

ĐA HÌNH GEN CYP3A5 VÀ NỒNG ĐỘ TACROLIMUS Ở BỆNH NHÂN GHEP THẬN

Nguyễn Thị Thanh Thùy¹, Hán Thị Thu², Lê Đình Hiếu³

¹Trung tâm Tiết niệu Thận học, Bệnh Viện Đa khoa Tâm Anh TpHCM

²Điều dưỡng viên, Khoa Nội thận Miễn dịch ghép Bệnh viện Nhân dân 115

³Bộ môn Thận - Niệu - Nam khoa, Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tacrolimus (Tac), thuộc nhóm ức chế calcineurin, là thuốc ức chế miễn dịch nền tảng trong hầu hết các phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép thận. Chuyển hóa Tac liên quan chặt chẽ với sự hiện diện của men CYP3A5 ở gan và ruột. Nghiên cứu nhằm xác định tính đa hình gen CYP3A5 và liên quan giữa liều và nồng độ đáy (C₀) Tac với tính đa hình gen CYP3A5.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP: 76 BN ghép thận từ người hiến thận sống tại Khoa Thận - Miễn dịch ghép BV Nhân Dân 115 từ 12/2018 đến 05/2021, được giải trình tự gen CYP3A5 và có ít nhất 3 C₀ Tac từ tháng 7 đến tháng 12 sau ghép được đưa vào nghiên cứu. Ghi nhận đồng thời liều dùng Tac và độ biến thiên nội tại (IPV: inpatient variability) nồng độ đáy Tac từ tháng 7 đến tháng 12 sau ghép.

Kết quả: Tỷ lệ các kiểu gen CYP3A5/1*1, /1*3 và /3*3 lần lượt là 11,8%, 32,9% và 55,3%. Không có khác biệt về kiểu gen CYP3A5 giữa nam và nữ. Liều dùng Tac trung bình cao hơn ở nhóm biểu hiện (6,36 ± 0,4mg) so với nhóm không biểu hiện men CYP3A5 (3,94 ± 0,27mg) ($p = 0,001$), trong khi C₀ Tac trung bình thấp hơn ở nhóm biểu hiện (8,08 ± 0,29 ng/mL) so với nhóm không biểu hiện men CYP3A5 (9,34 ± 0,31 ng/mL) ($p = 0,008$). IPV trung bình là 17,9 ± 9,7% (biên độ 3,4% - 55,8%). IPV không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không biểu hiện men CYP3A5 do cỡ mẫu từng nhóm nhỏ và hầu hết BN có IPV thấp (< 20%).

Kết luận: Biểu hiện men CYP3A5 rất thường gặp (1 trên 2 BN ghép thận) và có ảnh hưởng đến liều dùng và nồng độ Tac ở BN ghép thận.

Từ khóa: Ghép thận, Tacrolimus, CYP3A5, Biến thiên nội tại nồng độ đáy Tacrolimus.

ABSTRACT

CYP3A5 GENE POLYMORPHISMS AND THEIR IMPACT ON TROUGH CONCENTRATION OF TACROLIMUS AMONG KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

Nguyen Thi Thanh Thuy¹, Han Thi Thu², Le Dinh Hieu³

Background: Tacrolimus (Tac), a calcineurin inhibitor, is the cornerstone of most immunosuppressive regimens following renal transplantation. Tac metabolism is closely related to the presence of the enzyme CYP3A5 in the liver and intestines. The study aimed to determine the CYP3A5 genetic polymorphism and the relationship between dose and trough concentration (C₀) Tac as well as inpatient variability of tacrolimus (IPV Tac) with CYP3A5 polymorphism.

Methods: 76 kidney transplant patients from living donors at the Department of Nephrology and Transplant Immunology, People's Hospital 115, from December 2018 to May 2021, were sequenced for the CYP3A5 gene and had at least 3 C₀ Tac from 7th to 12th month post-transplant were included in the study. Simultaneously we recorded the Tac dose and IPV Tac from the 7th to the 12th month post-transplant.

