

T.C. İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA MİKOFENOLAT MOFETİL İLE MİKOFENOLAT SODYUM'UN KARŞILAŞTIRILMASI

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Bilgin Aptaramanov

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurhan Seyahi

İstanbul - 2010

TEŐEKKÜR

Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimime katkıda bulunan bilim dallarındaki tüm öğretim üyelerine ve özellikle Nefroloji bilim dalındaki değerli hocalarıma , başta Nefroloji bilim dalı başkanı Prof.Dr.Kamil Serdengeçti olmak üzere teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalıŐmamı yöneten, her aşamasında bilgi ve deneyimi ile yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Nurhan Seyahi'ye ve arŐiv taraması sırasında çok yardımını gördüğüm hemŐire Emine Özel akır'a teŐekkür ederim.

Tıp eğitimini sayelerinde tamamladığım annem Fatme, abim İlkün ve halam Hasene Alpen'e teŐekkür ederim.

Dr. Bilgin Aptaramanov

İstanbul, 2010

KISALTMALAR

GFR: glomerüler filtrasyon hızı

RRT: renal replasman tedavisi

MMF: mikofenolat mofetil

MPS: mikofenolat sodyum

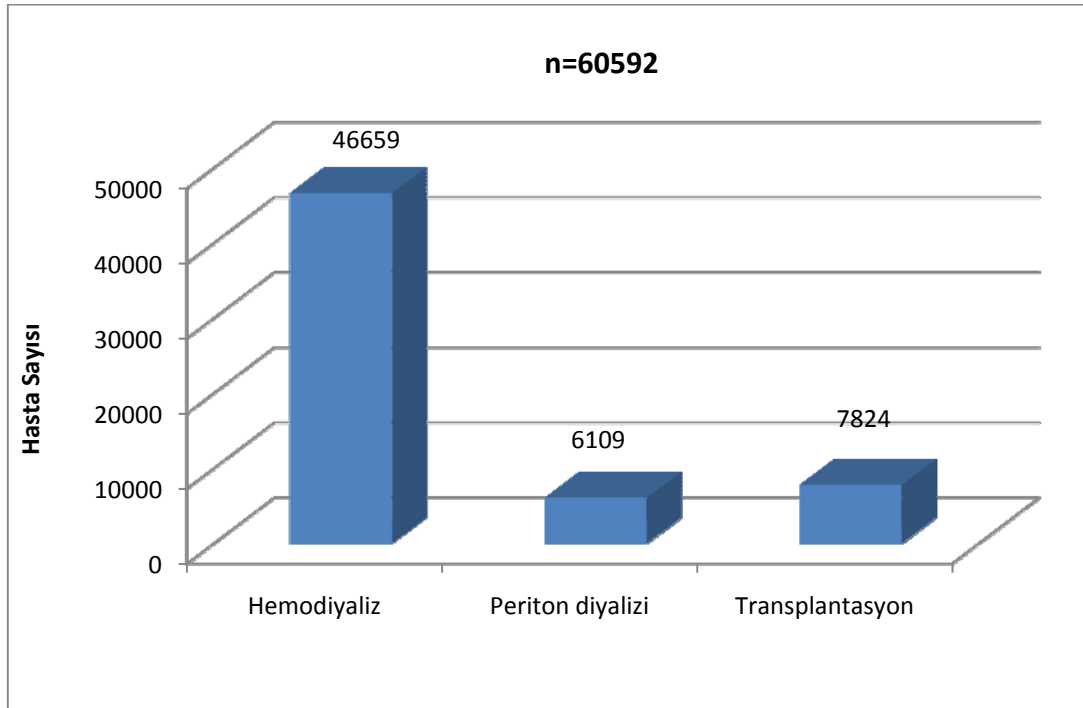
İÇİNDEKİLER

Genel bilgiler.....	4
Amaç.....	7
Hastalar ve yöntemler	8
Bulgular.....	13
Tartışma.....	22
Özet.....	26
İngilizce özet.....	28
Kaynaklar.....	30

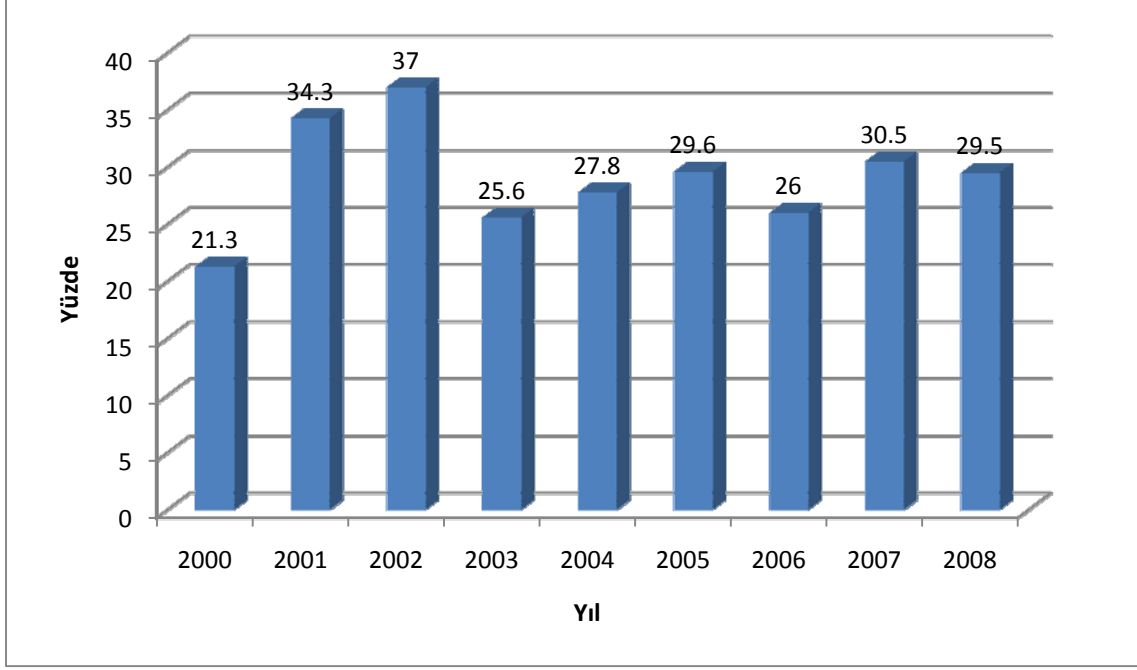
GİRİŞ, GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı üç aydan uzun süren böbrek hasarı bulgusunun varlığı ve/veya glomerül filtrasyon hızının (GFR) 60ml/dk/1.73m²'nin altında olması şeklinde tanımlanır (1). GFR'nin seviyesine göre kronik böbrek hastalığı 5 evreye ayrılabilir. Güncel sınıflamalara göre GFR'nin 15 ml/dl/1.73m²'nin altına inmesi evre 5 veya son dönem böbrek yetmezliği olarak adlandırılır (1). Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulanması gereklidir. RRT hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur.

