018/08/31 (N = 117)	After 2018/09/01 (N = 73)	p value
BSA (m^2)	1.77 \pm 1.81	1.59 \pm 0.20	0.38
eGFR (mL/min/1.73m^2)	122.4 \pm 54.32	131.8 \pm 43.04	0.20
ALT (U/L)	53.15 \pm 127.5	30.71 \pm 22.72	0.13
T-bil (mg/dL)	0.76 \pm 0.82 (ND: 13)	0.61 \pm 0.45 (ND: 8)	0.90
Albumin (g/dL)	3.69 \pm 0.67 (ND: 9)	3.70 \pm 0.58 (ND: 8)	0.93
Comorbidity	51 (43.59%)	20 (27.40%)	0.024
Hypertension	28 (23.9%)	10 (13.7%)	0.14
Diabetes mellitus	11 (9.4%)	7 (9.6%)	0.96
Heart failure	0 (0%)	3 (4.1%)	-
Chronic kidney disease			
stage 2	✓ 22 (18.8%)	5 (6.85%)	0.014
stage 3	9 (7.69%)	1 (1.37%)	
stage 4	1 (0.85%)	0	
Coronary artery disease	2 (1.7%)	4 (5.5%)	0.14
Down syndrome	0	0	-

-主要研究目標-

更新化療處方原則之前後-

Patient characteristic

N (%), mean \pm SD	Before 2018/08/31 (N = 117)	After 2018/09/01 (N = 73)	p value
Drug interaction	39 (33.3%)	24 (32.9%)	0.94
Proton pump inhibitor	14 (12.0%)	9 (12.3%)	0.94
Sulfamethoxazole-trimethoprim	29 (24.8%)	25 (34.2%)	0.15
Penicillin group	5 (4.3%)	2 (2.7%)	0.58
Levetiracetam	5 (4.3%)	2 (2.7%)	0.58
NSAID ^a	3 (2.6%)	3 (4.1%)	0.55
Amiodarone	3 (2.6%)	5 (6.8%)	0.15
Combine with nephrotoxic medication			
Angiotensin receptor blocker	✓ 16 (13.7%)	1 (1.4%)	0.003
Acyclovir	14 (12.0%)	7 (9.6%)	0.61
Teicoplanin	✓ 11 (9.4%)	3 (4.1%)	0.0002
Sulfamethoxazole-trimethoprim	29 (24.8%)	25 (34.2%)	0.15
Diuretic	48 (41.0%)	35 (47.9%)	0.34
Any of above	78 (66.7%)	51 (69.9%)	0.64
Exclude diuretic	30 (25.6%)	16 (21.9%)	0.56

^a Six cases are all aspirin.