Ngày nhận bài: 19/10/2023. Ngày chỉnh sửa: 20/11/2023. Chấp thuận đăng: 13/12/2023

Tác giả liên hệ: Lê Đình Hiếu. Email: hlduro2002@yahoo.com. SĐT: 0918274653

Đa hình gen CYP3A5 và nồng độ Tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận

Results: The proportions of genotypes CYP3A5/1*1, /1*3 (expresser group) and /3*3 (non - expresser group) were 11.8%, 32.9% and 55.3%, respectively. There were no differences in CYP3A5 genotypes between males and females. The mean Tac dose was higher significant in the expresser group ($6,36 \pm 0,4\text{mg}$) compared with the non - expresser group ($3,94 \pm 0,27\text{mg}$) ($p = 0.001$), while the mean C0 Tac was lower in the expresser group ($8,08 \pm 0,29 \text{ ng/mL}$) compared with the non - expresser group ($99,34 \pm 0,31 \text{ ng/mL}$) ($p = 0.008$). The mean IPV Tac was $17.9 \pm 9.7\%$ (range 3.4% - 55.8%). IPV Tac was not statistically significant between groups with and without CYP3A5 expression due to the small sample size and most patients with low IPV Tac (< 20%).

Conclusion: Expression of CYP3A5 enzyme (in genotypes CYP3A5/1*1 and /1*3) is very common (1 in 2 kidney transplant patients) and affects dose and Tac concentration in kidney transplant patients.

Keywords: Kidney transplantation, Tacrolimus, CYP3A5, Inpatient variability of trough tacrolimus concentrations.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị thay thế thận hiệu quả và kinh tế nhất cho bệnh nhân (BN) bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Điều trị ức chế miễn dịch đóng vai trò quan trọng cho thành công của ghép thận. Ức chế calcineurin là thuốc ức chế miễn dịch nền tảng sau ghép, trong đó tacrolimus (Tac) gần như đã thay thế hoàn toàn cyclosporine do tác dụng ức chế miễn dịch tốt hơn và dễ dung nạp hơn [1, 2]. Nồng độ đáy (C0) Tac được dùng để theo dõi điều trị thuốc. Tuy nhiên, Tac có cửa sổ điều trị hẹp và được động học thay đổi, và được chuyển hóa phần lớn bởi men cytochrome P450 3A (CYP3A) ở gan và ruột. Biểu hiện men CYP3A5 khác nhau giữa các cá thể [3]. Người biểu hiện CYP3A5 mang ít nhất 1 allele 'thể hoang dã' và có kiểu gen 1*1 hoặc 1*3, trong khi người không biểu hiện CYP3A5 có kiểu gen 3*3. Các nghiên cứu cho thấy người biểu hiện CYP3A5 cần liều Tac cao hơn khoảng 50% so với người không biểu hiện CYP3A5 để đạt cùng nồng độ điều trị [4].

Độ biến thiên nội tại (IPV: inpatient variation) nồng độ đáy Tac là khoảng dao động của nồng độ đáy Tac ở BN dùng cùng 1 liều Tac trong 1 khoảng thời gian nhất định [5]. IPV Tac được khuyến cáo dùng song song với nồng độ đáy Tac để đánh giá hiệu quả ức chế miễn dịch. Bệnh nhân có nồng độ đáy Tac đạt mức khuyến cáo nhưng IPV Tac cao có tiên lượng thận ghép xấu hơn BN có IPV Tac thấp [6]. Tình huống nồng độ đáy Tac vừa không đạt mức khuyến cáo và vừa có IPV Tac cao có tiên lượng thận ghép xấu nhất. Borra và Shuker [7, 8] cho thấy IPV Tac có ảnh hưởng đến chức năng và sống còn của thận ghép, nguy cơ hình thành kháng thể đặc hiệu người cho, thải ghép cấp và mạn tính, cũng như tổn thương xơ hóa mảnh ghép tiến triển. Các yếu tố ảnh hưởng IPV Tac bao gồm không tuân