Ülkemizdeki son dönem böbrek yetmezliği hastalarının RRT tipine göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir (2). En yaygın kullanılan RRT tipi hemodiyaliz olsa da en iyi hasta sürvisi ve yaşam kalitesinde artış transplantasyon tedavisiyle sağlanmaktadır (3-7). Ayrıca tedavi masrafı açısından da en ekonomik tedavi renal transplantasyondur (8). Renal transplantasyon canlı veya kadaverik vericilerden yapılabilir. Kadaverik vericiden yapılan nakillerin yaygınlaşması tercih edilse de halen ülkemizde canlı vericilerden yapılan nakiller ön plandadır (Şekil 2) (2).



Şekil 1. Türkiyede 2008 yıl sonu itibariyle renal replasman tedavilerindeki hasta sayıları.



Şekil 2. Türkiyede yıllar içinde yapılan nakillerde kadaverik verici oranı.

Dünyadaki ilk böbrek nakli 1954 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde tek yumurta ikizleri arasında yapılmıştır. 1980'lere gelene kadar renal transplantasyon temel tedavi şekli olan diyalize sadece geçici bir süre ara vermeye yarayan bir modalite olarak görülüyordu ve bu yıllarda 1 yıllık graft sürvisi %50-75 arasında değişmekteydi (9). Özellikle son on yıl içinde böbrek nakli sonrası hasta ve graft sürvisinde belirgin iyileşmeler olmuştur, örneğin 2002 yılı itibariyle 1 ve 5 yıllık graft sürvisi sırasıyla %94 ve %66 olarak bildirilmiş iken, hasta sürvisi %97 ve %90 olarak bildirilmiştir (10). Bu iyileşmenin en azından kısmen, farklı etki mekanizması olan immunsupressiflerin kombinasyonu ile oluşturulan, kişiselleştirilmiş anti-rejeksiyon tedavileri sayesinde olduğu düşünülmektedir (11). Modern immunsupressiflere örnek olarak anti-interlökin 2 receptör antikoları, anti lenfosit antikoları, mikofenolik asit türevleri, everolimus, sirolimus, takrolimus ve siklosporin sayılabilir (12-15).

Mikofenolik asit türevleri, inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, de novo guanozin nükleotid sentezini önlerler, böylece hem T hem de B hücrelerde DNA'ya guanozin

katılmasını engelleyerek, bu hücrelerin çoğalmasını önlerler (16). Bu temel etkinin yanı sıra mikofenolik asit T-lenfosit apoptozini uyarabilir ve dentritik hücre olgunlaşmasını baskılar (16)

Mikofenolik asit türevlerinden ilk olarak piyasaya mikofenolat mofetil (MMF; Cellcept; Roche) çıkmıştır, bu preparat ülkemizde 1998 yılında ruhsat almıştır. MMF karaciğer ve plazmada hidrolize uğrayarak aktif madde olan mikofenolik aside çevrilir (17). MMF'in kalsinörin inhibitörleri ve steroid ile kombine kullanımı sonucu hücresel rejeksiyon oranları anlamlı olarak azalmıştır, ancak gastrointestinal ve hematolojik yan etkiler doz sınırlayıcıdır (18). Gastrointestinal yan etkiler lenfositlerin yanı sıra enterositlerin de çoğalmasını engellemesi sonucu oluşur ve bu yan etkiler içinde bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve gastrit sayılabilir (19, 20). Hematolojik yan etkiler başta lökopeni olmak üzere sitopeni şeklinde ortaya çıkar (20).

Piyasaya daha sonrası çıkan ikinci mikofenolik asit türevi enterik kaplı mikofenolat sodyum'dur (MPS, Myfortic, Novartis) ülkemizde 2003 yılının sonunda piyasaya çıkmıştır. MPS özellikle gastrointestinal yan etkilerin azaltılması amacıyla geliştirilmiştir. Bu preparat aktif maddenin gecikmiş salınımını sağlayan formda hazırlanmıştır, böylece mikofenolik asidin açığa çıkmasının gecikmesi sağlanarak gastrointestinal tolerabilitenin artabileceği öne sürülmüştür (21). MMF ile sistemik dolaşıma emilim mideden olurken, MPS'de emilimi ince barsaktan olur (21). Faz III randomize klinik çalışmalarda 720 mg MPS'nin 1000 mg MMF ile aynı terapötik etkinliği sahip oldukları ve ekimolar kabul edilebilecekleri sonucuna varılmıştır (22-23). Ancak gastrointersinal yan etkilerin MPS ile daha az olduğu konusu tartışmalıdır (24).