-主要研究目標-

更新化療處方原則之前後-

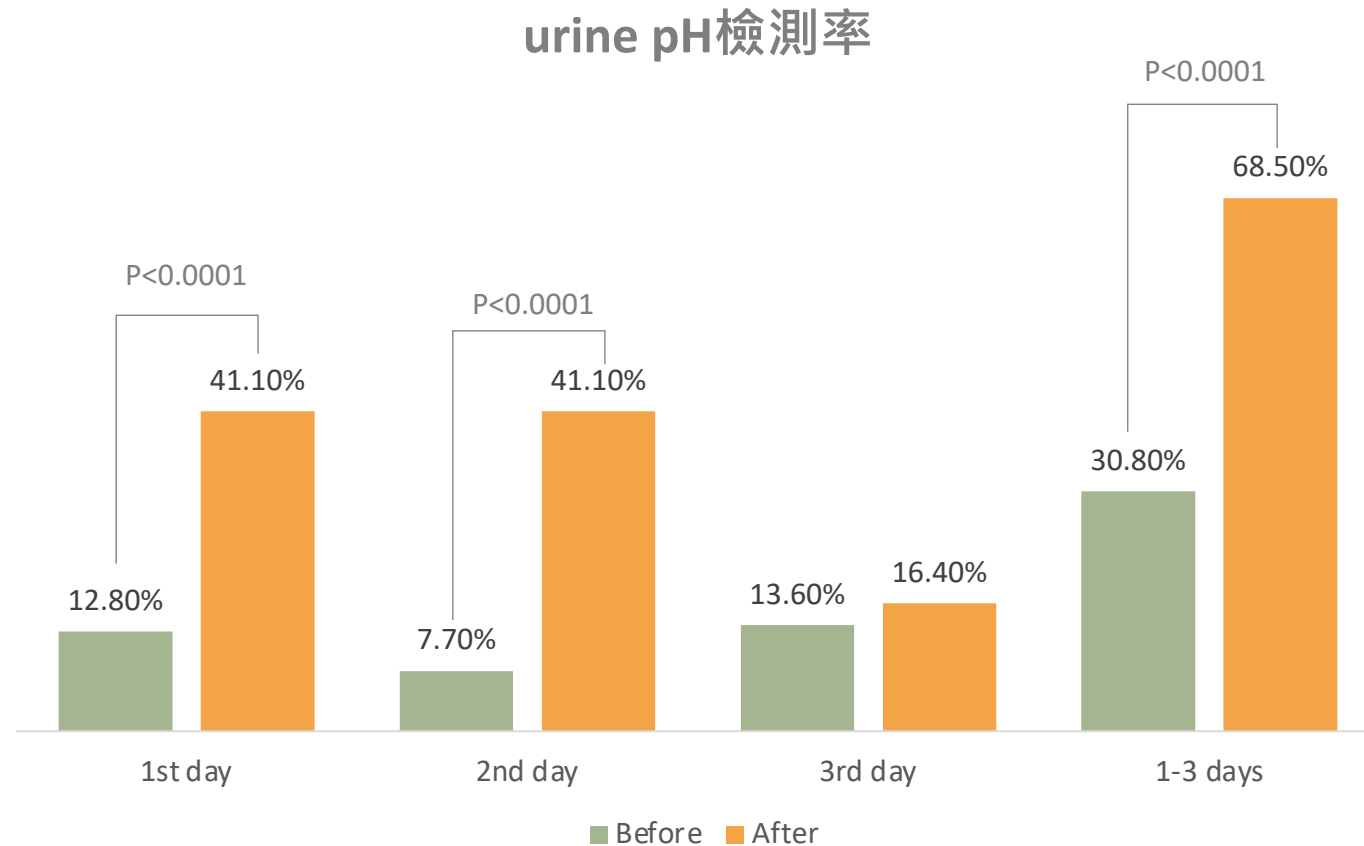
Patient characteristic

N (%), mean \pm SD	Before 2018/08/31 (N = 117)	After 2018/09/01 (N = 73)	p value
Sodium bicarbonate dose (mg/m ²)			
The first day	29.15 \pm 9.33	29.59 \pm 7.10	0.55
Maximum	34.19 \pm 13.21	33.69 \pm 1.28	0.79
Leucovorin dose (mg/m ²)			
The first day	255.6 \pm 33.9	266.96 \pm 78.0	0.16
Maximum	281.9 \pm 73.2	283.9 \pm 99.7	0.87
Hydration (mL/m ² /day)	1449 \pm 417	1369 \pm 286	0.15
Use acetazolamide	15 (12.8%)	✓ 20 (27.4%)	0.005
Weight gain ^b	58 (49.6%) (ND: 3)	43 (58.9%) (ND: 0)	0.20
Edema	18 (15.4%)	11 (15.1%)	0.95
Pleural effusion	13 (11.1%) (ND: 47)	✓ 18 (24.7%) (ND: 27)	0.01
Ascites	18 (15.4%) (ND: 41)	7 (9.6%) (ND: 31)	0.25
Diarrhea	36 (30.8%)	28 (38.4%)	0.28

^b>1 kg in the first three days.