thủ điều trị thuốc, tương tác giữa thuốc ức chế miễn dịch với các thuốc đi kèm và thực phẩm, bệnh lý cấp tính (rối loạn vận động ruột, bệnh lao...), kiểu gen CYP3A5 và những yếu tố khác. Nghiên cứu này nhằm xác định tính đa hình gen CYP3A5 và liên quan giữa liều và nồng độ đáy (C0) Tac, IPV Tac với tính đa hình gen CYP3A5.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả loạt trường hợp bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện Nhân dân 115 từ tháng 12/2018 đến 05/2021. 76 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu gồm bệnh nhân ghép thận từ người cho sống, theo dõi tại bệnh viện Nhân Dân 115, dùng Tac liên tục sau ghép, có ít nhất 3 nồng độ đáy Tac từ 7 đến 12 tháng sau ghép (thời điểm sau ghép nồng độ thuốc ổn định và số lần khám đủ để có kết quả tac đáy), thận ghép còn chức năng ít nhất 12 tháng sau ghép, có hồ sơ ngoại trú theo dõi và đồng ý tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân không mắc các tiêu chuẩn loại trừ gồm ghép thận lần 2 trở lên, ghép đa tạng; chuyển sang dùng thuốc khác và ngưng dùng tacrolimus; mất theo dõi của nghiên cứu, nhập viện trong khoảng 7 đến 12 tháng sau ghép vì bất cứ lý do gì và bị các bệnh gian phát trong khoảng 7 đến 12 tháng sau ghép (lao, ung thư...).

Nồng độ đáy Tac được đo bằng phương pháp miễn dịch vi hạt hóa phát quang (Chemiluminescent microparticle immunoassay - CMIA). Chi số được ghi nhận trên kết quả xét nghiệm của hồ sơ bệnh án ngoại trú. Mỗi bệnh nhân có ít nhất 3 chỉ số nồng độ đáy tacrolimus hoặc nhiều nhất 6 chỉ số trong thời gian từ tháng thứ 7 đến 12 sau ghép. Song song đó thu thập liều dùng Tac đồng thời.

Hệ số biến thiên (coefficient of variation - CV) được dùng để xác định IPV Tac.

Đa hình gen CYP3A5 và nồng độ Tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận

Công thức tính:

$$CV\% = \sqrt{\frac{\sum{(Xi - \bar{X})^2}{(n - 1)/\bar{X}}[17]}{17}} \times 100^{[1]}$$

Với \bar{X} là trung bình của tất cả nồng độ Tac đầy hiệu chỉnh theo liều được đo trong thời gian i , X_i là một Tac đầy hiệu chỉnh theo liều cụ thể (nếu có thay đổi liều Tac), và n là tổng số Tac đầy có sẵn trong khoảng thời gian i . Đơn vị là phần trăm (%). Mỗi bệnh nhân sẽ có ít nhất 3 nồng độ Tac đầy hoặc nhiều nhất là 6 nồng độ để dùng tính IPV Tac. Vẫn chưa có thống nhất về định nghĩa IPV cao,

trung bình và thấp, tuy nhiên, theo đúc kết từ những nghiên cứu đã thực hiện, mục tiêu IPV Tac $\leq 20\%$ được gọi là thấp và tốt cho dự hậu tạng ghép.

Định kiểu hình gen CYP3A5 bằng phương pháp giải trình tự gen trên hệ thống giải trình tự gen tự động của máy Miseq (hãng Illumina, Mỹ). Kết quả cho ra 3 giá trị: CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3 (kiểu gen biểu hiện), CYP3A5*3/*3 (kiểu gen không biểu hiện).