AMAÇ

Bu alışmada Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Transplantasyon ünitesinde böbrek transplanasyonu yapılmış ve aynı ünite de takip edilen hastalarda MMF ve MPS'nin etkinlik ve yan etkileri karşılaştırılması amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2002 ile Mart 2008 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi transplantasyon ünitesinde böbrek nakli yapılan, başlangıç immünsüpressif tedavisi steroid, takrolimus ve MMF veya MPS olan hastalar incelendi. Çalışmada incelenecek parametreler hastaların tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Belirtilen tarih aralığında nakil yapılmış olan tüm hastaların dosyaları Tablo 1’de belirtilen dışlama kriterlerine göre incelendi ve uygun olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tablo 1. Dışlama kriterleri

18 yaşından küçük alıcılar
Erken (nakil sonrası ilk bir hafta içinde) graft kaybı olanlar
Başlangıç immünsüpresyon tedavisi siklosporin, azatioprin veya m-TOR inhibitörü içeren hastalar
Nakil sonrası düzenli poliklinik takibine gelmeyenler

Ocak 2002 ile Mart 2008 tarihleri arasında ünitemizde toplam 200 renal transplantasyon yapılmıştı, bunların 95’i dışlama kriterine göre çalışma için uygun bulunmadı. Ellibeş hastada başlangıç protokolü (50 hasta siklosporin, 4 hasta azatioprin, 1 hasta rapamisin kullanıyordu) uygun değildi, 18 hasta nakil sırasında 18 yaşından küçüktü, 12 hastada erken graft kaybı (6 hastada renal arterde trombus, 3 hastada akut humoral rejeksiyon, 1 hastada graft rüptürü, 2 hasta ise ölmüştü) gelişmişti, 10 hastanın ise poliklinik takibi yoktu (hastalar nakil sonrası takiplerini başka bir merkezde yaptırmak üzere taburcu edilmişlerdi). Böylece ön inceleme sonrası 105 hastanın dosyası çalışma için uygun bulundu.

Transplantasyon ünitemizde uygulanan protokoller

Ünitemizde renal transplantasyon konseyinde verici olması uygun görülen canlı vericilerden ve kadaverik vericilerden nakil yapılmaktadır. Tüm hastalar nakil öncesi uluslararası rehberlerle uyumlu standart bir form kullanılarak nakile uygunluk açısından değerlendirilmektedir.

Nakil yapılan hastalarda rutin olarak kalsinörin inhibitörü (tacrolimus veya siklosporin) içeren bir immünsüpressif protokolü uygulanmaktadır. Bu çalışmada incelediğimiz hastaların kullandığı takrolimus temelli imünsüpresyonun hedeflenen ilaç dozları Tablo 2’de gösterilmiştir. Mikofenolik asit türevlerinin idamede kullanılacakları doz belirlenirken, yan etkiler, enfeksiyona eğilim, yanı sıra kullanılan kalsinörin inhibitörünün dozu (bazı hastalara da kalsinörin inhibitörü toksisitesine bağlı olarak kalsinörinlerin düşük doz kullanımı gerekmektedir) gibi faktörlere göre her hasta için kişisel olarak belirlenmeye çalışılmaktadır, idame tedavisinde temel prensip, rejeksiyon atağı görülmeyen minimum immunsupressif dozun verilmesidir.

Tablo 2. Tacrolimus temelli immunosupresyon protokolü

	Doz		Hedef düzey	
	Başlangıç	İdame*	Başlangıç	İdame*
Tacrolimus	0.15 mg/kg	0.07 mg/kg	7-10 ng/ml	5-7 ng/ml**
MMF	2000 mg/gün	1000-2000 mg/gün	-	-
MPS	1440 mg/gün	720-1440 mg/gün	-	-
Steroid	1g (1. Gün) 20- 30 mg/gün (1.haftadan itibaren)	5 mg/gün	-	-

**idame tedavisi 6 -12 aylardan sonra başlamaktadır, **Toksosite gelişen hastalarda daha düşük düzeyler (3ng/ml) hedeflenebilir.*

Hastalarımızın biyokimyasal incelemeleri ve takrolimus kan düzeyi ölçümleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal merkez biyokimya laboratuvarında yapılmaktadır. Takrolimus kan düzeyi tam kanda IMX sistemi kullanılarak Tacrolimus 2 (Abbott Laboratories, ABD) kitiyle ölçülmüştür. Özellikle son yıllarda mikofenolik asit türevlerinin kan düzeylerinin ölçümü önerilse de halen ünitemizde mikofenolik asit türevlerinin kan düzeyleri ölçülmemektedir.

Kadaverik nakillerde antitimositer globülin ile indüksiyon yapılmakta, canlı vericilerde ise bir haplotipten daha az HLA uyumu olanlarda CD-25 blokeri (Baziliximab) ile indüksiyon uygulanmaktadır.

Enfeksiyon profilaksisi için Kotrimoksazol 400+80 mg/ gün (9ay), Asiklovir 1800mg/ gün (3 ay), Mikostatin 4x1 ölçek/ gün (1 ay) ve PPD'si >10mm olanlar INH 300 mg/gün (6 ay) kullanılmaktadır.

