

# Phân tích chi phí ghép thận và sau ghép ở người bệnh có kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 và \*1/\*3 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## An analysis of kidney transplant and post-transplant costs among patients with *CYP3A5* \*1/\*1 and \*1/\*3 genotypes at 108 Military Central Hospital

Bùi Thị Bích Hương<sup>1</sup>, Nguyễn Đức Trung<sup>1</sup>  
và Nguyễn Thị Thu Cúc<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Phân tích cấu phần và xác định yếu tố ảnh hưởng chi phí trực tiếp y tế ghép thận và sau ghép của người bệnh có kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 và \*1/\*3, sử dụng thuốc tacrolimus dưới quan điểm người chi trả. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 44 người bệnh từ 09/2022 đến 09/2025. Dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án và phiếu thanh toán. Phân tích Bayesian Model Averaging (BMA) được sử dụng để xác định các yếu tố ảnh hưởng. P-value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** Trong 44 người bệnh, kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*3 chiếm đa số (77%). Chi phí điều trị cao nhất trong tháng đầu sau ghép (346 - 375 triệu đồng) và giảm dần theo thời gian. Chi phí thuốc/dịch truyền chiếm tỷ trọng cao từ sau tháng thứ nhất. Chi phí điều trị trong giai đoạn 6 - 12 tháng có sự khác biệt giữa hai kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 và *CYP3A5*\*1/\*3 (p=0,006). Kết quả phân tích trong mỗi giai đoạn các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí thay đổi và không ổn định. Trong giai đoạn 0 - 1 tháng, sử dụng thuốc dẫn nhập và có thải ghép trong vòng 30 ngày là hai yếu tố ảnh hưởng mạnh đến chi phí, trong khi yếu tố kiểu gen *CYP3A5* có ảnh hưởng mạnh giai đoạn 6 - 12 tháng. **Kết luận:** Chi phí điều trị cao ở tháng đầu sau ghép và giảm dần, chi phí giữa hai kiểu gen có sự khác biệt trong giai đoạn 6 - 12 tháng. Quản lý nguy cơ miễn dịch, biến chứng thải ghép và theo dõi dài hạn đóng vai trò quan trọng trong tối ưu hóa chi phí.

**Từ khóa:** Chi phí, *CYP3A5*, đa hình gen, ghép thận, thuốc ức chế miễn dịch.

### Summary

**Objective:** To analyze the cost components and identify factors influencing direct medical costs during kidney transplantation and the post-transplant period among patients with *CYP3A5* \*1/\*1 and \*1/\*3 genotypes using tacrolimus, from the payer perspective. **Subject and method:** A retrospective study was conducted on 44 patients from September 2022 to September 2025. Data were collected from medical records and billing statements. Bayesian Model Averaging (BMA) was used to identify factors influencing costs. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. **Result:** Among 44 patients, the *CYP3A5* \*1/\*3 genotype was predominant, accounting for 77%. Treatment costs were highest in the first

Ngày nhận bài: 10/4/2026, ngày chấp nhận đăng: 29/5/2026

\* Tác giả liên hệ: [cucnguyen.pharm@gmail.com](mailto:cucnguyen.pharm@gmail.com) - Trường Đại học Dược Hà Nội

month after transplantation, ranging from VND 346 to 375 million, and gradually decreased over time. Drug and infusion costs accounted for a large proportion after the first month. Treatment costs during the 6 - 12-month period differed significantly between the *CYP3A5* \*1/\*1 and \*1/\*3 genotypes ( $p=0.006$ ). The influencing factors varied across follow-up periods and were not consistent. During the 0 - 1-month period, induction therapy and rejection within 30 days were the strongest factors influencing costs, whereas the *CYP3A5* genotype showed a strong influence during the 6 - 12-month period. *Conclusion:* Treatment costs were highest in the early post-transplant period and declined over time, with significant difference in medical treatment costs during the 6 - 12 month period between *CYP3A5* \*1/\*1 and \*1/\*3 genotypes. Management of immunological risk, graft rejection complication and long-term follow-up are key factors in optimizing treatment costs in the early post-transplant.

*Keywords:* Cost, *CYP3A5*, polymorphism, kidney transplantation, immunosuppressive therapy

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, đối với bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối, ghép thận được xem là phương pháp điều trị thay thế hiệu quả nhất, giúp phục hồi chức năng thận, giảm đáng kể nguy cơ tử vong và cải thiện chất lượng cuộc sống so với lọc máu chu kỳ<sup>1,2</sup>. Một trong những yếu tố quyết định đến thành công của ghép thận là việc sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch phù hợp, trong đó tacrolimus được xem là thuốc nền trong điều trị duy trì sau ghép<sup>1,3</sup>. Tuy nhiên, tacrolimus có khoảng điều trị hẹp và có sự biến thiên dược động học lớn giữa các cá thể người bệnh, khiến việc đạt và duy trì nồng độ đích trong máu trở thành thách thức quan trọng trong thực hành lâm sàng.

Một trong những nguyên nhân chính gây khác biệt về nồng độ tacrolimus là đa hình gen chuyển hóa thuốc, đặc biệt là các gen *CYP3A5*, mã hóa enzyme thuộc họ cytochrome P450 tham gia chuyển hóa tacrolimus<sup>4-6</sup>. Người bệnh mang kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 và \*1/\*3 có kiểu hình biểu hiện enzyme chuyển hóa tacrolimus nhanh hơn, dẫn đến nồng độ thuốc trong máu thấp hơn nếu sử dụng liều thông thường. Dựa trên bằng chứng này, năm 2015, Ủy ban Thực hành Gen Dược trong lâm sàng đã khuyến cáo liều khởi đầu tacrolimus ở nhóm bệnh nhân mang kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 và \*1/\*3 nên tăng khoảng 1,5 - 2 lần so với nhóm *CYP3A5* \*3/\*3 nhằm đạt nồng độ điều trị mục tiêu<sup>5</sup>.

