

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

lek. Paweł Poznański

Rozprawa doktorska

**Analiza mechanizmów skuteczności leczenia immunosupresyjnego u biorców
przeszczepu nerki z wykorzystaniem parametrów farmakogenomicznych
i farmakokinetycznych metabolizmu leków, a także oceny
działań niepożądanych i jakości życia**

Promotor

dr hab. n. med. Dorota Kamińska

Wrocław 2023

Składam serdeczne podziękowania moim mentorom:

Pani Doktor hab. Dorocie Kamińskiej za wskazywanie, którą drogą podążać,

Pani Prof. Marii Boratyńskiej, za wskazywanie, jak tą drogą podążać,

Panu Prof. Marianowi Klingerowi, za wskazywanie, jak tą drogą nie podążać.

Ponadto składam serdeczne podziękowania za cierpliwość oraz ogrom wsparcia i pomocy:

Pani Profesor Magdalenie Krajewskiej,

Pani Profesor Oktawii Mazanowskiej,

Pani Doktor Katarzynie Kościelskiej – Kasprzak

oraz wszystkim Pracownikom Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej,

bez których praca ta nigdy nie zostałaby ukończona.

Tomkowi, Rodzicom i Przyjaciółom

Wykaz zastosowanych skrótów:

- 11- β -HSD – dehydrogenaza 11- β -hydroksysteroidowa (*11- β -hydroxysteroid dehydrogenase*)
- ABCB1 – gen oporności wielolekowej (*ATP-binding cassette, subfamily B, member 1*)
- ACMIA – *affinity chrome-mediated immunoassay*
- ADCC – cytotoksyczność komórkową zależna od przeciwciał (*antibody-dependent cell cytotoxicity*)
- AECA – przeciwciała przeciwśródbłonkowe (*anti-endothelial cell antibodies*)
- ALG – globulina antylimfocytarna (*anti-lymphocyte globulin*)
- APC – komórki prezentujące antygen (*antigen presenting cells*)
- AT₁R – receptor angiotensyny II typu 1 (*angiotensin II type I receptor*)
- ATG – globulina antytymocytarna (*anti-thymocyte globulin*)
- AUC – pole pod krzywą (*area under the curve*)
- C – stężenie (*concentration*)
- C/D ratio – współczynnik stężenia do dawki leku (*concentration/dose ratio*)
- C₀ – stężenie minimalne (*trough concentration*)
- CD – antygen różnicowania komórkowego (*cluster of differentiation*)
- ChPL – charakterystyka produktu leczniczego
- C_{max} – stężenie maksymalne (*peak concentration*)
- CTLA4 – antygen 4 limfocytów T cytotoksycznych (*cytotoxic T lymphocytes antigen 4*)
- CYP – cytochrom P450 (*cytochrome P450*)
- ddcfDNA – wolne DNA dawcy (*donor-derived cell free DNA*)
- DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (*deoxyribonucleic acid*)
- dNLR – pochodny współczynnik NLR (*derived-NLR*), stosunek liczebności neutrofilów do różnicy liczebności leukocytów i limfocytów
- dNTP – mieszaniny nukleotydów (*deoxyribonucleotide triphosphate*)
- DSA – przeciwciała przeciwko dawcy (*donor specific antiobodies*)
- eGFR – przesączanie kłębuszkowe (*estimated glomerular filtration rate*)
- EMIT – *enzyme multiplied immunoassay technique*
- ETAR – receptory dla endoteliny-1 typu A (*endothelin-1 type A receptor*)
- FKBP – białko wiążące FK (*FK binding protein*)
- FOXP3 – czynnik transkrypcyjny charakterystyczny dla komórek T regulatorowych
- fTh – folikularne limfocyty T (*follicular T cells*)

GKS – glikokortykosteroidy
HLA – ludzkie antygeny leukocytarne (*human leukocyte antigens*)
IFN – interferon (*interferon*)
IgG – immunoglobulina G (*immunoglobulin G*)
IgSF – nadrodzina immunoglobulinowa (*immunoglobulin superfamily*)
IL – interleukina (*interleukin*)
IMPDH – dehydrogenaza inozynomonofosforanowa (*inosine monophosphate dehydrogenase*)
IPP – inhibitor pompy protonowej
IPV – współczynnik zmienności wewnątrzsobniczej (*inpatient variability*)
IQR – zakres międzykwartyłowy (*interquartile range*)
IR – natychmiastowe uwalnianie (*immediate release*)
KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
KTR – biorca przeszczepu nerkowego – (*kidney transplant recipient*)
LSS – strategie ograniczonej liczby próbek (*limited sampling strategies*)
MAC – kompleks ataku błonowego (*membrane attack complex*)
MAPK – kinazy aktywowane mitogenami (*mitogen-activated protein kinase*)
MDRD – *modification of diet in renal disease*
MFI – średnia fluorescencja (*mean fluorescent intensity*)
MHC – główny układ zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*)
MICA – łańcuch A związany z MHC klasy pierwszej (*MHC class I polypeptide-related chain A*)
MiHA – mniejsze antygeny zgodności tkankowej (*minor histocompatibility antigens*)
MLR – stosunek liczebności monocytów do limfocytów (*monocyte-to-lymphocyte-ratio*)
MMF – mykofenolan mofetilu (*mycophenolate mofetil*)
MPA – kwas mykofenolowy (*mycophenolic acid*)
MPAG – 7-O-glukuronid kwasu mykofenolowego (*7-O-MPA-glucuronide*)
MPS – mykofenolan sodu (*mycophenolate sodium*)
MR – zmodyfikowane uwalnianie (*modified release*)
mTOR – kinaza mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*).
NFAT – czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (*nuclear factor of activated T cells*)
NF κ B – czynnik jądrowy κ B (*nuclear factor κ B*)
NLR – stosunek liczebności neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte-ratio*)

OTC – leki dostępne bez recepty (*over-the-counter*)

PChN – przewlekła choroba nerek

pDDI – potencjalne interakcje międzylekowe (*potential drug-drug interactions*),

P-gp – P-glikoproteiny (*P-glicoprotein*)

PLR – stosunek liczebności płytek krwi do limfocytów (*platalet-to-lymphocyte-ratio*)

PRA – przeciwciała reagujące w panelu (*panel reactive antibodies*)

pz – para zasad

RFLP – polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragments length polymorphism*)

ROC – krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika (*Receiver Operating Characteristic*).

ROR γ t – *RAR-related orphan receptor gamma*

RRT – leczenie nerkozastępcze (*renal replacement therapy*)

SD – odchylenie standardowe (*sandard deviation*)

STAT3 – *signal transducer and activator of transcription 3*

TAC – takrolimus (*tacrolimus*)

Tc – limfocyty T cytotoksyczne (*cytotoxic T cells*)

TCMR – odrzucanie T-komórkowe (*T-cell mediated rejection*)

TCR – receptor limfocyty T (*T-cell receptor*)

TDM – terapeutyczne monitorowanie leków (*therapeutic drug monitoring*)

Th – limfocyty T pomocnicze (*helper T cells*)

TNFRSF – nadrodzina receptora dla czynnika martwicy guza (*tumor necrosis factor receptor superfamily*)

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor- α*)

TTR – czas w zakresie terapeutycznym (*time in therapeutic range*)

Spis treści

1	Wstęp	9
1.1	Wprowadzenie	9
1.2	Allooodpowiedź na przeszczepiony narząd.....	13
1.2.1	Funkcjonowanie układu odpornościowego w sytuacji allotransplantacji	13
1.2.2	Główny układ zgodności tkankowej	13
1.2.3	Mniejsze antygeny zgodności tkankowej.....	14
1.2.4	Antygeny non-HLA.....	14
1.2.5	Mechanizm allorozpoznania	15
1.2.6	Szlaki kosygnałowe.....	17
1.2.7	Sygnały proliferacji	18
1.2.8	Mechanizmy efektorowe allooodpowiedzi	18
1.3	Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki.....	20
1.3.1	Fazy leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki.....	20
1.3.2	Grupy leków immunosupresyjnych oraz przykłady preparatów.....	20
1.3.3	Mechanizmy działania leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu podtrzymującym	22
1.3.4	Metabolizm, interakcje i działania niepożądane leków immunosupresyjnych ..	23
1.3.5	Terapia monitorowana w podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki.....	29
1.3.6	Personalizacja leczenia immunosupresyjnego	29
2	Cel.....	31
3	Materiał i metodologia.....	32
3.1	Materiał.....	32
3.1.1	Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy badanej	33
3.2	Metody.....	38
3.2.1	Podstawowe dane kliniczne.....	38
3.2.2	Wyniki rutynowych badań laboratoryjnych	38
3.2.3	Ocena farmakokinetyczna	39
3.2.4	Analiza farmakogenomiczna.....	40
3.2.5	Analiza potencjalnych interakcji pomiędzy lekami	43

3.2.6	Badanie ankietowe	44
3.2.7	Analiza statystyczna	45
4	Wyniki	46
4.1	Markery systemowej odpowiedzi zapalnej.....	46
4.2	Oznaczenia farmakokinetyczne	46
4.2.1	Kwas mykofenolowy.....	46
4.2.2	Takrolimus	55
4.3	Związek parametrów farmakokinetycznych takrolimusu oraz kwasu mykofenolowego z funkcją nerki przeszczepionej w dwuletnim okresie obserwacji.....	60
4.4	Związek uszkodzenia wątroby z parametrami farmakokinetycznymi	62
4.5	Analiza potencjalnych interakcji pomiędzy lekami.....	64
4.5.1	Kwas mykofenolowy.....	65
4.5.2	Takrolimus	68
4.6	Analiza polimorfizmów genowych	69
4.7	Związek pomiędzy systemowymi wykładnikami stanu zapalnego, a ekspozycją na stosowane leki immunosupresyjne	75
4.8	Badanie ankietowe dotyczące działań niepożądanych	75
4.8.1	Ogólny dobrostan w okresie przedtransplantacyjnym	75
4.8.2	Ogólny dobrostan w okresie potransplantacyjnym	77
4.8.3	Działania niepożądane leków w okresie potransplantacyjnym.....	78
5	Dyskusja.....	95
5.1	Analiza farmakokinetyczna badanych leków	95
5.1.1	Kwas mykofenolowy.....	96
5.1.2	Takrolimus	97
5.2	Analiza potencjalnych interakcji pomiędzy lekami.....	99
5.2.1	Kwas mykofenolowy.....	99
5.2.2	Takrolimus	100
5.3	Analiza polimorfizmów genowych	101
5.4	Badania ankietowe.....	103
5.4.1	Działania niepożądane leków	103
6	Wnioski.....	105
7	Streszczenie	106
8	Summary.....	109
9	Kwestionariusz subiektywnej oceny działań niepożądanych stosowanych leków.....	112

10	Spis tabel.....	114
11	Spis rycin	118
12	Bibliografia	119

1 Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Przeszczepianie narządów od drugiej połowy XX wieku stanowi uznaną metodę leczniczą zarówno ostrej, nieodwracalnej niewydolności narządów jak i schyłkowych stadiów ich przewlekłej niewydolności. Przeszczepianie narządów unaczynionych w zależności od rodzaju dawcy możemy podzielić na autogeniczne, izogeniczne, allogeniczne, oraz ksenogeniczne [1,2]. Podział ten odzwierciedla również rodzaj i natężenie odpowiedzi immunologicznej, toczącej się w organizmie biorcy po przeszczepieniu. Jednocześnie określa konieczne do zastosowania natężenie terapii immunosupresyjnej, w celu minimalizacji efektów tych procesów (Tab. 1).

Tabela 1. Typy przeszczepień narządowych, nasilenie odpowiedzi immunologicznej i farmakologicznej immunosupresji.

typ przeszczepienia nazwa podstawowa	typ przeszczepienia synonim	rodzaj transplantacji		
autogeniczne	autologiczne	przeszczepienie własnych narządów		
izogeniczne	syngeniczne	przeszczepienie narządu innej osoby identycznej genetycznie		
allogeniczne	homogeniczne	przeszczepienie narządu innej osoby odmiennej genetycznie		
ksenogeniczne	heterogeniczne	przeszczepienie narządu od osobnika innego rodzaju/gatunku		

Leczenie przeszczepianiem narządów stało się możliwe dzięki farmakologicznemu przełamaniu bariery immunologicznej. W pierwszych transplantacjach podstawowymi preparatami, stanowiącymi o sukcesie, były glikokortykosteroidy, 6-merkaptopuryna, jej pochodna – azatiopryna [3,4] oraz, od lat 80 XX wieku, cyklosporyna A [5,6].

Schyłkowa niewydolność nerek to krańcowe stadium przewlekłej choroby nerek wymagające na pewnym jej etapie kwalifikacji do leczenia nerkozastępczego. Przewlekłą chorobę nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) wg KDIGO definiuje się jako nieprawidłowości struktury lub funkcji, które niosą za sobą skutki zdrowotne, trwające dłużej niż trzy miesiące. PChN jest wieloobjawowym zespołem chorobowym występującym w następstwie utraty liczby czynnych nefronów [7]. PChN to jednostka z kręgu chorób cywilizacyjnych – w Polsce w 2021 roku 5516 osób rozpoczęło leczenie nerkozastępcze dializami (5215 – metodą hemodializy, 30 – metodą dializy otrzewnowej), co stanowi 144 osoby na milion mieszkańców. Na koniec 2021 roku dializowano w Polsce łącznie 19416 osób, a liczba pacjentów, żyjących z funkcjonującą nerką przeszczepioną stanowiła 342 osoby na 1 milion mieszkańców Polski. W 2021 roku przeszczepiono jedynie 2,9% spośród osób leczonych nerkozastępczo, 19,6% zmarło a 77% pozostało na dializach [8]. Przeszczepienie nerki uważane jest za najlepszą metodę terapii nerkozastępczej (*renal replacement therapy*, RRT) – szacowane przeżycie biorców przeszczepionych nerek (*kidney transplant recipient*, KTR) jest dłuższe w porównaniu z dializoterapią, a jakość ich życia ulega poprawie. Wczesne wyniki przeszczepiania nerek ulegają ciągłemu polepszeniu zaś wyniki odległe przez wiele lat pozostawały na podobnym poziomie [9]. Mimo znacznego postępu w dziedzinach opieki nad zmarłym dawcą narządu, techniki chirurgicznej, doboru immunologicznego, nadal „piętą achillesową” nefrologii transplantacyjnej pozostają możliwości terapii immunosupresji. Na przestrzeni ostatnich 20 lat nie został wprowadzony do powszechnej praktyki klinicznej żaden innowacyjny lek immunosupresyjny, dający nadzieję na wydłużenie przeżycia długoterminowego, zarówno narządu przeszczepionego, jak i biorcy [10,11]. Nadal lekarze opiekujący się biorcami nerek muszą mierzyć się z powikłaniami, zarówno nadmiernej, jak i niedostatecznej immunosupresji, skracającymi w sposób istotny przeżycie narządów i biorców w porównaniu do populacji ogólnej. Opisywane na początku XXI w., w podręcznikach i zaleceniach panelów eksperckich, protokoły leczenia immunosupresyjnego mimo upływu lat, uległy jedynie nieznacznym korektom, polegającym głównie na zmianie docelowych stężeń leków w warunkach terapii monitorowanej. Koronnym argumentem przemawiającym za ograniczeniami współczesnej immunosupresji, jest konieczność stosowania protokołów kilkulekowych. Ze względu na ich profil bezpieczeństwa oraz wynikającą z tego konieczność stosowania w najniższych skutecznych dawkach, mające na celu ograniczanie ich toksyczności. Poza wspomnianymi powyżej ograniczeniami leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki, nadal dużym problemem, opisywanym w literaturze, jest niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich w zakresie farmakoterapii

(*non-adherence, noncompliance*). Także ze względu na liczne działania niepożądane leków immunosupresyjnych, stosowanych w leczeniu podtrzymującym pacjenci pomijają pojedyncze dawki lub zaprzestają ich przyjmowania w perspektywie długoterminowej (Tab. 2).

Tabela 2. Leki immunosupresyjne stosowane w różnych fazach leczenia po przeszczepieniu nerki.

<i>Grupa leków</i> Lek	hamowany sygnał lub molekula docelowa	Stosowany w leczeniu		
		indukcyjnym	podtrzymu- jącym	epizodu ostre- go odrzucania
Leki chemiczne				
<i>glikokortykosteroidy</i>				
prednizon*	1	tak	tak	tak
<i>inhibitory kalcyneuryny</i>				
cyklosporyna	1		tak	
takrolimus	1		tak	
<i>czynniki antyproliferacyjne</i>				
6-merkaptopuryna**	3		tak	
azatiopryna	3		tak	
kwas mykofenolowy	3		tak	
<i>inhibitory kinazy mTOR</i>				
sirolimus	3		tak	
ewerolimus	3		tak	
<i>inhibitory proteasomu</i>				
bortezomib	26S			tak
Leki biologiczne				
<i>przeciwciała poliklonalne</i>				
ALG**	różne	tak		tak
ATG	różne	tak		tak
muromonab**	CD3	tak		tak
daklizumab**	CD25	tak		
basiliximab	CD25	tak		
alemtuzumab	CD52	tak		tak
rytuksymab	CD20	tak		tak
tocilizumab	CD126			tak
ekulizumab	C5			tak
<i>rozpuszczalne białka fuzyjne</i>				
belatacept	2		tak	
<i>enzymy proteolityczne</i>				
imlifidaza	IgG	tak		

* – jako przedstawiciel klasy, ** – lek wycofany z powszechnego użytku

1.2 Alloodpowiedź na przeszczepiony narząd

1.2.1 Funkcjonowanie układu odpornościowego w sytuacji allotransplantacji

Układ odpornościowy człowieka ma za zadanie rozpoznanie i zróżnicowanie komórek jako własnych (*self*) i obcych (*non-self*), a następnie, dzięki mechanizmom efektorowym, doprowadzenie do ich zniszczenia lub usunięcia z organizmu. W zależności od uruchomionych mechanizmów rozpoznania oraz mechanizmów efektorowych odpowiedź immunologiczną można podzielić na wrodzoną (*innate immunity*) oraz adaptacyjną (*adaptive immunity*), wcześniej nazywaną odpornością nabytą, swoistą. Różnią się one, poza zaangażowaniem innych mechanizmów, również powinowactwem do rozpoznawanych molekuł oraz szybkością rozwoju odpowiedzi [12]. W reakcji na alloantygeny, zlokalizowane w przeszczepionym narządzie, dochodzi do uruchomienia odpowiedzi immunologicznej wrodzonej oraz adaptacyjnej. Uruchomienie tej ostatniej składa się z trzech podstawowych faz: rozpoznania immunologicznego (*immunorecognition*), aktywacji limfocytów antygenowo-swoistych oraz fazy efektorowej. W kontekście allotransplantacji pierwsza faza odpowiedzi adaptacyjnej jest nazywana allorozpoznaniem (*allorecognition*), a sama odpowiedź immunologiczna – alloodpowiedzią (*alloresponse*).

1.2.2 Główny układ zgodności tkankowej

Elementami kluczowymi dla allorozpoznania są molekuly nazywane ludzkimi antygenami leukocytarnymi (*human leukocyte antigens*, HLA), kodowane przez geny głównego układu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*, MHC). Geny *MHC*, kodujące białka HLA, zlokalizowane są na ramieniu krótkim chromosomu 6. Rodzina genów MHC dzieli się na trzy podgrupy (pierwszą, drugą i trzecią), odpowiedzialne za syntezę białek HLA odpowiednich klas [13]. Za odpowiedź immunologiczną w sposób bezpośredni odpowiedzialne są wysoce polimorficzne antygeny HLA klasy pierwszej oraz drugiej, charakteryzujące się występowaniem zjawiska kodominacji [14].

HLA klasy pierwszej ulegają ekspresji na wszystkich komórkach organizmu poza erytrocytami. Region klasy pierwszej koduje geny dla klasycznych antygenów klasy pierwszej (HLA-A, HLA-B, HLA-C) oraz inne, w tym nieklasyczne antygeny (HLA-E, HLA-F, HLA-G; *MHC class I polypeptide-related chain A* (MICA)). Antygeny klasy pierwszej zbudowane są z polimorficznego łańcucha ciężkiego alfa kodowanego przez geny regionu MHC oraz niepolimorficznego łańcucha lekkiego beta, tj. β 2-mikroglobuliny, która jest kodowana poza regionem MHC (chromosom 15) [15].

HLA klasy drugiej ulegają konstytutywnej ekspresji na komórkach prezentujących antygen (*antigen presenting cells*, APC) oraz niektórych śródbłonkach, lecz w warunkach stanu zapalnego, mogą ulegać ekspresji na wielu innych komórkach. Antygeny klasy drugiej zbudowane są z dwóch łańcuchów: ciężkiego α oraz lekkiego β , ale, w przeciwieństwie do antygenów klasy pierwszej, oba typy łańcuchów kodowane są w regionie MHC. Do klasycznych antygenów klasy drugiej zaliczamy: HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP. Antygeny HLA-DQ i HLA-DP składają się zarówno z polimorficznych łańcuchów α , jak i polimorficznych łańcuchów β , podczas gdy antygeny HLA-DR składają się z niemal niezmiennych łańcuchów α oraz polimorficznych łańcuchów β . Dodatkowo liczba genów HLA-DR ulegających ekspresji w ramach jednego haplotypu może się różnić międzysobniczo – u niektórych osób, ekspresji mogą ulegać dwa antygeny HLA-DR. Mamy wówczas do czynienia z sytuacją składania białek HLA z niezmiennych łańcuchów α oraz produktów ekspresji genów HLA-DRB1 oraz np. HLA-DRB3 (lub DRB4, DRB5 etc.), z czego allele tych ostatnich, co do zasady, ulegają znacznie słabszej ekspresji [16].

1.2.3 Mniejsze antygeny zgodności tkankowej

Mniejsze antygeny zgodności tkankowej (*minor histocompatibility antigen*, MiHA) stanowią immunogenne fragmenty peptydowe. Epitopy MiHA są prezentowane komórkom immunokompetentnym w kontekście białek HLA. Pochodzą od polimorficznych białek, kodowanych poza rejonem MHC. Do tej grupy antygenów transplantacyjnych zakwalifikowano dotychczas przynajmniej 64 peptydy kodowane autosomalnie lub allosomalnie [17,18]. W wypadku dobrego doboru immunologicznego między dawcą i biorcą – przy niskiej liczbie niezgodności w układzie HLA – prezentowanie polimorficznych MiHA mogą stanowić barierę immunologiczną wywołującą procesy prowadzące do odrzucania przeszczepionego narządu. Opisywane są mechanizmy związane z MiHA, dotyczące antygenów kodowanych allosomalnie, wskazujące na skrócenie przeżycia nerek przeszczepianych kobietom od dawców płci męskiej związanego z niezgodnością w zakresie antygeny H-Y [19].

1.2.4 Antygeny non-HLA

Istnieją dowody na występowanie cech odrzucania zależnego od przeciwciał w warunkach braku obecności alloprzeciwciał anti-HLA skierowanych przeciwko antygenom dawcy (*donor specific antiobodies*, DSA). W związku z tym zwrócono uwagę na występowanie przeciwciał nie-HLA (*non-HLA*). Mogą być one nakierowane na białka zarówno polimorficzne – zachowując się jak alloprzeciwciała, jak i niealleliczne – stanowiąc

w gruncie rzeczy autooprzeciwiacza. W przeciwieństwie do niżej opisanych mechanizmów odpowiedzi na alloantygeny, reakcja wywołana przez antygeny niepolimorficzne wydaje się być związana z ich zwiększoną ekspresją w stanie zapalnym, ich odsłonięciem związanym z uszkodzeniem tkanek. Sugeruje się, iż w powyższych warunkach, mogą one przełamywać tolerancję na autoantygeny [20].

Wśród potencjalnych antygenów nie-HLA opisywane są liczne białka zlokalizowane na śródbłódkach oraz nabłonkach, są to między innymi: łańcuch A związany z MHC klasy pierwszej (MICA), oraz antygeny komórek śródbłonka, jak np. receptory dla endoteliny-1 typu A (*endothelin-1 type A receptor*, ETAR), receptory dla angiotensyny II typu 1 (*angiotensin II type 1 receptor*, AT₁R) [21].

Antygeny MICA kodowane w regionie MHC chromosomu 6 są wysoce polimorficzne. Poza występowaniem na komórkach śródbłoków i nabłoków, znajdują się też na komórkach dendrytycznych oraz fibroblastach, ale nie na limfocytach, wobec tego, klasyczne metody doboru immunologicznego nie są w stanie wykryć obecności przeciwciał anti-MICA [22]. Powyższe cechy pozwalają wymieniać je jako antygeny transplantacyjne o istotnym znaczeniu. W niektórych badaniach wykazano, że zarówno obecność alloprzeciwciał anti-MICA przed przeszczepieniem, jak i ich synteza *de novo* po przeszczepieniu, może być związana z szybszą utratą przeszczepionych nerek wobec toczącego się procesu odrzucania zależnego od przeciwciał [23–27].

Receptory typu ETAR oraz AT₁R zlokalizowane są na śródbłódkach naczyń nerkowych. Wykazano, iż obecność autooprzeciwciał nakierowanych na antygeny śródbłonkowe (*anti-endothelial cell antibodies*, AECA), jak również nasilenie ekspresji poszczególnych receptorów stanowiących autoantygeny, wiąże się z gorszym przeżyciem przeszczepu nerkowego w warunkach odrzucania zależnego od przeciwciał [28–32].

1.2.5 Mechanizm allorozpoznania

Limfocyty T dokonują rozpoznania obcych antygenów HLA prezentowanych na powierzchni APC poprzez ich przyłączenie do receptora limfocyty T (*T-cell receptor*, TCR). W allorozpoznanie zaangażowane są dwie główne grupy limfocytów T: z ekspresją molekuly CD4 oraz z ekspresją molekuly CD8. Na podstawie ekspresji jednej z powyższych molekul, zostały one podzielone odpowiednio na limfocyty T pomocnicze (*helper T cells*, Th) oraz cytotoksyczne (*cytotoxic T cells*, Tc). TCR na powierzchni limfocytów T występują w kompleksie z molekulą CD3 odpowiedzialną za transdukcję sygnałową. TCR zbudowane są

z dwóch łańcuchów. W 95% przypadków, dochodzi do dimeryzacji łańcuchów α i β , podczas gdy w 5% przypadków dimer ten składa się z łańcuchów γ i δ . W czasie ligacji TCR-antygen-HLA (sygnał 1) [33], poprzez kompleks receptora z molekułą CD3 dochodzi aktywacji różnych szlaków wewnątrzkomórkowych: związanych z kinazą białkową C (*protein kinase C*), szlaku kinaz aktywowanych mitogenami (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) oraz, w przebiegu uwolnienia jonów wapnia ze retikulum endoplazmatycznego i ich przyłączenia do kalmoduliny, aktywacji szlaku kalcyneuryny. Kalcyneuryna jest enzymem należącym do klasy fosfataz. Jej aktywowanie prowadzi do defosforylacji czynnika jądrowego aktywowanych limfocytów T (*nuclear factor of activated T cells*, NFAT)[34]. NFAT ulega następnie translokacji do jądra komórkowego, gdzie po przyłączeniu do sekwencji regulatorowych, promuje transkrypcję szeregu genów w tym odpowiedzialnych za syntezę interleukiny 2 (IL-2) oraz jej receptora (IL-2R), interleukiny 4 (IL-4), interferonu γ (IFN- γ) i czynnika martwicy guza α (TNF- α) [35].

Prezentacja alloantygeny może odbywać się w jednym z trzech opisywanych poniżej mechanizmów [36,37]. W mechanizmie bezpośrednim (*direct pathway, direct allorecognition*) niezmienione molekuly HLA klasy pierwszej, ulegające ekspresji na komórkach dawcy, mogą podlegać rozpoznaniu przez alloreaktywne limfocyty T biorcy [38]. Kluczowa dla tego mechanizmu, wydaje się być obecność komórek dendrytycznych dawcy, przemieszczających się z przeszczepionej nerki do drugorzędowych narządów limfatycznych. W węzłach chłonnych dochodzi do interakcji z alloreaktywnymi Tc (limfocytami T CD8⁺) biorcy. Znaczna ich ilość uwarunkowana jest grasiczozależną delecją klonalną autoreaktywnych klonów, podczas gdy klony alloreaktywne nie ulegają selekcji negatywnej. Ze względu na zależność od komórek pasażerskich, mechanizm bezpośredni, mimo że szybki, ulega wyczerpaniu we wczesnym okresie poprzyszczepieniowym. W mechanizmie pośrednim (*indirect pathway, indirect allorecognition*) allopeptydy, czyli fragmenty antygenów HLA pochodzących od dawcy, są umieszczane w rowkach wiążących HLA klasy drugiej, eksponowanych na APC biorcy [39]. W ten sam sposób prezentacji ulegać mogą allopeptydy należące do MiHA i nie-HLA. W tym mechanizmie allopeptydy związane z molekułami HLA klasy II biorcy, rozpoznawane są przez Th (limfocyty T CD4⁺) i, w warunkach dodatkowej kostymulacji, do dojrzewania i aktywacji limfocytu. Trzeci mechanizm, tzw. półbepośredni (*semi-direct pathway, semidirect allorecognition*), związany jest ze zjawiskiem cross-dressingu. W zjawisku tym dochodzi do przemieszczenia, przy pomocy egzosomów, niezmienionych antygenów HLA pochodzących od dawcy, bezpośrednio na powierzchnię komórek dendrytycznych biorcy

[40,41]. Dzieje się tak w sytuacjach, gdy dochodzi do wyczerpania zasobów pasażerskich APC dawcy, lub też zatrzymywania ich w narządzie przeszczepionym poprzez uszkodzone pozabiegowo naczynia limfatyczne. W dalszych etapach, alloreaktywne limfocyty T ulegają aktywacji poprzez dojrzałe komórki dendrytyczne biorcy, eksponujące na swojej powierzchni molekuly HLA dawcy. Mechanizm ten, wraz ze ścieżką pośrednią, tłumaczy późną aktywację dziewiczych limfocytów T w warunkach braku dostępności APC dawcy [42].

1.2.6 Szlaki kosygnałowe

Warunkiem koniecznym do aktywacji dziewiczych limfocytów T nie jest jedynie ligacja TCR-antygen-HLA (sygnał 1.), lecz również wystąpienie sygnału 2., zwanego kosygnałem (szlakiem kosygnałowym). Najlepiej opisaną drogę sygnału 2. stanowi rodzina molekuł B7/CD28, odpowiedzialna za sygnał kostymulacji [43]. Molekuła CD28, ulegająca konstytutywnej ekspresji na powierzchni dziewiczych limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺, odpowiada za ich dojrzewanie w warunkach związania z molekułami B7.1 (CD80) i B7.2 (CD86), zlokalizowanymi na aktywowanych APC. Poza szlakami odpowiedzialnymi za kostymulację, opisywane są również szlaki koinhibicji. Do najwcześniej poznanego szlaku koinhibicji zaliczyć można ten, zależny od antygeny 4 limfocytów T cytotoksycznych (*cytotoxic T lymphocytes antigen 4*, CTLA4) [44]. W przypadku tego szlaku kosygnałowego, po aktywacji limfocyty przy pomocy molekuł B7/CD28, dochodzi na jego powierzchni do ekspresji molekuly CTLA4 z jednoczasową supresją ekspresji cząsteczki CD28. Ligandami dla CTLA4 są również molekuly B7 znajdujące się na aktywowanych APC. Mechanizm tej osi sygnałowej ma na celu hamowanie zwrotne limfocytów i zapobieganie ich nadmiernej aktywacji. Poza wspomnianymi powyżej, wymienić można wiele innych szlaków kosygnałowych należących do nadrodzin: białka immunoglobulinowego (*immunoglobulin superfamily*, IgSF) oraz receptora dla czynnika martwicy guza (*tumor necrosis factor receptor superfamily*, TNFRSF) – ich przedstawiciele wraz z działaniem zostali przedstawieni w Tabeli 3 [45].

Tabela 3. Przykłady szlaków sygnału 2 (kosygnałowych).

ligand (APC)	receptor (limfocyt T)	szlak kosygnałowy
B7	CD28	kostymulacja
B7	CTLA4	koinhibicja
CD70	CD27	kostymulacja
HVEM	CD160/BTLA	koinhibicja
CD40	CD40L (CD154)	kostymulacja
kolagen	LAIR1	koinhibicja
CD30L	CD30	kostymulacja

1.2.7 Sygnały proliferacji

Dwa sygnały aktywacji limfocytu T, prowadzą do syntezy cytokin w tym IL-2, która poprzez aktywację swojego receptora (IL-2R) skutkuje aktywacją kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kinazą białkową treoninowo-serynową, a jej aktywacja, stanowiąca sygnał 3. (proliferaacji), odpowiada za proliferację limfocytów T, prowadząc do ich klonalnej ekspansji [46].

1.2.8 Mechanizmy efektorowe alloodpowiedzi

Po aktywacji i ekspansji klonalnej limfocyty T CD4 ulegają zróżnicowaniu do jednej z pięciu docelowych podgrup: Th1, Th2, Th17, folikularne Th (fTh), oraz limfocyty T regulatorowe (Treg). Cytokiny produkowane przez limfocyty Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α) promują aktywację alloreaktywnych limfocytów T CD8 do mechanizmów cytotoksycznych oraz limfocytów B do produkcji przeciwciał wiążących dopełniacz. Limfocyty Th17 produkujące IL-17, IL-21, IL-22, promują odrzucanie narządu przeszczepionego poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych takich jak: STAT3 czy ROR γ t [47,48]. Limfocyty fTh produkują IL-4 i IL-21, a na ich powierzchni ulega ekspresji ligand dla molekuly CD40 (CD40L), a po związaniu receptora CD40 na dziewiczych limfocytach B, umożliwia ich dojrzewanie w komórki B pamięci i plazmocyty. Limfocyty Th2 wykazują działanie przeciwzapalne, produkują IL-4, IL-5 i IL-13. Cytokiny produkowane przez Th2 promują w zakresie komórek CD8⁺ różnicowanie do fenotypu niecytotoksycznego, a limfocyty B pobudzają do produkcji przeciwciał niewiążących dopełniacza. Limfocyty T regulatorowe wykazują ekspresję molekuł CD4, CD25 oraz czynnika transkrypcyjnego FOXP3. Uważane są one za mediatory tolerancji transplantacyjnej [49,50].

Drugie ramię adaptacyjnych komórek efektorowych stanowią limfocyty B. Do zadań limfocytów B zaliczamy produkcję przeciwciał oraz prezentowanie antygenów. Limfocyty B ulegają różnicowaniu do jednej z podstawowych podgrup: limfocytów B1, limfocytów B2 oraz limfocytów B regulatorowych [51]. Limfocyty z grupy B1 odnajdowane są w jamach otrzewnej i opłucnej, na ich powierzchni ulegają ekspresji molekule CD19 i CD5 i produkują naturalne przeciwciała o niskim powinowactwie. Do swojej aktywacji nie wymagają interakcji z limfocytami T CD4⁺. Limfocyty B2 uwalniane są ze szpiku kostnego i jako niedojrzałe komórki B trafiają do drugorzędowych narządów limfatycznych (śledziona oraz węzły chłonne), gdzie ulegają dalszemu dojrzewaniu pod wpływem fTh, różnicując się na plazmablasty, długożyjące komórki plazmatyczne lub limfocyty B pamięci. Wykazano, że podobne procesy aktywacji, dojrzewania, i produkcji alloprzeciwciał mogą zachodzić w tzw. trzeciorzędowych narządach limfatycznych, tworzonych na skutek nasilonego stanu zapalnego np. w allograftach [52].

Alloprzeciwciała DSA mogą uszkadzać przeszczepiony narząd poprzez różne mechanizmy, w tym poprzez aktywację dopełniacza, cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (*antibody-dependent cell cytotoxicity*, ADCC) lub też aktywację śródbłonników [53]. Układ dopełniacza może ulegać aktywacji na jednej z trzech dróg: klasycznej (aktywowanej przez kompleksy immunologiczne, przeciwciała wiążące dopełniacz), alternatywnej (poprzez powierzchniową aktywację składowej C3) oraz lektynowej (poprzez reszty węglowodanowe, IgM, IgA). Niezależnie od mechanizmu aktywacji, dochodzi do powstania kompleksu ataku błonowego (*membrane attack complex*, MAC) i lizy komórki. ADCC wymaga związania z receptorem Fc komórki efektorowej (np. komórki NK) prowadzącego do ich degranulacji z uwolnieniem perforyn i granzymów uszkadzających komórkę docelową. Aktywacja śródbłonników prowadzi do rearanżacji cytoszkieletu, proliferacji, aktywacji szlaków sygnałowych mTOR, co w rezultacie skutkuje naciekiem leukocytarnym i jego uszkodzeniem [54,55].

1.3 Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki

1.3.1 Fazy leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki

Niemal każdy element układu odpornościowego może stanowić potencjalny cel terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu. Niezależnie od zastosowanego schematu w leczeniu immunosupresyjnym wyszczególnia się fazę indukcji, fazę leczenia podtrzymującego oraz leczenie ewentualnych epizodów ostrego odrzucania nerki.

Leczenie indukcyjne należy rozumieć jako zastosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym w celu zatrzymania kaskady aktywacji układu odpornościowego podanych w okresie bezpośrednio poprzedzającym przeszczepienie, w jego trakcie lub bezpośrednio po zabiegu [56].

Podtrzymująca terapia immunosupresyjna polega na podawaniu kombinacji (najczęściej trzech) leków immunosupresyjnych o różnych punktach uchwytu, które mają działać jako profilaktyka procesu odrzucania przeszczepionej nerki [57]. Na przestrzeni ostatnich 20 lat podstawowy schemat leczenia immunosupresyjnego oparty jest o niemal te same grupy leków i preparatów [58].