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS. $P < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ

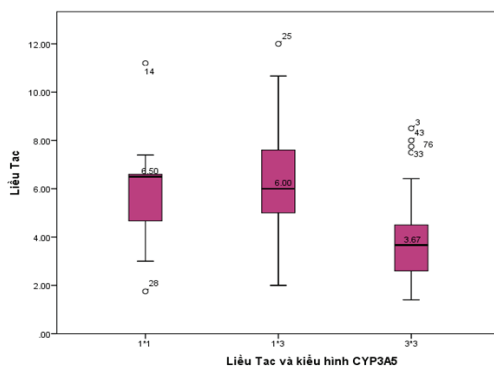
76 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu trong thời gian nêu. Có 18 nữ (23,70%) và 58 nam (76,30%), tỉ lệ nam: nữ là 3:1. Tuổi trung bình 46,08 ($\pm 12,62$) với nhỏ nhất là 20 và lớn nhất là 75 tuổi. Bệnh đi kèm nhiều nhất là tăng huyết áp (93,42%), ghép đốn đầu 3,9% bệnh nhân. Phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép gồm Tac+MMF+Steroid được sử dụng nhiều nhất (90,8%). 57 (75%) bệnh nhân có eGFR trong khoảng 60 - 90 ml/phút/1,73m².

Nồng độ đầy Tac và liều thuốc được thu thập từ tháng thứ 7 đến 12 sau ghép, với tối thiểu mỗi bệnh nhân 3 lần các chỉ số. Trong 76 bệnh nhân, có 7 (9,22%) BN thu thập được 3 lần, 15 (19,74%) BN 4 lần, 27 (35,52%) BN 5 lần và 27 (35,52%) BN 6 lần. IPV Tac trung bình $17,89 \pm 9,72$, thấp nhất là 3,41% và cao nhất là 55,81%. 53 (69,74%) BN có IPV Tac $\leq 20\%$. Không có khác nhau về IPV Tac có ý nghĩa giữa nam và nữ.

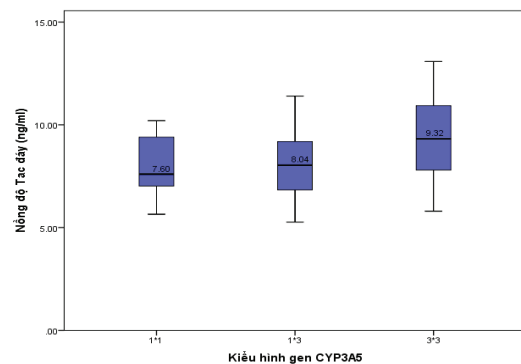
Bảng 1: Tỉ lệ các kiểu hình gen CYP3A5 của bệnh nhân nhóm nghiên cứu.

CYP3A5	Tần suất	Tỉ lệ (%)	Tỉ lệ dồn (%)
1*1	9	11,84	11,84
1*3	25	32,90	44,74
3*3	42	55,26	100,00
Tổng	76	100,00	

Kiểu hình gen CYP3A5 nhóm biểu hiện với 1*1 chiếm 9 (11,84%), 1*3 có 25 (32,90%) và nhóm không biểu hiện 3*3 có 42 (55,26%) trường hợp. Không có khác biệt có ý nghĩa về phân bố kiểu hình gen giữa nam và nữ. Liều dùng Tac trung bình cao hơn có ý nghĩa ở nhóm biểu hiện ($6,36 \pm 0,4$ mg) so với nhóm không biểu hiện gen CYP3A5 ($3,94 \pm 0,27$ mg) ($p = 0,001$) (hình 1), trong khi C₀ Tac trung bình thấp hơn ở nhóm biểu hiện ($8,08 \pm 0,29$ ng/mL) so với nhóm không biểu hiện gen CYP3A5 ($9,34 \pm 0,31$ ng/mL) ($p = 0,008$) (hình 2). IPV không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không biểu hiện gen CYP3A5.