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của đa hình gen *CYP3A5* không chỉ đến nồng độ tacrolimus và kết cục lâm sàng, mà còn đến chi

phí điều trị ở người bệnh ghép thận<sup>4-10</sup>. Cụ thể, nghiên cứu của Vannaprasht và cộng sự tại Thái Lan<sup>10</sup> cho thấy bệnh nhân mang kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 có chi phí nhập viện sau ghép thận và có chi phí tacrolimus, xét nghiệm nồng độ tacrolimus cao hơn đáng kể so với nhóm còn lại. Tương tự, nghiên cứu của Joy Obayemi và cộng sự trên bệnh nhân ghép thận người Mỹ gốc Phi ghi nhận nhóm chuyển hóa nhanh có chi phí năm đầu sau ghép cao hơn so với nhóm chuyển hóa vừa hoặc kém, với mức chênh lệch sau hiệu chỉnh khoảng 4.790 USD; đồng thời, nhóm bệnh nhân trẻ tuổi có chi phí chăm sóc y tế cao hơn đáng kể so với các nhóm tuổi khác ( $p=0,02$ )<sup>8</sup>.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu hiện nay chủ yếu tập trung vào mối liên quan giữa đa hình gen *CYP3A5* và nồng độ tacrolimus, cũng như ứng dụng trong cá thể hóa liều dùng<sup>11-14</sup>. Trong khi đó, bằng chứng về tác động kinh tế của các kiểu gen này còn hạn chế. Đặc biệt, nhóm người bệnh mang kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 và \*1/\*3 cần được quan tâm do có khả năng chuyển hóa tacrolimus nhanh, dễ dẫn đến nồng độ thuốc dưới ngưỡng điều trị nếu sử dụng liều chuẩn, từ đó làm tăng nguy cơ thải ghép và phát sinh chi phí điều trị. Tuy nhiên, sự khác biệt về gánh nặng chi phí giữa hai kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 và \*1/\*3 có kiểu hình chuyển hóa thuốc nhanh vẫn còn đang là khoảng trống cần được làm rõ.

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích chi phí điều trị của người bệnh ghép thận mang kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 và *CYP3A5* \*1/\*3 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cũng như phân tích xác định yếu tố ảnh hưởng chi phí điều trị của người

bệnh, qua đó cung cấp bằng chứng khoa học hỗ trợ trong thực hành lâm sàng và tối ưu hóa chi phí.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng

Chi phí trực tiếp y tế sử dụng cho người bệnh ghép thận và sau ghép thận, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch tacrolimus, có kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 và \*1/\*3 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chi phí trực tiếp y tế theo hồ sơ bệnh án/phơi thanh toán của người bệnh từ 18 tuổi trở lên, ghép thận và sau ghép thận, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch tacrolimus, và mang kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 hoặc *CYP3A5* \*1/\*3.

Tiêu chuẩn loại trừ: Chi phí y tế trực tiếp của người bệnh ghép đa tạng.

### 2.2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang

*Cỡ mẫu nghiên cứu:* Thu thập cỡ mẫu tối đa trong thời gian nghiên cứu.

*Quan điểm nghiên cứu:* Nghiên cứu thực hiện phân tích dưới quan điểm của người chi trả (gồm bảo hiểm y tế chi trả và đồng chi trả của người bệnh), chỉ thu thập chi phí trực tiếp y tế, không thực hiện thu thập chi phí trực tiếp ngoài y tế hoặc chi phí gián tiếp.

*Thời gian nghiên cứu:* hồi cứu dữ liệu từ tháng 09/2022 đến tháng 09/2025, với thời điểm bắt đầu ghi nhận và theo dõi người bệnh được xác định bắt đầu từ thời điểm ghép thận của từng bệnh nhân.

*Cách thức thu thập dữ liệu:* Dữ liệu nghiên cứu được thu thập hồi cứu từ hồ sơ bệnh án, bao gồm các đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm lâm sàng, hiệu quả điều trị và các phản ứng có hại liên quan đến thuốc. Thông tin về chi phí điều trị được trích xuất từ phiếu thanh toán ra viện của người bệnh. Tất cả dữ liệu liên quan đến người bệnh được mã hóa và ẩn danh theo quy định nhằm đảm bảo tính bảo mật và tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu.

#### *Phương pháp xử lý số liệu*

Thông kê mô tả được áp dụng trong phân tích. Đối với các biến liên tục, nếu dữ liệu tuân theo phân

phối chuẩn, kết quả được trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn và sự khác biệt giữa hai nhóm được xác định bằng phép kiểm định t-test. Trong trường hợp dữ liệu có phân phối không chuẩn, kết quả được biểu diễn bằng Trung vị và tứ phân vị đồng thời sử dụng phép kiểm định phi tham số Mann-Whitney U để so sánh giữa các nhóm.

Để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí điều trị, nghiên cứu sử dụng phương pháp Bayesian Model Averaging - BMA<sup>15, 16</sup>. Khác với cách lựa chọn một mô hình hồi quy duy nhất, BMA xem xét đồng thời nhiều mô hình được tạo thành từ các tổ hợp biến độc lập khác nhau. Mỗi mô hình được ước lượng và gán một trọng số xác suất hậu nghiệm (Posterior Inclusion Probability - PIP) cho từng biến dựa trên mức độ phù hợp với dữ liệu thực tế. Từ đó, BMA cho phép đánh giá mức độ đóng góp của từng biến thông qua xác suất này, đồng thời ước lượng hệ số ảnh hưởng trung bình có xét đến bất định mô hình. Cách tiếp cận này giúp hạn chế sai lệch do lựa chọn mô hình đơn lẻ và xác định các yếu tố có khả năng ảnh hưởng ổn định hơn đến chi phí điều trị. Các chỉ số chính được sử dụng để đánh giá bao gồm:

Xác suất hậu nghiệm (PIP) của biến độc lập nhằm để đo lường mức độ đóng góp của từng biến, qua đó xác định mức độ quan trọng của biến đó. Các biến có PIP > 50% được xem là có bằng chứng tác động đến biến phụ thuộc, và PIP > 90% được xem là có bằng chứng rất mạnh về việc biến đó ảnh hưởng lớn đến biến phụ thuộc.

Giá trị kỳ vọng (Expected Value - EV) cho biết xu hướng ảnh hưởng của biến độc lập lên biến phụ thuộc. EV dương cho thấy biến có xu hướng làm tăng giá trị của biến phụ thuộc và ngược lại. Giá trị EV càng xa 0 thì mức độ ảnh hưởng càng mạnh, càng gần 0 cho thấy ảnh hưởng yếu hoặc không rõ ràng.

