



Ilona Kurnatowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Optymalizacja leczenia takrolimusem po przeszczepieniu nerki

Optimization of tacrolimus therapy in kidney transplantation

ABSTRACT

Tacrolimus (TAC), the most frequently used component of the immunosuppression regimen after kidney transplantation, is characterized by high pharmacokinetic and pharmacodynamic inter- as well as intra-patient variability. Its metabolism is affected by numerous genetic and clinical factors which requires adoption of individualized regimen. Simple practical strategies are therefore clearly needed to identify patients at risk of poor outcome who would

benefit from a more personalized approach for TAC treatment. The different factors such as intra-patient variability of TAC, rate of metabolism, age, immunological risk, comorbidity, behavioral habits etc. should be taken into account in optimization and personalization of TAC therapy. This review shows the link between the pharmacokinetics of tacrolimus and the clinical needs of solid organ recipients.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 3, 128–137

Key words: tacrolimus, optimization of therapy, kidney transplantation

WSTĘP

Takrolimus (TAC) — wchodzący w skład podstawowego i najczęściej stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu unaczynionego — ze względu na swoje właściwości farmakokinetyczne wymaga dokonania przemyślanego i indywidualnego wyboru zarówno preparatu, dawki, jak i okoliczności przyjmowania leku zapewniających optymalne stężenie leku, efektywne u danego biorcy. Im więcej opcji, tym większa optymalizacja leczenia z uwzględnieniem potrzeb indywidualnego chorego (personalizacja).

FORMULACJE TAKROLIMUSU Z UWZGLĘDNIENIEM ICH FARMAKOKINETYKI

Optymalizacja oraz personalizacja leczenia TAC rozpoczyna się od wyboru preparatu zaleconego choremu. Obecnie dysponujemy

trzema postaciami takrolimusu: o szybkim uwalnianiu (IR-Tac, *immediate-release tacrolimus*); o przedłużonym uwalnianiu (ER-Tac, *extend-release tacrolimus*) oraz postacią o zmodyfikowanym, przedłużonym uwalnianiu, skomponowaną z użyciem technologii MeltDose® (LCPT). Postacie dostępne na rynku polskim to, odpowiednio: najdłużej obecny i najczęściej używany preparat do podawania dwa razy dziennie Prograf® (Astellas Pharma US Inc.) — kapsułki: 0,5 mg, 1 mg, 5 mg; Advagraf® (Astellas Pharma US Inc.) — kapsułki: 0,5 mg, 1 mg, 3 mg i 5 mg; Envarsus® (Chiesi Farmaceutici) — tabletki: 0,75 mg, 1 mg i 4 mg. Preparat Advagraf został opracowany w celu poprawy adherencji pacjenta, co ma umożliwić zapobieganie odrzucaniu przeszczepu. Lek wchłania się głównie w proksymalnej części jelita czczego, jelicie ślepych i okrężnicy wstępującej. Postać LCPT, zarejestrowana w Polsce w 2016 roku, podobnie jak ER-Tac jest formą leku o przedłużonym działaniu do

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med., prof. nadzw.
Ilona Kurnatowska
Oddział Nefrologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
im. N. Barlickiego
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel.: 42 291 95 50; faks: 42 291 95 51
e-mail: ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

podawania 1 raz dziennie, w której produkcji stosuje się specjalną technologię polegającą na rozbiciu cząsteczek leku do najmniejszych możliwych, a następnie ich zestaleniu, w następstwie którego powstaje granulata zamknięta w formie tabletki. Zastosowana technologia poprawiła rozpuszczalność i umożliwiła bardziej kontrolowane i wydłużone uwalnianie w przewodzie pokarmowym. Lek wchłania się głównie w odcinku dalszym jelita cienkiego i okrężnicy, cechuje się większą biodostępnością, przez co wymaga zastosowania około 30% mniejszej dawki do osiągnięcia wymaganego stężenia w porównaniu z IR i ER-Tac [1].

U pacjentów przestawianych z leku podawanego 2 razy dziennie IR-Tac (Prograf) do przyjmowanego raz dziennie ER-Tac (Advagraf) zaleca się dobór dawki w proporcji 1:1 (z tym że ER-Tac wymaga ok. 8% większej dawki niż IR-Tac do utrzymania tego samego stężenia C_0) [2]. Konwersja z IR-Tac oraz ER-Tac do LCPT wymaga doboru dawki dobowej w proporcji 1:0,7 (u osób rasy czarnej — 1:0,85). Przy konwersji z ER-Tac do LCPR należy zredukować dawkę dobową o średnio 36% [3]. Trzeba jednak pamiętać, że po konwersji w każdą stronę konieczne jest uważne monitorowanie stężenia leku.

TAKROLIMUS JAKO PODSTAWOWY LEK IMMUNOSUPRESYJNY PO PRZESZCZEPNIENIU NARZĄDU

Obecnie TAC jest najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym po przeszczepieniu narządów unaczynionych [4]. Głównym problemem związanym ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*): cyklosporyny (CsA) i TAC jest ich duża zmienność farmakokinetyczna i farmakodynamiczna, dlatego dawkowanie leku ustala się na podstawie monitorowania jego stężenia we krwi [2]. Wieloośrodkowe badania oraz wieloletnie doświadczenia ze stosowaniem TAC pozwoliły na rekomendowanie zakresów stężeń w poszczególnych okresach po przeszczepieniu [5]. Jednak różni pacjenci w celu osiągnięcia tych samych stężeń wymagają różnych dawek leku, a co więcej — nawet utrzymanie odpowiednich stężeń nie gwarantuje braku wystąpienia działań niepożądanych ani dobrej czynności przeszczepu. Z tego względu poszukuje się metod oceny indywidualnej reakcji chorego na lek, na podstawie których można dobrać optymalną, a jednocześnie minimalną dawkę leku zapewniającą adekwatną ekspozycję przy

braku działań niepożądanych (indywidualizacja/personalizacja leczenia).