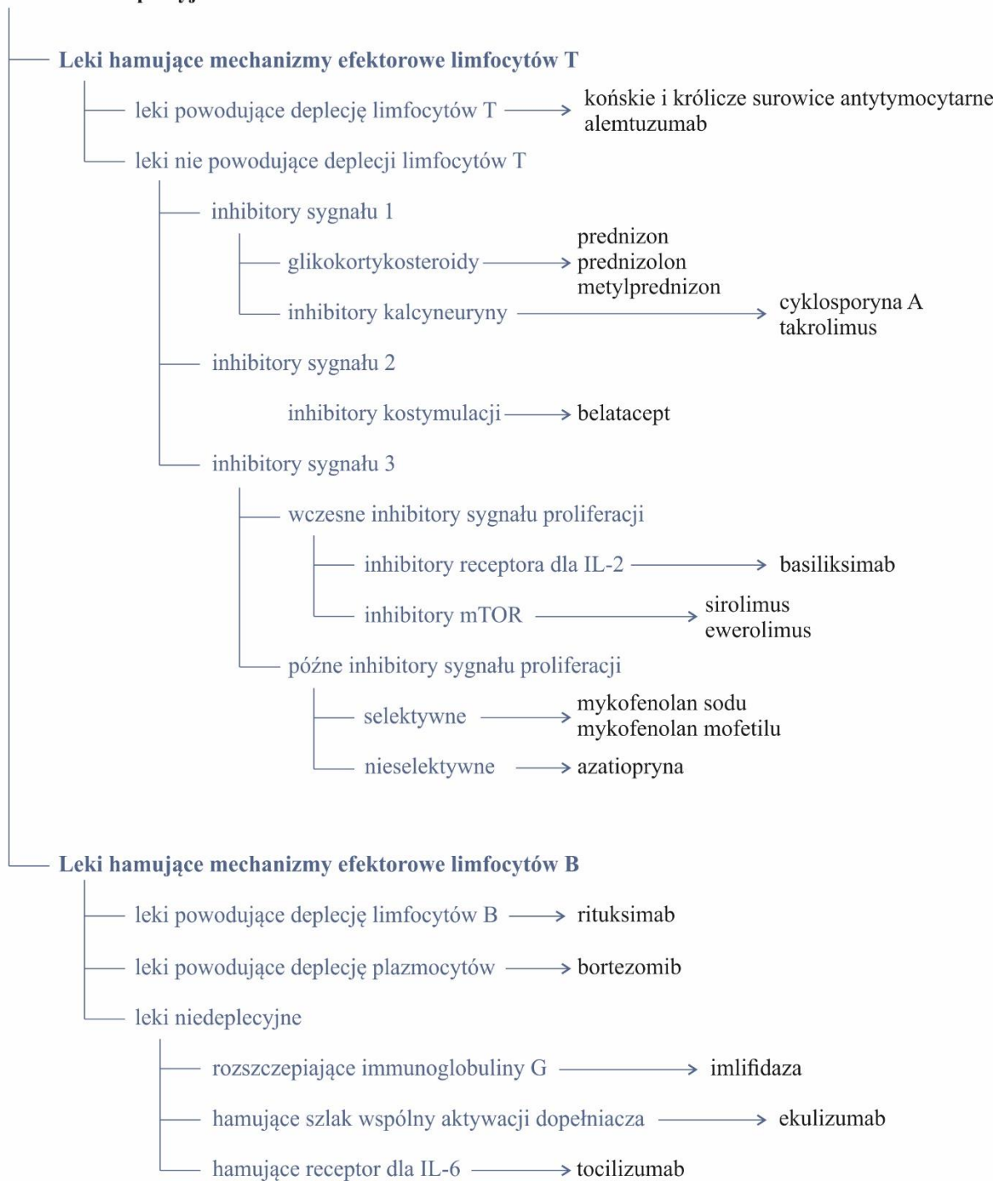
Interwencje lecznicze w zakresie odrzucania przeszczepionej nerki, poza steroidowrażliwym oraz steroidoopornym ostrym odrzucaniem T-komórkowym (*T-cell mediated rejection*, TCMR) [59,60], nie mają dość dobrze udokumentowanej skuteczności i opierają się w znacznym stopniu na doświadczeniu ośrodka transplantacyjnego oraz dostępności immunosupresantów. W przypadku procesów przewlekłego odrzucania możliwości skutecznej interwencji terapeutycznej są znikome [61,62].

1.3.2 Grupy leków immunosupresyjnych oraz przykłady preparatów

W literaturze przedmiotu stosuje się podział leków immunosupresyjnych na podstawie mechanizmu ich działania, często z uwzględnieniem hamowanego szlaku sygnałowego [63–67] (Ryc. 1).

Poniżej przedstawiono mechanizmy działania, interakcje oraz działania niepożądane najczęściej stosowanych leków, tj. glikokortykosteroidów, takrolimusu i mykofenolanu mofetilu.

Leki immunosupresyjne



Rycina 1. Leki hamujące mechanizmy efektorowe limfocytów.

1.3.3 Mechanizmy działania leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu podtrzymującym

1.3.3.1 Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy stosowano w protokołach immunosupresyjnych od samego początku współczesnej transplantologii klinicznej [68]. Do najczęściej stosowanych w transplantologii środków należą prednizon, metylprednizolon oraz prednizolon [67].

Większość syntetycznych glikokortykosteroidów w surowicy wiązana jest przez albuminy oraz transkortyny. Biodostępność prednizonu podawanego doustnie wynosi 70-91%. Prednizolon wykazuje podobną biodostępność – w zakresie 70-95%, podczas gdy metylprednizolon podany doustnie tylko w 77%. Metylprednizolon nie ulega wiązaniu z transkortyną. Średnie czasy półtrwania w osoczu wymienionych leków wynoszą od 2 do niemal 4 godzin, jednak czas ich biologicznego działania jest znacznie dłuższy i utrzymuje się do 36 godzin [69–73], w związku z tym stosowane są w jednorazowej dawce dziennej.

Dawkowanie w leczeniu immunosupresyjnym w sposób znaczący przekracza dawki stosowane substytucyjnie. Działanie hamujące odpowiedź immunologiczną opiera się w głównej mierze na hamowaniu syntezy cytokin prozapalnych [74]. Wykorzystywany mechanizm genomowy opiera się na hamowaniu syntezy IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , oraz IFN- γ . Glikokortykosteroidy mają właściwości lipofilne i z dużą łatwością penetrują do cytoplazmy, gdzie w połączeniu z receptorem przemieszczają się do jądra komórki. W jądrze dochodzi do połączenia z miejscem odpowiedzi glikokortykoidowej i dochodzi do hamowania transkrypcji genów wspomnianych powyżej cytokin oraz translokacji czynnika jądrowego κB (*nuclear factor κB* , NF κB) [75,76].

1.3.3.2 Inhibitory kalcyneuryny

Cyklosporyna A oraz takrolimus należą do grupy inhibitorów kalcyneuryny. Cyklosporyna A to pierwszy przedstawicielka tej klasy leków; pierwotnie została wyizolowana z grzyba *Tolypocladium inflatum* w latach 60. XX wieku, a do leczenia po przeszczepieniu nerki wprowadzona została dekadę później [77]. Takrolimus (początkowo znany jako FK506) odkryty niemal dwie dekady po cyklosporynie A, produkt *Streptomyces tsukubaensis*, wzmocnił pozycję tej grupy leków w schematach immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepieniu narządów [78].

Mimo chemicznych różnic – cyklosporyna A jest 11-aminokwasowym cyklicznym polipeptydem, podczas gdy takrolimus to antybiotyk makrolidowy – mechanizm ich działania jest zbliżony [79]. Lek wiąże się ze swoistym białkiem nośnikowym – cyklofiliną dla cyklosporyny A oraz białkiem wiążącym FK (*FK binding protein*, FKBP), następnie w sposób specyficzny kompleksy te hamują fosfatazę zależną od kalmoduliny i jonów wapnia – kalcyneurynę. W ten sposób dochodzi do hamowania opisanego wcześniej szlaku aktywacji NFAT i zmniejszenia proliferacji limfocytów T [80].

1.3.3.3 Kwas mykofenolowy

Mykofenolan mofetilu (MMF) wraz z mykofenolanem sodu (MPS) są przedstawicielami jednej klasy leków. Oba preparaty są prolekami aktywnego kwasu mykofenolowego (MPA). Pierwszy wprowadzony został do praktyki transplantologicznej w latach 90. XX wieku, drugi – niemal dekadę później [81].

Mechanizm ich działania opiera się na odwracalnym hamowaniu dehydrogenazy inozynomonofosforanowej (*inosine monophosphate dehydrogenase*, IMPDH). Aktywowane limfocyty są zależne od szlaku syntezy *de novo* zasad purynowych. IMPDH katalizuje konwersję monofosforanu inozyny do monofosforanu guanozyny. Przy braku alternatywnej ścieżki dochodzi do wybiórczego hamowania proliferacji aktywowanych limfocytów T, limfocytów B oraz wynikającej z tego syntezy przeciwciał [82].

1.3.4 Metabolizm, interakcje i działania niepożądane leków immunosupresyjnych

Na współczesne protokoły leczenia immunosupresyjnego składa się najczęściej kilka leków o działaniu hamującym układ odpornościowy z różnymi punktami uchwytu [66]. Farmakoterapia po przeszczepieniu nerki obejmuje, poza lekami immunosupresyjnymi, wiele innych preparatów stosowanych ze względu na współchorobowość. Polifarmakoterapia wraz ze współwystępowaniem chorób, które zmieniają biotransformację i eliminację leków oraz leczeniem tych chorób przez wielu lekarzy różnych specjalności może sprzyjać występowaniu klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Z punktu widzenia transplantologii klinicznej, istotne interakcje kliniczne związane są ze zmniejszeniem lub zwiększeniem siły oddziaływania biologicznego stosowanych leków immunosupresyjnych. Może to nieść ze sobą ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu lub występowania działań niepożądanych oraz toksyczności leków. Do przykładów takich sytuacji można zaliczyć zwiększenie frakcji wolnej poprzez wypieranie z połączeń z białkami nośnikowymi. W przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym, przenoszonych

lub metabolizowanych przez specyficzne białka, przyjmowanie jednocześnie leków indukujących lub hamujących działanie tych białek, może powodować odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie ekspozycji na działanie immunosupresyjne. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na tempo biotransformacji mogą być polimorfizmy genów kodujących odpowiednie szklaki, wpływające na tempo metabolizmu.

Gen oporności wielolekowej (*ATP-binding cassette, subfamily B, member 1, ABCB1*) ulega ekspresji pod postacią P-glikoproteiny (P-gp) [83]. Z wysokoenergetycznych związków nośnikowych pochodzi energia, która służy tym białkom do transportu przez błonowy różnych cząsteczek, w tym przez błonę komórkową nabłonka jelit, nerek czy wątroby. Polimorfizmy w genie kodującym P-gp prowadzą do międzyosobniczych różnic farmakokinetycznych przyjmowanych leków [84]. Opisano dotychczas ponad 50 polimorfizmów genu *ABCB1*. Najlepiej poznana mutacja punktowa w pozycji 3435 egzonu 26 polega na zamianie cytozyny (C) na tyminę (T). Wariant CT występuje wg różnych badań u ok. 40 – 60% przedstawicieli rasy kaukaskiej. Wariant zmutowany TT powoduje znacznie mniejszą ekspresję P-gp niż homozygota dzika CC lub heterozygota CT [85–88].

Cytochrom P450 (CYP) odpowiada za wiele reakcji metabolicznych I fazy. Ten układ enzymów mikrosomalnych zlokalizowany jest w gładkiej siateczce śródplazmatycznej komórek wątroby. Ilość opisywanych polimorfizmów CYP ciągle rośnie, a ich aktualny spis można znaleźć w specjalistycznych bazach danych [89]. Polimorfizmy CYP wskazują na pięć fenotypów metabolicznych szlaków enzymatycznych: słabych, pośrednich, normalnych, szybkich, oraz ultra-szybkich metabolizerów [90]. Dla metabolizmu leków immunosupresyjnych szczególne znaczenie ma podrodzina CYP3A (obejmująca CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 oraz CYP3A43) a w szczególności: CYP3A4 i CYP3A5 [91]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 30 różnych alleli w przypadku *CYP3A4* i ponad 20 alleli w przypadku *CYP3A5*, co stanowi o ich znacznej zmienności genetycznej. Spośród izoform CYP3A4 najczęściej badanym polimorfizmem jest *CYP3A4*1B*. Polega on na substytucji w regionie promotorowym w pozycji 392 z zamianą adeniny (A) na guaninę (G), co może powodować wzrost ekspresji kodowanego białka. Opisywana odmiana alleliczna występuje u około 4% przedstawicieli populacji kaukaskiej, podczas gdy w populacji afroamerykańskiej sięga nawet 65% populacji. W przypadku *CYP3A5* istotny polimorfizm pojedynczego nukleotydu występuje w intronie trzecim, prowadząc do występowania dwóch odmian allelicznych: *CYP3A5*1* oraz *CYP3A5*3*. Najczęściej występującym allelem w rasie kaukaskiej (ok. 95%), wpływającym jednocześnie najbardziej na aktywność enzymatyczną, jest allel *CYP3A5*3*.

W przypadku homozygoty *CYP3A5**3/*3, dochodzi do ekspresji nieprawidłowego białka pozbawionego aktywności enzymatycznej [92–94].

1.3.4.1 Glikokortykosteroidy

Ważnym elementem determinującym aktywność biologiczną glikokortykosteroidów jest dehydrogenaza 11- β -hydroksysteroidowa (*11- β -hydroxysteroid dehydrogenase*, 11- β -HSD), której dwa izoenzymy odnajdywane są w tkankach mineralokortykoidowrażliwych (typ 2., np. w tkance nerkowej) oraz glikokortykoidowrażliwych (typ 1., w wielu innych tkankach, w tym np. w tkance wątrobowej). Obecność grup 11- β -hydroksylowych determinuje aktywność immunosupresyjną glikokortykosteroidów [95]. 11- β -HSD1 aktywuje działanie glikokortykosteroidów, podczas gdy 11- β -HSD2, działa inaktywująco [96]. Metylowane pochodne glikokortykosteroidów, tak jak np. metylprednizolon, mają obniżoną wrażliwość na działania inaktywujące. Prednizon musi zostać przekształcony w prednizolon poprzez wątrobę 11- β -HSD1 w celu uzyskania swojej immunosupresyjnej aktywności biologicznej [97].

Ponadto wiele glikokortykosteroidów, w tym prednizon, może stanowić substrat dla P-glikoproteiny, wobec czego polimorfizm genu *ABCB1* może wpływać na ich działanie biologiczne oraz na występowanie działań niepożądanych [98,99].

Metabolizm egzogennych glikokortykosteroidów w znaczącym stopniu przebiega tymi samymi szlakami metabolicznymi co steroidów endogennych. Wobec powyższego leki wpływające na aktywność izoenzymu *CYP3A4* mogą wpływać na metabolizmy glikokortykosteroidów stosowanych w terapii immunosupresyjnej [100]. Wpływ na interakcję lek-*CYP3A4* mogą mieć również takie czynniki jak polimorfizm genetyczny, oraz indukcja lub hamowanie aktywności enzymów poprzez stosowane leki [101]. Ponadto same glikokortykosteroidy, w mechanizmie zależnym od dawki, mogą wpływać na stężenie takich leków jak takrolimus czy kwas mykofenolowy, co wykazywano w protokołach immunosupresyjnych z minimalizacją lub dyskontynuacją glikokortykosteroidów [102–104]. Protokoły te nie są stosowane rutynowo ze względu na wzrost ryzyka odrzucania narządu lub nawrotu pierwotnej glomerulopatii w nerce przeszczepionej [105,106], mimo że zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe [107]. Działania niepożądane glikokortykosteroidów zostały podsumowane w Tabeli 4.

1.3.4.2 Takrolimus

Lek występuje na polskim rynku w 3 formułacjach: o natychmiastowym uwalnianiu (IR-TAC, stosowany dwa razy na dobę), a także o zmodyfikowanym (MR-TAC) i przedłużonym (LCP-TAC) uwalnianiu, stosowanych raz na dobę (odpowiednio: *immediate, modified, extended release*) [66]. Po przyjęciu doustnym wiąże się silnie z erytrocytami, czego efektem jest stosunek stężenia we krwi pełnej do osocza, wynoszący 20:1. Lek ulega transportowi związanemu z P-gp, a następnie podlega metabolizmowi w jelitach i wątrobie. Odpowiedzialne są za to układy mikrosomalne związane z CYP3A4 i CYP3A5. Lek podlega biotransformacji w 90%. Opisywanych jest osiem metabolitów takrolimusu o różnej aktywności biologicznej (0-100% aktywności leku macierzystego). Polimorfizmy układów enzymatycznych mogą mieć wpływ na występowanie działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku, w tym neuro- i nefrotoksyczności [84,108,109]. Leki wpływające hamująco lub indukująco na powyższe enzymy mogą powodować zwiększenie lub zmniejszenie ekspozycji na lek, również wpływając na występowanie lub nasilenie działań niepożądanych [110]. Działania niepożądane takrolimusu zostały podsumowane w Tabeli 4.

1.3.4.3 Kwas mykofenolowy

Mykofenolan mofetilu wchłaniany jest w żołądku, zaś mykofenolan sodu jest formą dojelitową. Biodostępność leków jest wysoka, sięgająca 90%, lecz zmniejszają ją posiłki wysokotłuszczowe. Po wchłonięciu, leki są hydrolizowane (reakcja I fazy) w wątrobie oraz w znacznie mniejszym stopniu w jelitach, do aktywnej postaci – kwasu mykofenolowego [111]. MPA wiąże się w 97% z albuminą. Zarówno hipoalbuminemia jak i hiperbilirubinemia mogą zwiększać ekspozycję na lek. W kolejnym etapie, MPA ulega glukuronizacji (reakcja II fazy) do nieaktywnego metabolitu – 7-O-glukuronidu kwasu mykofenolowego (*7-O-MPA-glucuronide*, MPAG), który wydalany jest przez nerki oraz przewód pokarmowy. Opisywano *in vitro* wpływ CYP3A4, CYP3A5 oraz CYP2C8 na metabolizm kwasu mykofenolowego, jednak dotychczas nie opisano ich istotnego znaczenia biologicznego [112].

Zidentyfikowano dwie główne izofomy UDP-glukuronylotransferazy odpowiedzialne za metabolizm leku: 1A9 i 2B7 [113]. Takrolimus stosowany wraz z mykofenolanami hamuje UDP-glukuronylotransferazę, zwiększając ekspozycję na lek. Nie obserwuje się tego zjawiska podczas stosowania cyklosporyny A, stąd dawki proleków, stosowane przy schemacie opartym na takrolimucie są zauważalnie niższe [114]. W kolejnym etapie, MPAG podlega krążeniu wątrobowo – jelitowemu z bakteryjną deglukuronizacją do postaci aktywnej (MPA). Zjawisko

to tłumaczy pojawianie się drugiego szczytu stężenia leku po ok. 6 godzinach od jego przyjęcia [115]. W badaniach populacji stosującej cyklosporynę A, w porównaniu do populacji nieprzyjmującej żadnych inhibitorów kalcyneuryny, stężenia MPA były niższe, co może wynikać z zaburzenia krążenia wątrobowo-jelitowego MPA w tej grupie [116].

Badania obserwacyjne w różnych populacjach, w tym w populacji biorców nerki wskazują, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej wpływa na zmniejszenie stężenia MPA, a tym samym zmniejszenie ekspozycji na lek, jednak inne badania nie potwierdzają tego zjawiska [117–121]. Ponadto opisywane są zależności między zmniejszeniem wchłaniania mykofenolanów przez doustną suplementację żelaza, wapnia, magnezu, czy stosowaniem żywic wiążących kwasy żółciowe [122,123]. Działania niepożądane mykofenolanu mofetilu zostały podsumowane w Tabeli 4.

Tabela 4. Wybrane najczęstsze działania niepożądane wybranych leków immunosupresyjnych (opracowanie własne na podstawie [66] oraz ChPL ocenianych preparatów przyjmowanych przez badaną grupę [124–129]).

Działanie niepożądane	GKS	TAC	MMF
Zaburzenia skórne			
Łysienie	+	+	-
Otyłość	-	+	-
Trądzik	+	-	-
Wypadanie włosów	+	+	-
Upośledzenie gojenia ran	+	-	-
Zaburzenia jonowe			
Hipomagnezemia	-	+	-
hiperkaliemia	-	+	-
Hipokaliemia	+	-	-
Zaburzenia układu nerwowego			
Bóle głowy	+	+	-
Zawroty głowy	+	-	-
Drżenia mięśni	-	+	-
Bezsenność	+	+	-
Zaburzenia związane z przewodem pokarmowym			
Biegunka	-	+	+
Wymioty	-	-	+
Nudności	-	+	+
Bóle brzucha	-	-	+
Zaburzenia funkcji szpiku kostnego			
Niedokrwistość	-	-	+
Leukopenia	-	-	+
Trombocytopenia	-	+	+
Zaburzenia inne/pozostałe			
Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	+	+	-
Zaburzenia gospodarki lipidowej	+	+	-
Nadciśnienie tętnicze	+	+	-
Przyrost masy ciała	+	-	-
Osteoporoza	+	-	-

GKS – glikokortykosteroidy, TAC – takrolimus, MMF – mykofenolan mofetilu, ChPL – charakterystyka preparatu leczniczego, ocena GKS na podstawie analizy ChPL preparatu Encorton, ocena TAC na podstawie analizy ChPL preparatów Prograf, Advagraf, Envarsus, ocena MMF na podstawie ChPL preparatów CellCept, Myfenax, Mycofit.

1.3.5 Terapia monitorowana w podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki

Farmakoterapia monitorowana stężeniami leków w organizmie, nazywana też terapeutycznym monitorowaniem leków (*therapeutic drug monitoring*, TDM) polega na takim modyfikowaniu dawkowania leków, zgodnie z farmakokinetyką danego związku, aby oznaczane stężenia mieściły się w wyznaczonym zakresie przedziału terapeutycznego tj. tak, by w stanie stacjonarnym stężenie badanego leku mieściło się w zakresie między minimalnym stężeniem działającym, a minimalnym toksycznym [130]. Terapia może być monitorowana w oparciu o: stężenie minimalne, oznaczone przed przyjęciem kolejnej dawki (*trough concentration*, C_0), stężenie maksymalne, oznaczone na szczycie krzywej stężenie-czas (*peak concentration*, C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą stężenie-czas (*area under the curve*, AUC). Dodatkowo, na podstawie tych parametrów, można wyliczyć współczynnik stężenia do dawki leku (*concentration/dose ratio*, C/D ratio), współczynnik zmienności wewnątrzsobniczej (*inpatient variability*, IPV) oraz czas w zakresie terapeutycznym (*time in therapeutic range*, TTR).

1.3.6 Personalizacja leczenia immunosupresyjnego

Dawkowanie leków ustalane na podstawie masy ciała, okresu po przeszczepieniu i docelowych parametrów farmakokinetycznych u znacznej liczby biorców prowadzi do niedostatecznej immunosupresji ze zwiększonym ryzykiem odrzucania lub nadmiernej immunosupresji ze zwiększonym ryzykiem infekcji, nowotworów, czy wystąpienia objawów toksyczności leków [131]. Do tej pory protokoły leczenia immunosupresyjnego nie są spersonalizowane z uwzględnieniem indywidualnej alloreakatywności immunologicznej. Podejmowano wiele prób w dziedzinach farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz farmakogenetyki w celu określenia indywidualnej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. Jednak adekwatne monitorowanie stanu netto immunosupresji, jak również odpowiedzi układu odpornościowego biorców na terapię immunosupresyjną, jest nadal nieosiągniętym celem [132]. Poniżej przedstawiono główne kierunki badań nad biomarkerami o potencjalnej użyteczności w personalizacji leczenia immunosupresyjnego:

- niespecyficzne biomarkery farmakodynamiczne leków (cytokiny wewnątrzkomórkowe, markery proliferacji komórek T, rozpuszczalny CD30) [133–138];
- biomarkery związane z dysfunkcją lub uszkodzeniem przeszczepu (chemokiny, wolne DNA dawcy - ddcfDNA, DSA) [139–141];

- status immunologiczny netto biorcy (replikacja wirusów Torque Teno i BK, ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna, uwalnianie ATP z limfocytów T CD4⁺ – ImmuKnow™ (Eurofins Viracor)) [142–146];
- biomarkery odzwierciedlające indywidualną odpowiedź na leki immunosupresyjne (aktywność enzymów docelowych, farmakogenomika, ocena profilu wrażliwości/oporności pacjenta na testowane leki immunosupresyjne – Immunobiogram® (Biohope)) [147–150].

Powyżej przedstawione liczne kierunki badań dotyczących monitorowania reakcji organizmu na stosowane leki immunosupresyjne stanowią próbę opracowania testów diagnostycznych, które będą w stanie ocenić odpowiedź immunologiczną indywidualnego pacjenta i wrażliwość na dany lek immunosupresyjny. Poprawa wglądu w mechanizmy łączące odpowiedź immunologiczną pacjenta z zastosowanym schematem immunosupresyjnym przyczyni się do dostosowania terapii immunosupresyjnej do potrzeb konkretnego pacjenta czyli jej personalizacji (*personalized, tailored, precision medicine*).

2 Cel

Celem przeprowadzonego badania była ocena wpływu stosowanego protokołu immunosupresyjnego na losy przeszczepionej nerki oraz występowanie działań niepożądanych z uwzględnieniem:

1. Monitorowania farmakokinetycznego ekspozycji na kwas mykofenolowy oraz takrolimus;
2. Analizy polimorfizmów genów wpływających na metabolizm leków immunosupresyjnych;
3. Wyników rutynowych badań laboratoryjnych, w tym parametrów systemowej odpowiedzi zapalnej;
4. Monitorowania polifarmakoterapii i interakcji międzylekowych.

3 Materiał i metodologia

3.1 Materiał

Do prospektywnego badania w latach 2020-2021 zostali włączeni pacjenci po przeszczepieniu nerki, pozostający pod opieką Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, na podstawie następujących kryteriów:

Kryteria włączenia do badania

1. Wiek powyżej 18 lat, ponad 6 miesięcy po przeszczepieniu nerki.
2. Deklaracja pozostania pod ambulatoryjną opieką Poradni Transplantacji Nerek Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego przez okres przynajmniej 18 miesięcy po włączeniu do badania.
3. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynoszące nie więcej niż 2,5 mg/dL oceniane do 6 miesięcy przed włączeniem do badania.
4. Trójlekowy schemat leczenia immunosupresyjnego: takrolimus, mykofenolan mofetilu oraz glikokortykosteroidy w dawce 5 mg w przeliczeniu na prednizon.
5. Uzyskanie świadomej zgody na przeprowadzane badania.

Kryteria wyłączenia z badania

1. Biorcy przeszczepu nerki w okresie poniżej 6 miesięcy od transplantacji lub przed ukończeniem 18 roku życia.
2. Deklaracja zmiany ośrodka sprawującego opiekę poprzyszczepową w okresie poniżej 18 miesięcy od rozpoczęcia badania.
3. Istotnie upośledzona czynność nerki przeszczepionej oceniana w okresie do 6 miesięcy przed włączeniem do badania, na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy wynoszącego powyżej 2,5 mg/dL.
4. Inny schemat immunosupresji, niż oparty o takrolimus, mykofenolan mofetilu oraz glikokortykosteroidy w dawce 5 mg w przeliczeniu na prednizon.
5. Brak świadomej zgody na udział w badaniu.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (KB-285/2020). Wszyscy uczestnicy wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt badawczy zostały przeprowadzony w ramach Grantu dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich

we Wrocławiu. Prezentowane wyniki badań zrealizowano w ramach tematu ujętego w systemie Simple pod numerem STM.C160.20.072.

3.1.1 Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy badanej

Do badania zakwalifikowano 130 pacjentów po przeszczepieniu nerki, w tym 86 mężczyzn (66,2%) i 44 kobiety (33,8%). Średni wiek badanych w momencie włączenia wynosił $52,3 \pm 12,5$ lat (mediana 54 [44–64] lat). Przeszczepienia nerek wykonano w latach 2000–2020 a średni czas od przeszczepienia do włączenia do badania wynosił $6,2 \pm 5,0$ lat (mediana 5 [2–9] lat). Wiek biorców w chwili przeszczepienia wynosił średnio $45,6 \pm 13,0$ lat (mediana 48 [37–55] lat). Czynność nerki oceniana była na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy w momencie badania, które wynosiło średnio $1,45 \pm 0,49$ mg/dL (mediana 1,3 [1,1–1,7] mg/dL). Liczebności grup poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Liczebność grup badanych w zależności od stadium G przewlekłej choroby nerek.

Stadium PChN	Nazwa opisowa	eGFR (mL/min/1,73m ²)	Liczba pacjentów (n=130)	Odsetek pacjentów (%)
G1	Prawidłowe lub zwiększone eGFR	≥ 90	4	3,1
G2	Niewielkie zmniejszenie eGFR	60–89	39	30,0
G3a	Zmniejszenie eGFR między niewielkim a umiarkowanym	45–59	47	36,2
G3b	Zmniejszenie eGFR między umiarkowanym a ciężkim	30–44	30	23,1
G4	Ciężkie zmniejszenie eGFR	15–29	10	7,7
G5	Schyłkowa niewydolność nerek	<15	0	–

Obecność replikacji wirusa BK w moczu w okresie poprzedzającym włączenie do badania stwierdzono u 24 biorców (19%), natomiast obecność replikacji tego wirusa w surowicy stwierdzono u 6 biorców (4,8%). Dla 110 biorców (84,6%) było to pierwsze przeszczepienie, dla 16 (12,3%) drugie, a dla 4 (3,1%) trzecie. Większość badanych (114 biorców – 87,7%) otrzymało narząd od dawcy zmarłego, podczas gdy 16 (12,3%) otrzymało nerkę od żywego dawcy. Hemodializa stanowiła metodę leczenia przed przeszczepieniem

dla 104 biorców (81,9%), 16 (12,6%) leczonych było dializą otrzewnową, a 7 pacjentów (5,5%) otrzymało przeszczepienie wyprzedzające. Wśród populacji badanej przeważali biorcy z grupą krwi A (60 osób, 46,2%), z grupą 0 było 42 biorców (31,5%), z grupą B – 18 (30,8%), z grupą AB – 11 (8,5%). Przyczyną niewydolności nerek u większości osób badanych były pierwotne i wtórne glomerulopatie (46 osób, 35,4%), na drugiej pozycji plasowały się nefropatie śródmiąższowe (19 osób, 14,6%), kolejne miejsca zajmowały: zwyrodnienie wielotorbielowate nerek (14 osób, 10,8%), cukrzycowa choroba nerek (9 osób, 6,9%) i nefropatia niedokrwienna (7 osób, 5,4%). U 30 biorców (26,9%) nie udało się określić przyczyny schyłkowej niewydolności nerek. Dokładne dane dotyczące charakterystyki grupy badanej zostały zamieszczone w Tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej.

parametr	Średnia±SD	Mediana [IQR]
Wiek biorcy w czasie włączenia do badania [lata]	52,3±12,5	54 [44–64]
Wiek biorcy w czasie przeszczepienia [lata]	45,6±13,0	48 [37–55]
Łączny czas dializoterapii [lata]	2,6±2,5	2 [1–3]
Czas od przeszczepienia do włączenia do badania [lata]	6,2±5,0	5 [2–9]
Masa ciała w momencie włączenia do badania [kg]	76,1±13,3	78 [65–86]
Czas zimnego niedokrwienia [godz.]	18,4±10,7	20 [10–27]
Czas ciepłego niedokrwienia [min.]	26,6±15,4	26 [20–35]
Łączna liczba niezgodności HLA-A, -B, -DR	–	3 [2–4]
PRA maksymalne [%]	8±19	0 [0–7]

U 30 biorców (23,1%) obserwowano przed przeszczepieniem PRA>0% w zakresie od 3 do 100%. W chwili badania przeciwciała anti-HLA stwierdzano u 43 pacjentów (33,1%), w tym u 21 biorców, u których nie obserwowano dodatniego miana PRA przed przeszczepieniem nerki. Wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Obecność przeciwciał antyHLA w populacji badanej w momencie włączenia do badania.

Obecność przeciwciał	MFI			
	<2000	2000–5000	5000–10000	>10000
anty-HLA klasy I	17 (13,3%)	3 (2,3%)	4 (3,1%)	2 (1,6%)
anty-HLA klasy II	20 (15,6%)	5 (3,9%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)
anty-MICA	8 (6,2%)	0	0	1 (0,8%)

U wszystkich biorców w podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym stosowano takrolimus, mykofenolan mofetilu oraz glikokortykosteroidy w dawce 5 mg w przeliczeniu na prednizon. Liczba osób, przyjmujących poszczególne preparaty takrolimusu oraz mykofenolanu mofetilu została przedstawiona w Tabeli 8.

Tabela 8. Liczba osób przyjmujących poszczególne preparaty takrolimusu i mykofenolanu mofetilu.

	Prograf	Advagraf	Envarsus
CellCept	66 (50,8%)	18 (13,8%)	14 (10,8%)
Myfenax	8 (6,2%)	4 (3,1%)	2 (1,5%)
Mycofit	11 (8,5%)	0	7 (5,4%)

Pacjenci przyjmowali jeden z trzech preparatów mykofenolanu mofetilu – 98 osób (75,4%) CellCept, 18 (13,8 %) Mycofit, a 14 (10,8%) Myfenax. Większość pacjentów (91 osób, 70,0%) przyjmowała mykofenolan mofetilu w dawce 1000 mg na dobę, 19 biorców (14,6%) – 500 mg, 10 osób (7,7%) – 1500 mg, 6 osób (4,6%) – 750 mg na dobę oraz 4 osoby (3,1%) – 1250 mg. Mediana dawki dobowej mykofenolanu mofetilu wynosiła 1000 [500–1500] mg. Mediana dawki wieczornej wynosiła 500 [250–750] mg, z czego 93 biorców (71,5%) przyjmowało 500 mg, 25 biorców (19,2%) 250 mg, a 12 biorców (9,2%) 750 mg.

Pacjenci przyjmowali jeden z trzech preparatów takrolimusu: 85 osób (65,4%) przyjmowało preparat o natychmiastowym uwalnianiu (IR-TAC, Prograf), 22 osoby (16,9%) – preparat o zmodyfikowanym uwalnianiu (MR-TAC, Advagraf) oraz 23 osoby (17,7%) – preparat o przedłużonym uwalnianiu (LCP-TAC, Envarsus). Pacjenci przyjmowali takrolimus w dawce od 0,75 do 8 mg/dobę (średnio $2,64 \pm 1,20$ mg, mediana 2,5 [2,0–3,5] mg).

W grupie badanej liczba stosowanych leków, wraz z preparatami immunosupresyjnymi wynosiła średnio $7,2 \pm 2,5$ (mediana 7 [5–8]). Minimalna liczba stosowanych preparatów wynosiła 3, a maksymalna liczba stosowanych leków – 15.

Parametry laboratoryjne w momencie włączenia do badania zostały przedstawione w Tabeli 9. Badania wykonywane były w ramach standardu opieki przeszczepowej w Przyklinicznej Poradni Transplantacji Nerek.

Tabela 9. Parametry laboratoryjne w momencie włączenia do badania.

parametr	Średnia ±SD	Mediana [IQR]	Zakres referencyjny
Leukocyty [tys. kom./μL]	8,36±3,46	7,9 [6,7–9,2]	4,00–10,00
Neutrofile [tys. kom./μL]	4,82±1,88	4,5 [3,7–5,6]	2,50–6,00
Limfocyty [tys. kom./μL]	2,31±0,76	2,2 [1,8–2,6]	1,50–3,50
Monocyty [tys. kom./μL]	0,80±0,23	0,8 [0,6–0,9]	0,08–1,20
Eryocyty [mln. kom./μL]	K: 4,52±0,57 M: 5,00±0,57	K: 4,6 [4,3–4,9] M: 5,0 [4,6–5,4]	K: 4,00–5,00 M: 4,50–5,50
Hemoglobina [g/dL]	K: 13,27±1,80 M: 14,91±1,62	K: 13,5 [12,4–14,4] M: 15,0 [14,0–16,0]	K: 12,0–16,0 M: 14,0–18,0
Płytki krwi [tys./μL]	215,7±58,0	214 [172–250]	140–440
Kreatynina [mg/dL]	K: 1,27±0,49 M: 1,55±0,48	K: 1,15 [1,0–1,4] M: 1,4 [1,2–1,8]	K: 0,70–1,10 M: 0,80–1,30
eGFR (MDRD) [mL/min/1,73m ²]	52,35±26,56	47,0 [36,0–67,0]	>60
bilirubina całkowita [mg/dL]	0,88±0,64	0,7 [0,6–1,0]	0,20–1,20
Aminotransferaza asparaginianowa [U/L]	K: 25,3±9,7 M: 25,2±7,4	K: 22 [19–29] M: 24 [21–29]	K: 0–31 M: 0–35
Aminotransferaza alaninowa [U/L]	K: 26,5±27,0 M: 27,7±22,1	K: 20 [14,5–26,5] M: 25 [19–30]	K: 0–35 M 0–45
Fosfataza zasadowa [U/L]	86,6±44,8	79 [55–96]	40–150
Gamma-glutamylotransfereaza [U/L]	K: 30,2±20,5 M: 46,9±52,3	K: 23,5 [16,5–38,5] M: 28 [22–38]	K: 0–38 M: 0–45
Wapń całkowity [mg/dL]	9,99±0,67	10,0 [9,6–10,3]	8,8–10,6
Magnez [mg/dL]	K: 1,76±0,19 M: 1,79±0,16	K: 1,8 [1,7–1,9] M: 1,8 [1,7–1,9]	K: 1,9–2,5 M: 1,8–2,6
Potas [mmol/L]	4,25±0,35	4,2 [4,0–4,5]	3,5–5,1

3.2 Metody

3.2.1 Podstawowe dane kliniczne

Wywiad, przebieg choroby oraz dane dotyczące leczenia uzyskano w oparciu o dokumentację medyczną zgromadzoną w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, dane uzyskane z Rejestru Przeszczepień dostępnego w ramach narzędzia sieciowego pt. Ustawowe Rejestry Transplantacyjne, dostępnego pod adresem <https://rejestrytx.gov.pl/tx/> oraz o badania ankietowe. Do badania wykorzystano dane archiwalne oraz dane gromadzone w trakcie prowadzenia obserwacji. Obserwacje były prowadzone od czasu włączenia do badania, przez kolejnych 18 miesięcy. W czasie obserwacji 4 pacjentów wymagało rozpoczęcia dializoterapii, 7 zmarło z czynnym przeszczepem, a 2 pacjentów przeniosło się do innego ośrodka.

Analizie poddano parametry laboratoryjne oznaczone w okresie obserwacji, a także wyniki badań laboratoryjnych z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania. W szczególności wykonano analizę następujących badań laboratoryjnych: pełnej morfologii krwi, stężenia kreatyniny wraz z eGFR, bilirubiny całkowitej. W pracy wykorzystano zarówno badania wykonywane ze wskazań klinicznych, jak i, za zgodą pacjentów, dodatkowe badania farmakokinetyczne i farmakogenetyczne.

3.2.2 Wyniki rutynowych badań laboratoryjnych

Rutynowe badania laboratoryjne wykorzystywane w czasie obserwacji wykonane zostały w ramach standardu opieki przeszczepowej, przy użyciu komercyjnych testów diagnostycznych w Laboratorium Diagnostycznym Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu. Obecność przeciwciał anti-HLA oceniono testem przesiewowym LABScreen (One Lambda) na aparacie Luminex-200.

Funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej (eGFR) oszacowano na podstawie uproszczonego wzoru MDRD:

$$eGFR = 186,3 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \times \{0,742 \text{ dla kobiet}\} \quad [151]$$

W badaniu ocenione zostały również wykładniki systemowej odpowiedzi zapalnej, określone na podstawie automatycznego rozmazu krwi obwodowej. Analizie poddane zostały cztery markery zapalne:

- NLR – stosunek liczebności neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte-ratio*);
- dNLR – pochodny współczynnik NLR (*derived-NLR*), stosunek liczebności neutrofilów do różnicy liczebności leukocytów i limfocytów;
- PLR – stosunek liczebności płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte-ratio*);
- MLR – stosunek liczebności monocytów do limfocytów (*monocyte-to-lymphocyte-ratio*).