Hệ số xác định ( $R^2$ ): Hệ số này tương tự như các mô hình hồi quy đa biến truyền thống khác nhằm đo lường mức độ giải thích của các biến độc lập đối với sự biến động của biến phụ thuộc.

Hệ số BIC (Bayesian Information Criterion): Chỉ số này được dùng để so sánh và lựa chọn các mô hình tối ưu. Mô hình có giá trị BIC càng nhỏ cho thấy mô hình càng tốt. Chỉ số này giúp cân bằng giữa độ chính xác và tính đơn giản của mô hình.

Xác suất hậu nghiệm (Post prob - PP): Chỉ số này được dùng để so sánh và lựa chọn các mô hình tối ưu. Trái ngược với BIC, giá trị PP càng lớn thì mô hình càng tốt.

Giá trị p-value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm R version 4.4.1.

### 2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Các nội dung của

nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (Số 1186/GCN-BV).

## III. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

Dựa trên tiêu chí lựa chọn và loại trừ, tổng số 44 người bệnh được đưa vào phân tích với các đặc điểm được trình bày ở Bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu**

| Đặc điểm                                                                   | CYP3A5 *1/*1 (n = 10) | CYP3A5 *1/*3 (n = 34) |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Tuổi, năm (trung vị (tứ phân vị))                                          | 43,0 (33,5 - 49,5)    | 43,0 (34 - 50,75)     |
| Giới tính nam (n, %)                                                       | 5 (50%)               | 21 (61,7%)            |
| Nơi sống (thành thị, %)                                                    | 8 (80%)               | 16 (47,1%)            |
| Có bệnh đái tháo đường (n, %)                                              | 1 (10%)               | 6 (17,6%)             |
| Có bệnh tim mạch (n, %)                                                    | 8 (80%)               | 30 (93,8%)            |
| Nhiễm HCV (n, %)                                                           | 2 (20%)               | 2 (5,9%)              |
| Nhiễm HBV (n, %)                                                           | 2 (20%)               | 1 (2,9%)              |
| Nguồn tạng từ người cho sống (n, %)                                        | 9 (90%)               | 33 (97,15%)           |
| Ghép thận lần thứ 2 (n, %)                                                 | 0 (0%)                | 2 (6,3%)              |
| Lọc máu trước ghép (n, %)                                                  | 9 (90%)               | 31 (91,2%)            |
| Điều trị dẫn nhập Basiliximab (n, %)                                       | 7 (70%)               | 24 (70,1%)            |
| Điều trị dẫn nhập antithymocyte globulin (n, %)                            | 3 (30%)               | 10 (29,9%)            |
| Creatinin ngày thứ 7 (umol/l) (trung vị (min-max))                         | 92 (53 - 123)         | 96 (39 - 265)         |
| Số lần xét nghiệm tacrolimus trong 30 ngày sau ghép (trung vị (min-max))   | 15 (13 - 20)          | 15,5 (11 - 24)        |
| Thời gian theo dõi, ngày (trung vị (tứ phân vị))                           | 337,5 (278 - 357,25)  | 332 (173,5 - 356,75)  |
| Gặp thải ghép trong vòng 30 ngày sau ghép (n, %)                           | 0 (0%)                | 2 (5,9%)              |
| Tỷ lệ sử dụng thêm everolimus trong phác đồ (n, %)                         | 1 (10%)               | 7 (20,58%)            |
| Đợt điều trị nội trú trong thời gian theo dõi (đợt, trung vị (tứ phân vị)) | 2 (1,25 - 2)          | 1 (1 - 1)             |

Bảng 1 cho thấy trong nhóm người bệnh mang kiểu gen CYP3A5 \*1/\*3 chiếm đa số (77%). Tuổi trung vị tương đương giữa hai nhóm (43 tuổi), với tỷ lệ nam lần lượt là 50% (CYP3A5 \*1/\*1) và 61,7% (CYP3A5 \*1/\*3). Bệnh tim mạch là bệnh kèm theo phổ biến ở cả hai nhóm (80% và 93,8%), và phần lớn bệnh nhân đã lọc máu trước ghép (>90%). Các đặc

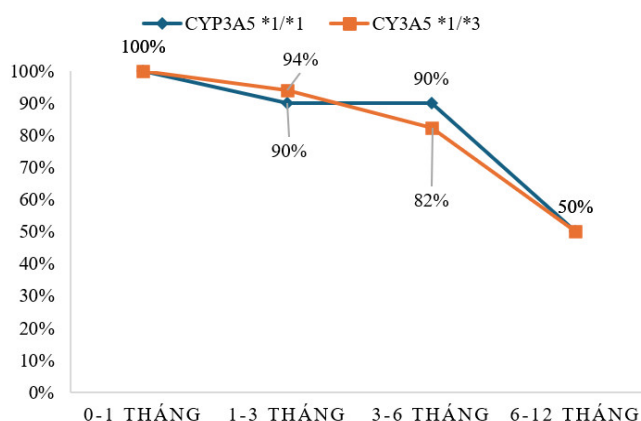
điểm về điều trị dẫn nhập và tỷ lệ ghép thận từ người cho sống tương đối tương đồng.

Về kết cục lâm sàng sau ghép, chức năng thận sớm sau ghép tương đương giữa hai nhóm (creatinin ngày thứ 7 trung vị lần lượt là 92 và 96µmol/L, tương ứng), với số lần theo dõi nồng độ tacrolimus trong 30 ngày đầu tương tự (15 so với

15,5 lần, tương ứng). So với nhóm *CYP3A5* \*1/\*1, nhóm *CYP3A5* \*1/\*3 ghi nhận có tỷ lệ thải ghép trong vòng 30 ngày sau ghép cao hơn (5,9% so với 0%, tương ứng) và có tỷ lệ sử dụng everolimus cao hơn (20,6% so với 10%, tương ứng).

Trong giai đoạn hồi cứu từ tháng 09/2022 đến tháng 09/2025, dựa trên dữ liệu hồ sơ bệnh án và

phiếu thanh toán ra viện của người bệnh tại các thời điểm đánh giá, ghi nhận số lượng bệnh nhân giảm dần theo thời gian. Tại mốc 12 tháng sau khi ghép thận, số bệnh nhân đủ dữ liệu thu thập chỉ còn khoảng 50% ở mỗi nhóm, gồm 5/10 bệnh nhân ở nhóm *CYP3A5*\*1/\*1 và 17/34 bệnh nhân ở nhóm *CYP3A5*\*1/\*3.