Hastaların rutin kontrolleri nakilden sonraki ilk 3 ay boyunca haftada 1, 3-6 ay boyunca 2 haftada 1, 6-12 ay boyunca ayda 1, takiben 2-3 ayda 1 yapılmaktadır. Beş yıldan sonra hastalar yılda 2-3 kez poliklinik kontrolüne gelmektedirler.

Diyare olan hastalara yaklaşım; öncelikle mikofenolik asit türevi 2 yerine 4 bölünmüş doz haline uygulanmaya geçilmekte. Dışkının direk incelenmesi ve dışkı kültürü değerlendirilmektedir. Bu tetkiklerde herhangi bir etken saptanmaz ise ilaç dozu %50 azaltılmakta devam eden diyare vakalarında metronidazol tedavisi başlanmaktadır. Eğer diyare sebat ediyorsa mikofenolik asit tedavisi değiştirilmektedir. Uzayan diyarelerde kolonoskopik tetkik yapılmaktadır.

İncelenen Parametreler

Tüm hasta dosyalarından aşağıdaki veriler elde edildi.

Demografik bulgular

Alıcıların nail tarihleri, nakil sırasındaki yaş, cins, boy, ağırlık, primer hastalık ve diyaliz süresi verisi

Verici ile ilgili veriler

Canlı veya kadaverik oluşu, cinsiyeti, yaşı ve HLA mismatch sayısı

İmmunosupresif ilaçların kullanımı

1. ay, 3.ay, 12. ay, 24. ay ve son kontrolde kullanılan immunosupresiflerin dozları, kan düzeyleri ve immonosüpressif protokol değişiklikleri ve nedenleri.

Biyokimyasal ve hematolojik parametreler

1. ay, 3.ay, 12. ay, 24. ay ve son kontrolde üre, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, ALF, albumin değerleri ile hemoglobin, lökosit ve trombosit sayısı

Gastrointestinal ve hematoloji yan etkiler

Şişkinlik hissi, karın ağrısı, diyare ve klinik olarak önemli bulunmuş lökopeni sıklığı kaydedildi.

Renal fonksiyonlar

Biyopsi ile ispatlanmış akut rejeksiyon sıklığı, graft kaybı sıklığı, 1. ay, 3.ay, 12. ay, 24. ay ve son kontrolde MDRD formülü ile hesaplanan GFR değerleri belirlendi,

İstatistik Yöntemi

Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Parametrik değişkenler bağımsız örnekli t-testi ile non-parametrik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldılar. MMF veya MPS tedavisinde değişim olan hastaların, mikofenolik asit türevi değişimi yapılan tarihine kadar olan kontrolleri hesaplara dahil edilmiştir. GFR'de %50 azalma olmasına göre belirlenmiş allograft fonksiyon kaybı Kaplan-Meier survi eğrileri Log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS inc, ABD) istatistik programı kullanılmıştır.

BULGULAR

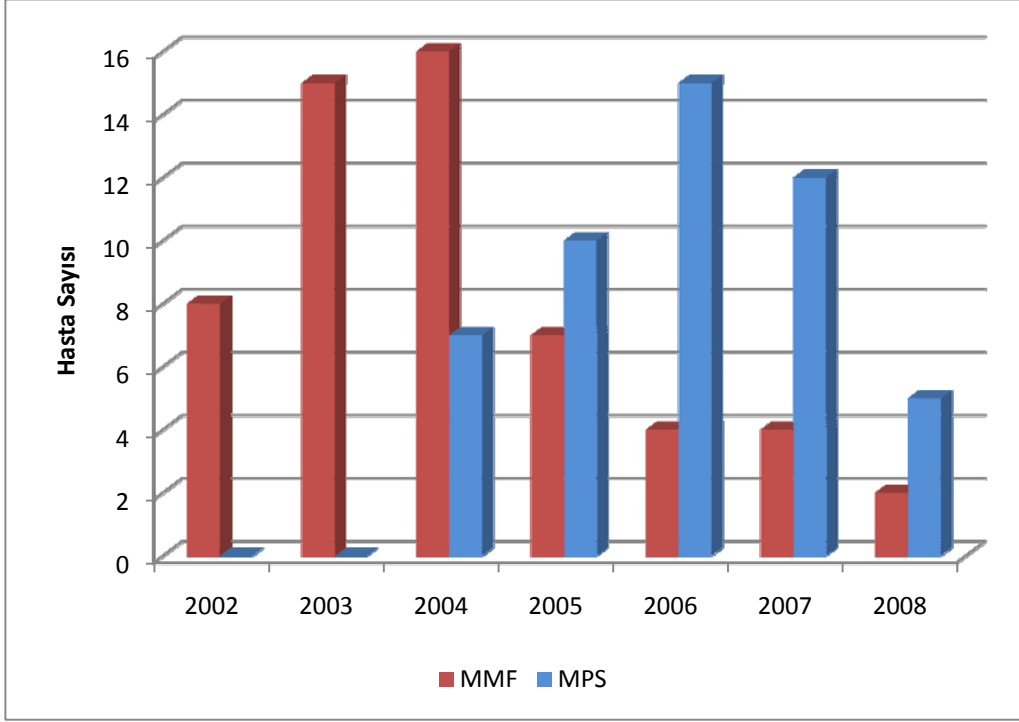
İncelenen hastaların 56'sı MMF 49'u ise MPS kullanıyordu. Her iki grup yaş, cinsiyet dağılımı, nakil sırasındaki boy, kilo, vücut kitle indeksi ve nakil öncesi diyaliz süresi açısından benzerdi (Tablo 3). Çalışmaya alınan hastaların nakil tarihleri Şekil 3'de gösterilmiştir. MMF kullanan hastalar daha önceki yıllarda nakil olmuşlardı.