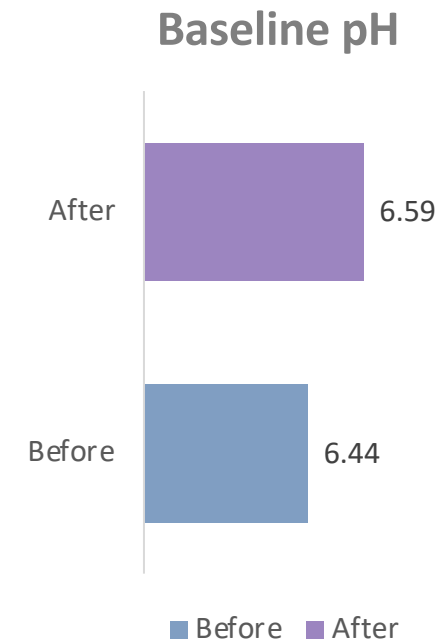
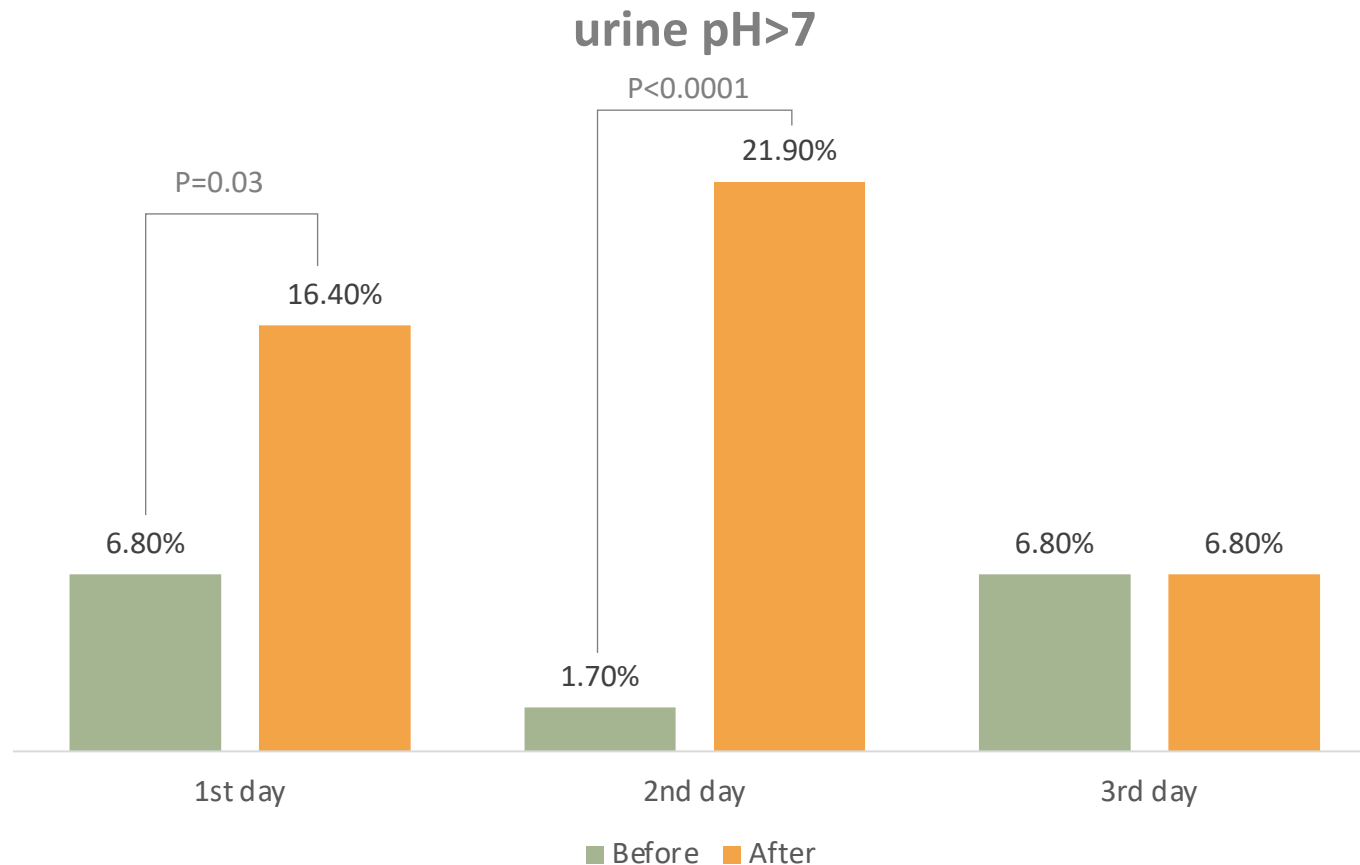
-主要研究目標-