Hình 1. Tỷ lệ bệnh nhân theo dõi ở các nhóm theo thời gian

### 3.2. Phân tích chi phí điều trị theo kiểu gen

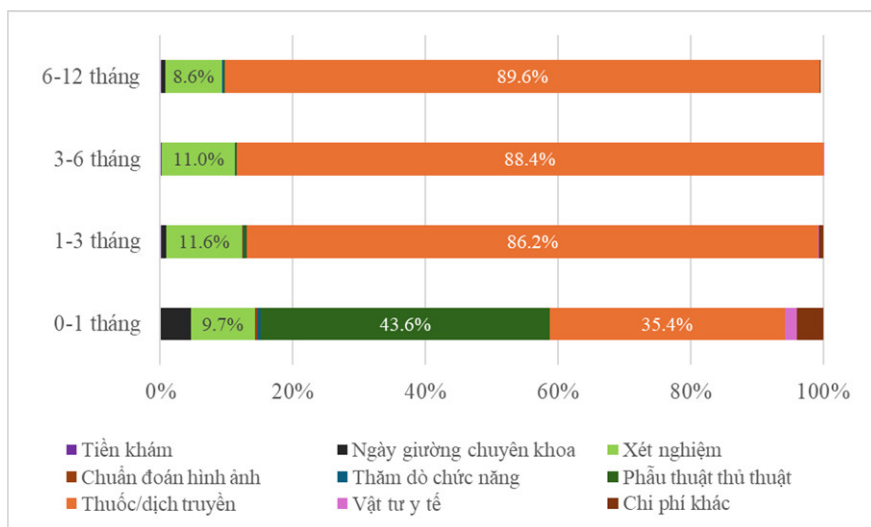
Dựa trên các hướng dẫn điều trị và nguyên lý miễn dịch sau ghép thận, nghiên cứu thực hiện phân tích chi phí theo các mốc thời gian 0 - 1 tháng, 1 - 3 tháng, 3 - 6 tháng và 6 - 12 tháng (Bảng 2). Tổng chi phí điều trị biến động theo từng giai đoạn theo dõi, chi phí cao nhất trong tháng đầu sau ghép (0 - 1 tháng) với chi phí trung vị nhóm mang kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 thấp hơn so với nhóm *CYP3A5*\*1/\*3 (346,4 so với 375,6 triệu đồng). Tại các giai đoạn 1 - 3 tháng và 3 - 6 tháng, tổng chi phí tích lũy giữa hai nhóm giảm dần, tổng chi phí tháng 3 - 6 cao hơn so với tổng chi phí tháng 1 - 3, trong các giai đoạn này, sự khác biệt giữa hai nhóm về chi phí điều trị không có ý nghĩa thống kê ( $p$ -value > 0,05). Tuy nhiên, ở giai đoạn 6 - 12 tháng, tổng chi phí tích lũy trung vị ở nhóm *CYP3A5*\*1/\*1 cao hơn so với nhóm *CYP3A5*\*1/\*3 (134,3 so với 107,9 triệu đồng), khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p$ -value = 0,006).

Bảng 2. Chi phí trực tiếp y tế người bệnh theo các mốc thời gian

| Thời gian    | Tổng chi phí (triệu đồng) (trung vị (tứ phân vị)) |                       | <i>p</i> -value |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
|              | <i>CYP3A5</i> *1/*1                               | <i>CYP3A5</i> *1/*3   |                 |
| 0 - 1 tháng  | 346,4 (337,8 - 385,2)                             | 375,6 (352,7 - 431,3) | 0,299           |
| 1 - 3 tháng  | 59,4 (47,6 - 67,2)                                | 48,4 (41,5 - 68,1)    | 0,457           |
| 3 - 6 tháng  | 64,0 (58,0 - 76,8)                                | 58,3 (48,5 - 71,8)    | 0,566           |
| 6 - 12 tháng | 134,3 (124,7 - 145,2)                             | 107,9(89,4 - 121,3)   | 0,006           |

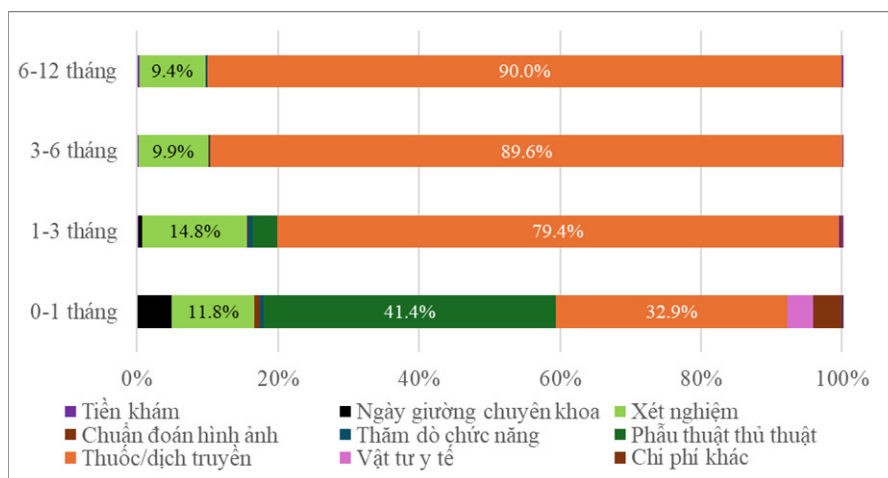
Ở cả hai nhóm (Hình 2 và Hình 3), chi phí điều trị sau ghép thận chủ yếu tập trung vào thuốc/dịch truyền. Trong giai đoạn sớm sau ghép (0 - 1 tháng), chi phí thuốc/dịch truyền chiếm tỷ trọng đáng kể (35,4%

ở nhóm CYP3A5\*1/\*1 và 32,9% ở nhóm CYP3A5\*1/\*3), cùng với chi phí phẫu thuật/thủ thuật chiếm khoảng 42% tổng chi phí ở cả hai nhóm.