Takrolimus cechuje się bowiem wąskim oknem terapeutycznym, jego zbyt małe stężenie grozi zwiększonym ryzykiem odrzucania — zarówno ostrego, jak i przewlekłego, a w konsekwencji złej czynności przeszczepu. Z kolei zbyt duże stężenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych: ostrej i przewlekłej nefrotoksyczności, powikłań neurologicznych, w tym drżenia mięśniowego, bólów głowy, zwiększonej skłonności do zakażeń, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń glikemii, w tym cukrzycy, objawów dyspeptycznych oraz rozwoju nowotworów. O osobniczej wrażliwości na lek świadczy występowanie u niektórych pacjentów zarówno zwiększonego ryzyka odrzucania, jak i objawów niepożądanych przy utrzymywaniu się prawidłowych stężeń leku, dlatego powszechne monitorowanie stężenia minimalnego przed podaniem kolejnej dawki leku (C_{\min} ; C_0 ; *trough level*) ma swoje ograniczenia diagnostyczno-terapeutyczne [2]. Optymalizacja leczenia TAC jest celem wielu badań i wynikających z nich publikacji. W 2019 roku ukazał się konsensus Europejskiego Towarzystwa Terapii Monitorowanej dotyczący personalizacji stosowania takrolimu u biorców narządów unaczynionych, oparty przede wszystkim na analizie właściwości farmakokinetycznych leku [2].

FARMAKOKINETYCZNE WŁAŚCIWOŚCI TAKROLIMUSU

Na stężenie i efekt kliniczny wpływa zmienność farmakokinetyczna leku, na którą składają się proces wchłaniania, dystrybucji (krew i tkanki), metabolizm oraz wydalanie. Na każdym z tych etapów występują interakcje z innymi przyjmowanymi przez chorego lekami, używkami, ziołami, a nawet pewnymi pokarmami. Sam metabolizm leku zależy od indywidualnych czynników — zarówno klinicznych, jak i genetycznych. Zmienne kliniczne, takie jak wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), wchłanianie w przewodzie pokarmowym, ale także hematokryt czy stężenie albumin w surowicy, mają wpływ na stężenie leku [6, 7].

Zarówno CsA, jak i TAC są lekami wysoce lipofilnymi, słabo rozpuszczalnymi w wodzie, co determinuje ich małą przyswajalność i dużą zmienność biodostępności, wynoszącą dla CsA średnio 25% (zakres 5–60%) [8], podobnie jak dla TAC — 25%, ale z jesz-

►►Dysponujemy trzema postaciami takrolimu: o szybkim uwalnianiu (IR-Tac, *immediate-release tacrolimus*); o przedłużonym uwalnianiu (ER-Tac, *extended-release tacrolimus*) oraz postacią o zmodyfikowanym, przedłużonym uwalnianiu, skomponowaną z użyciem technologii MeltDose® (LCPT)◄◄

►►Głównym problemem związanym ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny, w tym TAC, jest ich duża zmienność farmakokinetyczna i farmakodynamiczna, z czego wynika konieczność indywidualizacji terapii◄◄

▶▶ W metabolizm TAC zaangażowane są izoenzymy cytochromu P450, głównie CYP3A5, oraz białko transportowe — glikoproteina P (P-gp), które wykazują swoją ekspresję zarówno w jelicie, jak i w wątrobie. Takrolimus, docierając do komórek nabłonka jelitowego, jest metabolizowany przez CYP3A5, a następnie wyrzucany z powrotem przez P-gp do światła jelita ◀◀

▶▶ CYP3A oraz P-gp uczestniczą w metabolizmie bardzo wielu substancji i leków, dlatego na farmakokinetykę TAC tak duży wpływ mają przyjmowane leki, używki, stosowane zioła, przyprawy, a nawet spożywane owoce i rodzaje pokarmu (pokarmy bogate w tłuszcze opóźniają wchłanianie leku) ◀◀

cze większą zmiennością osobniczą (4–89%) [9]. Tak mała biodostępność warunkowana jest głównie efektem pierwszego przejścia, kontrolowanym przede wszystkim przez izoenzymy cytochromu P450: CYP3A4 i CYP3A5 oraz białko transportowe — glikoproteinę P (P-gp), które wykazują swoją ekspresję zarówno w jelicie, jak i w wątrobie. Takrolimus, docierając do komórek nabłonka jelitowego jest metabolizowany przez CYP3A5, a następnie wyrzucany z powrotem przez P-gp do światła jelita [10]. Ilość CYP3A5 zmniejsza się od proksymalnej do dystalnej części jelita, aktywność enzymu w końcowej części jelita cienkiego i w jelicie grubym jest mała. Aktywność P-gp wydaje się wykazywać odwrotną zależność: rośnie progresywnie od żołądka w kierunku jelita grubego. Z tego względu TAC może być wchłaniany efektywniej z dystalnego niż proksymalnego odcinka przewodu pokarmowego [11], co klinicznie jest widoczne u pacjentów z biegunką, u których w związku z przyspieszonym pasażem większa ilość leku dociera szybciej do końcowych odcinków jelita i w efekcie zwiększa się jego stężenie we krwi. Formuła LCPT w dużej mierze dociera i jest absorbowana w końcowej części jelita, gdzie znajduje się mniej CYP3A5, wymaga więc mniejszej dawki, aby zapewnić odpowiednie stężenie poprzez zmniejszenie efektu pierwszego przejścia [12].

Gen *CYP3A5* jest wysoce polimorficzny i dlatego nosiciele allelu *CYP3A5*1* (45–73% Afroamerykanów, 5–15% osób rasy kaukaskiej; 15–35% Azjatów i ok. 25% osób pochodzenia latynoskiego) cechują się dużo większą aktywnością tego enzymu, szybszym metabolizmem i koniecznością zastosowania dużo większej dawki leku niż nosiciele allelu *CYP3A5*3* (tzw. niewydzielacze, *non-expressors*) [12]. Z tego względu biorcy rasy czarnej i pewien odsetek biorców pozostałych ras wymagają większych dawek TAC. Wykazano, że pacjenci z ekspresją *CYP3A5* wymagają nawet około 50% większej dawki TAC niż tzw. niewydzielacze (ok. 85% osób rasy białej). Profilowanie genetyczne biorców wykorzystuje się jednak wyłącznie w badaniach naukowych, a zatem klinicyści muszą się opierać na całej gamie przesłanek klinicznych w doborze rodzaju CNI, preparatu oraz początkowej dawki. Ponadto nie potwierdzono, aby dobieranie początkowej dawki na podstawie profilowania genetycznego przełożyło się na lepszą czynność nerki przeszczepionej w dłuższym okresie obserwacji [13]. Do wyjaśnienia pozostaje kwestia wpływu obecności *CYP3A5* na powierzchni

błony komórkowej cewek nerkowych przeszczepu, którą wykazano u pacjentów ze stwierdzoną histopatologicznie nefrotoksycyzością CNI [14].