3.2.3 Ocena farmakokinetyczna

3.2.3.1 Kwas mykofenolowy

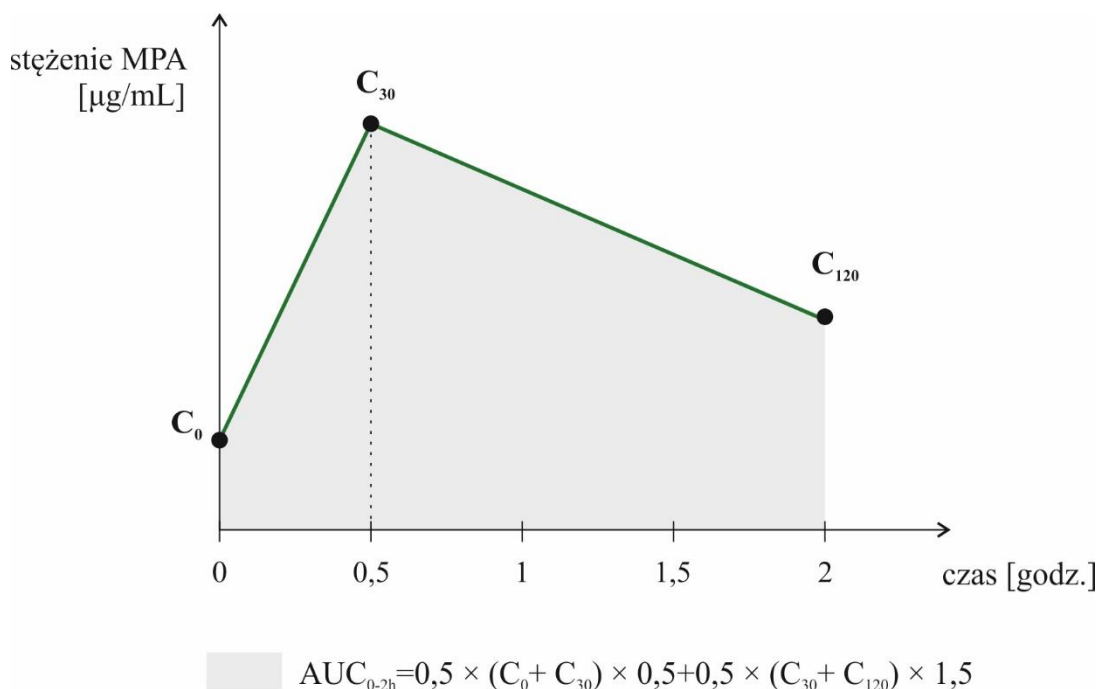
Oznaczenia stężeń kwasu mykofenolowego wykonane zostały w Pracowni Terapii Monitorowanej Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zastosowano metodę immunoenzymatyczną (*enzyme multiplied immunoassay technique*, EMIT) przy pomocy analizatora biochemicznego *Viva-E[®] Drug Testing System* (Siemens). Użyto zestawów testowych *EMIT 2000 Mycophenolic Acid Assay* (Siemens), których zakres roboczy testu wynosi 0.1 µg/mL–15 µg/mL. Badanie wykonano zgodnie z instrukcją producenta zestawu. Czułość testu wynosiła 0,1 µg/mL, a swoistość 1 µg/mL. Wyniki, podane w µg/mL, oznaczone jako C_0 oznaczają stężenie w stanie równowagi farmakokinetycznej zmierzone w próbkach pobranych przed przyjęciem następną dawką badanego leku, C_{30} określają stężenie po 30 min, a C_{120} po dwóch godzinach od przyjęcia dawki leku. Wyniki uzyskanych pomiarów stężeń C_0 , C_{30} , C_{120} wykorzystano do wyznaczenia:

- C_{\max} (µg/mL) – stężenie maksymalne, czyli wyższa wartość spośród oznaczonych stężeń C_{30} albo C_{120} ;
- AUC_{0-2h} (µg × h/mL) – pole pod krzywą zależności stężenia do czasu wyznaczone za pomocą metody trapezów (*linear trapezoidal rule*), przedstawionej schematycznie na Rycinie 2., obliczane na podstawie wzoru:

$$AUC_{0-2h} = 0,5 \times (C_0 + C_{30}) \times 0,5 + 0,5 \times (C_{30} + C_{120}) \times 1,5$$

- AUC_{APPROX} (µg × h/mL) – szacowane 12-godzinne pole pod krzywą zależności stężenia do czasu, wyliczone z trzech określonych punktów czasowych przy pomocy wzoru:

$$AUC_{\text{APPROX}} = 7,75 + 6,49 \times C_0 + 0,76 \times C_{30} + 2,43 \times C_{120} \text{ [152].}$$



Rycina 2. Schemat stosowanej metody zliczania pól trapezów dla obliczenia pola powierzchni pod krzywą stężenia do czasu.

3.2.3.2 Takrolimus

Oznaczenia stężeń takrolimusu w próbkach krwi pełnej wykonywano w Dziale Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu. Stężenia oceniono metodą powinowactwa (*Affinity chrome-mediated immunoassay*, ACMIA) za pomocą systemu Dimension®TACR (Siemens), którego zakres pomiarowy wynosił od 1,0 do 30,0 ng/mL. Badania wykonywano zgodnie z instrukcją producenta zestawu odczynników.

Farmakokinetykę takrolimusu we krwi pacjentów charakteryzowano poprzez oznaczenie minimalnego stężenia leku (C_0), ocenianego w próbkach pobranych bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku.

3.2.4 Analiza farmakogenomiczna

Izolacja materiału genetycznego oraz dalsze etapy określania wariantów polimorficznych zostały wykonane w Pracowni Farmakogenetyki Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Z próbek krwi pełnej (600µl, antykoagulant K₃EDTA) izolowano DNA genomowe przy wykorzystaniu zestawu QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen) zgodnie z instrukcją producenta zestawu. W wyniku izolacji

otrzymywano roztwory DNA, których czystość potwierdzano poprzez pomiar stosunku absorbancji przy 260 i 280 nm z wykorzystaniem spektrofotometru NanoDrop (Thermo Scientific).

Polimorfizmy oznaczano za pomocą metody polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragments length polymorphism*, RFLP), w której do identyfikacji wariantu wykorzystuje się polimorfizm długości fragmentów DNA powstałych w wyniku jego trawienia za pomocą odpowiednio dobranego enzymu restrykcyjnego. Analizowany polimorfizm zmienia wzorzec reakcji cięcia danym enzymem restrykcyjnym (dodaje lub eliminuje istniejące miejsce trawienia), w wyniku czego zmienia się długość fragmentów DNA obserwowanych w elektroforezie agarozowej [153].

3.2.4.1 Ocena polimorfizmu C3435T genu *ABCBI*

Warianty polimorficzne genu *ABCBI* identyfikowane były z wykorzystaniem modyfikacji sekwencji rozpoznawanej przez enzym restrykcyjny MboI (miejsce restrykcyjne ↓GATC, EURx) – wariant T identyfikowany był poprzez reakcję prowadzącą do powstania skróconego fragmentu DNA o długości 158 pz., obecność wariantu C związana była z brakiem reakcji (fragment o długości 197 pz.).

Amplifikację analizowanego fragmentu genu *ABCBI* wykonywano z wykorzystaniem starterów TGTTTTTCAGCTGCTTGATGG i AAGGCATGTATGTTGGCCTC oraz polimerazy RedTaq DNA Polymerase (Sigma Aldrich) w obecności dedykowanego buforu reakcyjnego oraz 0,2 mM mieszaniny nukleotydów (dNTP) w następujących warunkach (termocykler Peqlab Biotechnologie GmbH):

- wstępna denaturacja 94°C, 2 min,
- 35 cykli denaturacji 94°C, 30 sek., hybrydyzacji 60°C, 30 sek. oraz polimeryzacji 72°C, 30 sek.,
- końcowa polimeryzacja 72°C, 7 min.

Trawienie restrykcyjne Sau 3AI wykonywano w mieszaninie zawierającej 0,05 ng/μL produktu amplifikacji oraz 0,2 U/μL enzymu w obecności dedykowanego buforu reakcyjnego przez 16 godzin w 37°C.

Rozdział elektroforetyczny mieszanin reakcyjnych przeprowadzano w 3% żelu agarozowym buforze TBE w obecności bromku etydyny.

3.2.4.2 Ocena polimorfizmu *CYP3A4*1/*1B* (promotor A-392G)

Warianty polimorficzne genu *CYP3A4* identyfikowane były z wykorzystaniem modyfikacji sekwencji rozpoznawanej przez enzym restrykcyjny PstI (miejsce restrykcyjne CTGCA↓G, EURx) – wariant *CYP3A4*1* identyfikowany był poprzez reakcję, prowadzącą do powstania fragmentów DNA o długości 220, 81 i 33 pz., obecność wariantu *CYP3A4*1B* związana była z obecnością fragmentów o długości 199, 81, 33 pz.

Amplifikację analizowanego fragmentu genu *ABCB1* wykonywano z wykorzystaniem starterów GGACAGCCATAGAGACA ACTGCA i CTT TCCTGCCCTGCACAG oraz polimerazy RedTaq DNA Polymerase (Sigma Aldrich) w obecności dedykowanego buforu reakcyjnego oraz 0,2 mM mieszanki nukleotydów (dNTP) w następujących warunkach (termocykler Peqlab Biotechnologie GmbH):

- wstępna denaturacja 94°C, 7 min,
- 35 cykli denaturacji 94°C, 1 min., hybrydyzacji 55°C, 1 min. oraz polimeryzacji 72°C, 1 min.,
- końcowa polimeryzacja 72°C, 7 min.

Trawienie restrykcyjne PstI wykonywano w mieszaninie zawierającej 0,05 ng/μL produktu amplifikacji oraz 0,2 U/μL enzymu w obecności dedykowanego buforu reakcyjnego przez 2 godziny w 37°C.

Rozdział elektroforetyczny mieszanin reakcyjnych przeprowadzano w 3% żelu agarozowym buforze TBE w obecności bromku etydyny.

3.2.4.3 Ocena polimorfizmu *CYP3A5*1/*3* (intron 3 A6986G)

Warianty polimorficzne genu *CYP3A5* identyfikowane były z wykorzystaniem modyfikacji sekwencji rozpoznawanej przez enzym restrykcyjny SspI (miejsce restrykcyjne AAT↓ATT, EURx) – wariant *CYP3A5*1* identyfikowany był poprzez reakcję prowadzącą do powstania fragmentów DNA o długości 148, 125 i 20 pz., natomiast obecność wariantu *CYP3A5*3* związana była z obecnością fragmentów o długości 168 i 125 pz.

Amplifikację analizowanego fragmentu genu *CYP3A5* wykonywano z wykorzystaniem starterów CATCAGTTAGTAGACAGATGA i GGTCCAAACAGGGAAGAAATA oraz polimerazy RedTaq DNA Polymerase (Sigma Aldrich) w obecności dedykowanego buforu

reakcyjnego oraz 0,2 mM mieszaniny nukleotydów (dNTP) w następujących warunkach (termocykler Peqlab Biotechnologie GmbH):

- wstępna denaturacja 94°C, 7 min,
- 35 cykli denaturacji 94°C, 1 min., hybrydyzacji 55°C, 1 min. oraz polimeryzacji 72°C, 1 min.,
- końcowa polimeryzacja 72°C, 7 min.

Trawienie restrykcyjne SspI wykonywano w mieszaninie zawierającej 0,05 ng/μL produktu amplifikacji oraz 0,2 U/μL enzymu w obecności dedykowanego buforu reakcyjnego przez 2 godziny w 37°C. Rozdział elektroforetyczny mieszanin reakcyjnych przeprowadzano w 3% żelu agarozowym buforze TBE w obecności bromku etydyny.

3.2.5 Analiza potencjalnych interakcji pomiędzy lekami

Potencjalne interakcje międzylekowe (*potential drug-drug interactions*, pDDI) oceniono za pomocą aplikacji mobilnej Lexicomp®. Zostały one sklasyfikowane według oceny ryzyka konsekwencji wystąpienia interakcji, jej ciężkości oraz oceny wiarygodności danych. Podział na poszczególne kategorie przedstawiono w Tabeli 10. Narzędzie to jest uważane za jedno z najlepiej działających badań przesiewowych pDDI, ze swoistością w zakresie 80–90% oraz czułością w zakresie 87–100% [154–157].

W grupie badanej zliczano interakcje uznane za istotne klinicznie, a więc te, które w ocenie ryzyka konsekwencji, uzyskały stopień C lub wyższy, tj. wymagały przynajmniej ścisłego monitorowania występowania efektów pDDI.

Tabela 10. Klasyfikacja pDDI wg Lexicomp®, zaadaptowane na podstawie Nusair i wsp. [157].

Ocena ryzyka konsekwencji interakcji – wskazuje na pilność oraz zakres koniecznych czynności w odpowiedzi na interakcję	Ocena ciężkości interakcji – ocenia nasilenie konsekwencji interakcji	Ocena wiarygodności danych – wskazuje na dokumentację literaturową popierającą występowanie interakcji
A: Brak znanych interakcji: nie ma dowodów na występowanie interakcji	Łagodne: interakcja może być uciążliwa, ale nie jest szkodliwa	Słabe
B: Działanie nie jest wymagane: leki mogą wchodzić ze sobą w interakcje, lecz niewiele danych klinicznych wspiera takie twierdzenie	Umiarkowane: stan pacjenta może ulec pogorszeniu ze względu na interakcję i dodatkowa opieka medyczna może być konieczna	Umiarkowane
C: Monitorowanie terapii: dowody sugerują, że leki mogą wchodzić ze sobą w interakcje w klinicznie istotny sposób, jednak korzyści z ich jednoczesnego stosowania zwykle przeważają nad ryzykiem. Wskazany jest odpowiedni monitoring w celu uniknięcia potencjalnie negatywnych skutków	Poważne: interakcja może zagrażać życiu lub może spowodować trwałe skutki	Dobre
D: Rozważenie modyfikacji terapii: dowody wskazują, że leki mogą wchodzić ze sobą w interakcje w sposób klinicznie istotny. W celu zminimalizowania toksyczności należy rozważyć modyfikację terapii		Doskonałe
X: Unikaj ich łączenia: interakcja leków istotna klinicznie. Ryzyko jednoczesnego stosowania tych leków zwykle przewyższa korzyści i jest przeciwwskazane		

3.2.6 Badanie ankietowe

U zakwalifikowanych do badania pacjentów przeprowadzono badanie ankietowe z użyciem autorskiego kwestionariusza oceniającego występowanie działań niepożądanych stosowanych leków. Kwestionariusz składał się z trzech części. Część pierwsza dotyczyła danych podstawowych charakteryzujących pacjenta. W części drugiej zawarte zostały pytania dotyczące choroby nerek, chorób towarzyszących oraz aktualnego leczenia farmakologicznego. W części trzeciej zawarte zostały pytania oceniające ze skalą, dotyczące samopoczucia (od 1 do 5, gdzie 1 oznacza bardzo złe, a 5 bardzo dobre) oraz częstość występowania działań niepożądanych leków immunosupresyjnych (od 0 do 5, gdzie 0 oznacza, że objaw nie

występował, 1 oznacza bardzo rzadkie, a 5 bardzo częste występowanie). Kwestionariusz przedstawiono na końcu manuskryptu.

3.2.7 Analiza statystyczna

W podstawowych tabelach zbiorczych dane liczbowe opisywano, podając wartość średnią±odchylenie standardowe (SD) oraz medianę i zakres międzykwartyłowy (IQR, zakres podany w nawiasach kwadratowych). Ocenę podobieństwa rozkładu zmiennych liczbowych do rozkładu normalnego przeprowadzono przy zastosowaniu testu Shapiro-Wilka. W przypadku większości zmiennych nie stwierdzono podobieństwa rozkładu do rozkładu normalnego. Różnice pomiędzy grupami analizowano zatem testem Manna-Whitneya (2 grupy) lub testem rangowym Kruskala-Wallisa (3 lub więcej grup) z analizą post-hoc wg Conover [158]. Różnice pomiędzy zmiennymi zależnymi oceniano testem Wilcoxon. Współzależności pomiędzy zmiennymi oceniano korelacją rang Spearmana. Dane jakościowe przedstawiano jako liczebność (%). Różnice w częstościach porównywano testem chi-kwadrat. Porównanie częstości obserwowanej do danych populacyjnych oceniono testem Z dla jednej proporcji. Analizę jakości potencjalnego klasyfikatora dla przypisania do jednej z klas wraz z wyborem optymalnego punktu odcięcia przeprowadzono z wykorzystaniem analizy krzywej ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*). Istotność statystyczną dla wszystkich analiz przyjęto na poziomie prawdopodobieństwa $p < 0,05$.

Obliczenia statystyczne wykonano z wykorzystaniem pakietu MedCalc (MedCalc Software, Ltd.).

4 Wyniki

Dane demograficzne oraz podstawowe wyniki badań laboratoryjnych badanych pacjentów przedstawiono w rozdziale Materiały.

4.1 Markery systemowej odpowiedzi zapalnej

Na podstawie wyników uzyskanych z automatycznego rozmazu krwi obwodowej pobranych w momencie badania oraz po 12 miesiącach określono markery systemowej odpowiedzi zapalnej (NLR, dNLR, MLR, PLR) dla populacji badanej. Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 11. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w markerach systemowej odpowiedzi zapalnej, wskazujących na zmianę stanu układu odpornościowego w czasie obserwacji.

Tabela 11. Porównanie parametrów systemowej odpowiedzi zapalnej w momencie włączenia do badania oraz po 12 miesiącach.

Badany parametr	W chwili włączenia do badania		Po 12 miesiącach		p
	średnia±SD	mediana [IQR]	średnia±SD	mediana [IQR]	
NLR	2,291±1,300	2,01 [1,58–2,66]	2,290±1,294	2,05 [1,45–2,63]	0,837
dNLR	2,620±4,109	1,96 [1,58–2,67]	2,196±2,515	1,81 [1,49–2,84]	0,819
MLR	0,371±0,137	0,34 [0,28–0,43]	0,389±0,250	0,34 [0,29–0,45]	0,721
PLR	100,27±33,42	95,5 [74,0–119,0]	101,81±44,06	91,0 [72,8–123,8]	0,234

Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

4.2 Oznaczenia farmakokinetyczne

4.2.1 Kwas mykofenolowy

Pacjenci przyjmowali jeden z trzech preparatów mykofenolanu mofetilu: CellCept przyjmowało 98 osób (75%), Mycofit 18 osób (14%), podczas gdy Myfenax przyjmowało 14 osób (11% badanych). Średnia dawka mykofenolanu mofetilu wynosiła 0,96±0,24 g (mediana 1,0 [1,0–1,0] g). Średnia dawka dobową mykofenolanu mofetilu w przeliczeniu na kilogram masy ciała pacjenta wynosiła 12,9±3,5 mg/kg mc (mediana 12,7 [11,1–15,4] mg/kg mc).

W próbkach pobranych od wszystkich pacjentów w chwili włączenia do badania oznaczono stężenie kwasu mykofenolowego: minimalne – C_0 , po 30 minutach – C_{30} , oraz po 2 godzinach – C_{120} . Na podstawie zmierzonych parametrów określono:

- stężenie maksymalne (C_{max})
- pole pod skróconą krzywą zależności stężenia kwasu mykofenolowego od czasu do 2 godzin od przyjęcia dawki (AUC_{0-2h}),
- szacowane pole pod krzywą zależności stężenia kwasu mykofenolowego od czasu do 12 godzin od przyjęcia dawki (AUC_{APPROX}).

W Tabeli 12. przedstawiono wyniki ocenianych parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego.

Tabela 12. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego oceniane w momencie badania.

parametr	Średnia±SD	Mediana [IQR]
C_0 [$\mu\text{g/mL}$]	2,41±1,48	2,2 [1,4–3,0]
C_{30} [$\mu\text{g/mL}$]	11,62±8,27	9,6 [5,5–18,6]
C_{120} [$\mu\text{g/mL}$]	4,78±3,38	4,0 [2,7–5,9]
C_{max} [$\mu\text{g/mL}$]	12,43±7,86	10,2 [6,1–19,2]
AUC_{0-2h} [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	15,81±9,05	13,5 [9,1–22,7]
AUC_{APPROX} [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	43,87±17,85	41,9 [31,6–51,2]

W Tabeli 13. przedstawiono ocenę związku pomiędzy poszczególnymi stężeniami kwasu mykofenolowego oraz wyznaczonymi wartościami pola pod krzywą zależności stężenia od czasu. Wykazano zależność pomiędzy polem pod krzywą ocenianym obiema metodami, a stężeniami kwasu mykofenolowego ocenianymi we wszystkich trzech punktach czasowych. Dla AUC_{0-2h} wykazano najwyższy współczynnik korelacji ze stężeniem ocenianym po 30 minutach, natomiast dla AUC_{APPROX} wykazano najwyższy współczynnik korelacji ze stężeniem ocenianym przed przyjęciem dawki leku (C_0).

Tabela 13. Korelacje pomiędzy stężeniami kwasu mykofenolowego oraz AUC.

C ₃₀	0,402 p<0,001	1			
C ₁₂₀	0,425 p<0,001	0,120 p=0,172	1		
C _{max}	0,427 p<0,001	0,921 p<0,001	0,320 p<0,001	1	
AUC _{0-2h}	0,505 p<0,001	0,932 p<0,001	0,399 p<0,001	0,975 p<0,001	1
AUC _{APPROX}	0,850 p<0,001	0,606 p<0,001	0,670 p<0,001	0,724 p<0,001	0,789 p<0,001
	C ₀	C ₃₀	C ₁₂₀	C _{max}	AUC _{0-2h}

Dane w tabeli przedstawione jako współczynniki korelacji Spearmana oraz wartości prawdopodobieństwa (p).

W Tabeli 14. przedstawiono ocenę zależności pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi a dawką dobową mykofenolanu mofetilu. Zarówno dawka dobową leku wyrażoną w gramach, jak i dawka dobową w przeliczeniu na kg masy ciała, były dodatnio skorelowane z parametrami C₀, C₃₀, C₁₂₀, C_{max}, AUC_{0-2h} i AUC_{APPROX}.

Tabela 14. Korelacje pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi kwasu mykofenolowego a dawką mykofenolanu mofetilu.

Stężenia MPA	Dawka dobową MMF [g]	Dawka dobową MMF [g/kg mc]
C ₀ [μg/mL]	0,296, p<0,001	0,296, p<0,001
C ₃₀ [μg/mL]	0,123, p=0,164	0,264, p=0,002
C ₁₂₀ [μg/mL]	0,399, p<0,001	0,440, p<0,001
C _{max} [μg/mL]	0,213, p=0,015	0,355, p<0,001
AUC _{0-2h} [μg×h/mL]	0,248, p=0,004	0,395, p<0,001
AUC _{APPROX} [μg×h/mL]	0,385, p<0,001	0,443, p<0,001

Dane w tabeli przedstawione jako współczynniki korelacji Spearmana oraz wartości prawdopodobieństwa (p).

Tabela 15. Współczynniki charakteryzujące stosunek obserwowanych stężeń kwasu mykofenolowego do stosowanej dawki leku.

parametr	Średnia ±SD	Mediana [IQR]
C_0/D_{MMF} [(μg/mL)/g]	2,57±1,54	2,4 [1,5–3,3]
$C_0/(D_{MMF}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	192,0±115,3	168,5 [118–242]
C_{max}/D_{MMF} [(μg/mL)/g]	13,31±8,21	10,8 [6,5–19,3]
$C_{max}/(D_{MMF}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	980,1±604,6	781 [541–1371]
AUC_{0-2h}/D_{MMF} [(μg×h/mL)/g]	16,92±9,34	13,9 [10,3–23,6]
$AUC_{0-2h}/(D_{MMF}/mc)$ [(μg×h/mL)/(mg/kg)]	1,245±0,673	1,07 [0,77–1,69]
AUC_{APPROX}/D_{MMF} [(μg×h/mL)/g]	47,09±18,16	43,9 [35,2–55,7]
$AUC_{APPROX}/(D_{MMF}/mc)$ [(μg×h/mL)/(mg/kg)]	3,499±1,258	3,44 [2,64–4,03]

Ze względu na obserwowany związek pomiędzy przedstawionymi parametrami farmakokinetycznymi kwasu mykofenolowego a dawką dobową, wyznaczono następujące współczynniki charakteryzujące stosunek obserwowanych stężeń kwasu mykofenolowego do stosowanej dawki leku (Tabela 15.):

- C_0/D_{MMF} , stosunek stężenia C_0 MPA do dawki dobowej MMF w gramach, wyrażone w (μg/mL)/g,
- $C_0/(D_{MMF}/mc)$, stosunek stężenia C_0 MPA do dawki dobowej MMF w gramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała, wyrażone w (ng/mL)/(g/kg),
- C_{max}/D_{MMF} , stosunek stężenia C_{max} MPA do dawki dobowej MMF w gramach, wyrażone w (μg/mL)/g,
- $C_{max}/(D_{MMF}/mc)$, stosunek stężenia C_{max} MPA do dawki dobowej MMF w gramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała, wyrażone w (ng/mL)/(g/kg),
- AUC_{0-2h}/D_{MMF} , stosunek AUC_{0-2h} do dawki dobowej MMF w gramach, wyrażone w (μg×h/mL)/g,
- $AUC_{0-2h}/(D_{MMF}/mc)$, stosunek AUC_{0-2h} do dawki dobowej MMF w gramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała, wyrażone w (ng×h/mL)/(g/kg).

- AUC_{APPROX}/D_{MMF} , stosunek AUC_{APPROX} do dawki dobowej MMF w gramach, wyrażone w $(\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL})/\text{g}$,
- $AUC_{APPROX}/(D_{MMF}/\text{mc})$, stosunek AUC_{APPROX} do dawki dobowej MMF w gramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała, wyrażone w $(\text{ng}\times\text{h}/\text{mL})/(\text{g}/\text{kg})$.

Na podstawie oceny wartości wyznaczonego AUC_{APPROX} pogrupowano pacjentów jako osiągających poszczególne zakresy AUC (wartości graniczne określone na podstawie aktualnych wytycznych [66]):

- subterapeutyczny, $AUC_{APPROX} < 30 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$,
- terapeutyczny, $30 \leq AUC_{APPROX} < 60 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$,
- supratherapeutyczny, $60 \leq AUC_{APPROX} \mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$.

W Tabelach 16 i 17 przedstawiono ocenę zależności parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego w zależności od obserwowanego zakresu wartości AUC_{APPROX} .

Czynność nerki nie różniła się istotnie w grupach osiągających poszczególne zakresy AUC (subterapeutyczny, terapeutyczny, supratherapeutyczny). Wszystkie analizowane parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego różniły się pomiędzy grupami wyznaczonymi poprzez osiągnięcie poszczególnych zakresów AUC.

Tabela 16. Wartości obserwowanych parametrów farmakokinetycznych oraz funkcja nerki przeszczepionej w zależności od osiągniętych stężeń MPA w krwi.

parametr	AUC subterapeutyczne n=28	AUC terapeutyczne n=82	AUC supraterapeutyczne n=20	p
Dawka dobową [g]	1,0 [0,5–1,0] ⁽²⁾⁽³⁾	1,0 [1,0–1,0] ⁽¹⁾⁽³⁾	1,0 [1,0–1,25] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
Dawka dobową [mg/kg]	10,6 [7,8–13,4] ⁽²⁾⁽³⁾	12,8 [11,2–14,9] ⁽¹⁾⁽³⁾	16,0 [12,7–17,7] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
C ₀ [ng/mL]	1,1 [0,6–1,4] ⁽²⁾⁽³⁾	2,3 [1,8–2,9] ⁽¹⁾⁽³⁾	4,8 [3,1–5,6] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
C ₃₀ [ng/mL]	4,9 [2,2–7,4] ⁽²⁾⁽³⁾	10,2 [5,9–18,6] ⁽¹⁾⁽³⁾	21,7 [10,0–27,9] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
C ₁₂₀ [ng/mL]	2,4 [1,3–3,2] ⁽²⁾⁽³⁾	4,0 [3,1–5,7] ⁽¹⁾⁽³⁾	8,4 [6,6–10,9] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
C _{max} [ng/mL]	5,2 [3,3–7,4] ⁽²⁾⁽³⁾	10,6 [7,1–18,6] ⁽¹⁾⁽³⁾	21,8 [15,5–27,9]	<0,001
AUC _{0-2h} [µg×h/mL]	7,1 [5,1–10,1] ⁽²⁾⁽³⁾	13,9 [10,9–22,2] ⁽¹⁾⁽³⁾	27,5 [21,2–34,7] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
AUC _{APPROX} [µg×h/mL]	25,3 [20,6–27,9] ⁽²⁾⁽³⁾	42,9 [37,7–49,1] ⁽¹⁾⁽³⁾	71,2 [64,3–81,4] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
eGFR [mL/min/1,73m ²]	55 [49–64]	53 [38–63]	50 [38–54]	0,107

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskala-Wallisa. (1) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie (p<0,05) różnicę wartości od grupy z subterapeutycznym AUC; (2) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie różnicę (p<0,05) wartości od grupy z terapeutycznym AUC; (3) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie (p<0,05) różnicę wartości od grupy z supraterapeutycznym AUC.

Tabela 17. Wartości obserwowanych parametrów farmakokinetycznych w przeliczeniu na dawkę leku w zależności od osiągniętych stężeń MPA w krwi.

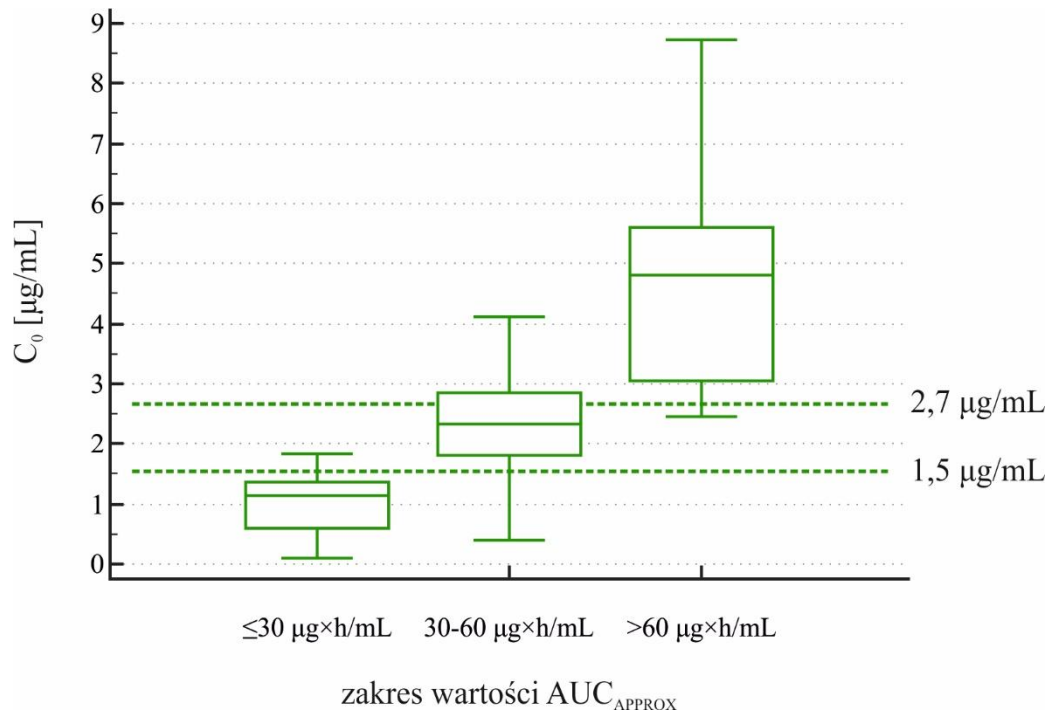
parametr	AUC subterapeutyczne n=28	AUC terapeutyczne n=82	AUC supraterapeutyczne n=20	p
C_0/D_{MMF} [($\mu\text{g}/\text{mL}$)/g]	1,35 [0,6–1,7] ⁽²⁾⁽³⁾	2,4 [1,8–3,3] ⁽¹⁾⁽³⁾	3,8 [3,2–5,0] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
$C_0/(D_{MMF}/\text{mc})$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	108 [50–139] ⁽²⁾⁽³⁾	174,5 [129–242] ₍₁₎₍₃₎	279 [225–390] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
C_{max}/D_{MMF} [($\mu\text{g}/\text{mL}$)/g]	6,5 [3,8–9,8] ⁽²⁾⁽³⁾	11,4 [7,0–19,3] ₍₁₎₍₃₎	19,4 [12,4–29,7] ₍₁₎₍₂₎	<0,001
$C_{\text{max}}/(D_{MMF}/\text{mc})$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	492 [297–712] ₍₂₎₍₃₎	798 [581–1280] ₍₁₎₍₃₎	1395 [1008–1718] ₍₁₎₍₂₎	<0,001
AUC_{0-2h}/D_{MMF} [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$)/g]	10,0 [5,5–13,2] ₍₂₎₍₃₎	15,1 [11,1–23,6] ₍₁₎₍₃₎	27,3 [17,7–35,5] ₍₁₎₍₂₎	<0,001
$AUC_{0-2h}/(D_{MMF}/\text{mc})$ [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$)/(mg/kg)]	0,75 [0,38–0,91] ₍₂₎₍₃₎	1,13 [0,86–1,56] ₍₁₎₍₃₎	1,78 [1,38–2,11] ₍₁₎₍₂₎	<0,001
$AUC_{\text{APPROX}}/D_{MMF}$ [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$)/g]	29,2 [23,2–45,4] ₍₂₎₍₃₎	43,0 [37,7–52,1] ₍₁₎₍₃₎	68,3 [57,7–81,7] ₍₁₎₍₂₎	<0,001
$AUC_{\text{APPROX}}/(D_{MMF}/\text{mc})$ [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$)/(mg/kg)]	2,45 [1,72–2,92] ₍₂₎₍₃₎	3,44 [2,83–3,97] ₍₁₎₍₃₎	4,99 [3,89–5,82] ₍₁₎₍₂₎	<0,001

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallisa. (1) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę wartości od grupy z subterapeutycznym AUC; (2) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie różnicę ($p<0,05$) wartości od grupy z terapeutycznym AUC; (3) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę wartości od grupy z supraterapeutycznym AUC.

W celu weryfikacji, czy można wskazać pacjentów zagrożonych uzyskaniem wartości AUC poza zakresem terapeutycznym przy pomocy pojedynczego pomiaru, przeprowadzono analizę krzywych ROC (Tabela 18). Wykazano, że najlepszą charakterystykę wykazuje stężenie minimalne MPA. Wyznaczone punkty odcięcia dla C_0 : $\leq 1,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ (AUC=0,955, $p<0,001$) oraz $>2,7 \mu\text{g}/\text{ml}$ (AUC=0,927, $p<0,001$), z wysoką czułością (odpowiednio 93% i 95%) oraz specyficzością (odpowiednio 90% i 78%) klasyfikowały pacjentów odnośnie osiągnięcia AUC poza zakresem terapeutycznym (Ryc. 3).

Tabela 18. Wyniki analizy krzywych ROC dla poszczególnych parametrów farmakokinetycznych w odniesieniu do uzyskiwania terapeutycznego zakresu dla kwasu mykonefolowego, definiowanego jako $AUC_{APPROX} 30-60 \mu\text{g}\times\text{h/mL}$.

parametr	Zakres subterapeutyczny			Zakres supraterapeutyczny		
	punkt odcięcia	AUC	p	punkt odcięcia	AUC	p
Dawka dobową [g]	$\leq 0,75$	0,673	0,002	$> 1,0$	0,652	0,011
Dawka dobową [mg/kg]	$\leq 11,9$	0,730	<0,001	$> 15,4$	0,741	<0,001
C_0 [ng/mL]	$\leq 1,5$	0,955	<0,001	$> 2,7$	0,927	<0,001
C_{30} [ng/mL]	$\leq 8,4$	0,809	<0,001	$> 18,6$	0,785	<0,001
C_{120} [ng/mL]	$\leq 3,3$	0,858	<0,001	$> 5,2$	0,918	<0,001
C_{max} [ng/mL]	$\leq 5,9$	0,869	<0,001	$> 18,6$	0,846	<0,001
C_0/D_{MMF} [$(\mu\text{g/mL})/\text{g}$]	$\leq 1,5$	0,854	<0,001	$> 2,8$	0,867	<0,001
$C_0/(D_{MMF}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	≤ 134	0,850	<0,001	> 216	0,830	<0,001
C_{max}/D_{MMF} [$(\mu\text{g/mL})/\text{g}$]	$\leq 9,6$	0,762	<0,001	$> 18,4$	0,766	<0,001
$C_{max}/(D_{MMF}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	≤ 714	0,766	<0,001	> 1130	0,765	<0,001



Rycina 3. Stężenia minimalne MPA w zależności od wartości AUC_{APPROX} ($p < 0,001$). Na wykresie zaznaczono punkty odcięcia C_0 wyznaczające zakres terapeutyczny.

Przeanalizowano również zależność obserwowanych parametrów farmakokinetycznych od stosowanego preparatu mykofenolanu mofetilu (Tab. 19). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku żadnego z analizowanych parametrów.

Tabela 19. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego w zależności od stosowanego preparatu mykofenolanu mofetilu.

parametr	CellCept (n=98)	Myfenax (n=14)	Mycofit (n=18)	p
Dawka dobową [g]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [0,75–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	0,765
Dawka dobową [mg/kg]	12,4 [10,9–15,2]	12,3 [10,5–15,4]	13,4 [11,8–16,7]	0,481
C ₀ [µg/mL]	2,1 [1,4–2,85]	2,8 [1,6–4,0]	2,2 [1,5–3,0]	0,360
C ₃₀ [µg/mL]	9,6 [5,2–18,4]	8,5 [5,9–12,9]	9,8 [4,7–19,6]	0,895
C ₁₂₀ [µg/mL]	4,0 [2,8–5,9]	4,0 [2,5–6,6]	3,4 [2,5–4,9]	0,665
C _{max} [µg/mL]	10,0 [5,9–18,8]	10,6 [6,6–12,9]	12,5 [7,9–19,6]	0,834
AUC _{0-2h} [µg×h/mL]	13,3 [9,0–22,2]	13,7 [10,7–16,4]	16,7 [10,3–24,2]	0,915
AUC _{APPROX} [µg×h/mL]	40,8 [31,6–50,6]	44,7 [34,4–55,7]	44,7 [29,6–52,5]	0,806
C ₀ /D _{MMF} [(µg/mL)/g]	2,3 [1,5–3,3]	3,0 [1,8–4,1]	2,2 [1,7–2,8]	0,218
C ₀ /(D _{MMF} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	166,5 [120–238]	240 [112–291]	147,5 [116–216]	0,272
C _{max} /D _{MMF} [(µg/mL)/g]	10,7 [6,9–19,3]	11,0 [7,3–18,5]	13,0 [7,9–19,6]	0,940
C _{max} /(D _{MMF} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	776,5 [521–1323]	823 [625–1114]	921 [579–1462]	0,481
AUC _{0-2h} /D _{MMF} [(µg×h/mL)/g]	13,8 [10,0–23,6]	14,1 [11,0–22,7]	17,0 [10,6–24,2]	0,988
AUC _{0-2h} /(D _{MMF} /mc) [(µg×h/mL)/(mg/kg)]	1,03 [0,76–1,69]	1,13 [0,96–1,39]	1,22 [0,76–1,87]	0,922
AUC _{APPROX} /D _{MMF} [(µg×h/mL)/g]	43,4 [35,2–55,4]	50,1 [40,5–60,5]	42,8 [32,1–51,1]	0,382
AUC _{APPROX} /(D _{MMF} /mc) [(µg×h/mL)/(mg/kg)]	3,26 [2,64–3,99]	3,68 [3,38–4,46]	3,07 [2,51–3,99]	0,276

Dane w tabeli przedstawione jako współczynniki korelacji Spearmana oraz wartości prawdopodobieństwa (p).