**Hình 2.** Biểu đồ thể hiện cơ cấu chi phí theo thời gian của nhóm CYP3A5\*1/\*1

Sau tháng đầu tiên, cơ cấu chi phí thuốc/dịch truyền tiếp tục chiếm tỷ trọng cao và tăng mạnh chiếm ưu thế, đạt trên 80% trong giai đoạn 1 - 3 tháng và khoảng 90% ở các giai đoạn tiếp theo ở cả hai nhóm. Các cấu phần chi phí còn lại chiếm tỷ trọng nhỏ và có xu hướng giảm dần theo thời gian (Hình 2 và Hình 3).



**Hình 3.** Biểu đồ thể hiện cơ cấu chi phí theo thời gian của nhóm CYP3A5\*1/\*3

### 3.3. Đánh giá ảnh hưởng của yếu tố lên chi phí điều trị

Phân tích BMA được thực hiện để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí trực tiếp y tế điều trị người bệnh ghép thận với các kết quả được trình bày trong Bảng 3 và Bảng 4.

**Bảng 3. Kết quả phân tích hậu nghiệm BMA của các biến độc lập**

| Biến số                           | 0-1 Tháng<br>(PIP/EV) | 1-3 Tháng<br>(PIP/EV) | 3-6 Tháng<br>(PIP/EV) | 6-12 Tháng<br>(PIP/EV) |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Giới tính (Nam vs Nữ)             | 5,0/-0,09             | 4,8/0,11              | 7,4/0,39              | 17,6/-2,12             |
| Nơi sống (Thành thị vs nông thôn) | 5,9/0,26              | 5,8/0,23              | 27,0/-2,93            | 60,2/-14,78            |

| <b>Biến số</b>                                         | <b>0-1 Tháng<br/>(PIP/EV)</b> | <b>1-3 Tháng<br/>(PIP/EV)</b> | <b>3-6 Tháng<br/>(PIP/EV)</b> | <b>6-12 Tháng<br/>(PIP/EV)</b> |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <i>CYP3A5</i> (*1/*3 vs *1/*1)                         | 40,2/10,12                    | 10,7/-1,54                    | 6,1/-0,28                     | 98,4/-52,77                    |
| Ghép tạng lần 2                                        | 4,9/0,03                      | 4,8/0,28                      | 11,0/1,86                     | 38,2/13,04                     |
| Nguồn tạng từ người cho sống                           | 5,2/-0,74                     | 92,8/-67,33                   | 4,5/0,11                      | -                              |
| Có bệnh tim mạch                                       | 5,8/-0,34                     | 4,6/0,14                      | 4,8/0,19                      | 10,3/0,98                      |
| Có bệnh tiểu đường                                     | 7,0/0,76                      | 6,9/-0,70                     | 4,6/0,11                      | 8,8/0,31                       |
| Lọc                                                    | 33,3/11,90                    | 8,6/1,29                      | 11,1/1,37                     | 33,8/11,56                     |
| Có nhiễm HBV                                           | 11,0/2,69                     | 4,6/0,18                      | 6,3/0,47                      | 44,2/15,04                     |
| Có nhiễm HCV                                           | 5,1/0,23                      | 79,2/26,94                    | 15,0/2,10                     | 13,0/-1,63                     |
| Thuốc dẫn nhập (Antithymocyte Globulin vs Basiliximab) | 100/66,6                      | 22,3/2,96                     | 20,9/-2,27                    | 22,3/-3,25                     |
| Thải ghép trong vòng 30 ngày                           | 100/118,38                    | 6,6/0,95                      | 40,5/10,70                    | 19,9/4,08                      |
| Số đợt điều trị                                        | 9,2/-0,82                     | 21,9/-2,30                    | 7,7/-0,36                     | 43,5/-11,96                    |
| Tuổi                                                   | 15,4/0,09                     | 5,1/-0,01                     | 4,4/0,00                      | 9,0/-0,01                      |

Bảng 3 cho thấy trong giai đoạn 0 - 1 tháng sau ghép, hai biến thuốc dẫn nhập và thải ghép trong vòng 30 ngày thể hiện tác động mạnh với xác suất hậu nghiệm 100%, biến kiểu gen *CYP3A5* có tác động đến chi phí điều trị nhưng không có bằng chứng mạnh với giá trị PIP = 40,2%. Các biến còn lại không có tác động mạnh đến chi phí người bệnh với các xác suất hậu nghiệm nhỏ. Trong giai đoạn 1 - 3 tháng, biến nhận tạng hiến từ người cho sống là biến có tác động mạnh đến giảm chi phí, với xác suất hậu nghiệm 92,8%, bên cạnh đó biến có nhiễm HCV cũng tác động đáng kể đến chi phí điều trị với giá trị PIP = 79,2% và có mặt trong 4/5 mô hình tối ưu nhất. Đối với giai đoạn 3-6 tháng, trong giai đoạn này, không biến nào có tác động mạnh đến chi phí điều trị, giá trị xác suất hậu nghiệm đều nhỏ hơn 50%. Đến giai đoạn 6 - 12 tháng, biến kiểu gen *CYP3A5* là biến có tác động mạnh đến chi phí, các bệnh nhân có kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*3 có chi phí giảm so với kiểu gen *CYP3A5* \*1/\*1 (EV = -52,77).

**Bảng 4. Kết quả từ mô hình hồi quy tối ưu nhất theo phương pháp BMA**

| <b>Giai đoạn</b> | <b>Biến số có tác động đến chi phí</b>            | <b>R<sup>2</sup></b> | <b>BIC</b> | <b>PP</b> |
|------------------|---------------------------------------------------|----------------------|------------|-----------|
| 0 - 1 tháng      | Thuốc dẫn nhập<br>Thải ghép trong vòng 30 ngày    | 0,554                | -27,225    | 0,133     |
| 1 - 3 tháng      | Tạng hiến sống<br>Có nhiễm HCV                    | 0,252                | -4,494     | 0,134     |
| 3 - 6 tháng      | Không ghi nhận có biến ảnh hưởng                  | -                    | -          | 0,088     |
| 6 - 12 tháng     | <i>CYP3A5</i> *1/*3,<br>Có nhiễm HBV,<br>Nơi sống | 0,518                | -6,785     | 0,028     |