CYP3A oraz P-gp uczestniczą w metabolizmie bardzo wielu substancji i leków, dlatego na farmakokinetykę TAC tak duży wpływ mają przyjmowane leki, używki, stosowane zioła, przyprawy, a nawet spożywane owoce i rodzaje pokarmu (pokarmy bogate w tłuszcze opóźniają wchłanianie leku). Przyjmowanie TAC wraz z pokarmem zmniejsza jego biodostępność, stąd zaleca się przyjmowanie leku na pusty żołądek, najlepiej 1 godzinę przed jedzeniem lub 2–3 godziny po jedzeniu. Spożywanie alkoholu powoduje nasilenie objawów neurotoksyczności i zaburzeń widzenia [15]. Należy pamiętać, że cytochrom P450 uczestniczy również w metabolizmie glikokortykosteroidów (GKS), dlatego przy zmniejszaniu dawki obserwujemy zmniejszenie klirensu TAC, a przez to większą ekspozycję na lek (większe C_0), co ma szczególne znaczenie w początkowym okresie po przeszczepieniu, kiedy modyfikujemy dawki GKS [15, 16].

Po wchłonięciu, w związku z dużą lipofilnością, TAC w większości wiązany jest przez krwinki czerwone; niewielka część wiąże się z albuminami i innymi białkami surowicy, natomiast determinująca jego klirens wątrobowy i aktywność biologiczną frakcja niezwiązana stanowi jedynie < 1% leku [11].

Stężenie C_0 TAC oznaczane jest we krwi pełnej, co może mieć różny związek z ilością niezwiązanej, faktycznie działającej frakcji odpowiadającej za skuteczność, ale i wystąpienie działań niepożądanych. Rutynowo oznaczanie C_0 przed kolejną dawką TAC wykonuje się metodą immunoenzymatyczną. Być może wprowadzana na coraz większą skalę technika chromatografii cieczowej sprzężona ze spektrometrią mas, mierząca jedynie aktywną formę TAC, pozwoli na bardziej precyzyjne dobieranie dawki odpowiadającej rzeczywistej frakcji działającej leku. Obecnie opieramy się na rutynowych pomiarach stężeń minimalnych leku, ale zalecenia podają, aby przynajmniej raz oznaczyć pełną ekspozycję na lek (pole pod krzywą — AUC, *area under curve*) we wczesnym okresie po przeszczepieniu i raz w okresie późniejszym, przy już stabilnej immunosupresji z rekomendowanymi wartościami 150 mg/h/ml [2]. Dość oczywiste wydaje się, że najważniejsze jest stężenie TAC w komórkach docelowych. Z tego względu zaczyna się podkreślać znaczenie oznaczania stężenia leku w jednojądrzastych komórkach krwi obwo-

dowej i być może to stężenie będzie stanowić w przyszłości kierunkowskaz w personalizacji leczenia TAC [2].

REKOMENDOWANE STĘŻENIA TAKROLIMUSU

Takrolimus w odpowiednim stężeniu zapobiega występowaniu zarówno ostrego, jak i przewlekłego odrzucania, przy czym efekt ten jest tym bardziej widoczny, im bardziej immunizowany jest pacjent [2]. U pacjentów obciążonych małym ryzykiem immunologicznym, u których stosuje się GKS wraz z mykofenolanem i u których stosowano indukację bazylik-symabem, zalecane jest utrzymanie C_0 TAC w 1. roku po przeszczepieniu powyżej 7 ng/ml, natomiast u pacjentów leczonych ewerolimusem z GKS C_0 TAC powinno wynosić 4–7 ng/ml w pierwszych 2 miesiącach po przeszczepieniu i 2–4 ng/ml w kolejnych [2]. Wykazano, że C_0 poniżej 8 ng/ml w bezpośrednim okresie po przeszczepieniu w schemacie leczenia z GKS oraz mykofenolanem jest niezależnym czynnikiem ryzyka ostrego odrzucania [17], a każde jego obniżenie w tym czasie o 1 ng/ml wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucenia o 7,2% [18]. U biorców z większym ryzykiem oraz biorców pediatrycznych zaleca się utrzymanie wyższego stężenia C_0 (10–20 ng/ml) w pierwszych 2 miesiącach po przeszczepieniu, a następnie zachowanie go na poziomie 5–10 ng/ml [2]. Niewątpliwie pojawienie się u biorcy przeciwciał przeciw ludzkim antygenom leukocytarnym (anty-HLA, *human leukocyte antigen*) specyficznych dla dawcy (DSA, *donor specific antibody*) stanowi wykładnik niedostatecznej immunosupresji i u tych pacjentów schemat z zastosowaniem TAC jest z leczeniem z wyboru (z utrzymaniem C_0 powyżej 5 ng/ml w odległym okresie) [16].

BIOMARKERY KLINICZNE UŁATWIAJĄCE PERSONALIZACJĘ LECZENIA TAKROLIMUSEM

WENĄTRZOSOBNICZY WSKAŹNIK ZMIENNOŚCI (CV)

Jednym ze wskaźników pomocnych w optymalizacji leczenia takrolimusem jest wewnątrzsobniczy wskaźnik zmienności (CV, *coefficient of variation*) stężeń minimalnych TAC. Wskaźnik ten oblicza się na podstawie co najmniej 3 pomiarów C_0 z kolejnych wizyt. Wyznacza się odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) od wartości średnich, a następnie: $CV (\%) = SD/\text{średnia} \times 100\%$. Im większy CV, tym większa zmienność. Hipote-