更新化療處方原則之後 urine pH檢測率增加



-主要研究目標-

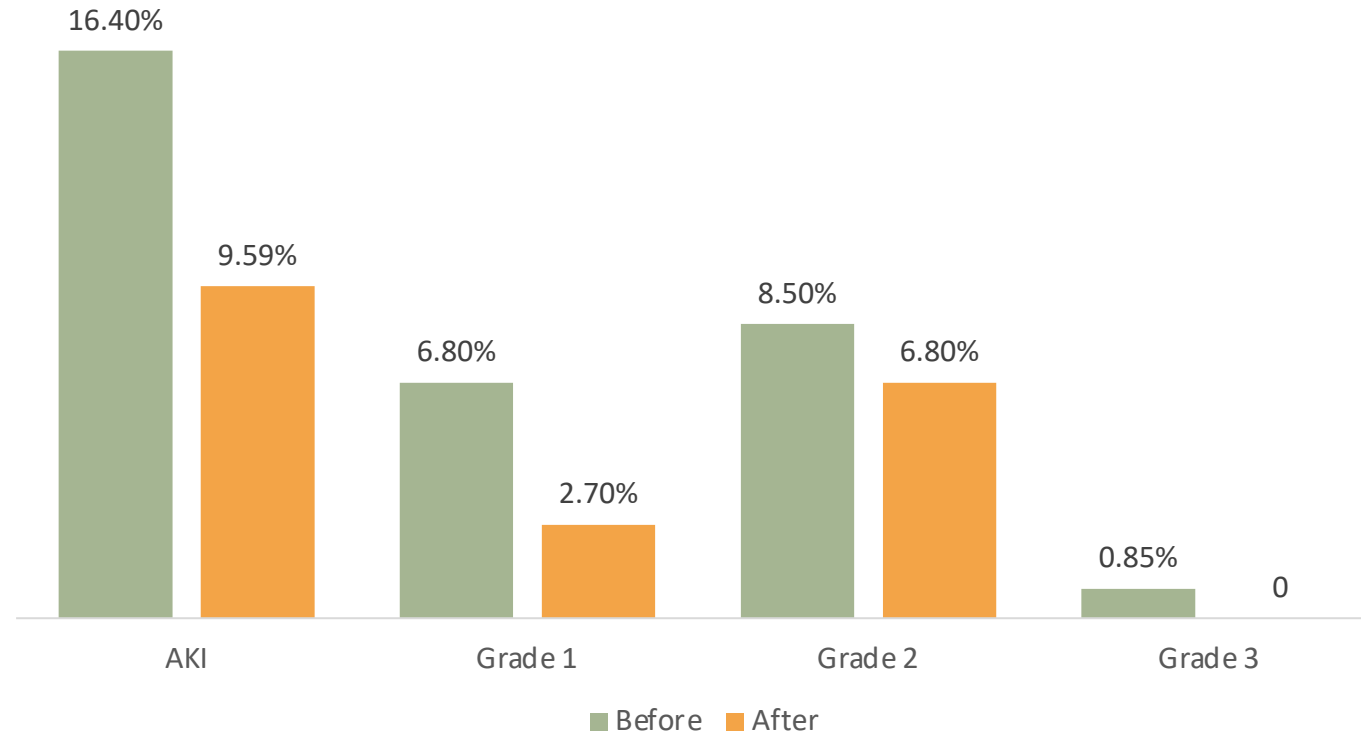
更新化療處方原則之後 urine pH達標率(pH>7)增加



-主要研究目標-

更新化療處方原則之後 腎功能異常發生率有降低趨勢(未達統計顯著)

腎功能異常發生率



-主要研究目標-

更新化療處方原則之後 住院死亡率、住院天數皆未達到統計顯著差異

N (%), mean \pm SD	Before 2018/08/31 (N = 117)	After 2018/09/01 (N = 73)	p value
In-hospital mortality	7 (5.98%)	2 (2.74%)	0.30
Days in hospital (day)	32 \pm 35	30 \pm 22	0.68
Time to methotrexate < 0.05 (hr)	151 \pm 146	127 \pm 116	0.29