4.2.2 Takrolimus

Pacjenci przyjmowali 3 preparaty takrolimusu: 85 osób (65%) przyjmowało Prograf, 22 osoby (17%) – Advagraf oraz 23 osoby (18%) – Envarsus. Średnia dawka takrolimusu w momencie włączenia do badania wynosiła 2,64±1,20 mg (mediana 2,5 [2,0–3,5] mg), dawka

leku przeliczana na masę ciała wynosiła średnio $36,18 \pm 19,33$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ (mediana 32,0 [23,1–43,8] $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Oznaczono minimalne stężenie takrolimusu (C_0) obserwowane 6 miesięcy przed włączeniem do badania ($6,49 \pm 1,95$ ng/mL, mediana 6,15 [5,2–7,3] ng/ml) oraz w chwili badania ($6,16 \pm 1,71$ ng/mL, mediana 6,0 [5,0–7,1] ng/mL). Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy stężeniami takrolimusu obserwowanymi w tych punktach czasowych ($p=0,337$).

Dodatkowo na podstawie oznaczonego stężenia takrolimusu w chwili włączenia do badania wyznaczono współczynniki:

- C_0/D_{TAC} , stosunek stężenia C_0 takrolimusu do dawki dobowej w miligramach, wyrażone w (ng/mL)/mg,
- $C_0/(D_{TAC}/mc)$, stosunek stężenia C_0 takrolimusu do dawki dobowej w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała, wyrażone w (ng/mL)/(mg/kg).

Dla całej grupy włączonej do badania uzyskano następujące wartości współczynników:

- C_0/D_{TAC} $2,99 \pm 1,65$, mediana 2,6 [1,7–3,8] (ng/mL)/mg,
- $C_0/(D_{TAC}/mc)$ $227,8 \pm 133,5$, mediana 198 [126–287] (ng/mL)/(mg/kg).

Na podstawie oceny stężeń w obu punktach czasowych (6 miesięcy przed włączeniem i w chwili włączenia do badania) pogrupowano pacjentów jako osiągających stężenia terapeutyczne 5–8 ng/mL (61 pacjentów, 47%), subterapeutyczne (poniżej 5 ng/dL, 39 pacjentów, 30%) oraz supratherapeutyczne (ponad 8 ng/mL, 30 pacjentów, 23%) (Tab. 20) zgodnie z aktualnymi zaleceniami [66]. Wykazano, iż mediany dla eGFR u pacjentów należących do poszczególnych grup są istotnie niższe w grupie osób osiągających subterapeutyczne stężenia leku ($p < 0,05$).

Tabela 20. Wartości obserwowanych parametrów farmakokinetycznych oraz funkcja nerki przeszczepionej w zależności od osiągniętych stężeń takrolimusu w krwi.

parametr	Stężenie subterapeutyczne	Stężenie terapeutyczne	Stężenie supratherapeutyczne	p
Dawka dobową [mg]	2,5 [2,0–3,5]	2,5 [1,7–3,0]	2,25 [1,75–4,0]	0,368
Dawka dobową [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	35,7 [25,8–47,3]	33,3 [23,1–41,7]	30,3 [20,8–46,2]	0,504
C_0 [ng/mL] (t=-6 m-cy)	4,8 [4,2–6,6] ⁽²⁾⁽³⁾	6,0 [5,5–6,8] ⁽¹⁾	7,4 [5,2–8,9] ⁽¹⁾	<0,001
C_0 [ng/mL] (t=0)	4,8 [4,0–5,6] ⁽²⁾⁽³⁾	6,1 [5,6–8,0] ⁽¹⁾⁽³⁾	8,9 [7,8–14,4] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
Mediany wartości eGFR [mL/min/1,73m ²]	50 [33–56] ⁽²⁾⁽³⁾	54 [43,5–64] ⁽¹⁾	54,5 [46–67] ⁽¹⁾	0,011

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallisa. (1) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości od grupy ze stężeniem subterapeutycznym; (2) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) wartości od grupy ze stężeniem terapeutycznym; (3) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości od grupy ze stężeniem supratherapeutycznym.

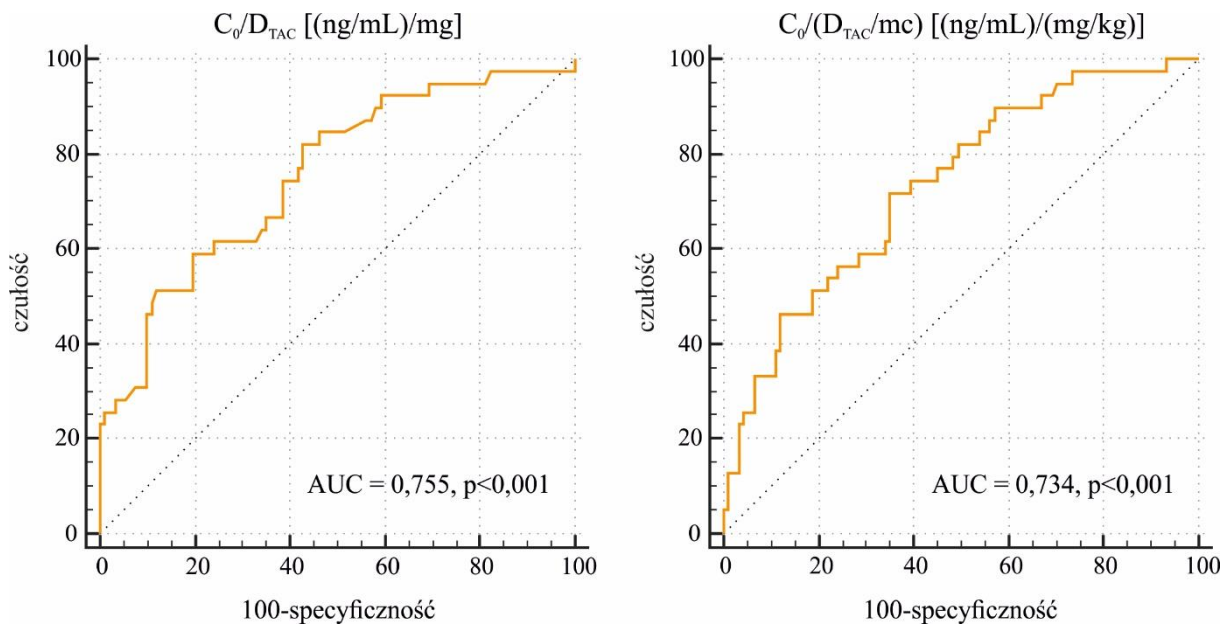
W Tabeli 21. przedstawiono zależność obserwowanych wartości współczynników C_0/D_{TAC} i $C_0/(D_{TAC}/mc)$ od stopnia osiągnięcia stężeń terapeutycznych takrolimusu. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą osiągającą stężenia subterapeutyczne a pozostałymi grupami w zakresie współczynnika C/D. W zakresie znormalizowanego o masę ciała współczynnika C/D wykazano istotną różnicę pomiędzy wszystkimi trzema zakresami.

Tabela 21. Zależność obserwowanych wartości współczynników C_0/D_{TAC} oraz $C_0/(D_{TAC}/mc)$ od osiągnięcia stężeń terapeutycznych takrolimusu.

parametr	Stężenie subterapeutyczne	Stężenie terapeutyczne	Stężenie supratherapeutyczne	p
C_0/D_{TAC} [(ng/mL)/mg]	1,67 [1,22–2,63] ⁽²⁾⁽³⁾	2,67 [1,97–3,96] ⁽¹⁾	3,50 [2,40–4,87] ⁽¹⁾	<0,001
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	132 [94–208] ⁽²⁾⁽³⁾	208 [138–288] ⁽¹⁾⁽³⁾	267 [186–419] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001

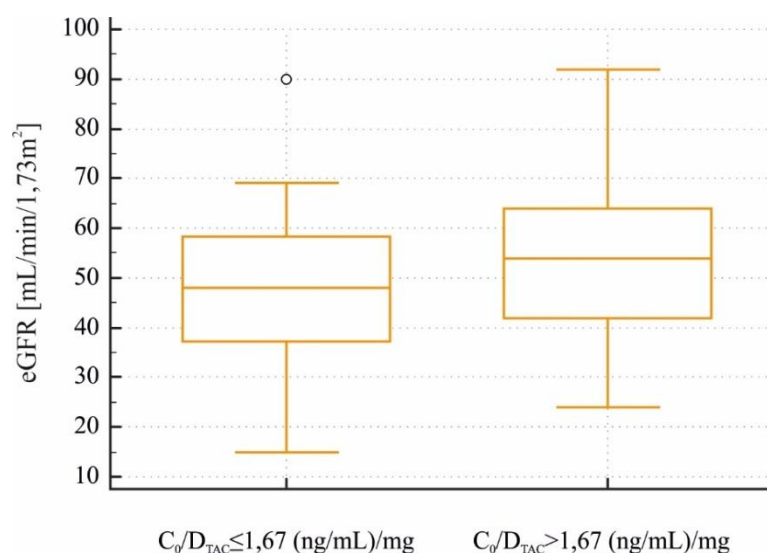
Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallisa. (1) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości od grupy ze stężeniem subterapeutycznym; (2) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości od grupy ze stężeniem terapeutycznym; (3) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości od grupy ze stężeniem supratherapeutycznym.

Uzyskiwanie subterapeutycznych stężeń takrolimusu może wynikać z szybszego metabolizmu leku. Na podstawie analizy ROC wyznaczono punkty odcięcia dla współczynników stężenia minimalnego w przeliczeniu na dawkę dobową ($\leq 1,67$ (ng/mL)/mg; AUC=0,755, $p<0,001$) i dawkę na kilogram masy ciała (<179 (ng/mL)/(mg/kg); AUC=0,734, $p<0,001$), które wskazują na zwiększone ryzyko uzyskania subterapeutycznego stężenia leku (Ryc. 4).



Rycina 4. Analiza współczynników C/D jako potencjalnych klasyfikatorów przewidujących uzyskiwanie subterapeutycznych stężeń takrolimusu – analiza krzywych ROC.

Na podstawie wyznaczonych punktów odcięcia podzielono pacjentów na dwie grupy. Pacjenci, u których stwierdzano współczynnik $C_0/D_{TAC} \leq 1,67$ (ng/mL)/mg, mieli istotnie gorszą funkcję filtracyjną nerek w porównaniu do grupy osiągającej współczynnik C_0/D_{TAC} powyżej tej wartości (mediana 51,5 [41,5–62] vs 54 [40–64] mL/min/1,73m², $p=0,030$) (Ryc. 5). Nie obserwowano różnic w czynności nerek pomiędzy grupami wyznaczonymi na podstawie współczynnika $C_0/(D_{TAC}/mc)$ ($p=0,533$).



Rycina 5. Zależność funkcji filtracyjnej nerki przeszczepionej od uzyskiwanych współczynników C_0/D_{TAC} ($p=0,030$).

Pacjenci, którzy przyjmowali poszczególne preparaty takrolimusu, nie różnili się pod względem obserwowanych stężeń leku we krwi (C_0 , $p=0,841$). Uzyskanie zbliżonych stężeń było równoznaczne ze stosowaniem niższych dawek dobowych w miligramach oraz w przeliczeniu na kilogram masy ciała w przypadku Envarsusu w porównaniu do Prografu ($p<0,05$). Równocześnie w przypadku stosowania Envarsusu obserwowano wyższe współczynniki C_0/D_{TAC} oraz $C_0/(D_{TAC}/mc)$ w porównaniu do Prografu ($p<0,05$). Dane dotyczące dawkowania oraz stężeń takrolimusu w zależności od poszczególnych preparatów zamieszczono w Tabeli 22.

Tabela 22. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od stosowanego preparatu.

parametr	Prograf (n=85)	Advagraf (n=22)	Envarsus (n=23)	p
Dawka dobową [mg]	2,5 [2,0–3,5] ⁽³⁾	2,5 [2,0–3,5]	1,5 [1,5–2,5] ⁽¹⁾	0,003
Dawka dobową [μ g/kg]	35,3 [27,4–44,8] ⁽³⁾	28,0 [24,4–43,0]	20,8 [16,8–38,2] ⁽¹⁾	0,004
C_0 [ng/mL]	6,2 [5,1–7,3]	6,3 [5,6–7,2]	6,1 [5,4–7,8]	0,841
C_0/D_{TAC} (ng/mL)/mg	2,35 [1,63–3,18] ⁽³⁾	2,53 [1,69–4,70]	3,53 [2,46–5,20] ⁽¹⁾	0,008
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ [ng/mL)/(mg/kg)]	177 [118–251] ⁽³⁾	214 [141–287]	275 [175–425] ⁽¹⁾	0,010

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskala-Wallis. (1) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę wartości od grupy przyjmującej Prograf; (3) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę wartości od grupy przyjmującej Envarsus.

4.3 Związek parametrów farmakokinetycznych takrolimusu oraz kwasu mykofenolowego z funkcją nerki przeszczepionej w dwuletnim okresie obserwacji

Pacjentów podzielono na 3 grupy różniące się czynnością nerki przeszczepionej:

- do pierwszej grupy zakwalifikowano biorców z wyjściowym eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m², u których nie obserwowano ubytku filtracji kłębuszkowej przekraczającego 25% w ciągu 24 miesięcy obserwacji,
- do drugiej grupy zakwalifikowano biorców z wyjściowym eGFR < 45 mL/min/1,73 m², u których nie obserwowano dalszego ubytku filtracji kłębuszkowej przekraczającego 25% w ciągu 24 miesięcy obserwacji,
- do trzeciej grupy zakwalifikowano biorców, u których w 24-miesięcznym okresie obserwacji doszło do istotnego pogorszenia funkcji filtracyjnej nerki przeszczepionej z obniżeniem eGFR o co najmniej 25%, niezależnie od wyjściowej filtracji kłębuszkowej.

Stwierdzono, brak różnic pomiędzy grupami w kontekście wszystkich oznaczonych parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego i takrolimusu. Dane dotyczące oznaczeń parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego i takrolimusu w poszczególnych grupy osób przedstawiono w Tabeli 23 oraz Tabeli 24.

Tabela 23. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego w grupach biorców podzielonych w zależności funkcji nerki przeszczepionej w 24 miesięcznej obserwacji.

parametr	eGFR \geq 45 mL/min/1,73 m ² przebieg stabilny n=81	eGFR < 45 mL/min/1,73 m ² przebieg stabilny, n=30	Pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej n=13	p
Dawka dobową [g]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	0,677
Dawka dobową [mg/kg]	12,5 [11,1–15,4]	12,7 [10,9–15,4]	13,2 [10,3–15,8]	0,964
C ₀ [μg/mL]	2,0 [1,2–2,8]	2,4 [2,0–3,5]	1,7 [1,4–4,2]	0,092
C ₃₀ [μg/mL]	9,6 [5,0–18,9]	9,5 [5,6–18,6]	10,9 [5,8–19,3]	0,892
C ₁₂₀ [μg/mL]	3,8 [2,5–5,7]	4,6 [3,4–6,0]	3,3 [3,1–5,7]	0,299
C _{max} [μg/mL]	10,5 [6,1–19,3]	9,6 [6,0–18,6]	10,9 [6,4–19,3]	0,998
AUC _{0-2h} [μg×h/mL]	13,3 [8,3–23,6]	14,1 [9,0–22,7]	13,2 [5,7–22,9]	0,253
AUC _{APPROX} [μg×h/mL]	40,3 [28,9–49,4]	45,3 [34,3–55,8]	40,7 [33,5–51,3]	0,196
C ₀ /D _{MMF} [(μg/mL)/g]	2,2 [1,5–2,8]	2,6 [1,6–3,8]	1,7 [1,4–4,2]	0,105
C ₀ /(D _{MMF} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	157 [109,5–218]	208 [130–291]	156 [97–356]	0,053
C _{max} /D _{MMF} [(μg/mL)/g]	10,7 [6,5–19,5]	10,6 [6,7–18,6]	11,0 [5,9–19,3]	0,970
C _{max} /(D _{MMF} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	778 [552–1408]	806 [547–1262]	895 [511–1208]	0,984
AUC _{0-2h} /D _{MMF} [(μg×h/mL)/g]	13,8 [10,5–23,8]	15,1 [9,4–25,2]	13,7 [9,9–24,0]	0,938
AUC _{0-2h} /(D _{MMF} /mc) [(μg×h/mL)/(mg/kg)]	1,01 [0,76–1,70]	1,18 [0,77–1,71]	1,22 [0,78–1,54]	0,735
AUC _{APPROX} /D _{MMF} [(μg×h/mL)/g]	42,6 [35,7–51,2]	51,6 [34,3–63,2]	40,7 [33,5–62,5]	0,396
AUC _{APPROX} /(D _{MMF} /mc) [(μg×h/mL)/(mg/kg)]	3,32 [2,65–3,84]	3,84 [2,68–4,82]	3,06 [2,56–4,65]	0,179

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskala-Wallis.

Tabela 24. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w grupach biorców różniących się funkcją nerki przeszczepionej w 24 miesięcznej obserwacji.

parametr	eGFR \geq 45 mL/min/1,73 m ² przebieg stabilny n=81	eGFR < 45 mL/min/1,73 m ² przebieg stabilny, n=30	Pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej n=13	p
Dawka dobową [mg]	2,5 [1,9–3,0]	3,0 [2,0–4,0]	2,0 [1,5–3,5]	0,184
Dawka dobową [μ g/kg]	31,6 [22,2–44,0]	34,3 [28,6–47,1]	27,2 [19,0–39,6]	0,262
C ₀ [ng/mL]	6,1 [5,4–7,4]	6,4 [5,1–7,1]	6,8 [5,3–7,5]	0,908
C ₀ /D _{TAC} (ng/mL)/mg	2,76 [1,93–3,83]	2,27 [1,46–3,15]	2,72 [1,80–5,35]	0,186
C ₀ /(D _{TAC} /mc) (ng/mL)/(mg/kg)	208 [131–296]	181 [118–249]	250 [153–408]	0,278

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskala-Wallisa

4.4 Związek uszkodzenia wątroby z parametrami farmakokinetycznymi

Wykazano istotną statystycznie zależność niektórych parametrów farmakokinetycznych z uszkodzeniem wątroby rozumianym jako nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych lub przebytym, bądź trwającym, zapaleniem wirusowym. U pacjentów z uszkodzeniem wątroby obserwowano istotnie niższe stężenia kwasu mykofenolowego we krwi po podaniu dawki leku (C₃₀, C₁₂₀, C_{max} oraz AUC_{0-2h}, AUC_{APPROX}, AUC_{0-2h}/DMPA). Nie obserwowano różnic w stężeniu C₀ oraz w pozostałych parametrach farmakokinetycznych w przeliczeniu na dawkę oraz dawkę na kilogram masy ciała (Tab. 25).

Tabela 25. Zależność parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego z występowaniem cech uszkodzenia wątroby.

parametr	Uszkodzenie wątroby		p
	NIE (n = 93)	TAK (n = 37)	
Dawka dobową [g]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [0,7–1,0]	0,069
Dawka dobową [mg/kg]	13,2 [11,2–15,4]	11,8 [9,9–14,0]	0,025
C_0 [$\mu\text{g/mL}$]	2,3 [1,5–3,3]	1,9 [1,2–2,9]	0,188
C_{30} [$\mu\text{g/mL}$]	10,7 [5,9–19,3]	7,0 [3,3–9,9]	0,005
C_{120} [$\mu\text{g/mL}$]	4,3 [3,1–6,0]	2,8 [1,9–4,7]	0,001
C_{max} [$\mu\text{g/mL}$]	11,0 [6,4–19,5]	8,1 [4,7–12,0]	0,008
$\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	15,1 [10,2–24,6]	11,1 [6,6–15,7]	0,003
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}$ [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	42,9 [34,8–54,7]	37,8 [28,1–44,5]	0,015
C_0/D_{MPA} [($\mu\text{g/mL}$)/g]	2,4 [1,5–3,5]	2,1 [1,6–3,0]	0,652
$C_0/(D_{\text{MPA}}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	165 [120–242]	169 [115–239]	0,912
$C_{\text{max}}/D_{\text{MPA}}$ [($\mu\text{g/mL}$)/g]	11,6 [6,7–19,5]	8,6 [6,4–16,3]	0,072
$C_{\text{max}}/(D_{\text{MPA}}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	890 [539–1408]	653 [540–1154]	0,089
$\text{AUC}_{0-2}/D_{\text{MPA}}$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/g]	15,5 [10,9–24,6]	11,7 [9,5–20,1]	0,040
$\text{AUC}_{0-2}/(D_{\text{MPA}}/mc)$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/(mg/kg)]	1,15 [0,78–1,78]	0,95 [0,75–1,37]	0,054
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}/D_{\text{MPA}}$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/g]	44,7 [35,8–56,0]	42,6 [33,1–51,0]	0,299
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}/(D_{\text{MPA}}/mc)$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/(mg/kg)]	3,44 [2,67–4,03]	3,50 [2,48–4,06]	0,620

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy oznaczonymi parametrami farmakokinetycznymi takrolimusu a występowaniem uszkodzenia wątroby. Dane przedstawiono w Tabeli 26. W związku z brakiem koincydencji między stosowanym preparatem takrolimusu a częstością występowania cech uszkodzenia wątroby ($p=0,503$), wszystkie preparaty takrolimusu analizowano wspólnie.

Tabela 26. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od obecności cech uszkodzenia wątroby.

parametr	Uszkodzenie wątroby		p
	NIE (n = 93)	TAK (n = 37)	
Dawka dobową [mg]	2,5 [2,0–3,5]	2,0 [1,7–3,0]	0,149
Dawka dobową [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	34,1 [24,9–46,2]	27,8 [21,4–39,7]	0,082
C_0 [ng/mL]	6,3 [5,3–7,3]	6,1 [5,1–7,4]	0,826
C_0/D_{TAC} (ng/mL)/mg	2,37 [1,64–3,65]	2,97 [2,00–3,96]	0,124
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ (ng/mL)/(mg/kg)	178,5 [118,8–281,5]	234,4 [162,7–304,8]	0,117

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

4.5 Analiza potencjalnych interakcji pomiędzy lekami

Pacjenci włączeni do badania przyjmowali łącznie z preparatami immunosupresyjnymi od 3 do 15 leków (mediana 7 [5–8]). Za pomocą narzędzia Lexicomp® przeanalizowano występowanie istotnych interakcji lekowych u biorców. U poszczególnych pacjentów stwierdzono od 1 do 21 interakcji (mediana 4 [2–7]), z czego leki wykazujące hamujący wpływ na CYP3A4 stosowało 46 biorców (35,7%), dihidropirydynowe antagonisty kanałów wapniowych (wpływające na zwiększenie stężenia takrolimusu) przyjmowały 72 osoby (55,8%), inhibitory pompy protonowej, mogące wpływać na stężenie MPA, – 16 biorców (12,4%), a leki hamujące P-glikoproteinę – 7 osób (5,4%).

4.5.1 Kwas mykofenolowy

Oceniono wpływ przyjmowania leków hamujących CYP3A4 oraz inhibitorów pompy protonowej na parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego. W grupie badanej nie odnotowano przyjmowania leków istotnie indukujących CYP3A4.

Poniżej, w Tabelach 27 i 28, przedstawiono zaobserwowane parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego w zależności od zidentyfikowanych interakcji. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu przyjmowanych inhibitorów CYP3A4 na parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego (Tab. 27).

Wykazano istotną statystycznie różnicę we wszystkich przedstawionych parametrach farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego pomiędzy grupą przyjmującą oraz nie przyjmującą inhibitorów pompy protonowej (IPP). Dawka dobową mykofenolanu mofetilu nie różniła się pomiędzy tymi grupami. Przyjmowanie IPP wpływało na istotne obniżenie stężenia MPA we wszystkich oznaczonych 3 punktach czasowych oraz w oznaczeniach pochodnych AUC_{0-2h} , AUC_{APPROX} , w tym także w przeliczeniu na stosowane dawki leku. Parametry farmakokinetyczne w zależności od przyjmowania IPP przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 27. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego w zależności od przyjmowanych inhibitorów CYP3A4.

parametr	Inhibitory CYP3A4		p
	NIE (n = 83)	TAK (n = 77)	
Dawka dobową [g]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	0,854
Dawka dobową [mg/kg]	12,8 [11,0–15,6]	12,5 [11,2–14,5]	0,747
C_0 [$\mu\text{g/mL}$]	2,3 [1,5–3,1]	2,1 [1,2–3,0]	0,340
C_{30} [$\mu\text{g/mL}$]	9,6 [5,2–19,1]	8,8 [5,6–17,4]	0,869
C_{120} [$\mu\text{g/mL}$]	4,0 [2,8–5,8]	4,2 [2,6–5,9]	0,613
C_{max} [$\mu\text{g/mL}$]	9,9 [5,9–19,4]	10,2 [6,5–18,6]	0,996
$\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	13,7 [9,1–23,4]	13,3 [9,5–22,7]	0,927
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}$ [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	42,0 [32,6–50,9]	42,3 [29,3–54,5]	0,768
$C_0/\text{D}_{\text{MPA}}$ [($\mu\text{g/mL}$)/g]	2,4 [1,6–3,3]	2,3 [1,4–3,3]	0,458
$C_0/(\text{D}_{\text{MPA}}/\text{mc})$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	165 [121–241]	172,5 [108–243]	0,781
$C_{\text{max}}/\text{D}_{\text{MPA}}$ [($\mu\text{g/mL}$)/g]	10,5 [6,2–19,5]	11,4 [7,2–18,6]	0,729
$C_{\text{max}}/(\text{D}_{\text{MPA}}/\text{mc})$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	771 [519–1385]	814,5 [579–1239]	0,542
$\text{AUC}_{0-2\text{h}}/\text{D}_{\text{MPA}}$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/g]	13,7 [9,5–23,8]	15,0 [10,0–23,4]	0,701
$\text{AUC}_{0-2\text{h}}/(\text{D}_{\text{MPA}}/\text{mc})$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/(mg/kg)]	1,05 [0,76–1,67]	1,13 [0,85–1,52]	0,524
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}/\text{D}_{\text{MPA}}$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/g]	42,9 [35,0–52,5]	44,4 [35,3–55,8]	0,961
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}/(\text{D}_{\text{MPA}}/\text{mc})$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/(mg/kg)]	3,44 [2,63–3,96]	3,41 [2,65–4,30]	0,621

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Tabela 28. Parametry farmakokinetyczne kwasy mykofenolowego w zależności od przyjmowania inhibitorów pompy protonowej.

parametr	Inhibitory pompy protonowej		p
	NIE (n = 114)	TAK (n = 16)	
Dawka dobową [g]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	0,313
Dawka dobową [mg/kg]	13,0 [12,2–13,6]	11,8 [8,9–13,3]	0,030
C ₀ [µg/mL]	2,7 [1,5–3,4]	1,5 [1,1–2,0]	0,002
C ₃₀ [µg/mL]	9,7 [5,6–19,3]	5,4 [2,9–10,4]	0,018
C ₁₂₀ [µg/mL]	4,2 [2,9–6,0]	3,0 [2,2–4,3]	0,025
C _{max} [µg/mL]	10,6 [6,4–19,4]	7,0 [4,1–10,4]	0,009
AUC _{0-2h} [µg×h/mL]	14,1 [9,9–23,8]	8,8 [6,2–13,1]	0,003
AUC _{APPROX} [µg×h/mL]	43,1 [34,8–54,7]	29,7 [23,7–36,8]	<0,001
C ₀ /D _{MPA} [(µg/mL)/g]	2,4 [1,7–3,5]	1,5 [1,5–2,0]	0,002
C ₀ /(D _{MPA} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	184 [117,5–256]	132 [116,5–155]	0,014
C _{max} /D _{MPA} [(µg/mL)/g]	11,1 [6,6–19,4]	8,1 [4,8–13,1]	0,049
C _{max} /(D _{MPA} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	806 [569–1391]	581 [386–1142]	0,081
AUC ₀₋₂ /D _{MPA} [(µg×h/mL)/g]	15,1 [10,7–23,8]	11,8 [6,5–15,5]	0,038
AUC ₀₋₂ /(D _{MPA} /mc) [(µg×h/mL)/(mg/kg)]	1,13 [0,81–1,72]	0,80 [0,60–1,35]	0,040
AUC _{APPROX} /D _{MPA} [(µg×h/mL)/g]	45,7 [37,2–55,9]	34,4 [30,5–38,2]	0,004
AUC _{APPROX} /(D _{MPA} /mc) [(µg×h/mL)/(mg/kg)]	3,56 [2,67–4,05]	2,86 [2,58–3,13]	0,034

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

4.5.2 Takrolimus

Oceniono wpływ przyjmowania leków hamujących CYP3A4 oraz dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych na parametry farmakokinetyczne takrolimusu. W grupie badanej nie odnotowano przyjmowania leków istotnie indukujących CYP3A4.

Poniżej, w Tabelach 29 i 30, przedstawiono parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od identyfikowanych potencjalnych interakcji. Nie wykazano istotnie statystycznego wpływu leków o działaniu hamującym CYP3A4 na parametry farmakokinetyczne takrolimusu (Tab. 29).

Tabela 29. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od przyjmowania inhibitorów CYP3A4.

parametr	Inhibitory CYP3A4		p
	NIE (n = 83)	TAK (n = 47)	
Dawka dobową [mg]	2,5 [2,0–3,38]	2,3 [1,5–3,5]	0,546
Dawka dobową [μ g/kg]	34,1 [23,4–43,7]	29,5 [20,0–46,0]	0,330
C_0 [ng/mL]	6,2 [5,2–7,1]	6,5 [5,2–8,0]	0,180
C_0/D_{TAC} (ng/mL)/mg	2,40 [1,67–3,50]	2,81 [2,00–4,55]	0,209
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ (ng/mL)/(mg/kg)	177 [119–273]	217 [141–338]	0,151

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Wykazano istotną zależność pomiędzy stężeniem leku osiąganym we krwi przy podobnej dawce dobowej a stosowaniem dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych (Tab. 30).

Tabela 30. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od przyjmowania dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych.

parametr	Dihydropirydynowe antagonisty kanałów wapniowych		p
	NIE (n = 57)	TAK (n = 72)	
Dawka dobową [mg]	2,5 [2,0–3,1]	2,5 [1,5–3,5]	0,616
Dawka dobową [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	33,3 [24,2–44,9]	30,9 [20,4–43,4]	0,387
C_0 [ng/mL]	5,8 [5,0–7,0]	6,5 [5,5–7,8]	0,021
C_0/D_{TAC} [(ng/mL)/mg]	2,35 [1,60–3,21]	2,69 [1,94–4,03]	0,090
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	176 [118–258]	210 [139–312]	0,061

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

4.6 Analiza polimorfizmów genowych

Przeprowadzono badanie polimorfizmów genów *ABCB1*, *CYP3A4* i *CYP3A5*, wpływające na tempo metabolizmu leków. W Tabeli 31 przedstawiono obserwowaną częstość poszczególnych genotypów w badanej populacji. Obserwowano współwystępowanie rzadkich wariantów *CYP3A4*1B* oraz *CYP3A5*1* u 4 osób, u kolejnych 4 osób stwierdzono obecność wariantu *CYP3A4*1B* w zestawieniu wyłącznie z *CYP3A5*3*, a u jednej *CYP3A5*1* wraz z homozygotycznym *CYP3A4*1*. Tym samym łącznie u 9 (7,4%) pacjentów zidentyfikowano obecność przynajmniej jednego wariantu polimorficznego związanego ze zwiększeniem aktywności enzymatycznej powyższych cytochromów.

Tabela 31. Częstość genotypów *ABCB1*, *CYP3A4* i *CYP3A5* w populacji badanej.

Gen	Polimorfizm (rsID)	Genotyp		
		Częstość występowania w populacji badanej n (%)		
ABCB1	3435C>T (rs1045642)	CC	CT	TT
		23 (18,3%)	72 (57,1%)	31 (24,6%)
CYP3A4	-392A>G (rs2740574)	*1/*1	*1/*1B	*1B/*1B
		109 (95,6%)	4 (3,5%)	1 (0,9%)
CYP3A5	6986A>G (rs776746)	*3/*3	*3/*1	*1/*1
		113 (93,4%)	8 (6,6%)	0

W analizowanej populacji stwierdzono częstości występowania poszczególnych alleli zgodne ze spodziewanymi wartościami na podstawie danych dotyczących populacji europejskiej (Tab. 32).

Tabela 32. Częstość alleli *ABCB1* 3435C, *CYP3A4**1B i *CYP3A5**1 w populacji badanej.

Gen	allel	Częstość w populacji EU	Częstość w populacji badanej	p
<i>ABCB1</i>	3435C	0,4805	0,4685	0,984
<i>CYP3A4</i>	*1B	0,0363	0,0395	0,985
<i>CYP3A5</i>	*1	0,0700	0,0660	0,986

Częstość alleli w populacji europejskiej (EU) na podstawie danych zdeponowanych w bazie dbSNP National Library of Medicine (ncbi.nlm.nih.gov/snp). Wartości prawdopodobieństwa wyznaczono w oparciu o test Z dla jednej proporcji.

Przeanalizowano związek parametrów farmakokinetycznych obu analizowanych leków z obserwowanymi genotypami *ABCB1*.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polimorfizmami *ABCB1* a parametrami farmakokinetycznymi MPA (Tab. 33). Zauważalna jest

tendencja do wyższych wartości parametrów farmakokinetycznych, tj. C_{max} , AUC_{0-2h} , $AUC_{0-2h}/(D_{MPA}/mc)$ w grupie pacjentów z wariantem homozygoty dzikiej CC, względem pozostałych wariantów polimorficznych (CT, TT). Trend ten nie był zauważalny w odniesieniu do AUC_{APPROX} .

Tabela 33. Zależność parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego od genotypu *ABCB1*.

parametr	<i>ABCB1</i>			p
	CC	CT	TT	
Dawka dobową [g]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	0,757
Dawka dobową [mg/kg]	193 [117–266]	159 [111–232]	162 [126–239]	0,713
C_0 [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	2,1 [1,4–2,9]	2,0 [1,4–3,2]	2,0 [1,6–2,6]	0,965
C_{30} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	10,3 [6,2–19,1]	9,7 [5,4–19,5]	6,2 [5,0–11,4]	0,114
C_{120} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	3,3 [2,3–5,8]	4,3 [2,8–5,7]	3,6 [2,5–5,9]	0,465
C_{max} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	10,75 [7,4–19,1]	10,7 [6,3–19,5]	7,3 [5,9–11,4]	0,071
AUC_{0-2h} [$\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$]	15,1 [9,8–23,5]	13,9 [9,7–24,1]	10,8 [8,1–14,8]	0,070
AUC_{APPROX} [$\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$]	45,7 [28,2–54,4]	42,9 [31,3–52,3]	39,3 [32,7–45,4]	0,412
C_0/D_{MPA} [$(\mu\text{g}/\text{mL})/\text{g}$]	2,48 [1,57–3,14]	2,22 [1,47–3,36]	2,08 [1,71–3,31]	0,797
$C_0/(D_{MPA}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	193 [117–266]	159 [111–231]	162 [126–239]	0,713
C_{max}/D_{MPA} [$(\mu\text{g}/\text{mL})/\text{g}$]	13,5 [7,0–19,4]	10,9 [6,8–19,3]	9,0 [5,9–12,3]	0,160
$C_{max}/(D_{MPA}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	959 [581–1524]	815 [552–1380,5]	692 [465–898]	0,075
AUC_{0-2}/D_{MPA} [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL})/\text{g}$]	15,1 [12,4–23,5]	14,6 [10,0–24,1]	13,3 [9,1–16,5]	0,177
$AUC_{0-2}/(D_{MPA}/mc)$ [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL})/(\text{mg}/\text{kg})$]	1,18 [0,95–1,87]	1,09 [0,78–1,70]	0,93 [0,66–1,25]	0,070
AUC_{APPROX}/D_{MPA} [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL})/\text{g}$]	47,0 [40,1–54,9]	43,4 [34,5–56,0]	41,7 [36,1–51,5]	0,598
$AUC_{APPROX}/(D_{MPA}/mc)$ [($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL})/(\text{mg}/\text{kg})$]	3,60 [2,92–4,35]	3,32 [2,53–3,98]	3,00 [2,71–3,81]	0,398

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskala-Wallis

Nie stwierdzono również różnic pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi takrolimusu obserwowanymi w grupach pacjentów z poszczególnymi polimorfizmami *ABCB1* (Tab. 34).

Tabela 34. Zależność parametrów farmakokinetycznych takrolimusu od genotypu *ABCB1*.

parametr	<i>ABCB1</i>			p
	CC	CT	TT	
Dawka dobową [mg]	2,5 [2,0–3,4]	2,5 [2,0–3,5]	2,5 [1,6–3,0]	0,757
Dawka dobową [μ g/kg]	31,6 [22,5–45,4]	33,7 [23,5–46,4]	32,1 [21,2–42,2]	0,766
C_0 [ng/mL]	6,8 [5,85–7,75]	6,15 [5,15–7,3]	6,0 [5,0–6,9]	0,212
C_0/D_{TAC} [(ng/mL)/mg]	2,72 [1,54–3,80]	2,58 [1,78–3,60]	2,40 [1,65–3,98]	0,946
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	222 [119–289]	188 [125–279]	153 [123–283]	0,911

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallisa.

Ponadto przeanalizowano związek parametrów farmakokinetycznych obu analizowanych leków z występowaniem co najmniej jednego z alleli *CYP3A4 *1B* i/lub *CYP3A5*1*.

Pacjenci w obu grupach nie różnili się pod względem osiągniętego stężenia C_0 takrolimusu (Tab. 35). Jednak pacjenci, u których potwierdzono obecność co najmniej jednego z powyższych alleli, wymagali zwiększonej dawki leku w miligramach ($p=0,003$) oraz w przeliczeniu na kilogram masy ciała ($p=0,001$) dla osiągnięcia zamierzonego stężenia we krwi. Równocześnie obserwowano obniżone parametry C_0/D_{TAC} ($p=0,011$) oraz $C_0/(D_{TAC}/mc)$ ($p=0,006$) w przypadku pacjentów z obecnymi allelami *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1*.

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego w zależności od występowania co najmniej jednego z alleli *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1* (Tab. 36).