za, według której wewnątrzsobniczy CV jest dobrym biomarkerem odległego rokowania, pochodzi z prac dotyczących przeszczepionej nerki. Wykazano, że u pacjentów po 6. miesiącu po przeszczepieniu CV stanowi lepszy wskaźnik toksyczności/adekwatności immunosupresji niż samo C_0 . Pacjenci z dużym CV (> 30%) są obciążeni większym ryzykiem rozwoju zmian histologicznych w nerce przeszczepionej [19], gorszej czynności nerki przeszczepionej [20] i utraty przeszczepu [21]. Podobne obserwacje poczyniono u pacjentów po przeszczepieniu wątroby [22], a ostatnio również serca [23]. Badania te prowadzone były wśród biorców przyjmujących IR-Tac. Jedną z przyczyn dużych wahań stężeń C_0 TAC jest niestosowanie się chorego do zaleceń. Wykazano, że najczęstszymi przyczynami pomijania dawek leków są roztargnienie, zmiana codziennego rytmu dnia, uczucie depresji, przebywanie poza domem, brak środków finansowych, spożycie alkoholu, wreszcie zaśnięcie przed przyjęciem wieczornej dawki leku [24]. Wczesna identyfikacja pacjentów z dużą zmiennością wewnątrzsobniczą stężeń TAC może posłużyć jako jeden z prostych wskaźników rokowniczych wskazujących na konieczność podjęcia działań mających na celu zmniejszenie CV. Jednym z nich jest konwersja leczenia do podawania preparatów przyjmowanych raz dziennie, udowodniono bowiem, że zwiększając one adherencję pacjenta [25]. Wykazano, że przyjmowanie ER-Tac zmniejsza CV [26]. Jak dotąd nie wykazano natomiast przewagi żadnej spośród dostępnych na rynku formułacji długodziałających (ER-Tac czy LCPT) w obniżeniu tego wskaźnika [2].

STOSUNEK STĘŻENIA DO DAWKI TAC (C/D RATIO) JAKO WSKAŹNIK TEMPORA METABOLIZMU LEKU

Istnieją przesłanki, że za występowanie u części biorców zarówno odrzucania, jak i objawów toksyczności leku pomimo utrzymywania się C_0 odpowiedniego dla czasu po przeszczepieniu odpowiedzialne jest tempo metabolizmu TAC. W 2014 roku Thölking i wsp. opublikowali pracę, w której do określenia, czy dana osoba metabolizuje TAC szybko czy też wolno, wykorzystano wskaźnik określający stosunek stężenia leku C_0 do przyjmowanej dawki dobowej (*C/D ratio*). U 248 chorych, u których zastosowano bazylik-symab, prednizon, kwas mykofenolowy oraz takrolimus (IR-Tac), w miesiącach 1., 2., 3., 6., 12. i 24. obliczono wskaźnik C/D i wykazano, że pacjenci

▶▶ Jednym ze wskaźników pomocnych w optymalizacji leczenia TAC jest wewnątrzsobniczy wskaźnik zmienności (CV) stężeń minimalnych TAC, określany na podstawie co najmniej 3 pomiarów C_0 : $CV (\%) = SD/\text{średnia} \times 100$ ◀◀

▶▶ Postuluje się, że za efektywność TAC może odpowiadać tempo metabolizmu leku. Wskaźnik określający stosunek stężenia leku C_0 do stosowanej dawki dobowej (*C/D ratio*) jest pomocny w określeniu, czy biorca metabolizuje TAC szybko czy też wolno. Biorcy szybko metabolizujący (duża dawka dobowo potrzebna do zapewnienia adekwatnego stężenia) znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i gorszej czynności przeszczepu

$$C/D \text{ ratio } [\text{ng/ml} * 1/\text{mg}] = \frac{\text{stężenie TAC } C_0 [\text{ng/ml}]}{\text{dobowa dawka Tac } [\text{mg}]}$$



▶▶ U pacjentów podejrzanym o brak adherencji, z dużą zmiennością wewnątrzsobniczą stężeń TAC, ale także z objawami niepożądanymi należy rozważyć zmianę preparatu z formy przyjmowanej 2 razy dziennie na przyjmowaną raz dziennie ◀◀

z wartością $< 1,05 \text{ ng/ml} * 1/\text{mg}$, których zakwalifikowano do grupy szybko metabolizującej, a więc wymagającej większej dawki TAC, cechują się gorszą czynnością przeszczepu. U pacjentów z mniejszymi wartościami wskaźnika C/D wykonano więcej biopsji nerki ze wskazań, częściej występowały nefrotoksyczność zależna od CNI oraz nefropatia BK [27]. Również na podstawie badań prowadzonych w ośrodku reprezentowanym przez Autorkę niniejszego opracowania wykazano, że pacjenci szybciej metabolizujący TAC wykazują gorszą czynność nerki przeszczepionej. W badanej populacji retrospektywnie oceniono wskaźnik C/D w 3., 6., 12. i 24. miesiącu po przeszczepieniu i wykazano, że biorcy, którzy cechowali się mniejszymi wartościami *C/D ratio* (jako punkt odcięcia statystycznie wyznaczono $1,47 \text{ ng/ml} * 1/\text{mg}$ w 6. miesiącu po przeszczepieniu), wykazywali się przez cały okres obserwacji gorszą czynnością nerki przeszczepionej [28]. U pacjentów szybko metabolizujących TAC (niski wskaźnik C/D) występuje w konsekwencji wyższe stężenie C_{max} (okresowo większa ekspozycja na TAC, co prawdopodobnie powoduje wystąpienie objawów niepożądanych) przy często niedostatecznym C_{min} , co oznacza okresy zbyt małej ekspozycji na lek, będące czynnikiem ryzyka odrzucania. Udowodniono, że duży klirens TAC, typowy dla szybko metabolizujących, związany jest ze zwiększonym ryzykiem ostrego odrzucania [28]. Należy podkreślić, że w badaniu Thölkinga i wsp. pacjenci przyjmowali IR-Tac, natomiast w badaniach pochodzących z ośrodka łódzkiego — zarówno IR-Tac, jak i ER-Tac. Nie wykazano zależności wartości wskaźnika C/D od rodzaju stosowanego preparatu [28]. W obu pracach nie badano wskaźnika C/D dla formuły LCPT. Na podstawie analizy piśmiennictwa oraz własnych obserwacji można wskazać, że *C/D ratio* stanowi prosty i tani wskaźnik służący identyfikacji chorych obciążonych ryzykiem gorszej czynności nerki przeszczepionej. Jednym słowem, jeśli wyliczony wskaźnik C/D jest niski, co oznacza, że pacjent wymaga dużej dawki leku do utrzymania odpowiedniego stężenia TAC we krwi, można rozważyć modyfikację schematu immunosupresji.

Ten prosty w wyliczeniu wskaźnik może pomóc klinicyście w wyborze formuły stosowanego leku. Dla pacjentów szybko metabolizujących dobrą opcją leczenia immunosupresyjnego jest być może zastosowanie formuły LCPT, dającej możliwość osiągnięcia i utrzymania prawidłowych stężeń przy stosowaniu mniejszych dawek.