Bảng 4 cho thấy năm mô hình tối ưu nhất trong các giai đoạn có sự thay đổi các biến ảnh hưởng và giá trị BIC, R<sup>2</sup> và xác suất hậu nghiệm. Trong giai đoạn 0 - 1 tháng, mô hình đạt được độ phù hợp cao

nhất với chỉ số R<sup>2</sup> = 0,554, cho thấy các biến số trong mô hình giải thích được 55,4% sự biến thiên của biến phụ thuộc. Chỉ số BIC = -27,225 (giá trị âm nhất trong các giai đoạn) cùng với xác suất hậu nghiệm

của mô hình tốt nhất (0,133). Đây là giai đoạn mà các yếu tố lâm sàng có tính dự báo tốt nhất trong các giai đoạn. Giai đoạn 1 - 3 tháng, khả năng giải thích của mô hình giảm xuống với  $R^2 = 0,252$  và  $BIC = -4,494$ , tuy nhiên xác suất hậu nghiệm của mô hình tối ưu vẫn duy trì ở mức tương đương giai đoạn đầu. Đáng chú ý ở giai đoạn 3 - 6 tháng, mô hình tốt nhất là mô hình rỗng (Null Model) với  $R^2 = 0,000$ ,  $BIC = 0,000$  và xác suất hậu nghiệm chỉ đạt 0,088. Cuối cùng, ở giai đoạn 6 - 12 tháng, mô hình hồi phục khả năng dự báo đáng kể với  $R^2 = 0,518$  và  $BIC = -6,785$ . Mặc dù xác suất hậu nghiệm của mô hình tối ưu ở giai đoạn 6 - 12 tháng thấp hơn (0,028), điều này có thể được giải thích bởi số lượng mô hình khả dĩ được lựa chọn tăng lên đáng kể (281 mô hình) so với các giai đoạn trước, mô hình giai đoạn này biến *CYP3A5* đã thể hiện khả năng dự đoán mạnh cho chi phí điều trị ( $PIP = 98,4\%$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã phân tích cấu phần và xác định yếu tố ảnh hưởng chi phí trực tiếp y tế người bệnh ghép thận sử dụng thuốc ức chế miễn dịch có đa hình gen *CYP3A5*. Kết quả cho thấy phân bố kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*3 chiếm ưu thế, phù hợp với các nghiên cứu trước đó trên quần thể châu Á, nơi *allele* \*1 có tần suất cao hơn so với người da trắng<sup>10, 17, 18</sup>. Các nghiên cứu trước cho thấy *CYP3A5* ảnh hưởng trực tiếp đến chuyển hóa tacrolimus và nhu cầu liều sau ghép. Việc xét nghiệm dược lý di truyền, đặc biệt là gen *CYP3A5*, là quan trọng trong việc tối ưu hóa liều lượng thuốc chống thải ghép. Việc áp dụng các xét nghiệm xác định đa hình gen này không chỉ giúp ngăn ngừa độc tính của thuốc mà còn có khả năng giảm thiểu chi phí điều trị tổng thể bằng cách rút ngắn thời gian nằm viện<sup>17</sup>. Điểm đặc biệt nghiên cứu ghi nhận được về lâm sàng cho thấy không có sự khác biệt về chức năng thận sớm sau ghép giữa hai nhóm kiểu gen (*CYP3A5*\*1/\*1 và *CYP3A5*\*1/\*3), mặc dù nhóm *CYP3A5*\*1/\*1 có xu hướng thải ghép sớm cao hơn, và dẫn đến chi phí nhập viện cao hơn và thời gian nằm viện dài hơn<sup>10, 19</sup>. Điều này cho thấy trong nhóm biểu hiện gen, loại kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 hoặc *CYP3A5*\*1/\*3 không phải là yếu tố

quyết định đối với chức năng thận sau ghép trong giai đoạn sớm, đặc biệt khi việc điều chỉnh liều tacrolimus được thực hiện thường quy dựa trên theo dõi nồng độ thuốc; qua đó gợi ý rằng các yếu tố lâm sàng khác như bệnh kèm, biến cố sau ghép và chiến lược điều trị có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong việc chi phối kết cục và chi phí điều trị so với yếu tố di truyền đơn lẻ.

Nhiều nghiên cứu cho thấy kiểu gen *CYP3A5* ảnh hưởng rõ đến dược động học tacrolimus nhưng chưa nhất quán về tác động lên kết cục lâm sàng như thải ghép hoặc sống còn của mảnh ghép<sup>18</sup>. Sự khác biệt này có thể được giải thích qua các khía cạnh thực hành thường quy khi mà điều chỉnh liều dựa trên nồng độ máu thực tế thường xuyên có thể bù đắp cho sự khác biệt về di truyền, giúp bệnh nhân đạt nồng độ đích bất kể kiểu gen, từ đó làm giảm tỷ lệ thải ghép trên lâm sàng<sup>10</sup>. Việc sử dụng everolimus cao hơn ở nhóm *CYP3A5*\*1/\*3 có thể phản ánh điều chỉnh điều trị nhằm kiểm soát miễn dịch tốt hơn, tuy nhiên cần thận trọng do cỡ mẫu nhỏ.

Về chi phí điều trị, kết quả cho thấy chi phí cao nhất trong tháng đầu sau ghép, sau đó giảm dần nhưng chi phí thuốc/dịch truyền chiếm tỷ trọng ngày càng lớn. Xu hướng này phù hợp với mô hình chi phí trong ghép thận, khi chi phí phẫu thuật và nhập viện tập trung ở giai đoạn sớm, trong khi chi phí thuốc ức chế miễn dịch duy trì chiếm ưu thế về dài hạn. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chi phí giữa hai kiểu gen trong giai đoạn từ sau ghép đến 6 tháng, gợi ý rằng ảnh hưởng của *CYP3A5* lên chi phí có thể bị trung gian bởi nhiều yếu tố khác như điều chỉnh liều, biến cố lâm sàng hoặc thực hành điều trị. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu tại Thái Lan<sup>10</sup> với phân tích đa biến cho thấy giá trị  $p > 0,05$ , mặc dù nhóm \*1/\*1 có chi phí cao hơn so với nhóm \*1/\*3 nhưng kết quả này chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê thực sự. Tuy nhiên, ở giai đoạn 6 - 12 tháng, tổng chi phí trung vị ở nhóm *CYP3A5*\*1/\*1 cao hơn rõ rệt so với nhóm *CYP3A5*\*1/\*3, khác biệt trong giai đoạn này có ý nghĩa thống kê, gợi ý sự khác biệt về chi phí điều trị giữa hai nhóm có xu hướng xuất hiện rõ hơn ở giai đoạn theo dõi dài hạn.