Tabela 35. Zależność parametrów farmakokinetycznych takrolimusu od obecności alleli *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1*.

parametr	CYP3A4 *1B i/lub CYP3A5*1		p
	Tak n=9	Nie n=112	
Dawka dobową [mg]	4 [3,5–5,5]	2,5 [2,0–3,0]	0,003
Dawka dobową [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	53 [48–94]	32 [23–42]	0,001
C_0 [ng/mL]	5,6 [5,1–9,1]	6,3 [5,4–7,3]	0,748
C_0/D_{TAC} [(ng/mL)/mg]	1,28 [1,15–2,43]	2,66 [1,82–3,85]	0,011
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	96 [84–142]	201 [130–287]	0,006

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Tabela 36. Zależność parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego od obecności alleli *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1*.

parametr	CYP3A4 *1B i/lub CYP3A5*1		p
	Tak n=9	Nie n=112	
Dawka dobową [g]	1,0 [0,9–1,3]	1,0 [1,0–1,0]	0,261
Dawka dobową [mg/kg]	15,2 [13,1–17,7]	12,4 [10,9–15,4]	0,079
C_0 [$\mu\text{g/mL}$]	1,9 [1,6–2,5]	2,1 [1,4–3,0]	0,748
C_{30} [$\mu\text{g/mL}$]	10,1 [5,1–14,4]	9,1 [5,6–17,9]	0,878
C_{120} [$\mu\text{g/mL}$]	5,7 [2,9–7,7]	3,9 [2,7–5,6]	0,331
C_{max} [$\mu\text{g/mL}$]	10,3 [8,6–14,3]	10,2 [6,0–18,7]	0,794
$\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	13,2 [10,8–20,2]	13,5 [9,1–22,2]	0,686
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}$ [$\mu\text{g}\times\text{h/mL}$]	46,2 [29,5–55,5]	40,8 [31,9–50,8]	0,667
C_0/DMPA [($\mu\text{g/mL}$)/g]	1,87 [1,49–3,34]	2,35 [1,51–3,30]	0,664
$C_0/(\text{DMPA}/\text{mc})$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	144 [117–177]	167 [116–240]	0,407
$C_{\text{max}}/\text{DMPA}$ [($\mu\text{g/mL}$)/g]	10,3 [9,2–12,5]	10,9 [6,4–19,3]	0,921
$C_{\text{max}}/(\text{DMPA}/\text{mc})$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	762 [570–1012]	787 [528–1347]	0,632
$\text{AUC}_{0-2}/\text{DMPA}$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/g]	13,2 [12,0–17,5]	14,8 [10,0–23,7]	0,867
$\text{AUC}_{0-2}/(\text{DMPA}/\text{mc})$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/(mg/kg)]	0,99 [0,89–1,23]	1,07 [0,76–1,66]	0,597
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}/\text{DMPA}$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/g]	46,2 [34,1–50,6]	42,9 [35,1–55,6]	0,759
$\text{AUC}_{\text{APPROX}}/(\text{DMPA}/\text{mc})$ [($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)/(mg/kg)]	3,00 [2,75–3,66]	3,41 [2,63–4,01]	0,477

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

4.7 Związek pomiędzy systemowymi wykładnikami stanu zapalnego, a ekspozycją na stosowane leki immunosupresyjne

W Tabeli 37. przedstawiono zależności pomiędzy poszczególnymi ocenianymi parametrami farmakokinetycznymi takrolimusu oraz kwasu mykofenolowego a systemowymi wykładnikami stanu zapalnego oznaczonymi w momencie włączenia pacjentów do badania. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wykładnikami stanu zapalnego a ekspozycją na badane leki immunosupresyjne.

Tabela 37. Związek pomiędzy systemowymi wykładnikami stanu zapalnego, a ekspozycją na badane leki.

	MLR	PLR	NLR	dNLR
TAC C ₀	-0,152 p=0,088	0,008 p=0,932	0,033 p=0,714	-0,078 p=0,379
MPA C ₀	-0,122 p=0,170	-0,013 p=0,880	-0,014 p=0,875	0,067 p=0,449
MPA C _{max}	-0,090 p=0,311	-0,087 p=0,332	-0,079 p=0,373	0,131 p=0,141
AUC _{0-2h}	-0,090 p=0,313	-0,077 p=0,387	-0,073 p=0,416	0,119 p=0,179
AUC _{APPROX}	-0,068 p=0,445	-0,031 p=0,728	0,003 p=0,973	0,066 p=0,462

4.8 Badanie ankietowe dotyczące działań niepożądanych

Odpowiedzi na badanie ankietowe uzyskano od 122 uczestników badania (93,8% wszystkich uczestników).

4.8.1 Ogólny dobrostan w okresie przedtransplantacyjnym

Ogólny dobrostan przed przeszczepieniem nerki oceniany był retrospektywnie przez pacjentów w skali od 1 do 5 (gdzie 1 oznaczało najgorsze, a 5 najlepsze samopoczucie). Zakres udzielanych odpowiedzi wynosił od 1 do 5. Mediana poziomu ogólnego dobrostanu wynosiła 3 [2,7–4,0]. Stosowany typ leczenia nerkozastępczego poprzedzającego przeszczepienie nerki (leczenie zachowawcze tj. wyprzedzające przeszczepienie nerki, hemodializoterapia, dializoterapia otrzewnowa) nie miały wpływu na ocenę dobrostanu pacjentów (p=0,276, Tab. 38).

Tabela 38. Ogólny dobrostan w okresie przed przeszczepieniem nerki w zależności od rodzaju leczenia nerkozastępczego poprzedzającego przeszczepienie nerki.

Rodzaj leczenia nerkozastępczego poprzedzającego przeszczepienie nerki	Skala oceny ogólnego dobrostanu				
	1	2	3	4	5
Wyprzedzające przeszczepienie nerki	0	1	4	1	0
Hemodializoterapia	4	18	39	31	6
Dializa otrzewnowa	2	5	2	6	0

Rozkład częstości odpowiedzi oceniono testem chi-kwadrat ($p=0,276$).

Podobnie, czas oczekiwania na przeszczepienie nie miał związku z poziomem ogólnego dobrostanu ocenianego w badaniu ankietowym ($r=0,042$, $p = 0,648$). Na subiektywną oceną ogólnego dobrostanu przed przeszczepieniem nie wpływał wiek pacjentów ($r=0,013$, $p=0,890$), jak również płeć ($p=0,957$).

W Tabeli 39. przedstawiono rozkład oceny poziomu ogólnego dobrostanu w zależności od przyczyny schyłkowej niewydolności nerek. Nie stwierdzono zależności pomiędzy chorobą podstawową, a subiektywną oceną dobrostanu w okresie poprzedzającym przeszczepienie nerki ($p=0,633$).

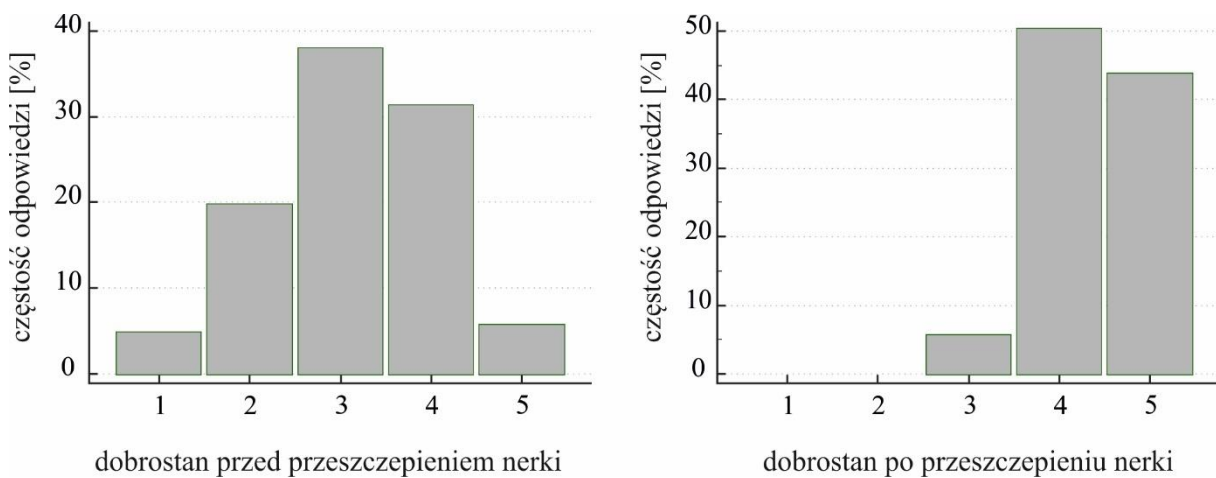
Tabela 39. Ogólny dobrostan w okresie przed przeszczepieniem nerki w zależności od przyczyny niewydolności nerek własnych.

Przyczyna niewydolności nerek własnych	Skala oceny ogólnego dobrostanu				
	1	2	3	4	5
Kłębuszkowe zapalenia nerek	4	8	17	12	2
Nadciśnienie tętnicze	0	2	1	3	0
Cewkowo-śródmiąższowe zapalenia nerek	1	4	3	6	3
Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek	0	3	8	3	0
Cukrzycowa choroba nerek	0	1	2	4	0
Brak danych	1	6	15	10	2

Rozkład częstości odpowiedzi oceniono testem chi-kwadrat ($p=0,633$).

4.8.2 Ogólny dobrostan w okresie potransplantacyjnym

Ponownie oceniano dobrostan pacjentów w okresie po przeszczepieniu nerki. Zakres udzielanych odpowiedzi wynosił od 3 do 5. Mediana poziomu ogólnego dobrostanu wynosiła 4 [4,0–5,0]. Stwierdzono istotną statystycznie poprawę w stosunku do okresu przedtransplantacyjnego ($p < 0,001$, Ryc. 6). Jedynie sześć osób raportowało pogorszenie o maksymalnie 1 punkt oceny dobrostanu po przeszczepieniu, w porównaniu do okresu poprzedzającego transplantację.



Rycina 6. Porównanie subiektywnych ocen ogólnego dobrostanu przed i po przeszczepieniu nerki ($p < 0,001$).

Wykazano związek subiektywnej oceny ogólnego dobrostanu po przeszczepieniu nerki z wiekiem biorcy przeszczepu (Tab. 40) – osoby starsze deklarowały ogólnie gorszą ocenę od osób młodszych ($p < 0,001$). Nie wykazano zależności oceny od czasu, który upłynął od przeszczepienia ($p = 0,831$), ani czynności nerki przeszczepionej ($p = 0,057$), a także od liczby przyjmowanych preparatów ($p = 0,080$). Poziom deklarowanego dobrostanu po przeszczepieniu nerki nie miał również związku z płcią biorcy ($p = 0,124$).

Tabela 40. Związek subiektywnej oceny dobrostanu po przeszczepieniu i charakterystyki pacjentów.

	Deklarowany dobrostan			p
	3 (n=7)	4 (n=61)	5 (n=53)	
Wiek w chwili badania	59 [53–64] ⁽³⁾	58 [48–65] ⁽³⁾	49 [36–56] ⁽¹⁾⁽²⁾	<0,001
Czas od przeszczepienia nerki [lat]	4 [4–5]	6 [2–9]	5 [2–9]	0,831
Czynność nerki przeszczepionej eGFR	50 [32–56]	51 [38–61]	57 [44–64]	0,057
Liczba przyjmowanych preparatów	8 [5–10]	7 [5–10]	6 [5–8]	0,080

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskala-Wallis. (1) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę wartości w porównaniu do oceny 3; (2) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę wartości w porównaniu do oceny 4; (3) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę wartości w porównaniu do oceny 5.

4.8.3 Działania niepożądane leków w okresie potransplantacyjnym

Działania niepożądane oceniano na podstawie subiektywnej oceny obecności i nasilenia 40 objawów określonych pytaniami w ankiecie w skali od 0 do 5. Ze względu na liczbę ocenianych objawów podzielono je na następujące grupy zaburzeń (bloki): z przewodu pokarmowego, skórne, wahań stężeń elektrolitów, układu nerwowego oraz pozostałe.

W grupie zaburzeń związanych z przewodem pokarmowym, oceniano występowanie: biegunek, nudności, wymiotów, bólów brzucha, zaparć, wzdęć, niestrawności, zmniejszenia apetytu, obecności owrzodzeń śluzówek jamy ustnej (Tab. 41). Łącznie 60 (49,2%) pacjentów wskazało występowanie od 1 do 9 objawów z tej grupy.

W grupie zaburzeń skórnych oceniano występowanie: świądu, wysypki, trądziku, wypadania włosów, nadmiernego pocenia się oraz zapalenia spojówek (Tab. 42). Łącznie 62 (50,8%) pacjentów wskazało występowanie od 1 do 5 objawów z tej grupy.

W grupie związanej z zaburzeniami jonowymi oceniano występowanie: mrowienia i drętwienia kończyn, skurczów mięśni, drżenia mięśniowego, dysgrafii (Tab. 43). Łącznie 71 (58,2%) pacjentów wskazało występowanie od 1 do 4 objawów z tej grupy.

W grupie zaburzeń układu nerwowego oceniano występowanie: bólów głowy, zawrotów głowy, drgawek, bezsenności, lęku, zaburzeń świadomości, splątania, dezorientacji, zmian nastroju, koszmarów sennych i dzwonienia w uszach (Tab. 44). Łącznie 65 (53,3%) pacjentów wskazało występowanie od 1 do 8 objawów z tej grupy.

W grupie pozostałych zaburzeń oceniano występowanie: ogólnego osłabienia, obrzęków, przyrostu masy ciała, duszności, kaszlu, przyspieszenia oddechu, przyspieszenia pracy serca, wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, spadku ciśnienia tętniczego krwi, bólów kostno-stawowych. Łącznie 99 (81,1%) pacjentów wskazało występowanie od 1 do 10 objawów z tej grupy. Wyniki przedstawiono w Tabeli 45.

Tabela 41. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.

objaw	Skala oceny					
	0	1	2	3	4	5
biegunki	98 80,3%	9 7,4%	10 8,2%	5 4,1%		
nudności	111 91,0%	5 4,1%	3 2,5%	3 2,5%		
wymioty	115 94,3%	5 4,1%		2 1,6%		
bóle brzucha	108 88,5%	5 4,1%	7 5,7%		2 1,6%	
zaparcia	98 80,3%	5 4,1%	5 4,1%	9 7,4%	1 0,8%	4 3,3%
wzdęcia	87 71,3%	6 4,9%	14 11,5%	4 3,3%	6 4,9%	5 4,1%
niestrawność	105 86,1%	4 3,3%	3 2,5%	6 4,9%	3 2,5%	1 0,8%
zmniejszenie apetytu	117 95,9%	2 1,6%	1 0,8%	1 0,8%	1 0,8%	
owrzodzenia śluzówek jamy ustnej	115 94,3%	4 3,3%	3 2,5%			

Tabela 42. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów skórnych udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.

objaw	Skala oceny					
	0	1	2	3	4	5
świąd	102 83,6%	8 6,6%	6 4,9%	4 3,3%	1 0,8%	1 0,8%
wysypka	115 94,3%	2 1,6%	1 0,8%	2 1,6%	2 1,6%	
trądzik	105 86,1%	2 1,6%	3 2,5%	2 1,6%	4 3,3%	6 4,9%
wypadanie włosów	94 77,0%	3 2,5%	8 6,6%	7 5,7%	7 5,7%	3 2,5%
nadmierne pocenie się	92 75,4%	2 1,6%	6 4,9%	6 4,9%	9 7,4%	7 5,7%
zapalenie spojówek	116 95,1%	2 1,6%	1 0,8%	1 0,8%	2 1,6%	

Tabela 43. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów związanych z zaburzeniami elektrolitowymi udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.

objaw	Skala oceny					
	0	1	2	3	4	5
mrowienie i drętwienie kończyn	91 74,6%	7 5,7%	13 10,7%	3 2,5%	7 5,7%	1 0,8%
skurcze mięśniowe	82 67,2%	13 10,7%	14 11,5%	7 5,7%	6 4,9%	
drżenie mięśniowe	91 75,2%	6 5,0%	14 11,6%	4 3,3%	5 4,1%	1 0,8%
dysgrafia	116 95,1%	1 0,8%	1 0,8%	2 1,6%	2 1,6%	

Tabela 44. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów ze strony układu nerwowego udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.

oceniające dolegliwości	Skala oceny					
	0	1	2	3	4	5
bóle głowy	91 74,6%	12 9,8%	7 5,7%	9 7,4%	3 2,5%	
zawroty głowy	104 85,2%	5 4,1%	5 4,1%	2 1,6%	4 3,3%	2 1,6%
drgawki	117 95,9%	1 0,8%	1 0,8%	2 1,6%	1 0,8%	
bezsenna	90 73,8%	5 4,1%	9 7,4%	6 4,9%	9 7,4%	3 2,5%
objawy lęku	109 89,3%		6 4,9%	5 4,1%	1 0,8%	1 0,8%
zaburzenia świadomości	119 97,5%	1 0,8%	1 0,8%	1 0,8%		
splątanie	116 95,1%	1 0,8%	1 0,8%	1 0,8%	3 2,5%	
dezorientacja	118 96,7%		2 1,6%	2 1,6%		
zmiany nastroju	86 71,1%	14 11,6%	8 6,6%	6 5,0%	7 5,8%	
koszmary senne	119 97,5%	3 2,5%				
dzwonienie w uszach	102 83,6%	2 1,6%	12 9,8%	2 1,6%	2 1,6%	2 1,6%

Tabela 45. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania pozostałych objawów udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.

oceniwane dolegliwości	Skala oceny					
	0	1	2	3	4	5
ogólne osłabienie	95 77,9%	5 4,1%	13 10,7%	5 4,1%	4 3,3%	
obrzęki	93 76,2%	8 6,6%	8 6,6%	6 4,9%	4 3,3%	3 2,5%
przyrost masy ciała	63 51,6%	4 3,3%	19 15,6%	16 13,1%	13 10,7%	7 5,7%
duszność	112 91,8%	2 1,6%	4 3,3%	4 3,3%		
kaszel	113 92,6%	4 3,3%	4 3,3%			1 0,8%
przyspieszenie oddechu	107 87,7%	5 4,1%	5 4,1%	2 1,6%	2 1,6%	1 0,8%
przyspieszenie pracy serca	90 73,8%	5 4,1%	17 13,9%	6 4,9%	3 2,5%	1 0,8%
wzrost ciśnienia tętniczego krwi	77 63,1%	7 5,7%	14 11,5%	13 10,7%	6 4,9%	5 4,1%
spadek ciśnienia tętniczego krwi	101 82,8%	5 4,1%	6 4,9%	4 3,3%	2 1,6%	4 3,3%
bóle kostno-stawowe	79 64,8%	8 6,6%	15 12,3%	8 6,6%	7 5,7%	5 4,1%

Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami były: zwiększenie masy ciała (48,4% ankietowanych), zwiększone ciśnienie tętnicze krwi (36,9% ankietowanych), bóle kostno-stawowe (35,2% ankietowanych) oraz skurcze mięśni (32,8% ankietowanych). Z czterech najczęściej wskazywanych objawów, jedynie bóle kostno-stawowe zgłaszane były istotnie częściej przez kobiety (23 osoby, 56,1%) niż przez mężczyzn (20 osób, 24,7%), $p=0,021$. Z wiekiem badanych skorelowane było zwiększone ciśnienie tętnicze krwi ($r=0,273$, $p=0,002$). Żaden z powyższych objawów nie wykazywał korelacji ani z czasem jaki upłynął od przeszczepienia, ani z aktualną funkcją nerki przeszczepionej, cechami uszkodzenia wątroby, ani liczbą przyjmowanych preparatów.

W Tabelach od 46 do 52 podsumowano związek oceny objawów niepożądanych w analizowanych blokach z płcią, wiekiem pacjenta, czasem od przeszczepienia nerki, aktualną czynnością przeszczepionej nerki, cechami uszkodzenia wątroby oraz liczbą przyjmowanych preparatów.

Wykazano, że kobiety częściej raportowały dolegliwości związane z przewodem pokarmowym ($p=0,026$) oraz zaburzenia skórne ($p=0,002$) niż mężczyźni. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 46. Ponadto w przypadku kobiet obserwowano zgłaszanie większej liczby dolegliwości danego typu w przypadku przewodu pokarmowego ($p=0,005$), objawów skórnych ($p=0,005$), układu nerwowego ($p=0,003$) oraz pozostałych ($p<0,001$) (Tabela 47).

Osoby zgłaszające większą liczbę objawów skórnych przyjmowały mniejszą liczbę preparatów ($p<0,001$).

Nie zaobserwowano istotnych zależności pomiędzy wiekiem pacjenta (Tab. 48), czasem od przeszczepienia nerki (Tab. 49), aktualną czynnością nerki przeszczepionej (Tab. 50) oraz cechami uszkodzenia wątroby (Tab. 51) a częstością zgłaszania objawów danego typu.

Tabela 46. Częstość osób podających objawy niepożądane z poszczególnych bloków w odniesieniu do płci.

Objawy niepożądane	Kobiety (n=41)	Mężczyźni (n=81)	p
z przewodu pokarmowego	26 (63,4%)	34 (42,0%)	0,026
skórne	29 (70,7%)	33 (40,7%)	0,002
wahania stężeń elektrolitów	24 (58,5%)	47 (58,0%)	0,957
układu nerwowego	26 (63,4%)	39 (48,1%)	0,112
pozostałe	37 (90,2%)	62 (76,5%)	0,069

Wartości prawdopodobieństwa (p) wyznaczone testem chi-kwadrat.

Tabela 47. Liczba zgłaszanych objawów w danym bloku w odniesieniu do płci.

Objawy niepożądane	Kobiety (n=41)	Mężczyźni (n=81)	p
z przewodu pokarmowego	1 [0–3]	0 [0–1]	0,005
skórne	1 [0–2]	0 [0–1]	0,005
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–2]	1 [0–1]	0,482
układu nerwowego	2 [0–4]	0 [0–2]	0,003
pozostałe	4 [1–5]	1 [1–3]	<0,001

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Tabela 48. Związek wieku pacjenta i zgłaszania objawów danego typu.

Objawy niepożądane	Wiek [lata]		p	Korelacja z liczbą pytań >0 w danym bloku
	Objawy obecne	Objawy nieobecne		
z przewodu pokarmowego	53 [44–64]	55 [43–62]	0,870	-0,031 p=0,734
skórne	52,5 [41–62]	55 [47–64]	0,077	-0,188 p=0,038
wahania stężeń elektrolitów	54 [44–64]	52 [41–62]	0,470	0,100 p=0,274
układu nerwowego	55 [45–64]	52 [42–61]	0,188	0,055 p=0,549
pozostałe	54 [44–64]	54 [42–59]	0,697	0,118 p=0,196

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Różnicę między grupami oceniono testem Manna-Whitneya. Korelację między zmiennymi opisano współczynnikiem korelacji Spearmana oraz wartością prawdopodobieństwa (p).

Tabela 49. Związek czasu od przeszczepienia nerki i zgłaszania objawów danego rodzaju.

Objawy niepożądane	Czas od przeszczepienia nerki		p	Korelacja z liczbą pytań>0 w danym bloku
	Objawy obecne	Objawy nieobecne		
z przewodu pokarmowego	4 [2–10]	6 [3–8]	0,349	-0,064 p=0,483
skórne	6 [3–8]	4,5 [2–9,5]	0,708	-0,011 p=0,906
wahania stężeń elektrolitów	5 [2–9]	6 [2–10]	0,944	0,006 p=0,947
układu nerwowego	4 [2–8]	6 [2–9]	0,540	-0,040 p=0,662
pozostałe	4 [2–8]	7 [4–10]	0,117	-0,139 p=0,127

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Różnicę między grupami oceniono testem Manna-Whitneya. Korelację między zmiennymi opisano współczynnikiem korelacji Spearmana oraz wartością prawdopodobieństwa (p).

Tabela 50. Związek aktualnej czynności nerki przeszczepionej i zgłaszania objawów danego rodzaju.

Objawy niepożądane	eGFR		p	Korelacja z liczbą pytań>0 w danym bloku
	Objawy obecne	Objawy nieobecne		
z przewodu pokarmowego	53 [43–61]	53 [39–63]	0,976	0,026 p=0,773
skórne	54 [45–63]	50,5 [37–61]	0,057	0,152 p=0,094
wahania stężeń elektrolitów	51 [38–60]	54 [45–66]	0,155	-0,054 p=0,552
układu nerwowego	52 [42–61]	53 [39–63]	0,813	-0,019 p=0,833
pozostałe	53 [42–63]	50 [36–62]	0,504	0,049 p=0,593

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Różnicę między grupami oceniono testem Manna-Whitneya. Korelację między zmiennymi opisano współczynnikiem korelacji Spearmana oraz wartością prawdopodobieństwa (p).

Tabela 51. Zależność objawów niepożądanych od uszkodzenia wątroby.

objawy	obecne	nieobecne	p
z przewodu pokarmowego	1 [0–2]	0 [0–1,75]	0,263
skórne	1 [0–2]	0 [0–1]	0,350
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–1]	1 [0–1]	0,486
układu nerwowego	1 [0–3]	1 [0–2]	0,926
pozostałe	2 [1–4]	2 [1–4]	0,369

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Tabela 52. Związek liczby regularnie przyjmowanych preparatów i zgłaszania objawów danego rodzaju.

Objawy niepożądane	Liczba regularnie przyjmowanych preparatów		p	Korelacja z liczbą pytań >0 w danym bloku
	Objawy obecne	Objawy nieobecne		
z przewodu pokarmowego	6 [5–9]	7 [5–8]	0,613	-0,117 p=0,200
skórne	6 [5–8]	8 [6–9]	<0,001	-0,331 p<0,001
wahania stężeń elektrolitów	7 [5–9]	6,5 [5–8]	0,809	0,026 p=0,781
układu nerwowego	6 [5–8]	7 [5–9]	0,076	-0,180 p=0,050
pozostałe	6 [5–8]	8 [6–10]	0,188	-0,045 p=0,622

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Różnicę między grupami oceniono testem Manna-Whitneya. Korelację między zmiennymi opisano współczynnikiem korelacji Spearmana oraz wartością prawdopodobieństwa (p).

4.8.3.1 Związek działań niepożądanych z parametrami farmakokinetycznymi MPA

Nie wykazano zależności pomiędzy najczęściej opisywanymi objawami niepożądanymi (zwiększenie masy ciała, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, bóle kostno-stawowe, skurcze mięśniowe) a preparatem mykofenolanu mofetilu przyjmowanym przez pacjentów. Nie wykazano również zależności pomiędzy docelowym zakresem AUC (subterapeutyczny, terapeutyczny oraz supratherapeutyczny). Szczegółowe dane przedstawiono w Tabelach 53 – 55.

Tabela 53. Zależność objawów niepożądanych od preparatu mykofenolanu mofetilu.

Objawy	CellCept	Myfenax	Mycofit	p
z przewodu pokarmowego	1 [0–2]	0 [0–1,25]	0,5 [0–2]	0,762
skórne	0 [0–1]	1 [0–1]	1 [0–2]	0,717
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–1]	1 [0–1]	0,5 [0–1]	0,441
układu nerwowego	1 [0–2,25]	0 [0–1,75]	1,5 [0–2,5]	0,848
pozostałe	2 [1–4]	2 [1–4,25]	2 [1–3,5]	0,515

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallisa.

Tabela 54. Zależności pomiędzy liczbą podawanych typów objawów niepożądanych, a parametrami farmakokinetycznymi kwasu mykofenolowego.

parametr	Objawy niepożądane				
	przewodu pokarmowego	skórne	wahania stężenia elektrolitów	układu nerwowego	pozostałe
Dawka dobową [g]	-0,059 p=0,516	0,001 p=0,989	-0,085 p=0,353	-0,103 p=0,257	-0,165 p=0,069
Dawka dobową [mg/kg]	0,037 p=0,688	0,097 p=0,285	-0,105 p=0,250	0,019 p=0,835	-0,126 p=0,166
C ₀ [µg/mL]	0,039 p=0,671	0,121 p=0,183	-0,051 p=0,574	0,111 p=0,222	0,056 p=0,539
C ₃₀ [µg/mL]	0,071 p=0,435	0,047 p=0,606	-0,076 p=0,408	0,058 p=0,527	-0,048 p=0,602
C ₁₂₀ [µg/mL]	0,051 p=0,573	0,091 p=0,319	-0,108 p=0,235	0,056 p=0,538	-0,064 p=0,487
C _{max} [µg/mL]	0,098 p=0,283	0,096 p=0,293	-0,113 p=0,216	0,061 p=0,502	-0,034 p=0,712
AUC _{0-2h} [µg×h/mL]	0,081 p=0,375	0,082 p=0,372	-0,124 p=0,173	0,082 p=0,372	-0,051 p=0,574
AUC _{APPROX} [µg×h/mL]	0,058 p=0,523	0,151 p=0,096	-0,145 p=0,112	0,108 p=0,238	-0,038 p=0,679
C ₀ /D _{MPA} [(µg/mL)/g]	0,052 p=0,569	0,091 p=0,318	-0,039 p=0,666	0,135 p=0,139	0,080 p=0,379
C ₀ /(D _{MPA} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	0,049 p=0,592	0,040 p=0,666	-0,008 p=0,932	0,101 p=0,266	0,084 p=0,359
C _{max} /D _{MPA} [(µg/mL)/g]	0,107 p=0,239	0,093 p=0,311	-0,089 p=0,328	0,083 p=0,361	0,024 p=0,790
C _{max} /(D _{MPA} /mc) [(ng/mL)/(mg/kg)]	0,086 p=0,345	0,046 p=0,618	-0,068 p=0,455	0,042 p=0,643	0,014 p=0,874
AUC ₀₋₂ /D _{MPA} [(µg×h/mL)/g]	0,100 p=0,272	0,089 p=0,329	-0,086 p=0,346	0,110 p=0,229	0,020 p=0,825
AUC ₀₋₂ /(D _{MPA} /mc) [(µg×h/mL)/(mg/kg)]	0,074 p=0,416	0,025 p=0,781	-0,071 p=0,435	0,048 p=0,600	0,005 p=0,955
AUC _{APPROX} /D _{MPA} [(µg×h/mL)/g]	0,104 p=0,256	0,124 p=0,173	-0,094 p=0,301	0,142 p=0,118	0,058 p=0,523
AUC _{APPROX} /(D _{MPA} /mc) [(µg×h/mL)/(mg/kg)]	0,083 p=0,362	0,041 p=0,651	-0,060 p=0,510	0,086 p=0,346	0,075 p=0,412

Tabela 55. Zależność objawów niepożądanych od zakresu AUC kwasu mykofenolowego.

objawy	AUC subterapeutyczne	AUC terapeutyczne	AUC supraterapeutyczne	p
z przewodu pokarmowego	0 [0–2]	0 [0–1,25]	1 [0–2,5]	0,681
skórne	0 [0–1]	1 [0–2]	1 [0–1]	0,114
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–2]	1 [0–1]	0 [0–1]	0,071
układu nerwowego	1 [0–2]	2 [0–2,25]	2 [0–3,5]	0,293
pozostałe	2 [1–4]	2 [1–4]	2 [1–4]	0,980

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallis.

4.8.3.2 Związek działań niepożądanych z parametrami farmakokinetycznymi takrolimusu

Nie wykazano zależności pomiędzy najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi (zwiększenie masy ciała, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, bóle kostno-stawowe, skurcze mięśni) a stosowanym preparatem takrolimusu. Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi dla tego leku, ani osiąganymi zakresami stężeń (subterapeutyczne, terapeutyczne, supraterapeutyczne). Wykazano słabe dodatnie korelacje pomiędzy dawką dobową znormalizowaną o masę ciała a raportowanymi objawami z układu nerwowego ($r=0,219$, $p=0,015$) oraz skórnymi ($r=0,187$, $p=0,039$). Ponadto wykazano słabe ujemne korelacje pomiędzy współczynnikiem C/D oraz współczynnikiem C/D znormalizowanym o masę ciała a występowaniem objawów z układu nerwowego (odpowiednio $r=-0,210$, $p=0,020$ oraz $r=-0,242$, $p=0,007$), a także skórnymi (odpowiednio $r=-0,260$, $p=0,004$ oraz $r=-0,275$, $p=0,002$). Szczegółowe dane przedstawiono w Tabelach od 56 do 58.

Tabela 56. Zależność objawów niepożądanych od preparatu takrolimusu.

objawy	Prograf	Advagraf	Envarsus	p
z przewodu pokarmowego	1 [0–2]	0 [0–2]	0 [0–1,25]	0,416
skórne	1 [0–2]	0 [0–1]	1 [0–1]	0,084
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–1]	0 [0–1]	1 [0–2]	0,126
układu nerwowego	1 [0–2]	1 [0–2]	0 [0–3]	0,958
pozostałe	2 [1–3]	2 [1–5]	2 [1–4]	0,269

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallisa.

Tabela 57. Zależności pomiędzy liczbą podawanych typów objawów niepożądanych, a parametrami farmakokinetycznymi takrolimusu.

parametr	Objawy niepożądane				
	przewodu pokarmowego	skórne	wahania stężeń elektrolitów	układu nerwowego	pozostałe
Dawka dobową [mg]	0,089 p=0,331	0,151 p=0,096	0,065 p=0,478	0,170 p=0,061	0,012 p=0,894
Dawka dobową [μ g/kg]	0,112 p=0,218	0,187 p=0,039	0,036 p=0,691	0,219 p=0,015	0,008 p=0,934
C_0 [ng/mL]	-0,061 p=0,506	-0,204 p=0,024	0,023 p=0,801	-0,111 p=0,225	-0,112 p=0,219
C_0/D_{TAC} [(ng/mL)/mg]	-0,126 p=0,165	-0,242 p=0,007	-0,082 p=0,369	-0,210 p=0,020	-0,072 p=0,432
$C_0/(D_{TAC}/mc)$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	-0,147 p=0,107	-0,275 p=0,002	-0,055 p=0,548	-0,260 p=0,004	-0,072 p=0,429

Tabela 58. Zależność objawów niepożądanych od osiąganego zakresu stężenia takrolimusu.

objawy	Stężenie subterapeutyczne	Stężenie terapeutyczne	Stężenie supratherapeutyczne	p
przewodu pokarmowego	0 [0–3]	0 [0–1]	1 [0–2]	0,619
skórne	1 [0–2]	1 [0–1]	0 [0–1]	0,093
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–1]	1 [0–1,5]	0 [0–1]	0,147
układu nerwowego	1 [0–3]	1 [0–3]	0 [0–1,5]	0,119
pozostałe	2 [1–4]	2 [1–4]	1 [1–2,5]	0,223

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskalla-Wallisa.

4.8.3.3 Ocena zależności zgłaszanych objawów niepożądanych od ocenianych polimorfizmów

Przeanalizowano występowanie najczęstszych objawów działań niepożądanych (zwiększenie masy ciała, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, bóle kostno-stawowe, skurcze mięśni) w zależności od stwierdzonych wariantów polimorficznych genu *ABCB1* oraz odmian allelicznych *CYP3A4* i *CYP3A5* związanych ze zwiększonym metabolizmem leków. Żaden z ocenianych polimorfizmów nie był związany z częstszym występowaniem powyższych działań niepożądanych. W analizie post-hoc grupa objawów ogólnych (pozostałe) występowała istotnie rzadziej w grupie genotypu CC genu *ABCB1*. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabelach 59 i 60.

Tabela 59. Zależność objawów niepożądanych od genotypu *ABCBI*.

objawy	CC	CT	TT	p
przewodu pokarmowego	0 [0–1]	1 [0–2]	1 [0–2]	0,302
skórne	1 [0–1]	1 [0–1]	0 [0–2]	0,817
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–1]	1 [0–1]	1 [0–1]	0,978
układu nerwowego	0 [0–1]	1 [0–2,25]	1 [0–2,75]	0,576
pozostałe	1 [0–1,75] (2)(3)	2 [1–4] ⁽¹⁾	3 [1,25–5] ⁽¹⁾	0,004

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Kruskala-Wallisa. (1) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości w porównaniu do wariantu CC; (2) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości w porównaniu do wariantu CT; (3) – w analizie post-hoc wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę wartości w porównaniu do wariantu TT.

Tabela 60. Zależność objawów niepożądanych od obecności alleli *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1*.

objawy	obecne	nieobecne	p
przewodu pokarmowego	1 [0–1,25]	0 [0–2]	0,825
skórne	1 [0–3,25]	0,5 [0–1]	0,120
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–2]	1 [0–1]	0,280
układu nerwowego	2 [0,75–3]	0,5 [0–2]	0,100
pozostałe	1 [1–2,75]	2 [1–4]	0,779

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

4.8.3.4 Ocena zależności zgłaszania objawów niepożądanych od przyjmowanych innych leków

Przeanalizowano zależności pomiędzy występowaniem najczęstszych objawów działań niepożądanych (zwiększenie masy ciała, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, bóle kostnowstawowe, skurcze mięśni) a przyjmowaniem poszczególnych grup leków wywołujących potencjalne interakcje z badanymi lekami immunosupresyjnymi. Żaden z powyższych

objawów niepożądanych nie był związany ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, ani inhibitorów CYP3A4. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy raportowanymi wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi, a przyjmowaniem dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych ($p=0,017$), co wynika z działania oraz wskazań do stosowania niniejszej grupy leków.

W Tabelach 61 - 63 podsumowano związek oceny objawów niepożądanych w analizowanych blokach z przyjmowaniem powyższych leków. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zależności.

Tabela 61. Zależność objawów niepożądanych od inhibitorów pompy protonowej.

objawy	obecne	nieobecne	p
przewodu pokarmowego	0 [0–1]	0,5 [0–2]	0,476
skórne	0 [0–1,75]	1 [0–1]	0,885
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–2]	1 [0–1]	0,522
układu nerwowego	2 [0–2,75]	1 [0–2]	0,413
pozostałe	3 [1,25–4]	2 [1–4]	0,089

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Tabela 62. Zależność objawów niepożądanych od przyjmowania dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych.

objawy	obecne	nieobecne	p
przewodu pokarmowego	0 [0–2]	1 [0–2]	0,490
skórne	0 [0–1]	1 [0–2]	0,267
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–1]	1 [0–1]	0,578
układu nerwowego	1 [0–2]	1 [0–3]	0,369
pozostałe	2 [1–4]	2 [1–3,25]	0,844

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

Tabela 63. Zależność objawów niepożądanych od stosowania inhibitorów CYP3A4.

objawy	obecne	nieobecne	p
przewodu pokarmowego	1 [0–1]	0 [0–2]	0,972
skórne	1 [0–1]	0,5 [0–2]	0,886
wahania stężeń elektrolitów	1 [0–1]	1 [0–1]	0,919
układu nerwowego	1 [0–2,75]	1 [0–2]	0,660
pozostałe	2 [0,25–4,0]	2 [1–3]	0,737

Dane w tabeli przedstawione jako mediany [IQR]. Podano wartości prawdopodobieństwa (p) uzyskanego w teście Manna-Whitneya.