Biểu đồ 1: liều Tac và kiểu hình gen CYP3A5 của nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 2: nồng độ đầy Tac và kiểu hình gen CYP3A5 của nhóm nghiên cứu

IV. BÀN LUẬN

Phân bố kiểu hình gen CYP3A5 có sự khác nhau của các chủng tộc. Trong khi người da đen đến hơn 80% có biểu hiện gen CYP3A5 thì người da trắng ngược lại, hơn 80% không có biểu hiện gen CYP3A5 [9, 10]. Đối với người Châu Á, số người có biểu hiện gen CYP3A5 sấp xỉ trên dưới 50% theo các nghiên cứu đã thực hiện. Trong 76 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, có 34 (44,7%) bệnh nhân mang ít nhất 1 allele CYP3A5*1, tương đồng với các nghiên cứu trong dân số Châu Á như Hồng Kông 47,7% [11], Ấn Độ với 54,9% [12], Nhật bản 42% [13]. Nghiên cứu của tác giả Cường [14] cũng cho thấy 143/240 (59,58%) đối tượng nghiên cứu mang ít nhất 1 allele CYP3A5*1 (biểu hiện). Cá biệt có 1 nghiên cứu của Myanmar [15] trên 41 bệnh nhân người lớn ghép thận, chỉ có 16/41 (39,02%) là mang CYP3A5 biểu hiện, có thể do cỡ mẫu nhỏ không đại diện dân số.

Nhu cầu về liều Tac và nồng độ Tac khác nhau giữa các bệnh nhân có thể giải thích do sự khác nhau về CYP3A5 biểu hiện hay không biểu hiện của họ. Bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5 biểu hiện cần liều Tac cao hơn 50% so với người không có kiểu gen CYP3A5 biểu hiện để đạt nồng độ điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5 biểu hiện (expresser) cần liều Tac cao hơn 1,66 lần so với nhóm kiểu hình gen CYP3A5 không biểu hiện (nonexpresser) có ý nghĩa thống kê. Mặc dù liều Tac cần ít hơn ở nhóm CYP3A5 không biểu hiện nhưng nồng độ đáy Tac của nhóm lại cao hơn có ý nghĩa so với nhóm CYP3A5 biểu hiện. Điều này cũng phù hợp với những nghiên cứu trước đó đã đề cập trong y văn. Việc này đưa đến khuyến nghị nếu có khả năng thực hiện xét nghiệm định kiểu hình CYP3A5 trước phẫu thuật, bác sĩ sẽ kê toa theo khuyến cáo của Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [4] để đạt được nồng độ Tac điều trị nhanh hơn thay vì phải dò liều dần dần trong nhiều ngày, nguy cơ thải ghép cấp dễ xảy ra trong giai đoạn dò liều Tac này. Nghiên cứu tại bệnh viện Vinmec Hà Nội [14] về cá thể hóa liều Tac dựa trên kiểu hình CYP3A5 cho thấy nồng độ C0 không khác nhau sau 3 ngày và 7 ngày giữa các kiểu CYP3A5, cho thấy việc kê liều Tac dựa trên kiểu hình CYP3A5 giúp đạt nồng độ mục tiêu nhanh hơn đối với nhóm CYP3A5 biểu hiện.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận gần 70% BN có IPV Tac $\leq 20\%$, thuộc phân loại IPV Tac thấp. Đúc kết từ các nghiên cứu trước đó, có bệnh nhân IPV Tac $< 5\%$ nhưng cũng có những bệnh nhân IPV Tac trên 50%, tuy nhiên trung bình xoay quanh 15 - 35% [6]. Leino và cộng sự trong 1 nghiên cứu thiết lập IPV Tac cơ bản có kiểm soát tuân thủ dùng thuốc và tương tác thuốc, thực phẩm ghi nhận IPV Tac trung bình 15,2%; 16,8% [12,3 - 23,8] cho BN ghép gan và 14,4% [11,0 - 19,9] cho BN ghép thận [16]. Những kết quả này cho thấy CV% nền của C0 với liều Tac 2 lần/ngày ở người nhận thận và gan ổn định với tuân thủ nghiêm ngặt việc dùng thuốc và không tương tác thuốc - thuốc - thực phẩm trung bình xoay quanh trung vị của 15%. IPV Tac trung bình trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy là 16,03% [17]. Khuyến cáo của FDA mục tiêu IPV Tac là $\leq 20\%$, tránh $> 30\%$ do như vậy có tiên lượng xấu trên thận ghép.