Inną strategią u szybko metabolizujących jest podawanie IR-Tac 3 razy dziennie w mniejszych dawkach, po to by uniknąć okresowo wysokich stężeń i okresowo niewystarczającej ekspozycji. Oczywiście takie dawkowanie może być kłopotliwe i nie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego, ale pozostaje do rozważenia u osób, które i tak przyjmują leki 3 razy dziennie — z innych przyczyn.

Należy jednak podkreślić, że zarówno przydatność wskaźnika C/D, jak i ewentualna strategia postępowania u chorych szybko metabolizujących TAC wymagają dalszych badań z randomizacją.

KORZYŚCI Z PODAWANIA LEKU RAZ DZIENNIE

Brak stosowania się do zaleceń (brak adherencji) i omijanie dawek leków immunosupresyjnych (*non-compliance*) postrzega się jako jedną z głównych przyczyn gorszej czynności, do utraty przeszczepu włącznie [30]. Brak adherencji i pomijanie zaleconych dawek takrolimusu jest obok interakcji lekowych jedną z głównych przyczyn dużej wewnątrzsobniczej CV, która — jak już wspomniano — stanowi uznany czynnik ryzyka ostrego i przewlekłego odrzucania przeszczepionego narządu [17]. U biorców przeszczepu, u których CV_{TAC} wynosił $> 30\%$, znamienne częściej stwierdzano obecność przeciwciał anty-HLA, mniejsze było również przeżycie przeszczepu [20]. Zmiana preparatu z IR-Tac na ER-Tac podawany raz dziennie poprawia adherencję [17], natomiast opinie w kwestii, czy zmniejsza zmienność wewnątrzsobniczą, są zróżnicowane [2, 26], choć należy podkreślić, że formuła ER-Tac do podawania raz dziennie została stworzona w celu poprawy *compliance*. Na pewno w praktyce klinicznej, gdy obserwuje się dużą CV przy zachowaniu stałych dawek leku, po sprawdzeniu, czy pacjent nie przyjmuje innych leków, które wchodzi w interakcje z TAC, należy rozważyć zmianę preparatu z formy przyjmowanej 2 razy dziennie na raz dziennie.

Przyczyn braku adherencji upatruje się nie tylko w skomplikowanym schemacie leczenia, ale również w występowaniu objawów niepożądanych, takich jak np. drżenie, bóle głowy, objawy dyspeptyczne, czy ilości przyjmowanych leków (liczba tabletek) [31]. Podawanie formuły LCPT, której wchłanianie odbywa się na całej długości jelita, powoduje, że krzywa stężenia leku we krwi ulega pewnemu „złagodzeniu”, co sprawia, że C_{max} obwiniane przez

niektórych badaczy za wywoływanie objawów niepożądanych, w tym np. drżenia mięśniowego, nefro- czy neurosyczości, nie osiąga tak wysokich wartości (jest ok. 17% mniejsze w porównaniu z przyjmowaniem IR-Tac i ER-Tac), przez co obserwuje się zmniejszenie częstości i nasilenia objawów niepożądanych przy zachowanej prawidłowej ekspozycji na lek (AUC). Formułacja ta zmniejsza również dobową fluktuację stężeń (różnicę między C_{max} i C_{min}) o ok. 30% w porównaniu z pozostałymi dwoma preparatami. Wprawdzie klinicznie nie do końca poznano znaczenie tego „bardziej płaskiego” profilu farmakologicznego, wydaje się jednak, że obniżenie C_{max} jest przyczyną wykazanego w badaniu STRATO zmniejszenia nasilenia drżenia po konwersji IR-Tac do LCPT [32].

Gorsze stosowanie się do zaleceń obserwuje się przede wszystkim wśród osób młodych, a w dalszej kolejności wśród starszych biorców w porównaniu z osobami w średnim wieku. Najczęściej raportowane jako przyczyna pominięcia przyjęcia leku jest zapominanie przyjmowania wieczornych dawek, a u ludzi młodych aktywny tryb życia [31]. Dlatego w tych grupach pacjentów należy brać pod uwagę przede wszystkim stosowanie preparatów o uproszczonym schemacie podawania — raz dziennie rano.

Niewątpliwie uproszczenie schematu i zmiana preparatu z podawanego 2 razy dziennie na przyjmowany raz dziennie poprawia adherencję w zakresie przyjmowania TAC, ale należy zdawać sobie sprawę z pewnego zagrożenia związanego z taką zmianą. Mianowicie, przeoczenie jednej dawki leku przy przyjmowaniu preparatu zalecanego 2 razy dziennie może być mniej niebezpieczne niż przeoczenie przyjęcia leku rekomendowanego raz dziennie. Większość pacjentów po przeszczepieniu przyjmuje jeszcze inne leki — często w schemacie dawkowania 2 razy dziennie — i istnieje pewne niebezpieczeństwo, że pacjenci mogą zapominać o przyjmowaniu innych leków, w tym np. mykofenolanów [16].

Dodatkowo, istnieją grupy pacjentów, którzy nie odniosą korzyści ze zmiany formy leku o szybkim uwalnianiu na preparaty o powolnym uwalnianiu, które wchłaniane są głównie w dalszych odcinkach jelita, np. pacjenci z chorobami zapalnymi jelit, jak choroba Crohna, licznymi uchyłkami jelit, szybkim pasażem jelitowym, np. wskutek przyjmowanych antymetabolitów, po operacji usunięcia jelita itp. Pewien problem mogą również stanowić osoby, które muszą przyjmować inne

leki wchodzące w interakcje z takrolimusem — w przypadku stosowania formy IR-Tac można podać taki lek w odpowiednim odstępie od dawki TAC, w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu jest to trudne [16]. Ponadto trzeba pamiętać o pacjentach, którzy wymagają bardzo małych dawek do osiągnięcia optymalnego stężenia leku we krwi. Ta grupa biorców kwalifikuje się raczej do przyjmowania formy podawanej 2 razy dziennie lub ER-Tac, która to formułacja zapewnia najmniejszą dobową dawkę leku (0,5 mg). W formułacji LCPT najmniejsza dawka w kapsułce to 0,75 mg, co z założenia u osób wolno metabolizujących może stanowić zbyt dużą ilość.