Tablo 3. İncelenen hastaların demografik verileri

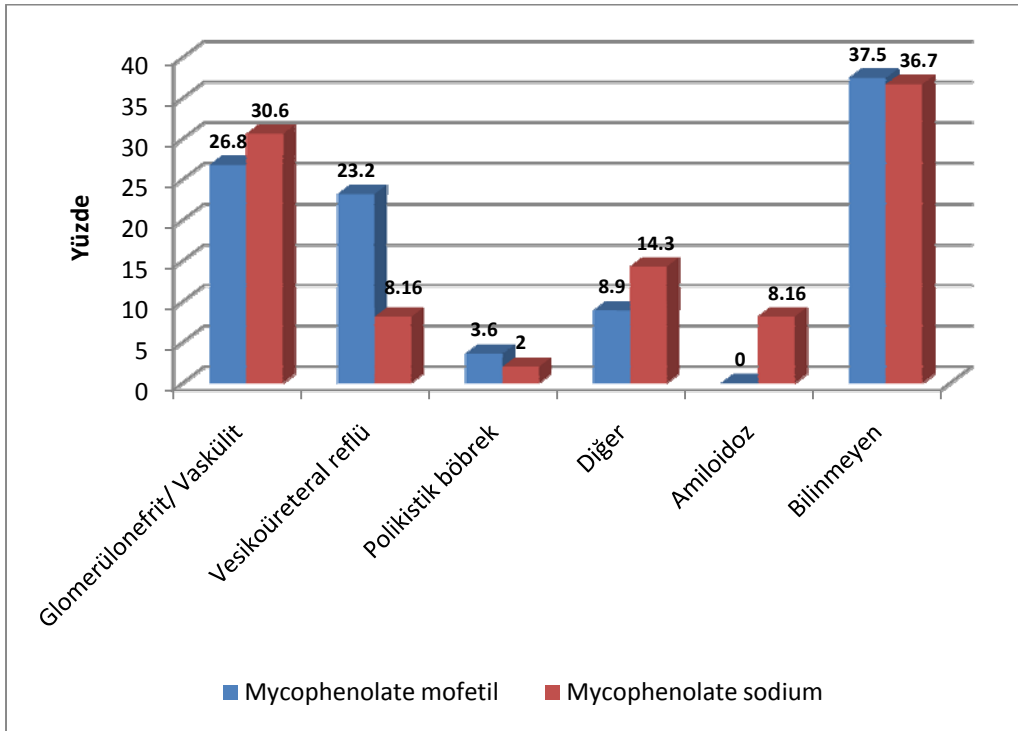
	Mikofenolat mofetil (n=56)	Mikofenolat sodyum (n=49)	P
Ortalama yaş (yıl)	36.4 ± 11.2	35.4 ± 11.6	0.64
Erkek / Kadın	31 / 24	31 / 18	0.50
Boy (m)	23.9 ± 3.2	25.6 ± 3.7	0.88
Ağırlık (kg)	62.3 ± 19.7	61.1 ± 15.2	0.73
BMI	22.3 ± 4.7	21.9 ± 4.3	0.62
Diyaliz süresi (ay)	26.2 ± 20.8	33.2 ± 25.1	0.12

Hastaların primer etyolojileri Şekil 4'de gösterilmiştir. Her iki grupta da bilinen etyolojiler arasında glomerülonefrit/ vaskülit en sık rastlanan son dönem böbrek yetmezliği nedeniydi. MPS kullanan grupta son dönem böbrek yetmezliği nedeni olarak amiloidoz MMF kullanan gruba göre daha sıklıkla (P=0.044). Diğer etyolojilerin sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu.

Canlı ve kadaverik vericiler ve verici yaşı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4). Kadaverik vericilerin cinsiyet bulgularına her vakada ulaşamadı. Canlı vericilerin cinsiyet dağılımı da her iki grup arasında benzerdi (MMF grubunda %36'sı erkek MPS grubunda ise %30'su erkek di, P=0.653). Uyumsuz HLA lokus sayıları da her iki grup arasında benzerdi (Tablo 4).



Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların nakil tarihleri



Şekil 4. Mycophenolate mofetil ve Mycophenolate sodium kullanan hastalarda primer etyoloji