Mặc dù tính biểu hiện của gen CYP3A5 ảnh hưởng rõ ràng trên chuyển hoá Tac qua nhiều nghiên cứu trong hơn 10 năm nay, về lý thuyết họ dễ bị IPV cao hơn nếu mang CYP3A5 biểu hiện, tuy nhiên sự ảnh hưởng của CYP3A5 lên IPV Tac vẫn còn nhiều bàn cãi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị IPV Tac không khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có CYP3A5 biểu hiện và nhóm không biểu hiện với $p = 0,489$. Khi chúng tôi phân IPV Tac thành 2 nhóm cao ($> 15,27\%$) và thấp ($\leq 15,27\%$) dựa trên số trung vị và phân tích mối liên quan với 2 nhóm CYP3A5 thì cũng không ghi nhận sự khác nhau có ý nghĩa. Có thể do IPV Tac của nghiên cứu của chúng tôi gần 70% là $\leq 20\%$ (IPV Tac thấp) và cỡ mẫu nhỏ nên khi phân tích chưa thấy sự khác biệt. Pashae và cộng sự [18] không tìm thấy bất kỳ sự khác biệt trong sự phân bố của các kiểu gen CYP3A5 khác nhau trong số những người nhận thận có IPV thấp và cao ($\leq 15,6\%$ so với $> 15,6\%$) đối với thanh thải Tac đường uống. N.Spierings và cộng sự [10] nghiên cứu trên 118 bệnh nhân ghép thận (với 37 bệnh nhân CYP3A5 biểu hiện), ghi nhận liều Tac cần dùng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm CYP3A5 biểu hiện. Tuy nhiên, IPV Tac không có khác nhau có ý nghĩa giữa hai nhóm CYP3A5 biểu hiện và không biểu hiện ($p = 0,3331$).

Đa hình gen CYP3A5 và nồng độ Tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận

Nghiên cứu của Ro và cs tìm thấy mối liên quan giữa IPV Tac cao và nguy cơ thải ghép cấp sau ghép thận ở 249 bệnh nhân Hàn Quốc [19]. Trung vị IPV Tac là 18,0%, chia hai nhóm gồm 124 và 125 bệnh nhân. Xảy ra thải ghép cấp có hazard ratio cao hơn ở nhóm IPV Tac cao so với nhóm có IPV Tac thấp (HR 2,655, 95% CI 1,394 - 5,056, $p = 0,003$). Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu không tìm thấy sự khác nhau trong thải ghép cấp giữa nhóm có và không có biểu hiện CYP3A5, mặc dù nhóm CYP3A5 biểu hiện cần liều Tac cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không biểu hiện. Ngược lại, 1 nghiên cứu ở Hàn Quốc [20] trên người tình nguyện khỏe mạnh về tương đương sinh học cho thấy, người không biểu hiện CYP3A5 có 52% IPV cao hơn (Tac Cmax) và 41% cao hơn AUC_{0 - last} (AUC nồng độ từ thời điểm 0 đến thời điểm cuối cùng đo được) khi so với người có biểu hiện CYP3A5. Các tác giả mặc định rằng chuyển hóa Tac ở người không biểu hiện CYP3A5 phụ thuộc hoàn toàn vào hoạt động của CYP3A4. Do CYP3A4 rất thiên về ức chế/cảm ứng, người không biểu hiện CYP3A5 có vẻ có được động học Tac dao động ít hơn [6]. Như vậy, mặc dù nguyên nhân làm cho các kết quả của các nghiên cứu đối chọi nhau chưa rõ, có thể do nguyên nhân cỡ mẫu nhỏ ($n = 29$ trong nghiên cứu của Young và cộng sự [20]), dân số nghiên cứu (bệnh nhân so với người tình nguyện).