GRUPY PACJENTÓW SZCZEGÓLNIE WYMAGAJĄCYCH INDYWIDUALIZACJI LECZENIA TAKROLIMUSEM

U pacjentów po przeszczepieniu narządów, ale także leczonych z innego powodu może dojść do zwolnienia pasażu pokarmów. Najczęściej jest to konsekwencją autonomicznej neuropatii w przebiegu np. długotrwałej cukrzycy czy amyloidozy. Opóźnienie opróżniania żołądka przede wszystkim zmniejsza biodostępność CsA; zmniejsza również absorpcję TAC, ale nie wpływa ogólnie na jego biodostępność [33].

Z kolei u pacjentów, którzy przebyli operację bariatryczną, zwiększa się pH w żołądku, niedostępne jest też około 250 cm proksymalnego odcinka jelita cienkiego i chorzy wymagają znacznego zwiększenia dawek leków [34], co zaobserwowano także w ośrodku reprezentowanym przez Autorkę opracowania. Pacjentka, u której w wywiadzie wykonano wyłączenie żołądkowe (*gastric by-pass*), w celu uzyskania rekomendowanych stężeń leku wymagała wielokrotnie większych dawek TAC niż pacjenci niepoddani takiej operacji. Dlatego w przypadku osób, u których wykonywano tego typu zabiegi, należy pamiętać o ograniczeniu możliwości absorpcyjnych i wyborze preparatu TAC wchłaniającego się w dalszej części przewodu pokarmowego.

Trzeba mieć na uwadze fakt, że w przypadku zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego postać IR-Tac można podawać podjęzykowo. Tą drogą lek wchłania się bardzo dobrze i wymaga znacznej redukcji dawki (konieczne monitorowanie stężenia). Podobnie eliminowany jest efekt pierwszego przejścia przy podaniu dożylnym leku i wówczas redukuje się dawkę nawet do 1/5 należytą, podając lek we wlewie ciągłym.

▶▶Wprawdzie klinicznie nie do końca poznano znaczenie tego „bardziej płaskiego” profilu farmakologicznego, wydaje się jednak, że obniżenie C_{max} jest przyczyną wykazanego w badaniu STRATO zmniejszenia nasilenia drżenia po konwersji IR-Tac do LCPT◀◀

▶▶Konwersja z IR-Tac na preparat długodziałający nie zawsze jest korzystna. U biorców z chorobami jelit bądź przyjmujących leki wchodzące w interakcje z TAC lepszą opcją może być preparat wchłaniany w żołądku i początkowym odcinku jelita, o natychmiastowym uwalnianiu◀◀

Szczegól­ną ostrożność należy zachować, stosując TAC u kobiet w ciąży, u których w związku z fizjologicznym obniżeniem stężeń albumin i hemoglobiny zmniejsza się C_0 , ale frakcja wolnego leku zwiększa się nawet o 170% [11]. Z tego względu trzeba się wykazać bardzo dużą uważnością przy modyfikowaniu dawki leku zarówno u kobiet w ciąży, jak i u pacjentów z niedokrwistością czy hipoalbuminemią i wziąć pod uwagę fakt, że C_0 daje informację o całkowitym stężeniu, ale nie uwzględnia wolnej, biologicznie aktywnej frakcji, która w tych sytuacjach może być prawidłowa, i utrzymywanie zalecanego C_0 może skutkować wystąpieniem objawów niepożądanych [11, 35].

Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego CNI metabolizowane są w wątrobie i wydalone z żółcią, choć jeśli weźmie się pod uwagę ilość leku związanego z krwinkami czerwonymi, wpływ czynności wątroby na stężenie leku może być umiarkowany. Wykazano, że klirens TAC jest o 20% mniejszy u pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie 2,0–2,99 mg/dl w porównaniu z tymi u których stwierdzano stężenie poniżej 2,0 mg/dl, a prawie o 50% mniejszy, gdy stężenie bilirubiny wzrastało powyżej 10 mg/dl [36]. Natomiast aktywność transaminaz oraz wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) słabo korelowały ze zdolnością metabolizowania leku przez wątrobę [11]. Interesująca jest obserwacja dotycząca pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których stwierdzono, że dawka leku zależna jest od masy przeszczepionej wątroby: im większa wątroba, tym większych dawek wymagają pacjenci [37]. Wykazano również, że pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (posiadający przeciwciała anty-HCV — *hepatitis C virus*), a zwłaszcza chorzy aktywnie replikujący, wymagają mniejszych dawek TAC [37]. Podobną zależność zaobserwowano także w populacji polskiej [38]. Wpływ na metabolizm leku mają prawdopodobnie replikacja wirusa w hepatocytach i utrzymujący się — nawet niewielki — stan zapalny [39].

Ponadto kilka badań, w tym badania z ośrodka katowickiego, wykazały, że oprócz obecności anty-HCV i obniżonego hematokrytu (< 9,5 g/dl) czynnikami ryzyka wyższych stężeń TAC w pierwszych dobach po przeszczepieniu są nadwaga oraz wiek powyżej 55. roku życia [38]. Autorzy sugerują więc, że u biorców w starszym wieku, zwłaszcza z nadwagą i otyłością, z pozytywnym wywiadem w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C, powinno się rozważyć redukcję początkowej dawki TAC.

OPTIMALIZACJA LECZENIA TAKROLIMUSEM U BIORCÓW W STARSZYM WIEKU

Starzejąca się populacja biorców narządów przeszczepionych staje się codziennym wyzwaniem dla transplantologów. W porównaniu z młodszymi pacjentami starsi biorcy wykazują zmniejszoną odpowiedź immunologiczną, m.in. reagują obniżeniem stężenia interleukiny 2 (IL-2), pojawiają się więc opinie o braku zasadności podawania starszym biorcom bazyliksymabu, jak również sugestie stosowania mniejszej dawki TAC [40]. Z drugiej jednak strony starsi biorcy częściej otrzymują narządy od dawców marginalnych, bardziej immunogenne, a więc obciążone większym ryzykiem ostrego odrzucania, opóźnionej funkcji przeszczepu i w konsekwencji jego utraty [41–43]. Starsi biorcy cechują się również większą współchorobowością, przyjmują równolegle więcej leków, częściej występuje u nich zespół kruchości, mają gorsze zdolności poznawcze i słabszą pamięć, częstsze są u nich objawy niepożądane — zwłaszcza nefro- i neurotoksyczność, są też bardziej narażeni na rozwój powikłań infekcyjnych i nowotworów [41–43].