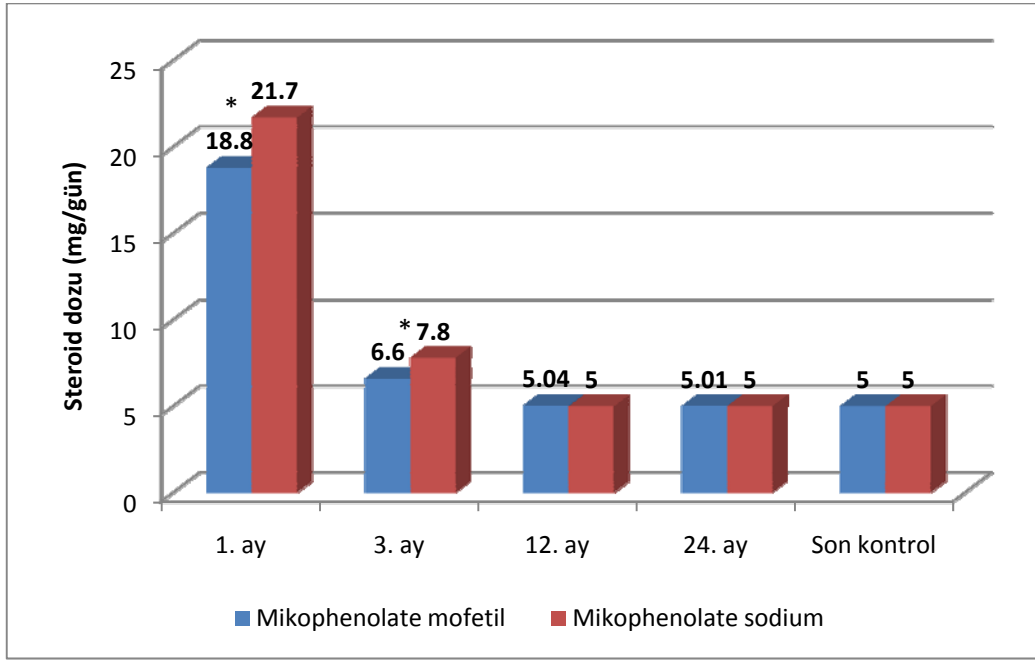
Tablo 4. Vericilerle ilgili bulgular ve uyumsuz HLA grupları

	Mikofenolat mofetil (n=56)	Mikofenolat sodyum (n=49)	P
Verici tipi (canlı/kadavra)	50/6	40/9	0.28
Verici yaşı (yıl)	50.3 ± 8.5	51.6 ± 8.1	0.49
Uyumsuz HLA lokusu	3.3 ± 1.3	3.0 ± 1.3	0.26

İndüksiyon tedavisi MMF kullanan grupta 56 hastanın 12'sinde uygulanmıştı, MPS kullanan grupta ise 49 hastanın 9'unda kullanılmıştı. İki grup arasında indüksiyon tedavisi kullanımı açısından anlamlı fark yoktu (P=0.808).

Hastaların bir kısmında yan etkiler veya gebelik sırasında kullanılmaları kontrendike olduğu için mikofenolik asit türevini kesmek veya tipini değiştirmek gerekmiştir. Hastaların tedavi başlangıcında kullandıkları mikofenolik asit türevini değiştirmeksizin olan takip süreleri MMF grubunda ortalama 51.2±22.9 ay (median:57 ay, aralık [1.5-86 ay]), MPS grubunda ise 36.1±14.6 ay (median:35 ay , aralık [3-64 ay]) olarak bulundu (P=0.000).

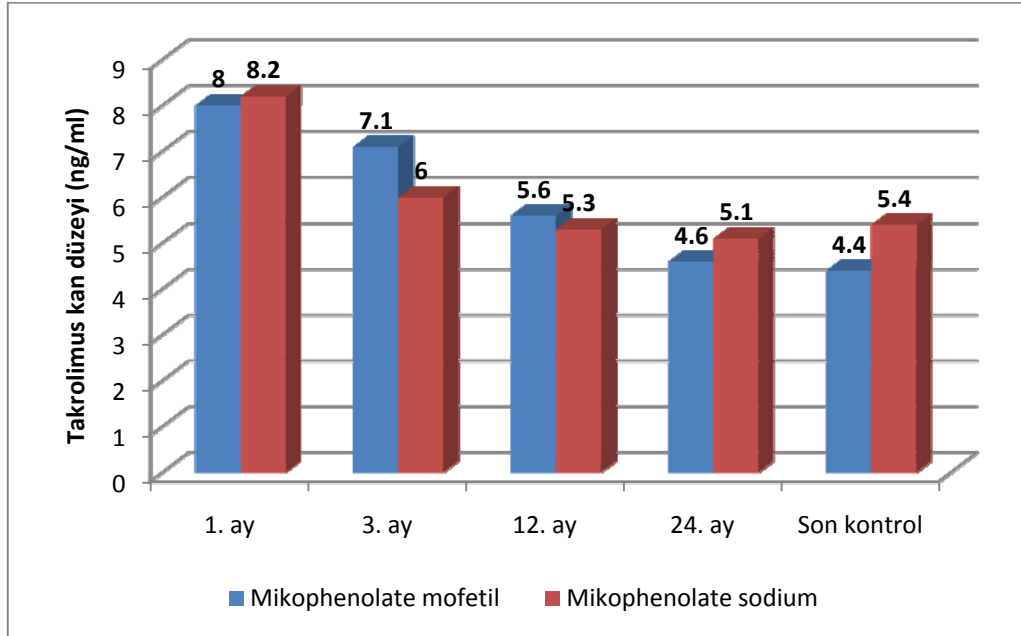
Takip boyunca alıcılarda kullanılan immunsupressif şemaları Şekil 5, 6 ve 7'de özetlenmiştir. Steroid olarak metil prednisolon kullanılmıştır, MPS kullanılan grupta 1. ve 3. ay steroid dozu MMF kullanan gruba göre daha yüksek olmasına (p=0.03) rağmen takiben kullanılan steroid dozları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Mikofenolat mofetil ve Mikofenolat sodyum kullanan hastalarda günlük steroid dozu. Anlamli fark olan takipler (*) ile belirtilmiştir.

