

## **IL RUOLO DEL TDM IN COMBINAZIONE CON LA GENOTIPIZZAZIONE PER VALUTARE L'ADERENZA AL TRATTAMENTO CON IMMUNOSOPPRESSORI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI RENE O FEGATO**

Pallio G.<sup>1</sup>, Arcoraci V.<sup>1</sup>, Bitto A.<sup>1</sup>, Irrera N.<sup>1</sup>, Altavilla D. Squadrito F.<sup>1</sup>, Minutol L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Messina.*

<sup>2</sup> *Biomorf, Università degli studi di Messina, Messina, Italia*

L'introduzione del trattamento con farmaci immunosoppressori nella pratica clinica ha sensibilmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto portando ad una significativa riduzione dei rigetti d'organo. Tuttavia, questi farmaci sono caratterizzati da un ristretto indice terapeutico, da una elevata variabilità farmacocinetica, farmacodinamica, inter e intra individuale e da gravi effetti avversi. Diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra i livelli ematici di tacrolimus o ciclosporina e il decorso clinico del paziente. Tuttavia, nonostante questi farmaci siano da lungo tempo impiegati nella pratica clinica, il miglior impiego degli stessi è ancora una questione di intenso dibattito. In considerazione della stretta finestra terapeutica di questi farmaci, il monitoraggio terapeutico (TDM) è fortemente suggerito, ma nonostante ciò un'ampia percentuale di pazienti risulta fuori range. Pertanto, lo scopo di questo studio è quello di analizzare i livelli ematici di tacrolimus e ciclosporina in pazienti con trapianto di rene o fegato e indagare se la presenza di polimorfismi genetici nei pazienti fuori range possa essere correlata ai livelli ematici dei farmaci.

Sono stati arruolati un totale di 498 pazienti (317 adulti e 181 bambini; 163 donne e 335 uomini) di cui 416 (83.5%) con trapianto di rene e 82 (16.5%) con trapianto di fegato. Di questi 214 (43%) sono in trattamento con ciclosporina e 284 (57%) con tacrolimus. Il valore medio dei livelli ematici di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto di rene è di  $91.8 \pm 44.7$  a fronte di un valore medio di  $87.9 \pm 37$  in quelli con trapianto di fegato. Il valore medio dei livelli ematici di tacrolimus nei pazienti sottoposti a trapianto di rene è di  $6.3 \pm 2.5$  a fronte di un valore medio di  $4.4 \pm 2.1$  nei pazienti con trapianto di fegato. In totale 80.5% dei trattamenti risulta entro il range terapeutico in considerazione del principio attivo, della tipologia di trapianto, del sesso, o dell'età, mentre il 5.4% risulta essere sovra range e il 14.1% sotto range. In particolare il 16.8% dei trattamenti con ciclosporina e il 12% di quelli con tacrolimus risulta sotto range mentre il 6.1% di quelli con ciclosporina e il 4.9% di quelli con tacrolimus risulta sovra range. I valori fuori range non differiscono per principio attivo, sesso ed età. Tuttavia 82.5% dei soggetti con trapianto di rene risulta entro il range terapeutico a fronte del 70.7 di quelli con trapianto di fegato. In particolare tra i soggetti con trapianto di rene 11.8% risulta essere sotto range ed il 5.8% sovra range rispetto al 25.6% ed al 3.7% di quelli con trapianto di fegato. I pazienti con livelli ematici di tacrolimus o ciclosporina fuori range sono stati genotipizzati per CYP3A4\*1B (A392G) e ABCB1 (G2677T) per investigare se la variabilità nei livelli ematici di tacrolimus o ciclosporina possa essere correlata alla presenza di questa polimorfismi ma i nostri risultati suggeriscono che nel campione preso in considerazione non vi è una correlazione tra i polimorfismi

genetici e i livelli ematici dei farmaci.