V. KẾT LUẬN

Biểu hiện men CYP3A5 rất thường gặp (1 trên 2 BN ghép thận) và có ảnh hưởng đến liều dùng và nồng độ Tac ở BN ghép thận, tuy nhiên chưa thấy ảnh hưởng trên IPV Tac. Cần có nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế nghiên cứu đủ mạnh để khẳng định vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Halloran PF, Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 2004;351(26):2715-29.
- Hardinger K. et al. Kidney transplantation in adults: Maintenance immunosuppressive therapy. 2020 Mar 2020 [cited 2020 Apr 20].
- Hooks MA, Tacrolimus, a new immunosuppressant-a review of the literature. *Ann Pharmacother*, 1994;28(4):501-11.
- Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 2015;98(1):19-24.
- Kuypers DRJ, Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in Solid Organ Transplantation: A Novel Marker for Clinical Outcome. *Clin Pharmacol Ther*, 2020;107(2):347-358.
- Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA, Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015;29(2):78-84.
- Borra LC, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T, High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2010;25(8):2757-63.
- Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JI, Borra LC, Weimar W, et al., A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int*, 2016;29(11):1158-1167.
- Campagne O, Mager DE, Brazeau D, Venuto RC, Tornatore KM, Tacrolimus Population Pharmacokinetics and Multiple CYP3A5 Genotypes in Black and White Renal Transplant Recipients. *J Clin Pharmacol*, 2018;58(9):1184-1195.
- Spierings N, Holt DW, MacPhee IA, CYP3A5 genotype had no impact on inpatient variability of tacrolimus clearance in renal transplant recipients. *Ther Drug Monit*, 2013;35(3):328-31.
- Cheung CY, Chan KM, Wong YT, Chak WL, Bekers O, van Hooff JP, Impact of CYP3A5 Genetic Polymorphism on Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in Chinese Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*, 2019;51(6):1754-1757.
- Fernando ME, Sellappan M, Srinivasa Prasad ND, Suren S, Thirumalvalavan K, Influence of CYP3A5 and ABCB1 Polymorphism on Tacrolimus Drug Dosing in South Indian Renal Allograft Recipients. *Indian J Nephrol*, 2019;29(4):261-266.
- Saeki M, Saito Y, Nakamura T, Murayama N, Kim SR, Ozawa S, et al., Single nucleotide polymorphisms and haplotype frequencies of CYP3A5 in a Japanese population. *Hum Mutat*, 2003;21(6):653.
- Đỗ Tất Cường, Lý Thanh Hà, Nguyễn Quốc Tuấn, Nguyễn Huy Khiêm, Cá thể hóa liều Tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận dựa trên kiểu gen CYP3A5. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108, 2019;14(11):5-10.

Đa hình gen CYP3A5 và nồng độ Tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận

15. Htun YY, Swe HK, Saw TM, CYP3A5*3 Genetic Polymorphism and Tacrolimus Concentration in Myanmar Renal Transplant Patients. *Transplant Proc*, 2018;50(4):1034-1040.
16. Leino AD, King EC, Jiang W, Vinks AA, Klawitter J, Christians U, et al., Assessment of tacrolimus inpatient variability in stable adherent transplant recipients: Establishing baseline values. *Am J Transplant*, 2019;19(5):1410-1420.
17. Nguyễn Thị Thủy, Hà Phan Hải An, Khảo sát sự biến thiên nồng độ Tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108, 2019;14(11):165 - 171.
18. Pashae N, Bouamar R, Hesselink DA, Roodnat JI, van Schaik RH, Weimar W, et al., CYP3A5 genotype is not related to the inpatient variability of tacrolimus clearance. *Ther Drug Monit*, 2011;33(3):369-71.
19. Ro H, Min SI, Yang J, Moon KC, Kim YS, Kim SJ, et al., Impact of tacrolimus intraindividual variability and CYP3A5 genetic polymorphism on acute rejection in kidney transplantation. *Ther Drug Monit*, 2012;34(6):680-5.
20. Yong Chung J, Jung Lee Y, Bok Jang S, Ahyoung Lim L, Soo Park M, Hwan Kim K, CYP3A5*3 genotype associated with intrasubject pharmacokinetic variation toward tacrolimus in bioequivalence study. *Ther Drug Monit*, 2010;32(1):67-72.