Takrolimus kullanımı kan düzeyine göre belirlenmiştir, her iki grup arasında tüm takip boyunca

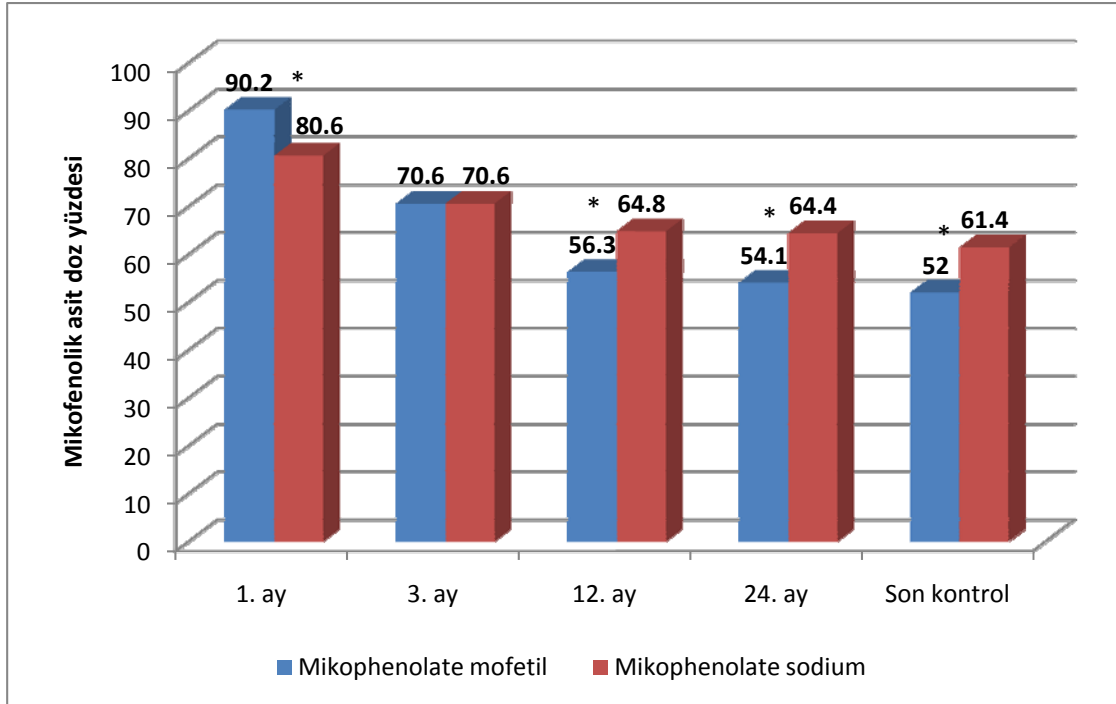
Takrolimus kan düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 6).



Şekil 6. Mikophenolate mofetil ve Mikophenolate sodyum kullanan hastalarda Tacrolimus kan düzeyi.

Anlamlı fark olan takipler (*) ile belirtilmiştir.

Mikofenolik asit türevlerinin dozları nakil sonrası kullanılan alışlagelen tam dozun (MMF için 2000mg /gün, MPS için 1440mg/gün) yüzdesi olarak ifade edilmiştir (Şekil 7). Buna göre 1. ay MMF dozu MPS dozundan daha yüksek bulundu (P=0.023) ancak 3. aydan sonraki takiplerde MPS dozu MMF dozunda göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (P değeri 12. ay, 24. ay ve son kontrol için sırasıyla 0.034, 0.007, 0.007).



Şekil 7. Mikofenolat mofetil ve Mikofenola sodyum kullanan hastalarda Mikofenolik asit türevlerinin kullanım dozunun alışılmış tam doza oranı. Anlamlı fark olan takipler (*) ile belirtilmiştir.

Hastaların tedavinin 1. ayındaki ve takip sonundaki biyokimyasal takipleri Tablo 5’de görülmektedir. Her iki grup arasında üre, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, Alkalen fosfataz ve albumin değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Aynı analizler 3. ay, 12. ay ve 24. ay takipleri içinde yapılmış olup istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (veri gösterilmemiştir). Hastaların tedavinin 1. ayındaki ve takip sonundaki hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri Tablo 6’da görülmektedir. Her iki grup arasında hemogram parametreleri açısından anlamlı fark yoktu. Aynı analizler 3. ay, 12.

ay ve 24. ay takipleri içinde yapılmış olup istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (veri gösterilmemiştir).

Tablo 5. Naklin 1. ayında ve son takipte biyokimya değerleri

	Mikofenolat mofetil (n=56)	Mikofenolat sodyum (n=49)	P
1. ay			
Üre (mg/dL)	48.3 ± 15.8	52.3 ± 17.9	0.23
Kreatinin (mg/dL)	1.4± 0.94	1.33 ± 0.33	0.63
Ürik asit (mg/dL)	5.1 ± 1.3	5.3 ± 1.8	0.52
ALT (U/L)	37.9 ± 40.4	38.0 ± 40.0	0.52
AST (U/L)	23.7 ± 17.8	21.5 ± 12.0	0.48
ALF (U/L)	117.4 ± 86.8	95.9 ± 63.0	0.21
Albumin (g/dL)	4.3 ± 0.48	4.2 ± 0.4	0.10
Son Takip			
Üre (mg/dL)	50.7 ± 43.2	44.1 ± 19.4	0.35
Kreatinin (mg/dL)	1.6± 1.2	1.3±0.48	0.14
Ürik asit (mg/dL)	6.3 ± 4.7	5.8 ± 1.4	0.56
ALT (U/L)	24.3 ±25.0	22.0 ± 13.8	0.60
AST (U/L)	18.65± 11.6	18.2 ± 5.8	0.88
ALF (U/L)	56.3 ± 27.9	62.2 ± 21.3	0.29
Albumin (mg/dL)	4.2 ± 0.4	4.3 ± 0.3	0.35