因血液腫瘤病人病況多變，住院死亡率及平均住院天數目可能有其他干擾因子存在而無法與 HDMTX 排除速率連結。

AKI or not - Patient characteristic

發生AKI 時間平均為給藥後 **6.4** 天 (1.4 ~ 22.6 天，中位數為 4.2 天)，

腎功能回復至正常所需時間平均為 **13** 天 (1 ~ 32 天，中位數為 10 天)。

N (%), mean \pm SD	AKI (N = 26)	Non-AKI (N = 164)	p value
Male	17 (65.4%)	89 (54.7%)	0.28
Age (year)	56.7 \pm 18.6	52.3 \pm 17.3	0.24
BSA (1/m ²)	1.66 \pm 0.15	1.7133 \pm 1.5395	0.86
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	✓101.5 \pm 44.02	129.9 \pm 50.35	0.007
ALT (U/L)	70.3 \pm 233	40.4 \pm 59.0	0.16
T-bil (mg/dL)	0.63 \pm 0.40 (ND: 2)	0.71 \pm 0.74 (ND: 19)	0.60
Methotrexate dose (mg/m ²)	✓4593 \pm 2367	3106 \pm 2276	0.002
Albumin (g/dL)	3.49 \pm 0.72 (ND: 2)	3.73 \pm 0.62 (ND: 15)	0.08
Intrathecal methotrexate	10 (38.5%)	36 (22.0%)	0.06

AKI or not - Patient characteristic

N (%), mean ± SD	AKI (N = 26)	Non-AKI (N = 164)	p value
Comorbidity	17 (65.38%)	54 (32.93%)	0.0015
Hypertension	8 (30.8%)	30 (18.3%)	0.13
Diabetes mellitus	5 (19.2%)	13 (7.9%)	0.06
Heart failure	1 (3.8%)	2 (1.2%)	0.31
Chronic kidney disease			
stage 2	✓ 6 (23.08%)	21 (12.80%)	0.0013
stage 3	✓ 4 (15.38%)	6 (3.66%)	
stage 4	1 (3.85%)	0	
Coronary artery disease	✓ 3 (11.5%)	3 (1.8%)	0.008
Down syndrome	0	0	---
Drug interaction	7 (26.9%)	56 (34.1%)	0.46
Combine with nephrotoxic medication			
NSAID ^a	✓ 3 (11.5%)	3 (1.8%)	0.008
Diuretic	✓ 19 (73.1%)	64 (39.0%)	0.001
Exclude diuretic	3 (11.5%)	43 (26.2%)	0.10
All	22 (84.6%)	107 (65.2%)	0.04

AKI 組併用腎毒性藥品比例高，
卻以利尿劑居多，可能是因水腫
而提高使用率。

^a Six cases are all aspirin.

AKI or not

給藥後urine pH達標率(pH>7)無顯著差異

AKI 組給藥前尿液pH值統計顯著較低

N (%), mean \pm SD	AKI (N = 26)	Non-AKI (N = 164)	p value
Urine analysis rate			
The first day	4 (15.4%)	41 (25.0%)	0.28
The second day	✓ 9 (34.6%)	30 (18.3%)	0.05
The third day	6 (23.1%)	22 (13.4%)	0.20
The first three days	16 (61.5%)	72 (43.9%)	0.09
Urine pH \geq 7.0			
The first day	2 (7.7%) (ND: 22)	18 (11.0%) (ND: 123)	0.61
The second day	0 (0%) (ND: 17)	18 (11.0%) (ND: 134)	0.07
The third day	3 (11.5%) (ND: 20)	10 (6.1%) (ND: 142)	0.30
Baseline urine pH	6.04 \pm 0.58 (ND: 19)	✓ 6.56 \pm 0.81 (ND: 102)	0.03

AKI or not

鹼化尿液處方差異分析

N (%), mean \pm SD	AKI (N = 26)	Non-AKI (N = 164)	p value
Sodium bicarbonate dose (mg/m ²)			
The first day	29.58 \pm 11.24	29.28 \pm 8.05	0.89
Maximum	48.13 \pm 21.55	31.75 \pm 9.69	< 0.0001
Leucovorin dose (mg/m ²)			
The first day	260 \pm 79	259.87 \pm 51	0.95
Maximum dose	384.4 \pm 125.4	266.6 \pm 62.3	< 0.0001
Use acetazolamide	✓ 14 (53.8%)	21 (12.8%)	< 0.0001
Hydration (mL/m ² /day)	1470 \pm 378	1410 \pm 373	0.44
Weight gain ^b	✓ 20 (76.9%) (ND: 1)	81 (49.4%) (ND: 2)	0.008
Edema	✓ 11 (42.3%)	18 (11.1%)	0.00003
Third space	3 (11.5%) (ND: 14)	42 (25.6%) (ND: 70)	0.194
Pleural effusion	2 (7.7%) (ND: 14)	29 (17.7%) (ND: 60)	0.20
Ascites	1 (3.8%) (ND: 14)	24 (14.6%) (ND: 58)	0.13
Diarrhea	11 (42.3%)	53 (32.3%)	0.31