*Phân tích BMA cung cấp thêm bằng chứng về các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí*

Trong mỗi giai đoạn phân tích, ảnh hưởng của các biến có sự thay đổi đến chi phí điều trị và sự ảnh hưởng của các biến không ổn định. Các biến thải ghép cấp trong vòng 30 ngày sau ghép và thuốc dẫn nhập (antithymocyte globulin so với basiliximab) bệnh nhân sử dụng cũng là các yếu tố có ảnh hưởng mạnh đến chi phí điều trị trong tháng đầu điều trị, điều này có thể được giải thích do các bệnh nhân có nguy cơ miễn dịch cao thường cần phải sử dụng thuốc dẫn nhập antithymocyte globulin với chi phí cao và việc có biến chứng thải ghép đồng nghĩa với việc bệnh nhân phải sử dụng thêm dịch vụ y tế sau ghép. Tuy nhiên, ở các giai đoạn 1 - 3 tháng và 3 - 6 tháng, các mô hình tối ưu nhất cũng chỉ giải thích được tương ứng 28% và 0% phương sai chi phí điều trị, con số này khá thấp đồng thời mô hình rỗng của giai đoạn 3 - 6 cũng cho thấy các biến hiện chưa dự đoán được chi phí cho giai đoạn này. Kết quả ảnh hưởng mạnh của đa hình gen *CYP3A5* ở giai đoạn 6 - 12 qua phân tích BMA (PIP = 98,4%) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chi phí điều trị của hai nhóm đa hình gen *CYP3A5* đã cho thấy vai trò ảnh hưởng của đa hình gen được thể hiện rõ hơn trong giai đoạn dài hạn, khi việc hiệu chỉnh liều thuốc và tình trạng lâm sàng đã ổn định. Bên cạnh, trong phân tích BMA, thải ghép trong vòng 30 ngày hoặc sử dụng thuốc dẫn nhập chỉ phát sinh ở giai đoạn 0 - 1 tháng, còn ở các giai đoạn sau ghép, biến này không phản ánh việc người bệnh tiếp tục sử dụng thuốc dẫn nhập hoặc bị thải ghép không, mà được hiểu là biến phân nhóm theo phác đồ dẫn nhập ban đầu tại thời điểm ghép (tức là có/không có sử dụng thuốc điều trị dẫn nhập này ở giai đoạn ghép) hoặc có/không thải ghép trong vòng 30 ngày ban đầu. Biến này được đưa vào mô hình nhằm đánh giá liệu lựa chọn thuốc dẫn nhập ban đầu, cũng như việc việc gặp thải ghép trong vòng 30 ngày ban đầu có liên quan đến chi phí điều trị ở các giai đoạn theo dõi sau ghép hay không. Điều này tương đồng với kết quả dự báo của mô hình, cho thấy ở các giai đoạn sau ghép, các biến đều cho giá trị PIP thấp, đồng nghĩa với việc không

ảnh hưởng đến chi phí. Ngoài ra, biến nguồn tạng từ người cho sống được đưa vào mô hình như một yếu tố lâm sàng có khả năng liên quan gián tiếp đến chi phí điều trị sau ghép, thông qua các khác biệt về chuẩn bị trước ghép, nguy cơ biến chứng, thời gian nằm viện và nhu cầu theo dõi sau ghép. Kết quả cho thấy biến này có xác suất bao gồm hậu nghiệm cao trong một số giai đoạn, tuy nhiên giá trị EV âm cần được diễn giải thận trọng. Điều này có thể gợi ý xu hướng chi phí thấp hơn ở nhóm nhận thận từ người cho sống so với nhóm tham chiếu; tuy nhiên, do số lượng người bệnh nhận thận từ người cho không sống trong mẫu nghiên cứu rất thấp, kết quả ước lượng có thể chưa ổn định. Vì vậy, nghiên cứu không kết luận chắc chắn về tác động độc lập của nguồn tạng đến chi phí điều trị, mà xem đây là một tín hiệu cần được kiểm chứng trong các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn và phân bố nhóm cân bằng hơn.

Nghiên cứu có một số ưu điểm. Đầu tiên, việc áp dụng phương pháp BMA giúp xử lý bất định trong lựa chọn mô hình, tăng độ tin cậy của kết luận về yếu tố ảnh hưởng khi xem xét đồng thời nhiều mô hình được tạo thành từ các tổ hợp biến độc lập khác nhau, cũng như đánh giá được mức độ đóng góp của từng biến. Thứ hai, phân tích chi phí theo từng giai đoạn (0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 12 tháng) phản ánh hợp lý diễn biến lâm sàng sau ghép. Các giai đoạn sau ghép thận này dựa trên đặc điểm thay đổi nguy cơ miễn dịch và chiến lược điều trị ức chế miễn dịch theo thời gian. Giai đoạn sớm (0 - 3 tháng) có nguy cơ thải ghép cao nhất và yêu cầu nồng độ tacrolimus cao hơn, trong khi giai đoạn sau 3 tháng trở đi cho phép giảm liều để hạn chế độc tính. Do đó, việc phân chia này giúp đánh giá chính xác sự thay đổi đáp ứng thuốc và chi phí điều trị theo từng giai đoạn sau ghép<sup>20</sup>.

Tuy nhiên, nghiên cứu có một số hạn chế cần xem xét. Đầu tiên, với đặc thù ghép thận, cỡ mẫu nhỏ làm hạn chế khả năng phát hiện khác biệt giữa các nhóm kiểu gen; dữ liệu hồi cứu và mất theo dõi đáng kể sau 12 tháng (~50%) có thể làm giảm khả năng phát hiện các sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong giai đoạn 6 - 12 tháng so với các giai đoạn đầu (1 - 3 và 3 - 6 tháng). Ngoài ra việc sụt giảm bệnh

nhân có thể không phải là ngẫu nhiên mà có nguy cơ có sai số liên quan đến lựa chọn. Những bệnh nhân còn lại đến tháng thứ 12 có thể có đặc điểm lâm sàng khác biệt (ví dụ: Khả năng dung nạp thuốc tốt hơn hoặc tuân thủ điều trị cao hơn). Tuy nhiên, kết quả ước tính chi phí của nghiên cứu vẫn đảm bảo phù hợp và không ảnh hưởng, do nghiên cứu sử dụng chỉ số chi phí trung bình tích lũy trên một bệnh nhân. Phương pháp này cho phép phản ánh chi phí thực tế phát sinh tại từng thời điểm dựa trên số mẫu hiện có, giúp duy trì tính liên tục của dữ liệu nghiên cứu về mặt kinh tế y tế. Thứ hai, nghiên cứu có hạn chế là chưa bao gồm ước tính chi phí gián tiếp hoặc chi phí ngoài y tế. Ngoài ra, các yếu tố điều trị như điều chỉnh liều tacrolimus, mức độ tuân thủ hoặc chiến lược phối hợp thuốc chưa được kiểm soát đầy đủ, có thể ảnh hưởng đến kết quả. Do đó, những nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn và có cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết.

#### IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy chi phí trực tiếp y tế người bệnh ghép thận và sau ghép biến động theo thời gian, cao nhất trong tháng đầu và giảm dần ở các giai đoạn sau, trong đó chi phí thuốc/dịch truyền là cấu phần chiếm ưu thế và tăng dần tỷ trọng theo thời gian. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng chi phí điều trị giữa hai kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 và *CYP3A5*\*1/\*3 trong giai đoạn từ 0 - 6 tháng sau ghép. Trong giai đoạn từ 6 - 12 tháng, nhóm mang kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 có chi phí điều trị cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mang kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*3. Phân tích yếu tố ảnh hưởng cho thấy thời gian theo dõi, thuốc dẫn nhập và xuất hiện thải ghép trong 30 ngày là các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí. Kết quả nhấn mạnh vai trò của quản lý nguy cơ miễn dịch, thải ghép và theo dõi dài hạn trong tối ưu hóa chi phí điều trị.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hội Ghép tạng Việt Nam (2017) *Hướng dẫn ghép thận Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học.
- Bộ Y tế (2006) *Quy trình ghép thận từ người sống cho thận*.
- EAU Guidelines on Renal Transplantation [Internet]. European Association of Urology 2025.
- Schiffer CA (2007) BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):258-65.
- Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W et al (2015) *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing*. *Clin Pharmacol Ther* 98(1): 19-24.
- Cheung CY, Chan KM, Wong YT, Chak WL, Bekers O, van Hooff JP (2020) *Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on long-term renal function in chinese kidney transplant recipients using limited sampling strategy and abbreviated area under the curve for tacrolimus monitoring*. *Prog Transplant* 30(3): 249-253.
- Leino AD, Park JM, Pasternak AL (2021) *Impact of CYP3A5 phenotype on tacrolimus time in therapeutic range and clinical outcomes in pediatric renal and heart transplant recipients*. *Pharmacotherapy* 41(8): 649-657.
- Obayemi J, Keating B, Callans L, Lentine KL, Schnitzler MA, Caliskan, Y, ... & Axelrod DA (2022) *Impact of CYP3A5 status on the clinical and financial outcomes among African American kidney transplant recipients*. *Transplantation direct* 8(10): 1379.
- Pasternak AL, Marshall VD, Gersch CL, Rae JM, Englesbe M, Park JM (2021) *Evaluating the Impact of CYP3A5 genotype on post-transplant healthcare resource utilization in pediatric renal and heart transplant recipients receiving Tacrolimus*. *Pharmgenomics Pers Med* 14: 319-326.
- Vannaprasaht S, Limwattananon C, Anutrakulchai S, Chan-On C (2019) *Effect of CYP3A5 genotype on hospitalization cost for kidney transplantation*. *Int J Clin Pharm* 41(1): 88-95.
- Nguyễn Thị Thanh Thùy, Hán Thị Thu, Lê Đình Hiếu (2024) *Đa hình gen CYP3A5 và nồng độ Tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận*. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế*: 93.
- Hoàng Xuân Sử, H.T.B, Nguyễn Văn Khôi, Phạm Quốc Toàn (2023) *Khảo sát mối liên quan liều,*

- nồng độ tacrolimus, mức lọc cầu thận với đa hình kiểu gen CYP3A5 ở người bệnh ghép thận. Tạp chí 108 - Y học Lâm sàng và Dược.
13. Nguyen TVA, Le BH, Nguyen MT, Le VT, Tran VT, Le DT et al (2024) *Pharmacogenomic Analysis of CYP3A5\*3 and tacrolimus trough concentrations in Vietnamese renal transplant outcomes*. *Pharmacogenomics Pers Med* 17: 53-64.
  14. Dung PT, Su HX, Tue NC, Ben NH, Phuong NM, Tran TN et al (2025) *Predictive value of tacrolimus concentration/dose ratio in first post-transplant week for CYP3A5-polymorphism in kidney-transplant recipients*. *World J Transplant* 15(2): 103247.
  15. Mallick H, Yi N (2013) *Bayesian methods for high dimensional linear models*. *Journal of biometrics & biostatistics* 1: 005.
  16. Lu Z, Lou W (2022) *Bayesian approaches to variable selection: A comparative study from practical perspectives*. *The International Journal of Biostatistics* 18(1): 83-108.
  17. Vũ Quang Hợp và cộng sự (2024) *Ảnh hưởng của đa hình gen CYP3A5 đến dược động học tacrolimus ở bệnh nhân năm đầu tiên sau ghép thận tại bệnh viện Quân Y 103*. *Tạp Chí Y học Việt Nam* 540(3): 237-240.
  18. Khan AR, Raza A, Firasat S, Abid A (2020) *CYP3A5 gene polymorphisms and their impact on dosage and trough concentration of tacrolimus among kidney transplant patients: A systematic review and meta-analysis*. *Pharmacogenomics J* 20(4): 553-562.
  19. Glowacki F, Lionet A, Buob D, Labalette M, Allorge D, Provôt F et al (2011) *CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms in donor and recipient: Impact on Tacrolimus dose requirements and clinical outcome after renal transplantation*. *Nephrology, dialysis, transplantation: Official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26(9): 3046-3050.
  20. Israni AK, Riad SM, Leduc R, Oetting WS, Guan W, Schladt D et al (2013) *Tacrolimus trough levels after month 3 as a predictor of acute rejection following kidney transplantation: A lesson learned from DeKAF Genomics*. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 26(10):982-9.