U biorców w starszym wieku na farmakokinetykę TAC wpływa kilka czynników: zmniejszony przepływ trzewny, zmniejszone wydzielanie kwasów żołądkowych i zmniejszona powierzchnia nabłonka jelitowego, obniża się więc absorpcja leku. Wraz ze zmniejszającą się masą wątroby zredukowany zostaje klirens wątrobowy, a zatem obserwuje się zwolnienie metabolizmu leku [42]. Na wydłużenie czasu eliminacji leku wpływają zwiększenie wraz z wiekiem zawartości tkanki tłuszczowej (kosztem zaniku mięśniowej) i zwiększenie powierzchni dystrybucji leku lipofilnego, jakim jest TAC [40]. Wykazano, że wraz z wiekiem do utrzymania odpowiednich stężeń leku w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu wymagana jest mniejsza dawka TAC [44]. Thölking i wsp. wykazali, że pacjenci wolno metabolizujący TAC są starsi (*C/D ratio* $\geq 1,55$) od pacjentów metabolizujących lek szybko i umiarkowanie szybko [27]. Z kolei w pracy pochodzącej z ośrodka łódzkiego nie wykazano zależności szybkości metabolizmu TAC ocenianego na podstawie *C/D ratio* od wieku biorców [28].

W związku z niższym stężeniem IL-2 w starszej populacji można rozważyć schemat immunosupresji z użyciem ewerolimusu zamiast TAC [40]. Protokoły takie były stosowane u biorców w starszym wieku, jed-

nak nie oceniano częstości ostrego odrzucania w tej grupie pacjentów [40]. Warte rozważenia w tej populacji, zwłaszcza w sytuacji gdy ryzyko immunologiczne jest większe, np. w związku z jakością przeszczepionego narządu, jest zastosowanie protokołu z mniejszą dawką TAC w połączeniu z ewerolimusem. Wciąż jednak brak jest jednoznacznych zaleceń dla tej grupy chorych, a o schemacie immunosupresji decydują doświadczenie ośrodka i szeroko pojęta indywidualizacja leczenia.

Prawdopodobnie rekomendowanie starszym chorym stosowania leku 1 raz dziennie zapewnia lepsze stosowanie się przez nich do zaleceń, przez to zaś rzadsze pomijanie przyjmowania dawek leków i bardziej stabilne stężenie leku, a więc i lepszą czynność przeszczepu. Bunnapradist i wsp. wykazali, że stosowanie LCPT jest szczególnie korzystne u osób powyżej 65. roku życia i Afroamerykanów. Przypuszczalnie ma to związek z lepszą współpracą, ale i z możliwością zastosowania mniejszej dawki leku w celu osiągnięcia adekwatnego stężenia leku [45]. Analizując dostępne dane z piśmiennictwa dotyczące farmakokinetyki TAC u starszych biorców, można stwierdzić, że mniejsze dawki są skuteczne i prawdopodobnie bezpieczniejsze w tej grupie biorców. Indywidualizacja

leczenia immunosupresyjnego w tej populacji jest niewątpliwie koniecznością, ale wymaga dalszych badań i ustalenia zaleceń [40].

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę wpływ tak wielu czynników na efekt kliniczny takrolimusu, warunkowany jego właściwościami farmakokinetycznymi, niezbędne jest indywidualne podejście do biorcy narządu przeszczepionego w kwestii doboru schematu immunosupresji, rodzaju CNI, a nawet formacji leku. Optymalizacja leczenia i jego personalizacja wymagają wzięcia pod uwagę potrzeb pacjenta, wynikających z kompleksowej oceny klinicznej, m.in. wieku, współchorobowości, stosowanej farmakoterapii, czynników immunologicznych, w tym jakości przeszczepionego narządu, nawyków behawioralnych — z uwzględnieniem żywieniowych — oraz czynników genetycznych. Między innymi dzięki dostępności różnych formacji leku możemy podejmować próby indywidualizowania leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w procesie optymalizacji i personalizacji terapii — nie tylko takrolimusem — poza biodostępnością leku problemem polskiej opieki zdrowotnej są ciągle zmieniające się refundacje leków.

STRESZCZENIE

Takrolimus (TAC) — lek najczęściej stosowany w schemacie immunosupresji po przeszczepieniu nerki — charakteryzuje się dużą zmiennością farmakokinetyczną i farmakodynamiczną, leżącą u podłoża zmienności zarówno między-, jak i wewnątrzsobniczej. Na farmakokinetykę leku wpływają czynniki genetyczne oraz duża liczba czynników klinicznych, które wymagają indywidualizacji leczenia. Potrzebne są proste, praktyczne strategie, pomocne w wyborze preparatu i dawki, a także określające okoliczności przyjmowania leku

zapewniające optymalne stężenie TAC, efektywne u danego biorcy. Przy optymalizacji i personalizacji terapii TAC należy wziąć pod uwagę różne czynniki, takie jak: zmienność TAC u poszczególnych pacjentów, tempo jego metabolizmu, wiek chorego, ryzyko immunologiczne, choroby współistniejące, nawyki behawioralne i inne. W niniejszym artykule omówiono związek między farmakokinetyką takrolimusu a potrzebami klinicznymi biorców narządów unaczynionych.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 3, 128–137

Słowa kluczowe: takrolimus, optymalizacja leczenia, przeszczepienie nerki

1. Mercuri A., Wu S., Stranzinger S. i wsp. In vitro and in silico characterisation of Tacrolimus released under biorelevant conditions. *Int. J. Pharm.* 2016; 515: 271–280.
2. Brunet M., van Gelder T., Åsberg A. i wsp. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report. *Ther. Drug Monit.* 2019; 41: 261–307.
3. Tremblay S., Nigro V., Weinberg J. i wsp. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): an open-label, prospective, randomized, two-arm, three-period crossover study. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 432–442.
4. UpToDate. Grading guide 2019; <https://www.uptodate.com/home/grading-guide>.
5. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Durlik M., Przybyłowski P. (red.). Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa 2018.
6. Stratta P., Quaglia M., Cena T. i wsp. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based

- doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68: 671–680.
7. Yu M., Liu M., Zhang W., Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr. Drug Metab.* 2018; 19: 513–522.
 8. Akhlaghi F., Trull A.K. Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41: 615–637.
 9. Jusko W.J., Thomson A.W., Fung J. i wsp. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther. Drug Monit.* 1995; 17: 606–614.
 10. Schutte-Nutgen K., Thölking G., Suwelack B., Reuter S. Tacrolimus — pharmacokinetic considerations for clinicians. *Curr. Drug Metab.* 2018; 19: 342–350.
 11. Vanhove T., Annaert P., Kuypers D.R. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab. Rev.* 2016; 48: 88–112.
 12. Terrazzino S., Quaglia M., Stratta P., Canonico P.L., Genazzani A.A. The effect of CYP3A5 6986A>G and ABCB1 3435C>T on tacrolimus dose-adjusted trough levels and acute rejection rates in renal transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet. Genomics* 2012; 22: 642–645.
 13. Pallet N., Etienne I., Buchler M. i wsp. Long-term clinical impact of adaptation of initial tacrolimus dosing to CYP3A5 genotype. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 2670–2675.
 14. Metalidis C., Lerut E., Naesens M., Kuypers D.R. Expression of CYP3A5 and P-glycoprotein in renal allografts with histological signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplantation* 2011; 91: 1098–1102.
 15. Woron J. Interakcje leków immunosupresyjnych — dlacze-go są tak istotne w praktyce klinicznej. *Forum Nefrol.* 2019; 12: 106–113.
 16. Oberbauer R., Bestard O., Furián L. i wsp. Optimization of tacrolimus in kidney transplantation: new pharmacokinetic perspectives. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2020; 34: 100531.
 17. Kuypers D.R.J. Inpatient variability of tacrolimus exposure in solid organ transplantation: a novel marker for clinical outcome. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 107: 347–358.
 18. Israni A.K., Riad S.M., Leduc R. i wsp. Tacrolimus trough levels after month 3 as a predictor of acute rejection following kidney transplantation: a lesson learned from DeKAF Genomics. *Transpl. Int.* 2013; 26: 982–989.
 19. Vanhove T., Vermeulen T., Annaert P. i wsp. High inpatient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 2954–2963.
 20. Rodrigo E., Segundo D.S., Fernandez-Fresnedo G. i wsp. Within-patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development. *Transplantation* 2016; 100: 2479–2485.
 21. O'Regan J.A., Canney M., Connaughton D.M. i wsp. Tacrolimus trough level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *J. Nephrol.* 2016; 29: 269–276.
 22. Rayar M., Tron C., Jezequel C. i wsp. High inpatient variability of tacrolimus exposure in the early period after liver transplantation is associated with poorer outcomes. *Transplantation* 2018; 102: e108–e114.
 23. Gueta I., Markovits N., Yarden-Bilavsky H. i wsp. High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplantation. *Am. J. Transplant.* 2018; 18: 2571–2578.
 24. Israni A., Dean C., Kasel B. i wsp. Why do patients forget to take immunosuppression medications and miss appointments: can a mobile phone app help? *JMIR Public Health Surveill.* 2016; 2: e15.
 25. Lehner L.J., Reinke P., Hörstrup J.H. i wsp. Evaluation of adherence and tolerability of prolonged-release tacrolimus (Advagraf™) in kidney transplant patients in Germany: a multicenter, noninterventional study. *Clin. Transplant.* 2018; 32: 10.1111/ctr.13142.
 26. Kurnatowska I., Krawczyk J., Oleksik T., Nowicki M. Tacrolimus dose and blood concentration variability in kidney transplant recipients undergoing conversion from twice daily to once daily modified release tacrolimus. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2954–2956.
 27. Thölking G., Fortmann C., Koch R. i wsp. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One* 2014; 9: 1–8.
 28. Nowicka M., Górska M., Nowicka Z. i wsp. Tacrolimus: influence of the posttransplant concentration/dose ratio on kidney graft function in a two-year follow-up. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 13: 1–14.
 29. Egeland E.J., Robertsen I., Hermann M. i wsp. High tacrolimus clearance is a risk factor for acute rejection in the early phase after renal transplantation. *Transplantation* 2017; 101: e273–e279.
 30. Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D. i wsp. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 2921–2930.
 31. Muduma G., Shupo F.C., Dam S. i wsp. Patient survey to identify reasons for non-adherence and elicitation of quality of life concepts associated with immunosuppressant therapy in kidney transplant recipients. *Patient Prefer. Adherence* 2016; 10: 27–36.
 32. Langone A., Steinberg S.M., Gedaly R. i wsp. Switching STudy of kidney TRansplant PATients with tremor to LCP-TacRo (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin. Transplant.* 2015; 29: 796–805.
 33. Mendonza A.E., Zahir H., Gohh R.Y., Akhlaghi F. Tacrolimus in diabetic kidney transplant recipients: pharmacokinetics and application of a limited sampling strategy. *Ther. Drug Monitor.* 2007; 29: 391–398.
 34. Rogers C.C., Alloway R.R., Alexander J.W. i wsp. Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin. Transpl.* 2008; 22: 281–291.
 35. Zheng S., Easterling T.R., Umans J.G. i wsp. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. *Ther. Drug Monitor.* 2012; 34: 660–670.
 36. Jacobson P., Ng J., Ratanatharathorn V. i wsp. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in hematopoietic cell transplant (HCT) patients. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 753–758.
 37. Trotter J.F., Stolpman N., Wachs M. i wsp. Living donor liver transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood levels than cadaveric recipients. *Liver Transplant.* 2002; 8: 212–218.
 38. Krzyżowska K., Kolonko A., Giza P., Chudek J., Więcek A. Which kidney transplant recipients can benefit from the initial tacrolimus dose reduction? *Biomed. Res Int.* 2018; 2018: 4573452.
 39. Wolffenbuttel L., Poli D.D., Manfro R.C., Goncalves L.F.S. Cyclosporine pharmacokinetics in anti-HCV+ patients. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 654–660.

40. Peeters L.E.J., Andrews L.M., Hesselink D.A., de Winter B.C.M., van Gelder T. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol. Res.* 2018; 130: 303–307.
41. Klinger M., Banasik M. Immunological characteristics of the elderly allograft recipient. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2015; 29: 219–223.
42. Shi Y.Y., Hesselink D.A., van Gelder T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressivedrugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2015; 29: 224–230.
43. Filiopoulos V., Boletis J.N. Renal transplantation with expanded criteria donors: which is the optimal immunosuppression? *World J. Transplant.* 2016; 6: 103–114.
44. Jacobson P.A., Schladt D., Oetting W.S. i wsp. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3326–3336.
45. Bunnapradist S., Rostaing L., Alloway R.R. i wsp. LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: apooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl. Int.* 2016; 29: 603–611.