Logistic regression - AKI risk factor

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
✓ Baseline urine pH	0.419	0.180–0.971	0.04	0.213	0.062–0.735	0.01
✓ Edema	5.948	2.372–14.915	0.0001	9.169	1.162–72.357	0.03
Use acetazolamide	7.945	3.240–19.479	< 0.0001	4.804	0.836–27.595	0.07
✓ Methotrexate dose (mg/m ²)	1.269	1.080–1.492	0.003	1.689	1.046–2.729	0.03
Chronic kidney disease	2.712	1.519–4.844	0.0007	1.552	0.228–10.580	0.65
Coronary artery disease	7.000	1.332–36.774	0.02	6.006	< 0.001 ≥ 999.9	0.87
✓ Combine with any nephrotoxic medication	3.009	0.989–9.152	0.05	67.739	< 1.728 ≥ 999.9	0.02
Albumin	0.560	0.290–1.083	0.08	0.855	0.188–3.881	0.83
Age	1.015	0.990–1.040	0.24			
Male	0.628	0.265–1.491	0.29			
BSA	0.968	0.669–1.401	0.86			
Third space	0.413	0.105–1.622	0.20			
Drug interaction	0.665	0.288–1.535	0.33			
T-bil	0.810	0.362–1.810	0.60			

OR: odds ratio; CI: confidence interval; BSA: body surface area; T-bil: total bilirubin.

結論及討論-1

(1) 化療處方原則更新後：

- 首日、次日及總計前三日**尿液檢測率**皆達統計顯著**增加**
- 首日及次日**尿液 pH 值 ≥ 7** 比例也統計顯著**增加**
 - ▶ 然而尿液 pH 值達標率最高也僅 21.9%
 - ▶ 因僅為文字醫囑提醒，執行率仍受臨床照護人員影響，此為臨床上可再加強之處。
- **使用acetazolamide的人數**比率也顯著**增加**
 - ▶ 推測：因尿液檢測率提高，發現尿液過酸而增加了acetazolamide的使用。
- **AKI發生率降低 (16.24%→9.59%，未達統計顯著差異)**
 - ▶ 文獻中腎功能異常發生率約10%
 - ▶ 藥物交互作用的比例並無減少
 - ▶ 推測：頻繁的監測尿液酸鹼值，可以適時調整輔助藥物(如:acetazolamide)，而減少AKI。

結論及討論-2

(2) HDMTX 引起 AKI 的統計顯著影響因子：

給藥前尿液 pH 值低、水腫、methotrexate 劑量、併用腎毒性藥品

(3) 本研究中僅 2 人達到國外文獻建議的給水標準，然而 AKI 發生率並沒有比文獻高。

即使給水量不足，卻仍有 29 人 (15%) 病患出現水分滯留情 形。

→ 給水量多寡並非本研究中 methotrexate 排除速率決定因素，此與文獻提出保持尿液鹼性比維持高尿流量更重要的理論相符

研究限制

- 收載案例數不多
- 兩組分析人數不均
- 過多資料數據缺乏，故統計分析相當受限，難評估其統計意義。
 - 其因尿液檢測率偏低導致多數尿液 pH 值數據缺乏，尿液 pH 值達標率計算恐有低估。
- 僅少數病例紀錄排尿量而無法列入分析。

結論

- HDMTX 化療處方範本更新後，尿液檢測率及尿液 pH 值達標率皆顯著增加，AKI 發生率有降低但無統計顯著差異。
- 給藥前尿液 pH 值低是 HDMTX 引起 AKI 的統計顯著影響因子之一。
- 常規監測尿液 pH 值有助於醫療團隊及時調整尿液鹼化處方
 - ▶ 針對給藥前尿液 pH 值較低之病人，需及早提高尿液鹼化處方強度。

Next step: Empirical acetazolamide for who had low baseline urine pH

謝謝聆聽

Acknowledgment:

台大醫院 任婉瑜藥師、王妤文藥師、陳品孜藥師、血液腫瘤科醫療團隊