5 Dyskusja

Powodzenie zabiegu przeszczepienia narządów unaczynionych zależy w głównej mierze od skuteczności terapii immunosupresyjnej. Monitorowanie siły immunosupresji daje możliwość zastosowania adekwatnej terapii przy unikaniu powikłań związanych zarówno z nadmierną, jak i niedostateczną immunosupresją. Część leków immunosupresyjnych charakteryzuje się wąskim oknem terapeutycznym, a ich dawkowanie wymaga precyzji w celu osiągnięcia zamierzonych skutków klinicznych. Dotyczy to uniknięcia zarówno odrzucania wynikającego z niedostatku immunosupresji, jak i powikłań infekcyjnych oraz nowotworowych wynikających co najmniej pośrednio z jej nadmiaru. Podtrzymująca terapia immunosupresyjna polega na podawaniu kombinacji najczęściej trzech leków o różnych punktach uchwytu [57]. Konieczność podawania różnych preparatów powoduje występowanie dodatkowych interakcji międzylekowych. Ich stopień nasilenia oraz implikacje kliniczne mogą wymuszać modyfikacje prowadzonej farmakoterapii oraz, jeśli są niezauważone, mogą prowadzić do występowania działań niepożądanych oraz efektów toksyczności terapii [66]. Dodatkowym czynnikiem modyfikującym skuteczność leczenia oraz występowania działań niepożądanych mogą być polimorfizmy genów, wpływających na tempo metabolizmu leków [83,94].

W niniejszym badaniu przeanalizowano aspekty terapii immunosupresyjnej w kontekście jej optymalizacji z ujęciem występowania działań niepożądanych oraz interakcji lekowych w populacji 130 biorców nerki w odległym okresie po przeszczepieniu. W tym celu wykorzystano narzędzia farmakogenomiki oraz farmakokinetyki.

5.1 Analiza farmakokinetyczna badanych leków

Terapeutyczne monitorowanie leków (TDM) polega na modyfikowaniu dawkowania leków w oparciu o parametry farmakokinetyczne [130]. W rutynowej opiece nad biorcami przeszczepu nerki stosowane jest oznaczanie stężenia minimalnego takrolimusu. Znacznie rzadziej ocenia się stężenia minimalne lub pola pod krzywą zależności stężenia od czasu dla kwasu mykofenolowego. Dodatkowo przy monitorowaniu poziomu leków można uwzględniać parametry pochodne wynikające ze stężenia, dawkowania oraz masy ciała biorecy. W niniejszej pracy oceniano parametry farmakokinetyczne dla kwasu mykofenolowego oraz takrolimusu.

5.1.1 Kwas mykofenolowy

Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego podlegają istotnym wpływom takich czynników jak rasa, płeć, stężenie albuminy, czynność wątroby i nerek, stosowane leki, polimorfizmy i interakcje międzylekowe [159–161]. Nie bez znaczenia jest czas, jaki upłynął od transplantacji. Opublikowano dane wykazujące, że ekspozycja na kwas mykofenolowy we wczesnym okresie po transplantacji była o 30–50% niższa, niż u stabilnych chorych w późniejszym okresie [159,162]. Wyniki wielośrodkowego randomizowanego badania APOMYGRE potwierdziły celowość TDM oraz wykazały korzyści wynikające z dostosowywania na jego podstawie dawkowania mykofenoloanu mofetilu u biorców przeszczepu nerki. U pacjentów, u których AUC_{0-12h} MPA przekraczało wartość $45 \mu\text{g}\times\text{h/mL}$, nie obserwowano występowania epizodów odrzucania w bezpośrednim okresie po transplantacji (do 3 miesięcy) [163]. Aktualne wytyczne rekomendują utrzymywanie AUC_{0-12h} MPA w zakresie $30-60 \mu\text{g}\times\text{h/mL}$, niezależnie od rodzaju stosowanego inhibitora kalcyneuryny, również w protokołach bez glikokortykosteroidów [164].

W naszym badaniu wykazaliśmy dodatnią korelację pomiędzy dawką dobową MMF lub dawką dobową w przeliczeniu na masę ciała ze wszystkimi parametrami farmakokinetycznymi (stężeniami leków oraz polem pod krzywą stężenie-czas). W przypadku 63,1% pacjentów ekspozycja na kwas mykofenolowy osiągała zalecane wartości [66,164]. U 21,5% biorców stwierdzono wartości AUC_{APPROX} poniżej zaleceń, a u 15,4% - powyżej. W celu weryfikacji, czy można przy pomocy pojedynczego pomiaru stężenia MPA wiarygodnie wskazać pacjentów, u których wartości AUC znajdują się poza zakresem terapeutycznym, przeprowadzono analizę krzywych ROC. Wykazano, że stężenia minimalne MPA od 1,5 do 2,7 $\mu\text{g/ml}$ identyfikują grupę osiągającą zalecane parametry ekspozycji na MPA.

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego zawarta została zbliżona wartość dolnej granicy powyższego zakresu [66]. Niektórzy autorzy wykazali jednak, że oznaczenie samego C_0 niekoniecznie odzwierciedla całkowitą ekspozycję na MPA, a tym samym, że konieczne jest określenie wielkości ekspozycji na lek w oparciu o strategię ograniczonej liczby próbek (*limited sampling strategies*, LSS) [165]. Liczne prace wskazują, że korzystanie z LSS w celu oszacowania AUC jest lepsze niż monitorowanie C_0 w celu wyznaczenia optymalnego dawkowania, a tym samym poprawy skuteczności leczenia [164]. Zatwierdzono kilka schematów LSS dla leczenia MMF [152,166,167]. Wykazano, że dla szacowania AUC C_0 nie jest właściwym parametrem, a pomiar w pojedynczym punkcie czasowym może nie być wystarczający dla przewidzenia efektów leczniczych [164,168–170].

Oznaczanie profilu stężeń MPA byłoby korzystne, ale jest trudne do wykonania w warunkach ambulatoryjnych.

W naszej pracy wykazano, iż czynność nerki przeszczepionej nie wykazywała związku z żadnym z oznaczonych parametrów farmakokinetycznych mykofenolanu mofetilu. Tylko u 4 biorców stwierdzono biopsyjnie potwierdzone epizody ostrego odrzucania. W związku z małą liczebnością grupy nie wykazano związku z profilami MPA. Czynność nerki nie różniła się istotnie w grupach osiągających poszczególne zakresy AUC (terapeutyczny, subterapeutyczny, supratherapeutyczny). Natomiast mediana dawki dobowej oraz mediana dawki dobowej w przeliczeniu na masę ciała była istotnie niższa w grupie nie osiągającej docelowej ekspozycji na lek.

W pracy Winnickiego i wsp. nie wykazano związku pomiędzy epizodami ostrego odrzucania przeszczepionej nerki a stężeniami MPA [171]. Podobnie w pracy Md Dom i wsp. nie znaleziono związku pomiędzy stężeniem C_0 kwasu mykofenolowego, a występowaniem epizodów ostrego odrzucania, jednakże związek taki wykazano dla stężenia leku w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej [172]. Przeciwnie, Riglet i wsp. nie stwierdzili związku pomiędzy stężeniem C_0 w mononuklearach, a występowaniem epizodów ostrego odrzucania [173].

W naszej pracy żaden z oznaczanych i wyliczanych parametrów farmakokinetycznych nie różnił się istotnie w przypadku stosowania różnych preparatów MMF, w związku z tym analizowano je wspólnie. U biorców z cechami uszkodzenia wątroby, definiowanego jako obecność podwyższonych testów wątrobowych lub infekcji wirusem zapalenia wątroby, stwierdzono istotnie niższe stężenia kwasu mykofenolowego we krwi w próbkach pobranych po podaniu dawki leku, tj. C_{30} , C_{120} , C_{max} oraz AUC_{0-2h} , AUC_{APROX} , AUC_{0-2h}/D_{MPA} . Takich zależności nie wykazano dla stężenia leku bezpośrednio przed podaniem następnej dawki leku (C_0). Może to wskazywać na upośledzenie w zakresie sprzęgania leku z kwasem glukuronowym i zmniejszenie klirensu MPA. W nielicznych pracach badacze oceniali związek nieprawidłowości w zakresie testów wątrobowych oraz farmakokinetyki MPA, ale ich wyniki nie są jednoznaczne [123,174].

5.1.2 Takrolimus

Za wskaźnik szybkości metabolizmu przyjmuje się stosunek stężenia leku do jego dawki (współczynnik C/D). Postulowano, że efekty nieadekwatnej skuteczności leczenia takrolimusem (zarówno toksyczność, jak i odrzucanie) u biorców z prawidłowym stężeniem C_0

takrolimusu mogą być wynikiem różnego tempa metabolizmu [175]. Szybki metabolizm leku jest związany z szybszym osiągnięciem stężenia minimalnego, a w konsekwencji dłuższym okresem spadku jego stężenia do czasu podania następnej dawki, co jest związane ze zwiększonym ryzykiem odrzucania. Jednocześnie, w celu osiągnięcia stężenia leku w zakresie terapeutycznym przed następną dawką, biorcy określane mianem szybko-metabolizujących muszą otrzymać wyższą dawkę – tym samym prawdopodobnie osiągną wyższe stężenia maksymalne, które związane są z częstszym występowaniem działań niepożądanych.

Thölking i wsp. przyjęli do określenia grupy pacjentów szybko-metabolizujących kryterium wartości $C/D < 1,05$ (ng/mL)/mg. W grupie tej stwierdzano gorszą czynność przeszczepu w obserwacji do 24 miesięcy po transplantacji [175]. Kurnatowska i wsp. wykazali, że pacjenci szybciej metabolizujący takrolimus (jako punkt odcięcia statystycznie wyznaczono 1,47 (ng/mL)/mg w 6. miesiącu po przeszczepieniu), wykazują gorszą czynność nerki przeszczepionej w dwuletniej obserwacji [176].

W naszej pracy wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą osiągającą subterapeutyczne stężenia takrolimusu a pozostałymi grupami w zakresie współczynnika C/D . Na podstawie analizy ROC wyznaczono punkty odcięcia dla współczynników C/D ($C_0/D_{TAC} \leq 1,67$ (ng/mL)/mg oraz $C_0/(D_{TAC}/mc) < 179$ (ng/mL)/(mg/kg)), które mogą wskazywać na szybszy metabolizm leku i wynikające z niego ryzyko uzyskania stężenia subterapeutycznego. Wykazano również, że biorcy charakteryzujący się $C_0/D_{TAC} \leq 1,67$ (ng/mL)/mg, wykazywali istotnie gorszą funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej. Podobnej zależności nie obserwowano w przypadku współczynnika $C_0/(D_{TAC}/mc)$.

Podobnie w badaniach Kwiatkowskiej i wsp. wykazano, że biorcy z współczynnikiem C/D niższym niż 1,63 (ng/mL)/mg mieli istotnie gorszą czynność nerki przeszczepionej. Dodatkowo, wraz z upływem czasu po transplantacji, wartość współczynnika C/D ulegała zwiększeniu (o ok. 18% w ciągu 5 lat), wskazując na stopniowy spadek tempa metabolizmu leku [177], co potwierdzili również inni autorzy [178]. Powyższa obserwacja mogła być związana z mniejszymi dawkami glikokortykosteroidów stosowanymi w późniejszym okresie po transplantacji. Grupa biorców włączona do naszego badania była pozbawiona tej zmiennej, dzięki doborowi na podstawie stałego schematu immunosupresji, składającego się z niskiej dawki glikokortykosteroidu, odpowiadającego 5 mg prednizonu. Wykazaliśmy, że wartość C/D jest wyższa w grupie biorców leczonych preparatem Envarsus. W literaturze opublikowano tylko 2 doniesienia oceniające C/D w LCP-TAC. W pierwszym wykazano,

że zmiana z IR-TAC na LCP-TAC powodowała prawie trzykrotny wzrost C/D w ciągu roku u szybkich metabolizerów oraz nieco niższy (2,4 razy) u wolnych metabolizerów, z zauważalną poprawą czynności nerki w grupie szybkich metabolizerów. Badanie to wykazało, że osoby szybko metabolizujące, mogą odnieść szczególną korzyść z konwersji do LCP-TAC [179]. Podobnie wyższe wartości C/D obserwowano u biorców przeszczepu wątroby przyjmujących LCP-TAC w porównaniu od IR-TAC [180].

W naszej pracy stwierdzono, iż czynność nerki przeszczepionej nie była związana z żadnym z oznaczonych parametrów farmakokinetycznych takrolimusu. Natomiast wykazano gorszą czynność nerki przeszczepionej w grupie pacjentów nie osiągających terapeutycznych stężeń takrolimusu, co jest zgodne z licznymi opublikowanymi badaniami, wskazującymi na gorsze przeżycia nerki przeszczepionej w warunkach niedostatecznej immunosupresji [181–184]. W naszej pracy tylko u 4 biorców stwierdzono biopsyjnie potwierdzone epizody ostrego odrzucania. W związku z małą liczebnością grupy nie wykazano związku z profilami takrolimusu a odrzucaniem.

5.2 Analiza potencjalnych interakcji pomiędzy lekami

5.2.1 Kwas mykofenolowy

Przeanalizowano występowanie interakcji z lekami o znanym mechanizmie działania, wpływającymi na losy kwasu mykofenolowego w organizmie biorców, tj. glikokortykosteroidami, inhibitorami CYP3A4 (żaden biorca nie przyjmował leków indukujących ten enzym) oraz inhibitorami pompy protonowej. W badanej grupie wszyscy biorcy otrzymywali taką samą dawkę glikokortykosteroidów. Natomiast opublikowane prace wskazują, iż stosowanie glikokortykosteroidów wywiera znaczący wpływ na klirens MPA [185]. Rong i wsp. obserwowali, że u biorców przeszczepu nerki nie otrzymujących glikokortykosteroidów klirens MPA był znacząco niższy. W mechanizmie tym pośredniczyła zmiana wewnątrzwątrobowego klirensu MPA związana z indukcją UDP-glukuronoylotransferazy [186]. Opisany mechanizm może tłumaczyć znacząco niższą biodostępność MPA we wczesnym okresie po przeszczepieniu, kiedy dawki glikokortykosteroidów są znacząco wyższe niż w okresie odległym [187].

W naszym badaniu nie wykazano istotnych różnic w oznaczonych parametrach farmakokinetycznych MPA w zależności od stosowania leków wpływających na aktywność CYP3A4. Wczesne doniesienia wskazywały na możliwość wpływu aktywności CYP3A4

na metabolizm kwasu mykofenolowego, jednak do tej pory nie udało się potwierdzić tej zależności w opublikowanych obserwacjach klinicznych [112].

W wynikach uzyskanych w naszym badaniu wykazano istotną różnicę we wszystkich oznaczonych parametrach farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego pomiędzy grupą przyjmującą inhibitory pompy protonowej oraz nie przyjmującą tych leków. Dawka dobową mykofenolanu mofetilu nie różniła się pomiędzy tymi grupami. Obserwowano nieco mniejszą dawkę dobową w przeliczeniu na masę ciała w grupie przyjmującej IPP. Równocześnie, przyjmowanie IPP wpływało na istotne obniżenie stężenia MPA we wszystkich oznaczonych punktach czasowych oraz w oznaczeniach pochodnych. C_0 w grupie przyjmującej IPP było 1,8 razy mniejsze, a AUC 1,6 razy mniejsze niż w grupie, w której nie stosowano tych leków. W opublikowanych badaniach wykazano, iż stosowanie inhibitorów pompy protonowej powoduje zmniejszenie absorpcji MMF o ok. 20% [120,187–189]. Z uwagi na wzrastające użycie IPP zarówno w powszechnej praktyce klinicznej, jak i samodzielne ich stosowanie przez pacjentów (również bez wskazań medycznych), interakcja ta może stanowić istotne zagrożenie dla długoterminowych wyników przeszczepiania.

5.2.2 Takrolimus

Przeanalizowano występowanie interakcji takrolimusu z lekami o znanym mechanizmie działania, wpływającym na losy leku w organizmie biorców, tj. glikokortykosteroidami, inhibitorami CYP3A4 (żaden biorca nie przyjmował leków indukujących ten enzym) oraz dihydropirydynowymi antagonistami kanałów wapniowych. W naszej pracy wszyscy biorcy otrzymywali tą samą dawkę glikokortykosteroidów. Natomiast opublikowane prace wskazują, iż stosowanie glikokortykosteroidów jest związane ze zmniejszeniem stężenia takrolimusu, niezależnie od innych leków immunosupresyjnych [190,191].

W naszej pracy nie wykazano istotnego wpływu stosowania inhibitorów CYP3A4 na oznaczone parametry farmakokinetyczne takrolimusu. W opublikowanych opracowaniach wskazywane jest, że inhibitory oraz induktory CYP3A4 mogą powodować zwiększenie lub zmniejszenie ekspozycji na lek, wpływając na losy przeszczepionego narządu oraz na występowanie lub nasilenie działań niepożądanych [110,192–195]. Jednakże skala interakcji pomiędzy takrolimusem a różnymi inhibitorami CYP3A4 jest wysoce nieprzewidywalna. Vanhove i wsp. wykazali, iż wyjściowa aktywność CYP3A4 *in vivo* u danej osoby nie może być wykorzystywana do przewidzenia natężenia interakcji pomiędzy lekiem hamującym cytochrom a takrolimusem [196]. W dobie rosnącego zagrożenia infekcjami wirusowymi, a tym samym konieczności stosowania nowych grup leków, rośnie ryzyko

związane z ich wpływem na metabolizm takrolimusu [197]. W naszym badaniu nie udało się wykazać zależności pomiędzy stosowaniem inhibitorów CYP3A4 a parametrami takrolimusu – miało to najpewniej związek ze świadomym i ostrożnym ordynowaniem takich leków, a szczególnie, unikaniem stosowania silnych inhibitorów tego enzymu.

W naszej pracy stosowanie dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych wpływało na osiąganie wyższego stężenia minimalnego takrolimusu przy stosowaniu tej samej dawki leku. Opublikowane dane wskazują na hamowanie CYP3A4 w mikrosomach wątroby przez powyższą grupę leków. Stosowanie nikardypiny związane było z istotnym zwiększeniem stężenia takrolimusu [198,199]. W populacji pediatrycznej zaleca się obniżenie dawki takrolimusu o 50% w przypadku konieczności stosowania tego antagonisty kanału wapniowego [200]. Dożylne stosowanie nikardypiny może prowadzić do wystąpienia istotnych klinicznie interakcji, z ostrym uszkodzeniem nerki przeszczepionej włącznie [201]. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych występuje w populacjach o wyższej częstości występowania genotypu *CYP3A5**3/*3, ponieważ pacjenci z takim genotypem pozbawieni są alternatywnego szlaku metabolizmu takrolimusu [202]. W badanej przez nas populacji częstość występowania tego genotypu sięgała 93%.

5.3 Analiza polimorfizmów genowych

W naszej pracy częstość poszczególnych polimorfizmów odzwierciedlała częstość obserwowaną w populacji europejskiej. Niemal cała populacja badana posiadała genotyp *CYP3A5**3/*3 odpowiadający utracie aktywności enzymatycznej. W przypadku *CYP3A4* u przeważającej większości biorców stwierdzono wariant **1/*1* nie zwiększający metabolizmu lekowego. W przypadku biorców prezentujących warianty polimorfizmów związane z większą aktywnością badanych cytochromów, wykazaliśmy, że do osiągnięcia założonego stężenia leku konieczne było stosowanie większej dawki dobowej oraz większej dawki dobowej w przeliczeniu na masę ciała. Opublikowane badania populacji chińskiej wskazują, że wpływ polimorfizmów *CYP3A5* na współczynnik C/D takrolimusu jest największy w początkowym okresie po przeszczepieniu i maleje z czasem [203]. Podobnie Elens i wsp. w populacji europejskiej wykazali, że polimorfizm *CYP3A4* wpływa na częstość występowania supratherapeutycznych stężeń takrolimusu w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu [204]. Wykazano również, że funkcjonalny związek pomiędzy genetycznymi wariantami *CYP3A4**22 oraz *CYP3A5**3 ma istotny wpływ na dawkę takrolimusu wymaganą do osiągnięcia docelowej ekspozycji z różnicą dawek nawet o 30% [205]. Z kolei Aouam i wsp. obserwowali, że we wczesnym okresie po przeszczepieniu

polimorfizm *CYP3A5*, ale nie *CYP3A4*, istotnie korelował ze współczynnikiem C/D, natomiast w późniejszym okresie po transplantacji wpływ polimorfizmu *CYP3A4* przeważał nad wpływem polimorfizmu *CYP3A5* [206]. Obserwowano również, że polimorfizm *CYP3A5* był głównym czynnikiem wpływającym na C/D w 3 miesiącu po przeszczepieniu nerki [207].

W naszym badaniu w ocenianym polimorfizmie genu *ABCB1* przeważał wariant CT (57% badanych), homozygoty CC i TT występowały odpowiednio w 18 i 25% badanej populacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polimorfizmami *ABCB1* a parametrami farmakokinetycznymi MPA, natomiast zauważalny był trend do wyższych wartości parametrów farmakokinetycznych, takich jak C_{max} , AUC_{0-2h} , $AUC_{0-2h}/(D_{MPA}/mc)$ w grupie pacjentów z wariantem homozygoty dzikiej CC, względem pozostałych wariantów polimorficznych (CT, TT). Trend ten nie był jednak zauważalny w odniesieniu do AUC_{APPROX} .

Tylko w pojedynczych pracach analizowano wpływ polimorfizmów *ABCB1* na parametry farmakokinetyczne MPA. W badaniu CIMTRE wykazano, że występowanie polimorfizmu rs1045642 w zakresie genu *ABCB1* było związane z wyższym stężeniem kwasu mykofenolowego w mononuklearach, co prowadziło do zmniejszenia aktywnego usuwania leku z komórki [173]. Natomiast Billing i wsp. nie wykazali istotnego związku pomiędzy badanymi polimorfizmami *ABCB1* oraz *CYP3A5* a parametrami farmakokinetycznymi MPA [208]. Podobnie Yang i wsp. nie wykazali związku pomiędzy genetycznym polimorfizmem *ABCB1* a parametrami farmakokinetycznymi MPA u dorosłych biorców przeszczepu nerki leczonych takrolimusem [209].

W naszym badaniu nie wykazano jakiegokolwiek wpływu polimorfizmu w zakresie genu *ABCB1* na parametry farmakokinetyczne takrolimusu. Podobnie Ogasawara i wsp. nie stwierdzili związku pomiędzy polimorfizmem *ABCB1* a farmakokinetyką takrolimusu [210]. Dane literaturowe dotyczące wpływu polimorfizmu *ABCB1* na metabolizm takrolimusu są niejednoznaczne [211,212]. Polimorfizmy *ABCB1* mogą wpływać nie tylko na stężenia takrolimusu we krwi, ale również bezpośrednio w mononuklearach krwi obwodowej [213].

Cheng i wsp. wykazali, że polimorfizmy *ABCB1* były związane z wartością współczynnika C/D takrolimusu we wczesnym okresie po przeszczepieniu [214]. Niedawno opublikowane badania wskazują również, że odpowiedź profibrotyczna na stosowanie takrolimusu zależy od farmakogenetycznego tła związanego z metabolizmem tego leku [215]. Obserwacja ta poszerza wiedzę na temat patomechanizmów o mechanistyczny wgląd w nefrotoksyczność związaną z leczeniem takrolimusem i wskazuje możliwości

dostosowywania protokołów leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki. W populacji brazylijskiej stwierdzono wpływ polimorfizmów *CYP3A4* oraz *CYP3A5* na ekspozycję na takrolimus i czynność nerek. Ponadto w grupie tej polimorfizmy *ABCB1* wpływały na współczynnik C/D takrolimusu po 30 dniach od przeszczepienia [216]. Billing i wsp. wykazali, iż współczynnik C/D był o ok 60% niższy w populacji osób z heterozygotycznym genotypem w zakresie *CYP3A5*1/*3* w porównaniu do homozygot *CYP3A5*3/*3* [217].

Nasze badania wpisują się w trend analiz podstawowych, które w przyszłości będą stanowić podstawę do opracowania spersonalizowanych schematów leczenia immunosupresyjnego, wpływających nie tylko na poprawę długofalowej czynności nerki, ale także na zmniejszenie ilości działań niepożądanych występujących w związku ze stosowaną farmakoterapią.

5.4 Badania ankietowe

W przeprowadzonym badaniu ogólny dobrostan przed transplantacją nie zależał od rodzaju choroby nerek, rodzaju dializy, czasu spędzonego na dializie, wieku, ani płci. Po przeszczepieniu obserwowano istotną poprawę dobrostanu. W grupie starszych osób obserwowano gorsze samopoczucie. Nie zaobserwowano wpływu płci, funkcji nerki oraz czasu od przeszczepienia na analizowany parametr. Podobnie jak w pracach innych autorów, nasze badania potwierdzają, że dobrostan będący odpowiednikiem stanu psychicznego i jakości życia jest lepszy po przeszczepieniu, niż w okresie oczekiwania na przeszczepienie w czasie dializoterapii [218–220]. Dodatkowo, w literaturze opisywany jest pozytywny związek pomiędzy przeszczepieniem wyprzedzającym a wyższą jakością życia po przeszczepieniu [221]. Ze względu na niską liczebność tej grupy w naszym badaniu, zależności takiej nie można było wykazać, jednakże nie wykazaliśmy zależności pomiędzy długością czasu oczekiwania na przeszczepienie a ogólnym dobrostanem ocenianym po tym zabiegu.

5.4.1 Działania niepożądane leków

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono zwiększenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, bóle kostno-stawowe oraz skurcze mięśniowe. Niniejsze działania niepożądane pozostawały bez związku z funkcją nerki przeszczepionej oraz czasem, jaki upłynął od przeszczepienia nerki. Nie pozostawały one również w związku z liczbą przyjmowanych leków oraz cechami uszkodzenia wątroby. Kobiety częściej raportowały

objawy niepożądane związane z przewodem pokarmowym oraz skórą. Nie wykazano zależności pomiędzy objawami niepożądanymi a preparatem mykofenolanu, jak również parametrami farmakokinetycznymi oraz osiąganymi przedziałami terapeutycznymi. Nie wykazano również zależności pomiędzy objawami niepożądanymi a preparatem takrolimusu oraz parametrami farmakokinetycznymi i osiąganymi przedziałami terapeutycznymi. Wykazano natomiast dodatnią korelację pomiędzy dawką dobową znormalizowaną o masę ciała a objawami ze strony układu nerwowego i skórnymi dla takrolimusu oraz ujemną korelację w przypadku współczynnika C/D oraz C/D znormalizowanego o masę ciała dla powyższych grup objawów. Nie stwierdzono zależności opisywanych działań niepożądanych od badanych polimorfizmów z wyjątkiem objawów ogólnych, występujących istotnie rzadziej w grupie genotypu CC genu *ABCB1*. Częstość raportowania objawów nie była związana ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, ani inhibitorów CYP3A4. Nie wykazano korelacji w podgrupach kobiet i mężczyzn z parametrami farmakokinetycznymi MPA i TAC.

W populacji pediatrycznej, w badaniu RELATE, nie wykazano, aby występowanie działań niepożądanych lub epizodów odrzucania było powiązane ze zmierzonym C_0 lub AUC MPA [222]. Z kolei w populacji dorosłych biorców przeszczepu nerki, wykazano istotnie wyższe AUC i C_{30} w grupie pacjentów prezentujących objawy toksyczności zależnej od MPA [223].

Van Gelder i wsp. nie stwierdzili zależności między C_0 i AUC, a występowaniem objawów niepożądanych [224]. Podobnie w innym badaniu nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami C_0 a występowaniem leukopenii [225]. Jednakże inni badacze wykazali związek pomiędzy AUC, a występowaniem anemii i leukopenii u biorców przeszczepu nerki [226]. Mourad i wsp. stwierdzili, że $C_0 > 3,0$ mg/L oraz $AUC > 37,6$ $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$ jest związane z częstszym występowaniem powikłań hematologicznych oraz dotyczących przewodu pokarmowego u biorców przeszczepu nerki [227]. Podobne wyniki otrzymali również inni autorzy [228–230].

Wyniki niniejszej pracy, podobnie jak część opublikowanych doniesień, nie wskazują na silny związek pomiędzy występowaniem objawów niepożądanych leków immunosupresyjnych a ich parametrami farmakokinetycznymi oraz polimorfizmami genetycznymi farmakogenów.

6 Wnioski

- 1) Zakres stężeń minimalnych kwasu mykofenolowego od 1,5 do 2,7 $\mu\text{g/mL}$ odpowiada zalecanej ekspozycji ocenianej na podstawie AUC, co pozwala oceniać ją w oparciu o pojedynczy pomiar stężenia leku, natomiast współczynnik C/D dla takrolimusu poniżej 1,67 (ng/mL)/mg wiąże się z osiągnięciem subterapeutycznych stężeń leku oraz gorszą funkcją nerki przeszczepionej.
- 2) Diagnostyka genetyczna w zakresie polimorfizmów *CYP3A4* oraz *CYP3A5* nie znajduje uzasadnienia ze względu na homogenność populacji polskiej w zakresie tych polimorfizmów, a występowanie poszczególnych wariantów w zakresie polimorfizmu *ABCB1* 3435C>T nie wpływa na parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego oraz takrolimusu.
- 3) W przypadku występowania cech uszkodzenia wątroby monitorowanie stężenia minimalnego może nie odzwierciedlać ekspozycji na kwas mykofenolowy i należy stosować AUC wyliczany ze wzorów LSS.
- 4) Należy monitorować zlecaną farmakoterapię u pacjentów pod kątem występowania interakcji, gdyż rutynowo stosowane leki (w tym OTC) wpływają na parametry farmakokinetyczne stosowanego leczenia immunosupresyjnego, a tym samym na jego bezpieczeństwo i skuteczność.

7 Streszczenie

Wstęp

Leczenie przeszczepianiem narządów stało się możliwe dzięki farmakologicznemu przełamaniu bariery immunologicznej. Podtrzymująca terapia immunosupresyjna polega na podawaniu kombinacji (najczęściej trzech) leków immunosupresyjnych o różnych punktach uchwytu, które mają działać jako profilaktyka procesu odrzucania przeszczepionej nerki. Dawkowanie leków, ustalane wyłącznie na podstawie masy ciała i okresu po przeszczepieniu, może prowadzić do niedostatecznej immunosupresji ze zwiększonym ryzykiem odrzucania lub nadmiernej immunosupresji ze zwiększonym ryzykiem infekcji, nowotworów, czy wystąpienia objawów toksyczności leków. Farmakoterapia monitorowana stężeniami leków w organizmie, nazywana też terapeutycznym monitorowaniem leków (*therapeutic drug monitoring*, TDM), polega na takim modyfikowaniu dawkowania leków, aby oznaczane stężenia mieściły się w wyznaczonym zakresie przedziału terapeutycznego.

Cele

Celem przeprowadzonego badania była ocena możliwości skutecznego monitorowania farmakokinetycznego kwasu mykofenolowego i takrolimusu oraz analiza wpływu ocenianych parametrów farmakokinetycznych na losy przeszczepu oraz występowanie działań niepożądanych stosowanych leków. W badaniu zaplanowano również ocenę przydatności analizy farmakogenomicznej, rutynowych badań laboratoryjnych, a także polifarmakoterapii oraz interakcji międzylekowych, w kontekście skuteczności leczenia immunosupresyjnego i występowania jego działań niepożądanych.

Material i metodologia

Do badania zostało włączonych 130 biorców przeszczepu nerki (86 mężczyzn i 44 kobiety, w wieku $52,3 \pm 12,5$ lat, średnio $6,2 \pm 5,0$ lat po transplantacji). Leczenie immunosupresyjne było oparte o takrolimus, mykofenolan mofetilu oraz glikokortykosteroidy w dawce 5 mg w przeliczeniu na prednizon.

Oznaczenia stężeń kwasu mykofenolowego wykonane zostały metodą immunoenzymatyczną (EMIT) w trzech punktach czasowych: przed oraz po 30 i 120 minutach od przyjęcia dawki leku. Na ich podstawie wyznaczono stężenie maksymalne oraz oszacowano pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Oznaczenia stężenia minimalnego

takrolimusu w próbkach krwi pełnej wykonywano przy pomocy metody powinowactwa (ACMIA).

Polimorfizmy genów związanych z metabolizmem leków immunosupresyjnych: *ABCB1* 3435C>T, *CYP3A4* -392A>G (promotor; *1, *1B) i *CYP3A5* 6986A>G (intron3; *1, *3) oznaczano za pomocą metody polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP).

W badaniu uwzględniono ponadto standardowe oznaczenia laboratoryjne, a także wykładniki systemowej odpowiedzi zapalnej, wyznaczone na podstawie automatycznego rozmazu krwi obwodowej (NLR, MLR, PLR, dNLR).

Potencjalne interakcje międzylekowe (*potential drug-drug interactions*, pDDI) oceniono za pomocą aplikacji mobilnej Lexicomp®. Przeprowadzono również badanie ankietowe z użyciem autorskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia i występowanie działań niepożądanych stosowanych leków.

Wyniki

Wykazano zależności pomiędzy polem pod krzywą a stężeniami kwasu mykofenolowego ocenianymi we wszystkich trzech punktach czasowych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych w zależności od stosowanego preparatu mykofenolanu mofetilu.

Zaobserwowano istotnie niższe wartości filtracji kłębuszkowej w grupie osób osiągających subterapeutyczne stężenia takrolimusu. Na podstawie analizy ROC wyznaczono punkty odcięcia dla współczynników C/D, tj. stężenia minimalnego w przeliczeniu na dawkę dobową i dawkę na kilogram masy ciała, które wskazują na zwiększone ryzyko uzyskania subterapeutycznego stężenia takrolimusu. Dodatkowo wykazano, że współczynnik C/D poniżej 1,67 (ng/mL)/mg wiąże się z osiąganiem subterapeutycznych stężeń leku oraz gorszą funkcją nerki przeszczepionej.

U pacjentów z uszkodzeniem wątroby obserwowano istotnie niższe stężenia kwasu mykofenolowego we krwi oznaczane po podaniu dawki leku. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy oznaczonymi parametrami farmakokinetycznymi takrolimusu a występowaniem cech uszkodzenia wątroby.

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu przyjmowanych inhibitorów CYP3A4 na parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego. Natomiast przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej wpływało na istotne obniżenie stężenia kwasu mykofenolowego we wszystkich oznaczonych punktach czasowych. Wykazano istotną zależność pomiędzy osiąganiem wyższych stężeń takrolimusu we krwi a stosowaniem

dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych, przy braku różnic w dawce dobowej leku immunosupresyjnego.

Obecność alleli *CYP3A4**1B i/lub *CYP3A5**1 była związana z obniżonymi parametrami C/D takrolimusu, ale nie wpływała na farmakokinetykę kwasu mykofenolowego. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy obserwowanym genotypem *ABCB1* a parametrami farmakokinetycznymi kwasu mykofenolowego i takrolimusu.

W przeprowadzonym badaniu ankietowym stwierdzono istotną statystycznie poprawę deklarowanego dobrostanu po przeszczepieniu w stosunku do okresu przedtransplantacyjnego. Dolegliwościami najczęściej zgłaszanymi przez biorców były: zwiększenie masy ciała, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, bóle kostno-stawowe oraz skurcze mięśniowe. Objawy niepożądane nie miały z związku z parametrami farmakokinetycznymi kwasu mykofenolowego, natomiast wykazano słabe ujemne korelacje pomiędzy współczynnikiem C/D dla takrolimusu a występowaniem objawów z układu nerwowego i skórnych. Żaden z ocenianych polimorfizmów genowych nie był związany z częstszym występowaniem działań niepożądanych.

Wnioski

- 1) Zakres stężeń minimalnych kwasu mykofenolowego od 1,5 do 2,7 µg/mL odpowiada zalecanej ekspozycji ocenianej na podstawie AUC, co pozwala oceniać ją w oparciu o pojedynczy pomiar stężenia leku, natomiast współczynnik C/D dla takrolimusu poniżej 1,67 (ng/mL)/mg wiąże się z osiągnięciem subterapeutycznych stężeń leku oraz gorszą funkcją nerki przeszczepionej.
- 2) Diagnostyka genetyczna w zakresie polimorfizmów *CYP3A4* oraz *CYP3A5* nie znajduje uzasadnienia ze względu na homogenność populacji polskiej w zakresie tych polimorfizmów, a występowanie poszczególnych wariantów w zakresie polimorfizmu *ABCB1* 3435C>T nie wpływa na parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego oraz takrolimusu.
- 3) W przypadku występowania cech uszkodzenia wątroby monitorowanie stężenia minimalnego może nie odzwierciedlać ekspozycji na kwas mykofenolowy i należy stosować AUC wyliczany ze wzorów LSS.
- 4) Należy monitorować zlecaną farmakoterapię u pacjentów pod kątem występowania interakcji, gdyż rutynowo stosowane leki (w tym OTC) wpływają na parametry farmakokinetyczne stosowanego leczenia immunosupresyjnego, a tym samym na jego bezpieczeństwo i skuteczność.

8 Summary

Introduction

Organ transplantation has become possible due to the pharmacological overcoming of the immune barrier. Maintenance immunosuppressive therapy consists of a combination of immunosuppressive agents (usually three) with different target molecules, which are expected to act as a prophylaxis of the rejection process of a transplanted kidney. Dosage of drugs, based solely on weight and time after transplantation, can lead to under-immunosuppression with increased risk of rejection, or over-immunosuppression with increased risk of infections, carcinogenesis, and toxicity. Pharmacotherapy monitored by drug concentrations, also known as therapeutic drug monitoring (TDM), allows to modify the doses of medications to achieve designated concentrations.

Objectives

The aim of the study was to assess the possibility of effective monitoring of the pharmacokinetics of mycophenolic acid and tacrolimus and to analyze the impact of the assessed pharmacokinetic parameters on the fate of the transplant and the occurrence of adverse drug reactions. Moreover, the purpose of the study was to evaluate the usefulness of pharmacogenomic analysis, routine laboratory tests, as well as polypharmacotherapy and drug interactions in the context of the effectiveness of immunosuppressive treatment and the occurrence of its side effects.

Material and methodology

130 kidney transplant recipients were included in the study (86 men and 44 women, aged 52.3 ± 12.5 years, mean 6.2 ± 5.0 years after transplantation). Immunosuppressive treatment was based on tacrolimus, mycophenolate mofetil and glucocorticoids at a dose of 5 mg in terms of prednisone.

Mycophenolic acid concentrations were determined using the immunoenzymatic method (EMIT) at three time points: before, 30 and 120 minutes after taking the drug dose. On their basis, the maximum concentration was determined and the area under concentration-time curve was estimated. Tacrolimus trough levels in whole blood samples were determined using the affinity assay (ACMIA).

Gene polymorphisms related to the metabolism of immunosuppressive drugs: *ABCB1* 3435C>T, *CYP3A4* -392A>G (promoter; *1, *1B) and *CYP3A5* 6986A>G (intron3; *1, *3) were determined using the restriction fragment length polymorphism method (RFLP).

The study also included standard laboratory tests as well as markers of systemic inflammatory response, determined on the basis of an automatic peripheral blood smear (NLR, MLR, PLR, dNLR).

Potential drug-drug interactions (pDDI) were assessed using the Lexicomp® mobile application. A survey was also conducted using a proprietary questionnaire evaluating the quality of life and the occurrence of side effects of the drugs used.

Results

The relationship between the area under the curve and the concentrations of mycophenolic acid assessed at all three time points was demonstrated.

No statistically significant differences in pharmacokinetic parameters were observed depending on the used mycophenolate mofetil preparation.

It was shown that the estimated glomerular filtration was significantly lower in the group of patients achieving subtherapeutic concentrations of tacrolimus. Based on the ROC analysis, cut-off points for the C/D ratios, i.e. the trough concentration per daily dose and dose per kilogram of body weight, were determined, which indicate an increased risk of subtherapeutic tacrolimus concentration. In addition, it has been shown that the C/D ratio below 1.67 (ng/mL)/mg is associated with achieving subtherapeutic concentrations of the drug and with poorer function of the transplanted kidney.

Significantly lower post-dose blood levels of mycophenolic acid were observed in patients with hepatic impairment. There was no statistically significant relationship between the determined pharmacokinetic parameters of tacrolimus and the occurrence of signs of hepatic injury.

No statistically significant effect of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of mycophenolic acid has been demonstrated. Contrary, taking proton pump inhibitors resulted in a significant decrease in the concentration of mycophenolic acid at all time points. There was a significant relationship between the achievement of higher blood concentrations of tacrolimus and the use of dihydropyridine calcium channel blockers, with no difference in the daily dose of the immunosuppressive drug.

The presence of the *CYP3A4*1B* and/or *CYP3A5*1* alleles was associated with decreased tacrolimus C/D ratio but did not affect the pharmacokinetics of mycophenolic acid. There was no statistically significant relationship between the observed *ABCB1* genotype and the pharmacokinetic parameters of mycophenolic acid and tacrolimus.

In the conducted survey, a statistically significant improvement in the declared well-being after transplantation in relation to the pre-transplantation period was observed. The complaints most frequently reported by recipients were: weight gain, increased blood pressure, osteoarticular pain and muscle cramps. Adverse events were not related to the pharmacokinetic parameters of mycophenolic acid, while weak negative correlations were found between the C/D ratio for tacrolimus and the occurrence of nervous system and skin symptoms. None of the gene polymorphisms assessed was associated with a higher incidence of adverse reactions.

Conclusions

- 1) The range of mycophenolic acid trough concentrations from 1.5 to 2.7 µg/mL corresponds to the recommended exposure based on AUC, which allows it to be assessed based on a single drug concentration measurement, and the C/D ratio for tacrolimus below 1.67 (ng/mL)/mg is associated with achieving subtherapeutic drug concentrations and worse function of the transplanted kidney.
- 2) Determination of *CYP3A4* and *CYP3A5* polymorphisms is not justified due to the homogeneity of the Polish population in this terms, and the occurrence of individual variants of the *ABCB1* 3435C>T polymorphism does not affect the pharmacokinetic parameters of mycophenolic acid and tacrolimus.
- 3) In the presence of evidence of hepatic injury, trough concentration monitoring may not reflect mycophenolic acid exposure and AUC calculated from LSS formulas should be used instead.
- 4) The prescribed pharmacotherapy should be monitored in terms of the occurrence of interactions, as routinely used drugs (including OTC) affect the pharmacokinetic parameters of the immunosuppressive treatment, and thus its safety and effectiveness.

9 Kwestionariusz subiektywnej oceny działań niepożądanych stosowanych leków

CZEŚĆ I. Dane podstawowe

<input type="checkbox"/> Kobieta <input type="checkbox"/> Mężczyzna	Wiek:	lat
Masa ciała: kg	Wzrost:	cm

CZEŚĆ II. Dane dotyczące choroby i stosowanego leczenia.

Kiedy wykryto u Pani/Pana chorobę nerek?	
Czas oczekiwania na przeszczep	
Data przeszczepu nerki	
Aktualnie stosowane leki immunosupresyjne	
Czy chorobie nerek towarzyszą u Pani/Pana inne choroby?	
Jakie leki stosuje Pani/Pan w związku z tymi chorobami?	

CZEŚĆ III. Jakość życia i działania niepożądane.

Proszę ocenić swoje ogólne samopoczucie przed i po przeszczepie (w skali od 1 do 5, gdzie: 1- bardzo złe, 2- złe, 3- umiarkowane, 4- dobre, 5- bardzo dobre)

Samopoczucie przed przeszczepem	1	2	3	4	5
Samopoczucie po przeszczepie	1	2	3	4	5

Proszę zaznaczyć, które spośród poniższych niepożądanych działań leków Pan/i/ zaobserwował/a/ oraz określić ich częstość (w skali od 0 do 5, gdzie 0- brak, 1- bardzo rzadko, 2- rzadko, 3- niezbyt często, 4- często, 5- bardzo często):

zatrzymanie płynów w organizmie (obrzęki)	0	1	2	3	4	5
przyrost masy ciała	0	1	2	3	4	5
zwiększone ciśnienie tętnicze krwi	0	1	2	3	4	5
zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi	0	1	2	3	4	5
bóle głowy	0	1	2	3	4	5
zawroty głowy	0	1	2	3	4	5
drgawki	0	1	2	3	4	5

bezsenność	0	1	2	3	4	5
objawy lęku	0	1	2	3	4	5
zaburzenia świadomości	0	1	2	3	4	5
splątanie	0	1	2	3	4	5
dezorientacja	0	1	2	3	4	5
zmiany nastroju	0	1	2	3	4	5
koszmary senne	0	1	2	3	4	5
drżenie mięśniowe	0	1	2	3	4	5
mrowienie i drętwienie kończyn	0	1	2	3	4	5
skurcze mięśniowe	0	1	2	3	4	5
zaburzona zdolność pisania (dysgrafia)	0	1	2	3	4	5
zapalenie spojówek	0	1	2	3	4	5
dzwonienie w uszach	0	1	2	3	4	5
przyspieszenie pracy serca	0	1	2	3	4	5
bóle kostno-stawowe	0	1	2	3	4	5
przyspieszenie oddechu	0	1	2	3	4	5
duszność	0	1	2	3	4	5
kaszel	0	1	2	3	4	5
ogólne osłabienie	0	1	2	3	4	5
świąd	0	1	2	3	4	5
wysypka	0	1	2	3	4	5
wypadanie włosów	0	1	2	3	4	5
trądzik	0	1	2	3	4	5
nadmierne pocenie się	0	1	2	3	4	5
biegunki	0	1	2	3	4	5
nudności	0	1	2	3	4	5
wymioty	0	1	2	3	4	5
zmniejszenie apetytu	0	1	2	3	4	5
owrzodzenia śluzówek jamy ustnej	0	1	2	3	4	5
bóle brzucha	0	1	2	3	4	5
niestrawność	0	1	2	3	4	5
zaparcia	0	1	2	3	4	5
wzdęcia	0	1	2	3	4	5

10 Spis tabel

- Tabela 1. Typy przeszczepień narządowych, nasilenie odpowiedzi immunologicznej i farmakologicznej immunosupresji.
- Tabela 2. Leki immunosupresyjne stosowane w różnych fazach leczenia po przeszczepieniu nerki.
- Tabela 3. Przykłady szlaków sygnału 2 (kosygnałowych).
- Tabela 4. Wybrane najczęstsze działania niepożądane wybranych leków immunosupresyjnych.
- Tabela 5. Liczebność grup badanych w zależności od stadium G przewlekłej choroby nerek.
- Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej.
- Tabela 7. Obecność przeciwciał antyHLA w populacji badanej w momencie włączenia do badania.
- Tabela 8. Liczba osób przyjmujących poszczególne preparaty takrolimusu i mykofenolanu mofetilu.
- Tabela 9. Parametry laboratoryjne w momencie włączenia do badania.
- Tabela 10. Klasyfikacja pDDI wg Lexicomp®.
- Tabela 11. Porównanie parametrów systemowej odpowiedzi zapalnej w momencie włączenia do badania oraz po 12 miesiącach.
- Tabela 12. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego oceniane w momencie badania.
- Tabela 13. Korelacje pomiędzy stężeniami kwasu mykofenolowego oraz AUC.
- Tabela 14. Korelacje pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi kwasu mykofenolowego a dawką mykofenolanu mofetilu.
- Tabela 15. Współczynniki charakteryzujące stosunek obserwowanych stężeń kwasu mykofenolowego do stosowanej dawki leku.
- Tabela 16. Wartości obserwowanych parametrów farmakokinetycznych oraz funkcja nerki przeszczepionej w zależności od osiągniętych stężeń MPA w krwi.
- Tabela 17. Wartości obserwowanych parametrów farmakokinetycznych w przeliczeniu na dawkę leku w zależności od osiągniętych stężeń MPA w krwi.
- Tabela 18. Wyniki analizy krzywych ROC dla poszczególnych parametrów farmakokinetycznych w odniesieniu do uzyskiwania terapeutycznego zakresu dla kwasu mykofenolowego, definiowanego jako $AUC_{APPROX} 30-60 \mu g \times h/mL$.
- Tabela 19. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego w zależności od stosowanego preparatu mykofenolanu mofetilu.

- Tabela 20. Wartości obserwowanych parametrów farmakokinetycznych oraz funkcja nerki przeszczepionej w zależności od osiągniętych stężeń takrolimusu w krwi.
- Tabela 21. Zależność obserwowanych wartości współczynników C_0/D_{TAC} oraz $C_0/(D_{TAC}/mc)$ od osiągnięcia stężeń terapeutycznych takrolimusu.
- Tabela 22. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od stosowanego preparatu.
- Tabela 23. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego w grupach biorców podzielonych w zależności funkcji nerki przeszczepionej w 24 miesięcznej obserwacji.
- Tabela 24. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w grupach biorców różniących się funkcją nerki przeszczepionej w 24 miesięcznej obserwacji.
- Tabela 25. Zależność parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego z występowaniem cech uszkodzenia wątroby.
- Tabela 26. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od obecności cech uszkodzenia wątroby.
- Tabela 27. Parametry farmakokinetyczne kwasu mykofenolowego w zależności od przyjmowanych inhibitorów CYP3A4.
- Tabela 28. Parametry farmakokinetyczne kwasy mykofenolowego w zależności od przyjmowania inhibitorów pompy protonowej.
- Tabela 29. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od przyjmowania inhibitorów CYP3A4.
- Tabela 30. Parametry farmakokinetyczne takrolimusu w zależności od przyjmowania dihidropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych.
- Tabela 31. Częstość genotypów *ABCB1*, *CYP3A4* i *CYP3A5* w populacji badanej.
- Tabela 32. Częstość alleli *ABCB1* 3435C, *CYP3A4*1B* i *CYP3A5*1* w populacji badanej.
- Tabela 33. Zależność parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego od genotypu *ABCB1*.
- Tabela 34. Zależność parametrów farmakokinetycznych takrolimusu od genotypu *ABCB1*.
- Tabela 35. Zależność parametrów farmakokinetycznych takrolimusu od obecności alleli *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1*.
- Tabela 36. Zależność parametrów farmakokinetycznych kwasu mykofenolowego od obecności alleli *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1*.
- Tabela 37. Związek pomiędzy systemowymi wykładnikami stanu zapalnego, a ekspozycją na badane leki.
- Tabela 38. Ogólny dobrostan w okresie przed przeszczepieniem nerki w zależności od rodzaju leczenia nerkozastępczego poprzedzającego przeszczepienie nerki.

- Tabela 39. Ogólny dobrostan w okresie przed przeszczepieniem nerki w zależności od przyczyny niewydolności nerek własnych.
- Tabela 40. Związek subiektywnej oceny dobrostanu po przeszczepieniu i charakterystyki pacjentów.
- Tabela 41. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.
- Tabela 42. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów skórnych udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.
- Tabela 43. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów związanych z zaburzeniami elektrolitowymi udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.
- Tabela 44. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania objawów ze strony układu nerwowego udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.
- Tabela 45. Zestawienie odpowiedzi na pytania dotyczące występowania pozostałych objawów udzielanych przez pacjentów w badaniu ankietowym.
- Tabela 46. Częstość osób podających objawy niepożądane z poszczególnych bloków w odniesieniu do płci.
- Tabela 47. Liczba zgłaszanych objawów w danym bloku w odniesieniu do płci.
- Tabela 48. Związek wieku pacjenta i zgłaszania objawów danego typu.
- Tabela 49. Związek czasu od przeszczepienia nerki i zgłaszania objawów danego rodzaju
- Tabela 50. Związek aktualnej czynności nerki przeszczepionej i zgłaszania objawów danego rodzaju.
- Tabela 51. Zależność objawów niepożądanych od uszkodzenia wątroby.
- Tabela 52. Związek liczby regularnie przyjmowanych preparatów i zgłaszania objawów danego rodzaju.
- Tabela 53. Zależność objawów niepożądanych od preparatu mykofenolanu mofetilu.
- Tabela 54. Zależności pomiędzy liczbą podawanych typów objawów niepożądanych, a parametrami farmakokinetycznymi kwasu mykofenolowego.
- Tabela 55. Zależność objawów niepożądanych od zakresu AUC kwasu mykofenolowego.
- Tabela 56. Zależność objawów niepożądanych od preparatu takrolimusu.
- Tabela 57. Zależności pomiędzy liczbą podawanych typów objawów niepożądanych, a parametrami farmakokinetycznymi takrolimusu.
- Tabela 58. Zależność objawów niepożądanych od osiąganego zakresu stężenia takrolimusu.

Tabela 59. Zależność objawów niepożądanych od genotypu *ABCB1*.

Tabela 60. Zależność objawów niepożądanych od obecności alleli *CYP3A4*1B* i/lub *CYP3A5*1*.

Tabela 61. Zależność objawów niepożądanych od inhibitorów pompy protonowej.

Tabela 62. Zależność objawów niepożądanych od przyjmowania dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych.

Tabela 63. Zależność objawów niepożądanych od stosowania inhibitorów CYP3A4.

11 Spis rycin

- Rycina 1. Leki hamujące mechanizmy efektorowe limfocytów.
- Rycina 2. Schemat stosowanej metody zliczania pól trapezów dla obliczenia pola powierzchni pod krzywą stężenia do czasu.
- Rycina 3. Stężenia minimalne MPA w zależności od wartości AUC_{APPROX} ($p < 0,001$).
- Rycina 4. Analiza współczynników C/D jako potencjalnych klasyfikatorów przewidujących uzyskiwanie subterapeutycznych stężeń takrolimusu – analiza krzywych ROC.
- Rycina 5. Zależność funkcji filtracyjnej nerki przeszczepionej od uzyskiwanych współczynników C_0/D_{TAC} ($p = 0,030$).
- Rycina 6. Porównanie subiektywnych ocen ogólnego dobrostanu przed i po przeszczepieniu nerki ($p < 0,001$).

12 Bibliografia

1. Tilney, N.L. Renal transplantation between identical twins: A review. *World J. Surg.* **1986**, *10*, 381–388, doi:10.1007/BF01655297.
2. Hammerman, M.R. Organogenesis of the endocrine pancreas. *Kidney Int.* **2005**, *68*, 1953–1955, doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00628.x.
3. Calne, R.Y. the Rejection of Renal Homografts. *Lancet* **1960**, *275*, 417–418, doi:10.1016/S0140-6736(60)90343-3.
4. Hume, D.M. Early experiences in organ homotransplantation in man and the unexpected sequelae thereof. *Am. J. Surg.* **1979**, *137*, 152–161, doi:10.1016/0002-9610(79)90135-1.
5. Cohen, D.J.; Loertscher, R.; Rubin, M.F.; Tilney, N.L.; Carpenter, C.B.; Strom, T.B. Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann. Intern. Med.* **1984**, *101*, 667–682, doi:10.7326/0003-4819-101-5-667.
6. Miach, P.J. Cyclosporin A in organ transplantation. *Med. J. Aust.* **1986**, *145*, 146–150, doi:10.5694/j.1326-5377.1986.tb113775.x.
7. Stevens, P.E.; Levin, A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* **2013**, *158*, 825–830, doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
8. Dębska-Ślizień, A.; Rutkowski, B.; Jagodziński, P.; Rutkowski, P.; Przygoda, J.; Lewandowska, D.; Czerwiński, J.; Kamiński, A.; Gellert, R. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2021. *Nefrol. i dializoterapia Pol.* **2021**, *25*, 85–104.
9. Amico, P. Evolution of graft survival in kidney transplantation: an analysis of the OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin. Transpl.* **2010**, 1–15.
10. Lim, M.A.; Kohli, J.; Bloom, R.D. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant. Rev.* **2017**, *31*, 10–17, doi:10.1016/j.trre.2016.10.006.
11. Lentine, K.L.; Smith, J.M.; Hart, A.; Miller, J.; Skeans, M.A.; Larkin, L.; Robinson, A.; Gauntt, K.; Israni, A.K.; Hirose, R.; et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am. J. Transplant.* **2022**, *22*, 21–136, doi:10.1111/ajt.16982.
12. Bonilla, F.A.; Oettgen, H.C. Adaptive immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *125*,

S33–S40, doi:10.1016/j.jaci.2009.09.017.

13. Shiina, T.; Inoko, H.; Kulski, J.K. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens* **2004**, *64*, 631–649, doi:10.1111/j.1399-0039.2004.00327.x.
14. Molinero, L.L.; Marcos, C.Y.; Mirbaha, F.; Fainboim, L.; Stastny, P.; Zwirner, N.W. Codominant expression of the polymorphic MICA alloantigens encoded by genes in the HLA region. *Eur. J. Immunogenet. Off. J. Br. Soc. Histocompat. Immunogenet.* **2002**, *29*, 315–319, doi:10.1046/j.1365-2370.2002.00274.x.
15. Le Bouteiller, P. HLA Class I Chromosomal Region, Genes, and Products: Facts and Questions. *Crit. Rev. Immunol.* **2017**, *37*, 317–357, doi:10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.80.
16. Liu, B.; Shao, Y.; Fu, R. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immunity, Inflamm. Dis.* **2021**, *9*, 340–350, doi:10.1002/iid3.416.
17. Goulmy, E. Human minor histocompatibility antigens. *Curr. Opin. Immunol.* **1996**, *8*, 75–81, doi:10.1016/S0952-7915(96)80108-7.
18. Zorn, E.; See, S.B. Antibody Responses to Minor Histocompatibility Antigens After Solid Organ Transplantation. *Transplantation* **2022**, *106*, 749–753, doi:10.1097/TP.0000000000003969.
19. Dierselhuis, M.; Goulmy, E. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* **2009**, *14*, 419–425, doi:10.1097/MOT.0b013e32832d399c.
20. Thauvat, O.; Graff-Dubois, S.; Fabien, N.; Duthey, A.; Attuil-Audenis, V.; Nicoletti, A.; Patey, N.; Morelon, E. A stepwise breakdown of B-cell tolerance occurs within renal allografts during chronic rejection. *Kidney Int.* **2012**, *81*, 207–219, doi:10.1038/ki.2011.317.
21. Delville, M.; Charreau, B.; Rabant, M.; Legendre, C.; Anglicheau, D. Pathogenesis of non-HLA antibodies in solid organ transplantation: Where do we stand? *Hum. Immunol.* **2016**, *77*, 1055–1062, doi:10.1016/j.humimm.2016.05.021.
22. Baranwal, A.K.; Mehra, N.K. Major histocompatibility complex class I chain-related A (MICA) molecules: Relevance in solid organ transplantation. *Front. Immunol.* **2017**, *8*,

doi:10.3389/fimmu.2017.00182.

23. Sánchez-Zapardiel, E.; Castro-Panete, M.J.; Castillo-Rama, M.; Morales, P.; Lora-Pablos, D.; Valero-Hervás, D.; Ruiz-García, R.; Apaza, J.; Talayero, P.; Andrés, A.; et al. Harmful effect of preformed anti-MICA antibodies on renal allograft evolution in early posttransplantation period. *Transplantation* **2013**, *96*, 70–78, doi:10.1097/TP.0b013e3182943506.
24. Lemy, A.; Andrien, M.; Wissing, K.M.; Ryhahi, K.; Vandersarren, A.; Racapé, J.; Heylen, C.; Ghisdal, L.; Broeders, E.; Vereerstraeten, P.; et al. Major histocompatibility complex class 1 chain-related antigen a antibodies: Sensitizing events and impact on renal graft outcomes. *Transplantation* **2010**, *90*, 168–174, doi:10.1097/TP.0b013e3181e228f7.
25. Zwirner, N.W.; Dole, K.; Stastny, P. Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes. *Hum. Immunol.* **1999**, *60*, 323–330, doi:10.1016/S0198-8859(98)00128-1.
26. Solgi, G.; Furst, D.; Mytilineos, J.; Pourmand, G.; Amirzargar, A.A. Clinical relevance of pre and post-transplant immune markers in kidney allograft recipients: Anti-HLA and MICA antibodies and serum levels of sCD30 and sMICA. *Transpl. Immunol.* **2012**, *26*, 81–87, doi:10.1016/j.trim.2011.12.002.
27. Sumitran-Holgersson, S.; Wilczek, H.E.; Holgersson, J.; Soderstrom, K. Identification of the nonclassical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation* **2002**, *74*, 268–277, doi:10.1097/00007890-200207270-00019.
28. Hiemann, N.E.; Meyer, R.; Wellnhofer, E.; Schoenemann, C.; Heidecke, H.; Lachmann, N.; Hetzer, R.; Dragun, D. Non-HLA antibodies targeting vascular receptors enhance alloimmune response and microvasculopathy after heart transplantation. *Transplantation* **2012**, *94*, 919–924, doi:10.1097/TP.0b013e3182692ad2.
29. Banasik, M.; Boratyńska, M.; Kościelska-Kasprzak, K.; Kamińska, D.; Bartoszek, D.; Zabińska, M.; Myszk, M.; Zmonarski, S.; Protasiewicz, M.; Nowakowska, B.; et al. The influence of non-HLA antibodies directed against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) on early renal transplant outcomes. *Transpl. Int.* **2014**, *27*, 1029–1038, doi:10.1111/tri.12371.

30. Nowańska, K.; Wiśnicki, K.; Kuriata-Kordek, M.; Krajewska, M.; Banasik, M. The role of endothelin II type A receptor (ETAR) in transplant injury. *Transpl. Immunol.* **2022**, *70*, 101505, doi:10.1016/j.trim.2021.101505.
31. Banasik, M.; Boratyńska, M.; Kościelska-Kasprzak, K.; Kamińska, D.; Zmonarski, S.; Mazanowska, O.; Krajewska, M.; Bartoszek, D.; Zabińska, M.; Myszka, M.; et al. Non-HLA antibodies: Angiotensin II type 1 receptor (Anti-AT1R) and endothelin-1 type A receptor (Anti-ETAR) are associated with renal allograft injury and graft loss. *Transplant. Proc.* **2014**, *46*, 2618–2621, doi:10.1016/j.transproceed.2014.09.029.
32. Banasik, M.; Kuriata-Kordek, M.; Donizy, P.; Nowańska, K.; Wiśnicki, K.; Letachowicz, K.; Zmonarski, S.; Kamińska, D.; Mazanowska, O.; Dawiskiba, T.; et al. The summarized assessment of endothelin a receptor expression in renal transplant compartments associated with antibody-mediated rejection. *Diagnostics* **2021**, *11*, doi:10.3390/diagnostics11122366.
33. Callemeyn, J.; Lamarthée, B.; Koenig, A.; Koshy, P.; Thauat, O.; Naesens, M. Allorecognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int.* **2022**, *101*, 692–710.
34. Clipstone, N.A.; Crabtree, G.R. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* **1992**, *357*, 695–697, doi:10.1038/357695a0.
35. Shaw, J.P.; Utz, P.J.; Durand, D.B.; Toole, J.J.; Emmel, E.A.; Crabtree, G.R. Identification of a putative regulator of early T cell activation genes. *Science* **1988**, *241*, 202–205, doi:10.1126/science.3260404.
36. Smyth, L.A.; Herrera, O.B.; Golshayan, D.; Lombardi, G.; Lechler, R.I. A novel pathway of antigen presentation by dendritic and endothelial cells: Implications for allorecognition and infectious diseases. *Transplantation* **2006**, *82*, S15-8, doi:10.1097/01.tp.0000231347.06149.ca.
37. Herrera, O.B.; Golshayan, D.; Tibbott, R.; Salcido Ochoa, F.; James, M.J.; Marelli-Berg, F.M.; Lechler, R.I. A novel pathway of alloantigen presentation by dendritic cells. *J. Immunol.* **2004**, *173*, 4828–4837, doi:10.4049/jimmunol.173.8.4828.
38. Kelly, C.M.; Benham, A.M.; Sawyer, G.J.; Dalchau, R.; Fabre, J.W. A three-cell cluster hypothesis for noncognate T-B collaboration via direct T cell recognition of allogeneic dendritic cells. *Transplantation* **1996**, *61*, 1094–1099, doi:10.1097/00007890-

199604150-00018.

39. Siu, J.H.Y.; Surendrakumar, V.; Richards, J.A.; Pettigrew, G.J. T cell allorecognition pathways in solid organ transplantation. *Front. Immunol.* 2018, 9, 1–14.
40. Mirzakhani, M.; Mohammadnia-Afrouzi, M.; Shahbazi, M.; Mirhosseini, S.A.; Hosseini, H.M.; Amani, J. The exosome as a novel predictive/diagnostic biomarker of rejection in the field of transplantation. *Clin. Immunol.* 2019, 203, 134–141, doi:10.1016/j.clim.2019.04.010.
41. Morelli, A.E.; Bracamonte-Baran, W.; Burlingham, W.J. Donor-derived exosomes: the trick behind the semidirect pathway of allorecognition. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2017, 22, 46–54, doi:10.1097/MOT.0000000000000372.
42. Hennessy, C.; Lewik, G.; Cross, A.; Hester, J.; Issa, F. Recent advances in our understanding of the allograft response. *Fac. Rev.* 2021, 10, 21, doi:10.12703/r/10-21.
43. Koulova, L.; Clark, E.A.; Shu, G.; Dupont, B. The CD28 ligand B7/BB1 provides costimulatory signal for alloactivation of CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 1991, 173, 759–762, doi:10.1084/jem.173.3.759.
44. Krummey, S.M.; Cheeseman, J.A.; Conger, J.A.; Jang, P.S.; Mehta, A.K.; Kirk, A.D.; Larsen, C.P.; Ford, M.L. High CTLA-4 expression on Th17 cells results in increased sensitivity to CTLA-4 coinhibition and resistance to belatacept. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2014, 14, 607–614, doi:10.1111/ajt.12600.
45. Chen, L.; Flies, D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13, 227–242, doi:10.1038/nri3405.
46. Yang, H.; Rudge, D.G.; Koos, J.D.; Vaidialingam, B.; Yang, H.J.; Pavletich, N.P. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature* 2013, 497, 217–223, doi:10.1038/nature12122.
47. Huang, D.-L.; He, Y.-R.; Liu, Y.-J.; He, H.-Y.; Gu, Z.-Y.; Liu, Y.-M.; Liu, W.-J.; Luo, Z.; Ju, M.-J. The immunomodulation role of Th17 and Treg in renal transplantation. *Front. Immunol.* 2023, 14, 1113560, doi:10.3389/fimmu.2023.1113560.
48. Kanno, Y.; Vahedi, G.; Hirahara, K.; Singleton, K.; O’Shea, J.J. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying

- commitment and plasticity. *Annu. Rev. Immunol.* **2012**, *30*, 707–731, doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075058.
49. Terasaki, P.I. Tolerogenic Mechanisms in Liver Transplantation. *SOJ Immunol.* **2015**, *3*, 01–13, doi:10.15226/2372-0948/3/4/00136.
 50. Li, W.; Kuhr, C.S.; Zheng, X.X.; Carper, K.; Thomson, A.W.; Reyes, J.D.; Perkins, J.D. New insights into mechanisms of spontaneous liver transplant tolerance: the role of Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2008**, *8*, 1639–1651, doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02300.x.
 51. Dirks, J.; Viemann, D.; Beyersdorf, N.; Härtel, C.; Morbach, H. Insights into B cell ontogeny inferred from human immunology. *Eur. J. Immunol.* **2023**, e2250116, doi:10.1002/eji.202250116.
 52. Chong, A.S.; Sage, P.T.; Alegre, M.-L. Regulation of Alloantibody Responses. *Front. Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 706171, doi:10.3389/fcell.2021.706171.
 53. Louis, K.; Lefaucheur, C. DSA in solid organ transplantation: is it a matter of specificity, amount, or functional characteristics? *Curr. Opin. Organ Transplant.* **2022**, *27*, 392–398, doi:10.1097/MOT.0000000000001006.
 54. Kummer, L.; Zaradzki, M.; Vijayan, V.; Arif, R.; Weigand, M.A.; Immenschuh, S.; Wagner, A.H.; Larmann, J. Vascular Signaling in Allogenic Solid Organ Transplantation - The Role of Endothelial Cells. *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 443, doi:10.3389/fphys.2020.00443.
 55. Lightbody, J.J.; Rosenberg, J.C. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in prospective kidney transplant recipients. *J. Immunol.* **1974**, *112*, 890–896.
 56. Hill, P.; Cross, N.B.; Barnett, A.N.R.; Palmer, S.C.; Webster, A.C. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *2017*, doi:10.1002/14651858.CD004759.pub2.
 57. Parlakpınar, H.; Gunata, M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **2021**, *43*, 651–665, doi:10.1080/08923973.2021.1966033.
 58. Halloran, P.F. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N. Engl. J. Med.*

- 2004, 351, 2715–2729, doi:10.1056/nejmra033540.
59. Loupy, A.; Haas, M.; Roufosse, C.; Naesens, M.; Adam, B.; Afrouzian, M.; Akalin, E.; Alachkar, N.; Bagnasco, S.; Becker, J.U.; et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell – and antibody-mediated rejection. *2020*, 2318–2331, doi:10.1111/ajt.15898.
 60. Loupy, A.; Mengel, M.; Haas, M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int.* 2022, 101, 678–691.
 61. Lai, X.; Zheng, X.; Mathew, J.M.; Gallon, L.; Leventhal, J.R.; Zhang, Z.J. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front. Immunol.* 2021, 12, 1–13.
 62. Schinstock, C.A.; Mannon, R.B.; Budde, K.; Chong, A.S.; Haas, M.; Knechtle, S.; Lefaucheur, C.; Montgomery, R.A.; Nickerson, P.; Tullius, S.G.; et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection after Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 2020, 104, 911–922.
 63. Lao, M.; Bączkowska, T. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów unaczynionych. In *Transplantologia kliniczna*; Rowiński, W., Wałaszewski, J., Pączek, L., Eds.; PZWL: Warszawa, 2004; pp. 128–178.
 64. Małyszko, J.; Kobus, G. Immunosupresja w przeszczepianiu narządów. In *Transplantologia i pielęgniarstwo transplantacyjne*; Rolka, H., Kowalewska, B., Jankowska, B., Krajewska-Kułak, E., Eds.; Warszawa, 2017; pp. 179–188.
 65. Durlik, M. Leczenie immunosupresyjne. In *Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek*; Czerwiński, J., Małkowski, P., Eds.; Warszawa, 2017; pp. 145–164.
 66. Bączkowska, T.; Dębska-Ślizień, A.; Durlik, M.; Krajewska, M.; Więcek, A. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki. In *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych*; Durlik, M., Danielewicz, R., Eds.; Warszawa, 2021; pp. 9–85.
 67. Bączkowska, T.; Durlik, M. Leki immunosupresyjne i zasady leczenia immunosupresyjnego. In *Transplantologia kliniczna, zasady ogólne*; Cierpka, L., Durlik, M., Eds.; 2022; pp. 267–300.

68. Mowbray, J.F.; Cohen, S.L.; Doak, P.B.; Kenyon, J.R.; Owen, K.; Percival, A.; Porter, K.A.; Peart, W.S. Human cadaveric renal transplantation. Report of twenty cases. *Br. Med. J.* **1965**, *2*, 1387–1394, doi:10.1136/bmj.2.5475.1387.
69. METYPRED - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32695/characteristic> (accessed on Mar 2, 2023).
70. ENCORTON - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (accessed on Mar 2, 2023).
71. ENCORTOLON - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2201/characteristic> (accessed on Mar 2, 2023).
72. MEPRELON - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23896/characteristic> (accessed on Mar 2, 2023).
73. PREDASOL - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37364/characteristic> (accessed on Mar 2, 2023).
74. Hricik, D.E.; Almawi, W.Y.; Strom, T.B. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* **1994**, *57*, 979–989, doi:10.1097/00007890-199404150-00001.
75. Coutinho, A.E.; Chapman, K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2011**, *335*, 2–13, doi:10.1016/j.mce.2010.04.005.
76. De Lucena, D.D.; Rangel, É.B. Glucocorticoids use in kidney transplant setting. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2018**, *14*, 1023–1041, doi:10.1080/17425255.2018.1530214.
77. Engwenyu, L.R.; Anderson, A.S. A Comprehensive Review of Calcineurin Inhibitors Used for Immunosuppression in Cardiac Transplantation. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2022**, *272*, 27–38, doi:10.1007/164_2021_549.
78. Wallemacq, P.E.; Reding, R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ

- transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin. Chem.* **1993**, *39*, 2219–28.
79. Schreiber, S.L.; Crabtree, G.R. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol. Today* **1992**, *13*, 136–142, doi:10.1016/0167-5699(92)90111-J.
 80. WIEDERRECHT, G.; LAM, E.; HUNG, S.; MARTIN, M.; SIGAL, N. The Mechanism of Action of FK-506 and Cyclosporin A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1993**, *696*, 9–19, doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb17137.x.
 81. Gabardi, S.; Tran, J.L.; Clarkson, M.R. Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. *Ann. Pharmacother.* **2003**, *37*, 1685–1693, doi:10.1345/aph.1D063.
 82. Allison, A.C.; Eugui, E.M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* **2000**, *47*, 85–118, doi:10.1016/S0162-3109(00)00188-0.
 83. Evans, W.E.; McLeod, H.L. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 538–549, doi:10.1056/NEJMra020526.
 84. Yamauchi, A.; Ieiri, I.; Kataoka, Y.; Tanabe, M.; Nishizaki, T.; Oishi, R.; Higuchi, S.; Otsubo, K.; Sugimachi, K. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: Relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation* **2002**, *74*, 571–573, doi:10.1097/00007890-200208270-00024.
 85. Ishikawa, T.; Onishi, Y.; Hirano, H.; Oosumi, K.; Nagakura, M.; Tarui, S. Pharmacogenomics of drug transporters: A new approach to functional analysis of the genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1). *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 939–948, doi:10.1248/bpb.27.939.
 86. Provenzani, A.; Santeusano, A.; Mathis, E.; Notarbartolo, M.; Labbozzetta, M.; Poma, P.; Provenzani, A.; Polidori, C.; Vizzini, G.; Polidori, P.; et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 9156–9173, doi:10.3748/wjg.v19.i48.9156.
 87. Borecki, K.; Zawada, I.; Pawinska-Matecka, A.; Salkic, N.N.; Karakiewicz, B.; Adler, G. ABCB1 3435C>T and 2677G>T/A polymorphisms in Polish and Bosnian patients with Crohn's disease – A preliminary report. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* **2017**, *17*, 323, doi:10.17305/BJBMS.2017.2172.
 88. Rodriguez-Antona, C.; Savieo, J.L.; Lauschke, V.M.; Sangkuhl, K.; Drögemöller, B.I.;

- Wang, D.; van Schaik, R.H.N.; Gilep, A.A.; Peter, A.P.; Boone, E.C.; et al. PharmVar GeneFocus: CYP3A5. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2022**, *112*, 1159–1171, doi:10.1002/cpt.2563.
89. Nelson, D.R. The cytochrome P450 homepage. *Hum. Genomics* **2009**, *4*, 59–65, doi:10.1186/1479-7364-4-1-59.
90. Song, Y.; Li, C.; Liu, G.; Liu, R.; Chen, Y.; Li, W.; Cao, Z.; Zhao, B.; Lu, C.; Liu, Y. Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes. *Clin. Pharmacokinet.* **2021**, *60*, 585–601, doi:10.1007/s40262-021-01001-5.
91. Shiraga, T.; Matsuda, H.; Nagase, K.; Iwasaki, K.; Noda, K.; Yamazaki, H.; Shimada, T.; Funae, Y. Metabolism of FK506, a potent immunosuppressive agent, by cytochrome P450 3A enzymes in rat, dog and human liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 727–735, doi:10.1016/0006-2952(94)90136-8.
92. Anglicheau, D.; Legendre, C.; Beaune, P.; Thervet, E. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics* **2007**, *8*, 835–849, doi:10.2217/14622416.8.7.835.
93. Thervet, E.; Legendre, C.; Beaune, P.; Anglicheau, D. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics* **2005**, *6*, 37–47, doi:10.1517/14622416.6.1.37.
94. Crettol, S.; Venetz, J.-P.; Fontana, M.; Aubert, J.-D.; Pascual, M.; Eap, C.B. CYP3A7, CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genetic polymorphisms, cyclosporine concentration, and dose requirement in transplant recipients. *Ther. Drug Monit.* **2008**, *30*, 689–699, doi:10.1097/FTD.0b013e31818a2a60.
95. Diederich, S.; Eigendorff, E.; Burkhardt, P.; Quinkler, M.; Bumke-Vogt, C.; Rochel, M.; Seidelmann, D.; Esperling, P.; Oelkers, W.; Bähr, V.B. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: An important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 5695–5701, doi:10.1210/jc.2002-020970.
96. Diederich, S.; Quinkler, M.; Mai, K.; Schöneshöfer, M.; Baehr, V.; Pfeiffer, A.; Oelkers, W.; Eigendorff, E. In vivo activity of 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in man: Effects of prednisolone and chenodesoxycholic acid. *Horm. Metab. Res.* **2011**, *43*, 66–

- 71, doi:10.1055/s-0030-1267170.
97. Meikle, A.W.; Weed, J.A.; Tyler, F.H. Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with new radioimmunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1975**, *41*, 717–721, doi:10.1210/jcem-41-4-717.
 98. Youssef, D.M.; Attia, T.A.; El-Shal, A.S.; Abduelometry, F.A. Multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: Impact on susceptibility and response to steroids. *Gene* **2013**, *530*, 201–207, doi:10.1016/j.gene.2013.08.045.
 99. Cevik, L.; Karaca, R.O.; Babaoglu, M.O. Letter to the editor regarding “Youssef et al.’s multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: Impact on susceptibility and response to steroids.” *Gene* 2014, *537*, 174.
 100. Guengerich, F.P. Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999, *39*, 1–17.
 101. Rendic, S.P.; Guengerich, F.P. Human Family 1–4 cytochrome P450 enzymes involved in the metabolic activation of xenobiotic and physiological chemicals: an update. *Arch. Toxicol.* 2021, *95*, 395–472.
 102. Hesselink, D.A.; Ngyuen, H.; Wabbijn, M.; Smak Gregoor, P.J.H.; Steyerberg, E.W.; Van Riemsdijk, I.C.; Weimar, W.; Van Gelder, T. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2003**, *56*, 327–330, doi:10.1046/j.0306-5251.2003.01882.x.
 103. Shihab, F.S.; Lee, S.T.; Smith, L.D.; Woodle, E.S.; Pirsch, J.D.; Gaber, A.O.; Henning, A.K.; Reisfield, R.; Fitzsimmons, W.; Holman, J. Effect of corticosteroid withdrawal on tacrolimus and mycophenolate mofetil exposure in a randomized multicenter study. *Am. J. Transplant.* **2013**, *13*, 474–484, doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04327.x.
 104. Van Duijnhoven, E.M.; Boots, J.M.M.; Christiaans, M.H.L.; Stolk, L.M.L.; Undre, N.A.; Van Hooff, J.P. Increase in tacrolimus trough levels after steroid withdrawal. *Transpl. Int.* **2003**, *16*, 721–725, doi:10.1007/s00147-003-0615-1.
 105. Kukla, A.; Chen, E.; Spong, R.; Weber, M.; El-Shahawi, Y.; Gillingham, K.; Matas, A.J.; Ibrahim, H.N. Recurrent glomerulonephritis under rapid discontinuation of steroids. *Transplantation* **2011**, *91*, 1386–1391, doi:10.1097/TP.0b013e31821bf157.

106. Haller, M.C.; Royuela, A.; Nagler, E. V.; Pascual, J.; Webster, A.C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *2016*, doi:10.1002/14651858.CD005632.pub3.
107. Knight, S.R.; Morris, P.J. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* **2010**, *89*, 1–14, doi:10.1097/TP.0b013e3181c518cc.
108. Kuypers, D.R.J.; De Jonge, H.; Naesens, M.; Lerut, E.; Verbeke, K.; Vanrenterghem, Y. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2007**, *82*, 711–725, doi:10.1038/sj.clpt.6100216.
109. Staatz, C.E.; Goodman, L.K.; Tett, S.E. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part i. *Clin. Pharmacokinet.* **2010**, *49*, 141–175, doi:10.2165/11317350-000000000-00000.
110. US FDA Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers Available online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (accessed on Mar 4, 2023).
111. Fujiyama, N.; Miura, M.; Kato, S.; Sone, T.; Isobe, M.; Satoh, S. Involvement of carboxylesterase 1 and 2 in the hydrolysis of mycophenolate mofetil. *Drug Metab. Dispos.* **2010**, *38*, 2210–2217, doi:10.1124/dmd.110.034249.
112. Picard, N.; Cresteil, T.; Premaud, A.; Marquet, P. Characterization of a phase 1 metabolite of mycophenolic acid produced by CYP3A4/5. *Ther. Drug Monit.* **2004**, *26*, 600–608, doi:10.1097/00007691-200412000-00004.
113. Picard, N.; Ratanasavanh, D.; Prémaud, A.; Le Meur, Y.; Marquet, P. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. *Drug Metab. Dispos.* **2005**, *33*, 139–146, doi:10.1124/dmd.104.001651.
114. Van Hest, R.M.; Mathot, R.A.A.; Pescovitz, M.D.; Gordon, R.; Mamelok, R.D.; Van Gelder, T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: A population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *17*, 871–

- 880, doi:10.1681/ASN.2005101070.
115. Shaw, L.M.; Nowak, I. Mycophenolic Acid: Measurement and Relationship to Pharmacologic Effects. *Ther. Drug Monit.* **1995**, *17*, 685–689, doi:10.1097/00007691-199512000-00024.
 116. Gregoor, P.J.; de Sévaux, R.G.; Hené, R.J.; Hesse, C.J.; Hilbrands, L.B.; Vos, P.; van Gelder, T.; Hoitsma, A.J.; Weimar, W. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation* **1999**, *68*, 1603–1606, doi:10.1097/00007890-199911270-00028.
 117. Rupperecht, K.; Schmidt, C.; Raspé, A.; Schweda, F.; Shipkova, M.; Fischer, W.; Bucher, M.; Kees, F.; Faerber, L. Bioavailability of Mycophenolate Mofetil and Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Is Differentially Affected by Pantoprazole in Healthy Volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **2009**, *49*, 1196–1201, doi:10.1177/0091270009344988.
 118. Kees, M.G.; Steinke, T.; Moritz, S.; Rupperecht, K.; Paulus, E.M.; Kees, F.; Bucher, M.; Faerber, L. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *52*, 1265–1272, doi:10.1177/0091270011412968.
 119. Knorr, J.P.; Sjeime, M.; Braitman, L.E.; Jawa, P.; Zaki, R.; Ortiz, J. Concomitant proton pump inhibitors with mycophenolate mofetil and the risk of rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* **2014**, *97*, 518–524, doi:10.1097/01.tp.0000436100.65983.10.
 120. Rissling, O.; Glander, P.; Hambach, P.; Mai, M.; Brakemeier, S.; Klonower, D.; Halleck, F.; Singer, E.; Schrezenmeier, E.V.; Dürr, M.; et al. No relevant pharmacokinetic interaction between pantoprazole and mycophenolate in renal transplant patients: A randomized crossover study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *80*, 1086–1096, doi:10.1111/bcp.12664.
 121. Kiberd, B.A.; Wrobel, M.; Dandavino, R.; Keown, P.; Gourishankar, S. The role of proton pump inhibitors on early mycophenolic acid exposure in kidney transplantation: Evidence from the CLEAR study. *Ther. Drug Monit.* **2011**, *33*, 120–123, doi:10.1097/FTD.0b013e318206a1b1.
 122. Abd Rahman, A.N.; Tett, S.E.; Staats, C.E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in patients with autoimmune disease. *Clin.*

- Pharmacokinet.* **2013**, 52, 303–331, doi:10.1007/s40262-013-0039-8.
123. Bullingham, R.E.S.; Nicholls, A.J.; Kamm, B.R. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil. *Clin. Pharmacokinet.* **1998**, 34, 429–455, doi:10.2165/00003088-199834060-00002.
 124. CELLCEPT - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_pl.pdf (accessed on Apr 25, 2023).
 125. MYFENAX - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121119124519/anx_124519_pl.pdf (accessed on Apr 25, 2023).
 126. MYCOFIT - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22046/characteristic> (accessed on Apr 25, 2023).
 127. PROGRAF - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8987/characteristic>.
 128. ENVARUSUS - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/envarsus-epar-product-information_pl.pdf.
 129. ADVAGRAF - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pl.pdf.
 130. Orzechowska-Juzwenko, K.; Wiela-Hojeńska, A. Farmakoterapia monitorwana stężeniami leków w organizmie. In *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*; Orzechowska-Juzwenko, K., Ed.; Wrocław, 2012; pp. 191–207 ISBN 978-83-61257-06-6.
 131. Brunet, M.; Shipkova, M.; van Gelder, T.; Wieland, E.; Sommerer, C.; Budde, K.; Haufroid, V.; Christians, U.; López-Hoyos, M.; Barten, M.J.; et al. Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation. *Ther. Drug Monit.* **2016**, 38 Suppl 1, S1-20, doi:10.1097/FTD.0000000000000287.

132. Jouve, T.; Noble, J.; Rostaing, L.; Malvezzi, P. Tailoring tacrolimus therapy in kidney transplantation. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2018**, *11*, 581–588, doi:10.1080/17512433.2018.1479638.
133. Koscielska-Kasprzak, K.; Drulis-Fajdasz, D.; Kaminska, D.; Mazanowska, O.; Krajewska, M.; Gdowska, W.; Bieniecki, W.; Chudoba, P.; Polak, W.; Janczak, D.; et al. Pretransplantation cellular alloreactivity is predictive of acute graft rejection and 1-year graft function in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* **2009**, *41*, 3006–3008, doi:10.1016/j.transproceed.2009.07.086.
134. Millán, O.; Rafael-Valdivia, L.; Torrademé, E.; López, A.; Fortuna, V.; Sánchez-Cabus, S.; López-Púa, Y.; Rimola, A.; Brunet, M. Intracellular IFN- γ and IL-2 expression monitoring as surrogate markers of the risk of acute rejection and personal drug response in de novo liver transplant recipients. *Cytokine* **2013**, *61*, 556–564, doi:10.1016/j.cyto.2012.10.026.
135. Akoglu, B.; Kriener, S.; Martens, S.; Herrmann, E.; Hofmann, W.P.; Milovic, V.; Zeuzem, S.; Faust, D. Interleukin-2 in CD8+ T cells correlates with Banff score during organ rejection in liver transplant recipients. *Clin. Exp. Med.* **2009**, *9*, 259–262, doi:10.1007/s10238-009-0042-4.
136. Härtel, C.; Schumacher, N.; Fricke, L.; Ebel, B.; Kirchner, H.; Müller-Steinhardt, M. Sensitivity of whole-blood T lymphocytes in individual patients to tacrolimus (FK 506): impact of interleukin-2 mRNA expression as surrogate measure of immunosuppressive effect. *Clin. Chem.* **2004**, *50*, 141–151, doi:10.1373/clinchem.2003.024950.
137. Krajewska, M.; Kościelska-Kasprzak, K.; Kamińska, D.; Żabińska, M.; Myszka-Kozłowska, M.; Gomulkiwicz, A.; Dzięgiel, P.; Klinger, M. Kidney Transplant Outcome Is Associated with Regulatory T Cell Population and Gene Expression Early after Transplantation. *J. Immunol. Res.* **2019**, *2019*, 7452019, doi:10.1155/2019/7452019.
138. Fernández-Ruiz, M.; Parra, P.; López-Medrano, F.; Ruiz-Merlo, T.; González, E.; Polanco, N.; Origüen, J.; San Juan, R.; Andrés, A.; Aguado, J.M. Serum sCD30: A promising biomarker for predicting the risk of bacterial infection after kidney transplantation. *Transpl. Infect. Dis. an Off. J. Transplant. Soc.* **2017**, *19*, doi:10.1111/tid.12668.
139. Jackson, J.A.; Kim, E.J.; Begley, B.; Cheeseman, J.; Harden, T.; Perez, S.D.; Thomas,

- S.; Warshaw, B.; Kirk, A.D. Urinary chemokines CXCL9 and CXCL10 are noninvasive markers of renal allograft rejection and BK viral infection. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2011**, *11*, 2228–2234, doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03680.x.
140. Gielis, E.M.; Ledeganck, K.J.; De Winter, B.Y.; Del Favero, J.; Bosmans, J.-L.; Claas, F.H.J.; Abramowicz, D.; Eikmans, M. Cell-Free DNA: An Upcoming Biomarker in Transplantation. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2015**, *15*, 2541–2551, doi:10.1111/ajt.13387.
141. Bouquegneau, A.; Loheac, C.; Aubert, O.; Bouatou, Y.; Viglietti, D.; Empana, J.-P.; Ulloa, C.; Murad, M.H.; Legendre, C.; Glotz, D.; et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* **2018**, *15*, e1002572, doi:10.1371/journal.pmed.1002572.
142. Ling, X.; Xiong, J.; Liang, W.; Schroder, P.M.; Wu, L.; Ju, W.; Kong, Y.; Shang, Y.; Guo, Z.; He, X. Can immune cell function assay identify patients at risk of infection or rejection? A meta-analysis. *Transplantation* **2012**, *93*, 737–743, doi:10.1097/TP.0b013e3182466248.
143. Focosi, D.; Macera, L.; Pistello, M.; Maggi, F. Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J. Infect. Dis.* **2014**, *210*, 667–668.
144. Egli, A.; Binggeli, S.; Bodaghi, S.; Dumoulin, A.; Funk, G.A.; Khanna, N.; Leuenberger, D.; Gosert, R.; Hirsch, H.H. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **2007**, *22 Suppl 8*, viii72–viii82, doi:10.1093/ndt/gfm648.
145. Ergin, G.; Değer, M.; Köprü, B.; Dericci, Ü.; Arınsoy, T. High neutrophil to lymphocyte ratio predicts acute allograft rejection in kidney transplantation; a retrospective study. *Turkish J. Med. Sci.* **2019**, *49*, 525–530, doi:10.3906/sag-1811-41.
146. Ohtaka, M.; Kawahara, T.; Takamoto, D.; Mochizuki, T.; Ishida, H.; Hattori, Y.; Makiyama, K.; Yao, M.; Teranishi, J.-I.; Uemura, H. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Renal Transplant Patients. *Exp. Clin. Transplant. Off. J. Middle East Soc. Organ Transplant.* **2018**, *16*, 546–549, doi:10.6002/ect.2017.0098.
147. Sommerer, C.; Zeier, M.; Meuer, S.; Giese, T. Individualized monitoring of nuclear

- factor of activated T cells-regulated gene expression in FK506-treated kidney transplant recipients. *Transplantation* **2010**, *89*, 1417–1423, doi:10.1097/TP.0b013e3181dc13b6.
148. Glander, P.; Hambach, P.; Liefeldt, L.; Budde, K. Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase activity as a biomarker in the field of transplantation. *Clin. Chim. Acta.* **2012**, *413*, 1391–1397, doi:10.1016/j.cca.2011.08.027.
149. Picard, N.; Bergan, S.; Marquet, P.; van Gelder, T.; Wallemacq, P.; Hesselink, D.A.; Haufroid, V. Pharmacogenetic Biomarkers Predictive of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immunosuppressive Drugs. *Ther. Drug Monit.* **2016**, *38 Suppl 1*, S57-69, doi:10.1097/FTD.0000000000000255.
150. Pascual, J.; Jiménez, C.; Krajewska, M.; Seron, D.; Kotton, C.N.; Portolés, J.; Witzke, O.; Sorensen, S.S.; Andrés, A.; Crespo, M.; et al. The Immunobiogram, a novel in vitro diagnostic test to measure the pharmacodynamic response to immunosuppressive therapy in kidney transplant patients. *Transpl. Immunol.* **2022**, *75*, 101711, doi:10.1016/j.trim.2022.101711.
151. Levey, A.S.; Bosch, J.P.; Lewis, J.B.; Greene, T.; Rogers, N.; Roth, D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *130*, 461–470, doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
152. Pawinski, T.; Hale, M.; Korecka, M.; Fitzsimmons, W.E.; Shaw, L.M. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus. *Clin. Chem.* **2002**, *48*, 1497–1504.
153. Zochowska, D.; Wyzgał, J.; Paczek, L. Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients. *Ann. Transplant.* **2012**, *17*, 36–44, doi:10.12659/aot.883456.
154. Smithburger, P.L.; Kane-Gill, S.L.; Seybert, A.L. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: An analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf.* **2010**, *33*, 879–888, doi:10.2165/11532340-000000000-00000/METRICS.
155. Roblek, T.; Vaupotic, T.; Mrhar, A.; Lainscak, M. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *71*, 131–142,

doi:10.1007/S00228-014-1786-7/METRICS.

156. Barrons, R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am. J. Heal. Pharm.* **2004**, *61*, 380–385, doi:10.1093/AJHP/61.4.380.
157. Nusair, M.B.; Al-Azzam, S.I.; Arabyat, R.M.; Amawi, H.A.; Alzoubi, K.H.; Rabah, A.A. The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. *Saudi Pharm. J.* **2020**, *28*, 155–160, doi:10.1016/J.JSPS.2019.11.009.
158. Conover WJ *Practical nonparametric statistics*; 3rd ed.; John Wiley & Sons, Ltd: New York, 1999; ISBN 978-0-471-16068-7.
159. Jeong, H.; Kaplan, B. Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2007**, *2*, 184–191, doi:10.2215/CJN.02860806.
160. Tett, S.E.; Saint-Marcoux, F.; Staatz, C.E.; Brunet, M.; Vinks, A.A.; Miura, M.; Marquet, P.; Kuypers, D.R.; van Gelder, T.; Cattaneo, D. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant. Rev. (Orlando)*. **2011**, *25*, 47–57, doi:10.1016/j.trre.2010.06.001.
161. van Gelder, T.; Le Meur, Y.; Shaw, L.M.; Oellerich, M.; DeNofrio, D.; Holt, C.; Holt, D.W.; Kaplan, B.; Kuypers, D.; Meiser, B.; et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther. Drug Monit.* **2006**, *28*, 145–154, doi:10.1097/01.ftd.0000199358.80013.bd.
162. Le Meur, Y.; Büchler, M.; Thierry, A.; Caillard, S.; Villemain, F.; Lavaud, S.; Etienne, I.; Westeel, P.-F.; Hurault de Ligny, B.; Rostaing, L.; et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **2007**, *7*, 2496–2503, doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01983.x.
163. Rousseau, A.; Laroche, M.-L.; Venisse, N.; Loichot-Roselmac, C.; Turcant, A.; Hoizey, G.; Compagnon, P.; Hary, L.; Debruyne, D.; Saivin, S.; et al. Cost-effectiveness analysis of individualized mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients in the APOMYGRE trial. *Transplantation* **2010**, *89*, 1255–1262, doi:10.1097/TP.0b013e3181d75952.
164. Bergan, S.; Brunet, M.; Hesselink, D.A.; Johnson-Davis, K.L.; Kunicki, P.K.; Lemaitre, F.; Marquet, P.; Molinaro, M.; Noceti, O.; Pattanaik, S.; et al. Personalized therapy for

- mycophenolate: Consensus report by the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology. *Ther. Drug Monit.* **2021**, *43*, 150–200, doi:10.1097/FTD.0000000000000871.
165. Hurkacz, M.; Augustyniak-Bartosik, H.; Pondel, J.; Głowacka, K.; Krajewska, M. Are in clinical practice measurements of concentrations and the calculation of mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters needed for optimizing therapy in patients with renal diseases or kidney transplantation? *Adv. Clin. Exp. Med. Off. organ Wroclaw Med. Univ.* **2022**, *31*, 519–527, doi:10.17219/acem/146122.
166. Sobiak, J.; Resztak, M. A Systematic Review of Multiple Linear Regression-Based Limited Sampling Strategies for Mycophenolic Acid Area Under the Concentration-Time Curve Estimation. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2021**, *46*, 721–742.
167. Pawinski, T.; Luszczynska, P.; Durlik, M.; Majchrzak, J.; Baczowska, T.; Chrzanowska, M.; Sobiak, J.; Glyda, M.; Kuriata-Kordek, M.; Kamińska, D.; et al. Development and validation of limited sampling strategies for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult kidney and liver transplant recipients receiving concomitant enteric-coated mycophenolate sodium and tacrolimus. *Ther. Drug Monit.* **2013**, *35*, 760–769, doi:10.1097/FTD.0b013e31829b88f5.
168. Mardigyan, V.; Tchervenkov, J.; Metrakos, P.; Barkun, J.; Deschenes, M.; Cantarovich, M. Best single time points as surrogates to the tacrolimus and mycophenolic acid area under the curve in adult liver transplant patients beyond 12 months of transplantation. *Clin. Ther.* **2005**, *27*, 463–469, doi:10.1016/j.clinthera.2005.04.004.
169. Mardigyan, V.; Giannetti, N.; Cecere, R.; Besner, J.-G.; Cantarovich, M. Best single time points to predict the area-under-the-curve in long-term heart transplant patients taking mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus. *J. Hear. lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Hear. Transplant.* **2005**, *24*, 1614–1618, doi:10.1016/j.healun.2004.12.112.
170. van Gelder, T. Therapeutic drug monitoring for mycophenolic acid is value for (little) money. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2011**, *90*, 203–204, doi:10.1038/clpt.2011.96.
171. Winnicki, W.; Fichtenbaum, A.; Mitulovič, G.; Herkner, H.; Regele, F.; Baier, M.; Zelzer, S.; Wagner, L.; Sengoelge, G. Individualization of Mycophenolic Acid Therapy through Pharmacogenetic, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Testing. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1–12, doi:10.3390/biomedicines10112882.

172. Md Dom, Z.I.; Coller, J.K.; Carroll, R.P.; Tuke, J.; McWhinney, B.C.; Somogyi, A.A.; Sallustio, B.C. Mycophenolic acid concentrations in peripheral blood mononuclear cells are associated with the incidence of rejection in renal transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84*, 2433–2442, doi:10.1111/bcp.13704.
173. Riglet, F.; Bertrand, J.; Barrail-Tran, A.; Verstuyft, C.; Michelon, H.; Benech, H.; Durrbach, A.; Furlan, V.; Barau, C. Population Pharmacokinetic Model of Plasma and Cellular Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Patients from the CIMTRE Study. *Drugs R. D.* **2020**, *20*, 331–342, doi:10.1007/s40268-020-00319-y.
174. Brown, N.W.; Aw, M.M.; Mieli-Vergani, G.; Dhawan, A.; Tredger, J.M. Mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients: effect of cyclosporine and tacrolimus comedication. *Ther. Drug Monit.* **2002**, *24*, 598–606, doi:10.1097/00007691-200210000-00004.
175. Thölking, G.; Fortmann, C.; Koch, R.; Gerth, H.U.; Pabst, D.; Pavenstädt, H.; Kabar, I.; Hüsing, A.; Wolters, H.; Reuter, S.; et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One* **2014**, *9*, 1–8, doi:10.1371/journal.pone.0111128.
176. Nowicka, M.; Górska, M.; Nowicka, Z.; Edyko, K.; Edyko, P.; Wiślicki, S.; Zawiasa-Bryszewska, A.; Strzelczyk, J.; Matych, J.; Kurnatowska, I. Tacrolimus: Influence of the Posttransplant Concentration/Dose Ratio on Kidney Graft Function in a Two-Year Follow-Up. *Kidney Blood Press. Res.* **2019**, *44*, 1075–1088, doi:10.1159/000502290.
177. Kwiatkowska, E.; Ciechanowski, K.; Domański, L.; Dziedziejko, V.; Przybyciński, J.; Pawlik, A. Inpatient Variability (IPV) and the Blood Concentration Normalized by the Dose (C/D Ratio) of Tacrolimus-Their Correlations and Effects on Long-Term Renal Allograft Function. *Biomedicines* **2022**, *10*, doi:10.3390/biomedicines10112860.
178. Kim, I.-W.; Noh, H.; Ji, E.; Han, N.; Hong, S.H.; Ha, J.; Burckart, G.J.; Oh, J.M. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, *111*, 217–223, doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00892.x.
179. Thölking, G.; Tosun-Koç, F.; Jehn, U.; Koch, R.; Pavenstädt, H.; Suwelack, B.; Reuter, S. Improved Kidney Allograft Function after Early Conversion of Fast IR-Tac Metabolizers to LCP-Tac. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, doi:10.3390/jcm11051290.

180. Maurer, M.M.; Ibach, M.; Plewe, J.; Winter, A.; Ritschl, P.; Globke, B.; Öllinger, R.; Lurje, G.; Schönig, W.; Pratschke, J.; et al. Reducing the Pill Burden: Immunosuppressant Adherence and Safety after Conversion from a Twice-Daily (IR-Tac) to a Novel Once-Daily (LCP-Tac) Tacrolimus Formulation in 161 Liver Transplant Patients. *Biomedicines* **2022**, *10*, doi:10.3390/biomedicines10020272.
181. Brunet, M.; Van Gelder, T.; Åsberg, A.; Haufroid, V.; Hesselink, D.A.; Langman, L.; Lemaitre, F.; Marquet, P.; Seger, C.; Shipkova, M.; et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther. Drug Monit.* **2019**, *41*, 261–307, doi:10.1097/FTD.0000000000000640.
182. Mendoza Rojas, A.; Hesselink, D.A.; van Besouw, N.M.; Dieterich, M.; de Kuiper, R.; Baan, C.C.; van Gelder, T. High Tacrolimus Inpatient Variability and Subtherapeutic Immunosuppression are Associated With Adverse Kidney Transplant Outcomes. *Ther. Drug Monit.* **2022**, *44*, 369–376, doi:10.1097/FTD.0000000000000955.
183. Becker-Cohen, R. Pathophysiological Implications of Variability in Blood Tacrolimus Levels in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2022**, *17*, 1105–1106.
184. Egeland, E.J.; Robertsen, I.; Hermann, M.; Midtvedt, K.; Størset, E.; Gustavsen, M.T.; Reisæter, A.V.; Klaasen, R.; Bergan, S.; Holdaas, H.; et al. High Tacrolimus Clearance Is a Risk Factor for Acute Rejection in the Early Phase After Renal Transplantation. *Transplantation* **2017**, *101*, e273–e279, doi:10.1097/TP.0000000000001796.
185. Cattaneo, D.; Perico, N.; Gaspari, F.; Gotti, E.; Remuzzi, G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int.* **2002**, *62*, 1060–1067, doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00531.x.
186. Rong, Y.; Mayo, P.; Ensom, M.H.H.; Kiang, T.K.L. Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid Co-Administered with Tacrolimus in Corticosteroid-Free Adult Kidney Transplant Patients. *Clin. Pharmacokinet.* **2019**, *58*, 1483–1495, doi:10.1007/s40262-019-00771-3.
187. Wang, P.; Xie, H.; Zhang, Q.; Tian, X.; Feng, Y.; Qin, Z.; Yang, J.; Shang, W.; Feng, G.; Zhang, X. Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid in Renal Transplant Patients: A Comparison of the Early and Stable Posttransplant Stages. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 859351, doi:10.3389/fphar.2022.859351.

188. Sunderland, A.; Russ, G.; Sallustio, B.; Cervelli, M.; Joyce, D.; Ooi, E.; Jeffrey, G.; Boudville, N.; Chakera, A.; Dogra, G.; et al. Effect of the proton-pump Inhibitor pantoprazole on MycoPhenolic ACid exposure in kidney and liver transplant recipienTs (IMPACT study): a randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **2020**, *35*, 1060–1070, doi:10.1093/ndt/gfaa111.
189. Miura, M.; Satoh, S.; Inoue, K.; Kagaya, H.; Saito, M.; Suzuki, T.; Habuchi, T. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther. Drug Monit.* **2008**, *30*, 46–51, doi:10.1097/FTD.0b013e31816337b7.
190. Park, S.-I.; Felipe, C.R.; Pinheiro-Machado, P.G.; Garcia, R.; Fernandes, F.B.; Casarini, D.E.; Tedesco-Silva, H.J.; Medina-Pestana, J.O. Tacrolimus pharmacokinetic drug interactions: effect of prednisone, mycophenolic acid or sirolimus. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2009**, *23*, 137–145, doi:10.1111/j.1472-8206.2008.00644.x.
191. Velickovic-Radovanovic, R.; Catic-Djordjevic, A.; Milovanovic, J.R.; Djordjevic, V.; Paunovic, G.; Jankovic, S.M. Population pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2010**, *48*, 375–382, doi:10.5414/cpp48375.
192. Woróń Jarosław Interakcje leków immunosupresyjnych - dlaczego są tak istotne w praktyce klinicznej? **2019**, 106–113.
193. Gu, T.M.; Lewis, J.S. 2nd; Le, H.; Bubalo, J.S. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.* **2022**, *28*, 1357–1362, doi:10.1177/10781552211029046.
194. Hirai, T.; Ino, K.; Ikejiri, M.; Tawara, I.; Iwamoto, T. Dual Inhibition of CYP3A4 by Voriconazole and Clarithromycin Influences Tacrolimus Pharmacokinetics: Case Series Study. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2022**, *47*, 889–893.
195. van Gelder, T. Drug interactions with tacrolimus. *Drug Saf.* **2002**, *25*, 707–712, doi:10.2165/00002018-200225100-00003.
196. Vanhove, T.; Annaert, P.; Knops, N.; de Loor, H.; de Hoon, J.; Kuypers, D.R.J. In vivo CYP3A4 activity does not predict the magnitude of interaction between itraconazole and tacrolimus from an extended release formulation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*

- 2019**, *124*, 50–55, doi:10.1111/bcpt.13092.
197. Prikis, M.; Cameron, A. Paxlovid (Nirmatelvir/Ritonavir) and Tacrolimus Drug-Drug Interaction in a Kidney Transplant Patient with SARS-2-CoV infection: A Case Report. *Transplant. Proc.* **2022**, *54*, 1557–1560, doi:10.1016/j.transproceed.2022.04.015.
198. Nakamura, K.; Ariyoshi, N.; Iwatsubo, T.; Fukunaga, Y.; Higuchi, S.; Itoh, K.; Shimada, N.; Nagashima, K.; Yokoi, T.; Yamamoto, K.; et al. Inhibitory effects of nicardipine to cytochrome P450 (CYP) in human liver microsomes. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 882–885, doi:10.1248/bpb.28.882.
199. Sassi, M.B.; Gaies, E.; Salouage, I.; Trabelsi, S.; Lakhal, M.; Klouz, A. Involvement of CYP 3A5 In the Interaction Between Tacrolimus and Nicardipine: A Case Report. *Curr. Drug Saf.* **2015**, *10*, 254–256, doi:10.2174/1574886310666150512105459.
200. Hurst, A.L.; Clark, N.; Carpenter, T.C.; Sundaram, S.S.; Reiter, P.D. Supra-therapeutic tacrolimus concentrations associated with concomitant nicardipine in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* **2015**, *19*, E83-7, doi:10.1111/petr.12470.
201. Hooper, D.K.; Carle, A.C.; Schuchter, J.; Goebel, J. Interaction between tacrolimus and intravenous nicardipine in the treatment of post-kidney transplant hypertension at pediatric hospitals. *Pediatr. Transplant.* **2011**, *15*, 88–95, doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01417.x.
202. Hooper, D.K.; Fukuda, T.; Gardiner, R.; Logan, B.; Roy-Chaudhury, A.; Kirby, C.L.; Vinks, A.A.; Goebel, J. Risk of tacrolimus toxicity in CYP3A5 nonexpressors treated with intravenous nicardipine after kidney transplantation. *Transplantation* **2012**, *93*, 806–812, doi:10.1097/TP.0b013e318247a6c7.
203. Maseko, N.; Yang, S.; Li, C.; Zhang, S.; Wang, R.; Zhang, Y.; Li, C.; Zhang, C.; Li, L. Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus trough blood concentration in Chinese liver transplant recipients. *Pharmacogenomics* **2023**, *24*, 207–217, doi:10.2217/pgs-2022-0180.
204. Elens, L.; Capron, A.; van Schaik, R.H.N.; De Meyer, M.; De Pauw, L.; Eddour, D.C.; Latinne, D.; Wallemacq, P.; Mourad, M.; Haufroid, V. Impact of CYP3A4*22 allele on tacrolimus pharmacokinetics in early period after renal transplantation: toward updated genotype-based dosage guidelines. *Ther. Drug Monit.* **2013**, *35*, 608–616, doi:10.1097/FTD.0b013e318296045b.

205. Lloberas, N.; Elens, L.; Llaudó, I.; Padullés, A.; van Gelder, T.; Hesselink, D.A.; Colom, H.; Andreu, F.; Torras, J.; Bestard, O.; et al. The combination of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 single-nucleotide polymorphisms determines tacrolimus dose requirement after kidney transplantation. *Pharmacogenet. Genomics* **2017**, *27*, 313–322, doi:10.1097/FPC.0000000000000296.
206. Aouam, K.; Kolsi, A.; Kerkeni, E.; Ben Fredj, N.; Chaabane, A.; Monastiri, K.; Boughattas, N. Influence of combined CYP3A4 and CYP3A5 single-nucleotide polymorphisms on tacrolimus exposure in kidney transplant recipients: a study according to the post-transplant phase. *Pharmacogenomics* **2015**, *16*, 2045–2054, doi:10.2217/pgs.15.138.
207. Hu, R.; Barratt, D.T.; Coller, J.K.; Sallustio, B.C.; Somogyi, A.A. CYP3A5*3 and ABCB1 61A>G Significantly Influence Dose-adjusted Trough Blood Tacrolimus Concentrations in the First Three Months Post-Kidney Transplantation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2018**, *123*, 320–326, doi:10.1111/bcpt.13016.
208. Billing, H.; Höcker, B.; Fichtner, A.; van Damme-Lombaerts, R.; Friman, S.; Jaray, J.; Vondrak, K.; Sarvary, E.; Dello Strologo, L.; Oellerich, M.; et al. Single-Nucleotide Polymorphism of CYP3A5 Impacts the Exposure to Tacrolimus in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Pharmacogenetic Substudy of the TWIST Trial. *Ther. Drug Monit.* **2017**, *39*, 21–28, doi:10.1097/FTD.0000000000000361.
209. Yang, C.-L.; Sheng, C.-C.; Liao, G.-Y.; Su, Y.; Feng, L.-J.; Xia, Q.; Jiao, Z.; Xu, D.-J. Genetic polymorphisms in metabolic enzymes and transporters have no impact on mycophenolic acid pharmacokinetics in adult kidney transplant patients co-treated with tacrolimus: A population analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2021**, *46*, 1564–1575, doi:10.1111/jcpt.13488.
210. Ogasawara, K.; Chitnis, S.D.; Gohh, R.Y.; Christians, U.; Akhlaghi, F. Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2) haplotypes significantly affect the pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients. *Clin. Pharmacokinet.* **2013**, *52*, 751–762, doi:10.1007/s40262-013-0069-2.
211. Tsuchiya, N.; Satoh, S.; Tada, H.; Li, Z.; Ohyama, C.; Sato, K.; Suzuki, T.; Habuchi, T.; Kato, T. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* **2004**, *78*, 1182–1187, doi:10.1097/01.tp.0000137789.58694.b4.

212. Wang, W.; Zhang, X.; Ma, L.; Lü, Y.; Hu, X.; Zhang, P.; Wang, Y.; Guan, D. [Relationship between MDR1 gene polymorphism and blood concentration of tacrolimus in renal transplant patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **2005**, *85*, 3277–3281.
213. Coste, G.; Robin, F.; Chemouny, J.; Tron, C.; Le Priol, J.; Bouvet, R.; Le Vée, M.; Houssel-Debry, P.; Rayar, M.; Verdier, M.-C.; et al. Drug transporters are implicated in the diffusion of tacrolimus into the T lymphocyte in kidney and liver transplant recipients: Genetic, mRNA, protein expression, and functionality. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2022**, *47*, 100473, doi:10.1016/j.dmpk.2022.100473.
214. Cheng, F.; Li, Q.; Cui, Z.; Wang, Z.; Zeng, F.; Zhang, Y. Tacrolimus Concentration Is Effectively Predicted Using Combined Clinical and Genetic Factors in the Perioperative Period of Kidney Transplantation and Associated with Acute Rejection. *J. Immunol. Res.* **2022**, *2022*, 3129389, doi:10.1155/2022/3129389.
215. Knops, N.; Ramazani, Y.; De Loor, H.; Goldschmeding, R.; Nguyen, T.Q.; van den Heuvel, L.P.; Levtchenko, E.; Kuypers, D.J. Tacrolimus induces a pro-fibrotic response in donor-derived human proximal tubule cells dependent on common variants of the CYP3A5 and ABCB1 genes. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **2023**, *38*, 599–609, doi:10.1093/ndt/gfac237.
216. Genvigir, F.D. V; Salgado, P.C.; Felipe, C.R.; Luo, E.Y.F.; Alves, C.; Cerda, A.; Tedesco-Silva, H.J.; Medina-Pestana, J.O.; Oliveira, N.; Rodrigues, A.C.; et al. Influence of the CYP3A4/5 genetic score and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients. *Pharmacogenet. Genomics* **2016**, *26*, 462–472, doi:10.1097/FPC.0000000000000237.
217. Kasiske, B.L.; Snyder, J.J.; Gilbertson, D.T.; Wang, C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* **2004**, *4*, 905–913, doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x.
218. Tamura, Y.; Urawa, A.; Watanabe, S.; Hasegawa, T.; Ogura, T.; Nishikawa, K.; Sugimura, Y.; Komori, T.; Okada, M. Mood Status and Quality of Life in Kidney Recipients After Transplantation. *Transplant. Proc.* **2018**, *50*, 2521–2525, doi:10.1016/j.transproceed.2018.03.077.
219. Sawada, A.; Hiragi, S.; Tamura, H.; Goto, R.; Matsuyama, Y.; Sakai, K.; Miyata, H.; Yanagita, M.; Kuroda, T.; Ogawa, O.; et al. Evaluation of the Quality of Life and Health-Related Quality of Life of Patients With End-Stage Kidney Disease Resulting From

- Kidney Transplantation Using the Kidney Disease Quality of Life-Short Form and EuroQOL-5 Dimension-5 Level Questionnaires. *Transplant. Proc.* **2021**, *53*, 881–884, doi:10.1016/j.transproceed.2020.09.018.
220. Mouelhi, Y.; Jouve, E.; Alessandrini, M.; Pedinielli, N.; Moal, V.; Meurette, A.; Cassuto, E.; Mourad, G.; Durrbach, A.; Dussol, B.; et al. Factors associated with Health-Related Quality of Life in Kidney Transplant Recipients in France. *BMC Nephrol.* **2018**, *19*, 99, doi:10.1186/s12882-018-0893-6.
221. Wang, Y.; Hemmeler, M.H.; Bos, W.J.W.; Snoep, J.D.; de Vries, A.P.J.; Dekker, F.W.; Meuleman, Y. Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **2021**, *36*, 2327–2339, doi:10.1093/ndt/gfab232.
222. Berger, I.; Haubrich, K.; Ensom, M.H.H.; Carr, R. RELATE: Relationship of limited sampling strategy and adverse effects of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant patients. *Pediatr. Transplant.* **2019**, *23*, e13355, doi:10.1111/petr.13355.
223. Mourad, M.; Malaise, J.; Chaib Eddour, D.; De Meyer, M.; König, J.; Schepers, R.; Squifflet, J.P.; Wallemacq, P. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin. Chem.* **2001**, *47*, 88–94.
224. van Gelder, T.; Hilbrands, L.B.; Vanrenterghem, Y.; Weimar, W.; de Fijter, J.W.; Squifflet, J.P.; Hené, R.J.; Verpooten, G.A.; Navarro, M.T.; Hale, M.D.; et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* **1999**, *68*, 261–266, doi:10.1097/00007890-199907270-00018.
225. Kuriata-Kordek, M.; Boratyńska, M.; Klinger, M.; Woźniak, M.; Urbaniak, J.; Szyber, P.; Patrzalek, D.; Tupka, D. The efficacy of mycophenolate mofetil treatment in the prevention of acute renal rejection is related to plasma level of mycophenolic acid. *Transplant. Proc.* **2002**, *34*, 2985–2987, doi:10.1016/s0041-1345(02)03509-1.
226. Kuypers, D.R.J.; Claes, K.; Evenepoel, P.; Maes, B.; Vanrenterghem, Y. Clinical efficacy and toxicity profile of tacrolimus and mycophenolic acid in relation to combined long-term pharmacokinetics in de novo renal allograft recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2004**, *75*, 434–447, doi:10.1016/j.clpt.2003.12.009.

227. Mourad, M.; Malaise, J.; Chaib Eddour, D.; De Meyer, M.; König, J.; Schepers, R.; Squifflet, J.P.; Wallemacq, P. Pharmacokinetic basis for the efficient and safe use of low-dose mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus in kidney transplantation. *Clin. Chem.* **2001**, *47*, 1241–1248.
228. Hubner, G.I.; Eismann, R.; Sziegoleit, W. Relationship between mycophenolate mofetil side effects and mycophenolic acid plasma trough levels in renal transplant patients. *Arzneimittelforschung.* **2000**, *50*, 936–940, doi:10.1055/s-0031-1300310.
229. Smak Gregoor, P.J.; Hesse, C.J.; van Gelder, T.; van der Mast, B.J.; IJzermans, J.N.; van Besouw, N.M.; Weimar, W. Relation of mycophenolic acid trough levels and adverse events in kidney allograft recipients. *Transplant. Proc.* **1998**, *30*, 1192–1193, doi:10.1016/s0041-1345(98)00204-8.
230. Staatz, C.E.; Tett, S.E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin. Pharmacokinet.* **2007**, *46*, 13–58, doi:10.2165/00003088-200746010-00002.