Tablo 6. Naklin 1. ayında ve son takipte hemogram parametreleri

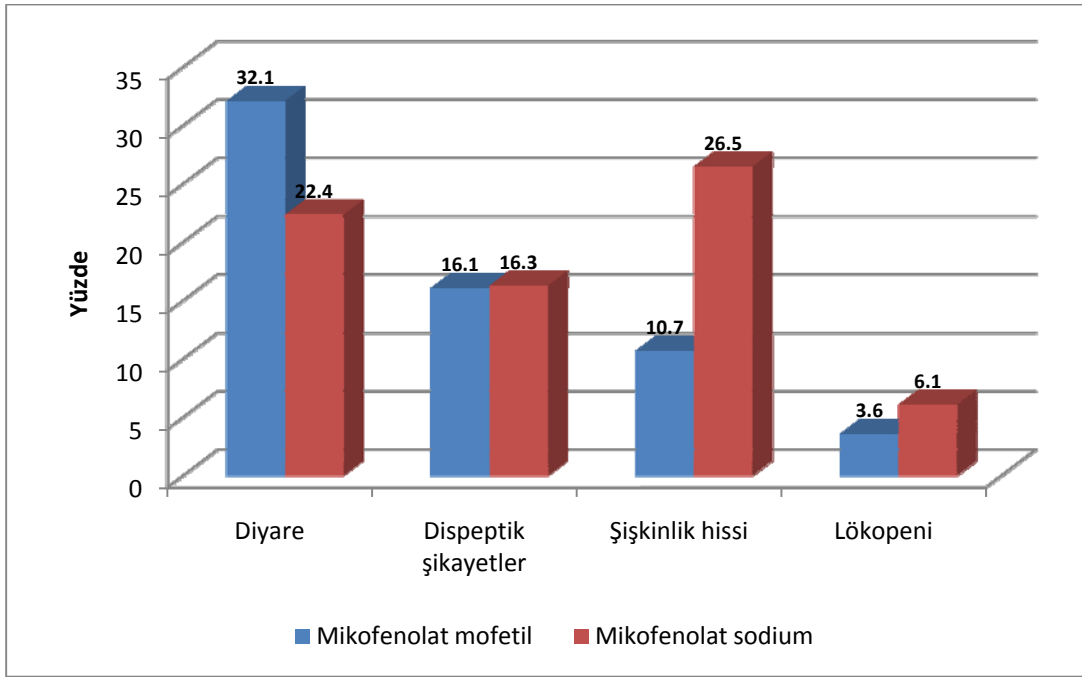
	Mikofenolat mofetil (n=56)	Mikofenolat sodyum (n=49)	P
1. ay			
Hemoglobin (g/dl)	11.3 ± 1.9	11.4 ± 1.55	0.774
Lökosit (10 ³ /uL)	10.816 ± 4.055	10.89 ± 4.30	0.925
Platelet (10 ³ /uL)	271.5± 126.4	266.5± 103.2	0.827
Son kontrol			
Hemoglobin (g/dl)	12.9 ± 2.02	13.22 ± 1.7	0.383
Lökosit (10 ³ /uL)	7.960 ± 1.950	8.030 ± 1.950	0.857
Platelet (10 ³ /uL)	220 ± 59	207 ± 61	0.294

Mikofenolik asit kullanımına bağlı görülebilen en önemli yan etkilerin sıklıkları her iki grup için Şekil 8’de gösterilmiştir. Genel gastrointestinal yan etki sıklığı MMF grubunda %42.8 MPS grubunda ise %44.8 olarak bulunmuş ve istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P=0.0846). Diyare ve karın ağrısı açısından her iki preparat arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Şişkinlik şikayetine MPS alan grupta daha sık rastlanmıştır (P=0.044). Lökopeni sıklığına ise her iki grup arasında benzer oranda rastlanmıştır (Şekil 8).

Toplam dokuz hastada MMF tedavisi takipler sırasında kesilmiştir. Ortalama ilaç kesilme süresi 16.5±18.4 ay (median: 11.5 ay aralık [1.5-60.5 ay]). Bunların üçünde (iki hastada gebelik, birinde diyare nedeniyle) MMF yerine Azatiopurin başlanmıştır. Geriye kalan altı hastada ise MMF’den MPS’ye geçilmiştir. İki hastada karın ağrısı nedeniyle ilaç değişikliği yapılmış, 3 hastada ise diyare nedeniyle değişim yapılmıştır. Lökopeni gelişen bir hastada da ilaç bir dönem kesildikten sonra değişim yapılmıştır. Değişim yapılan hastaların klinik durumlarında iyileşme saptanmıştır. Üç hastada

ise MMF kesilip Azatiopurin başlanmıştır. Değişim nedeni 2 hastada gebelik bir hastada ise subileus gelişmesine bağlıdır. Böylece ciddi gastrointestinal yan etki nedeniyle mikofenolik asit tedavisinin değiştirilmesi MMF grubunda 6 hastada, MPS grubunda ise 1 hastada saptanmıştır (P=0.183).

Ayrıca MMF kullanan 6 hastada tacrolimus tedavisi m-TOR inhibitörü ile değiştirilmiş MPS kullanan 2 hastada da tacrolimus tedavisi m-TOR inhibitörü ile değiştirilmiştir (istatistiksel fark yok).



Şekil 8. Mikofenolat mofetil ve Mikofenolat sodyum kullanan hastalarda gastrointestinal yan etkiler ve lökopeni sıklığı Anlamlı fark olan değerler (*) ile belirtilmiştir.

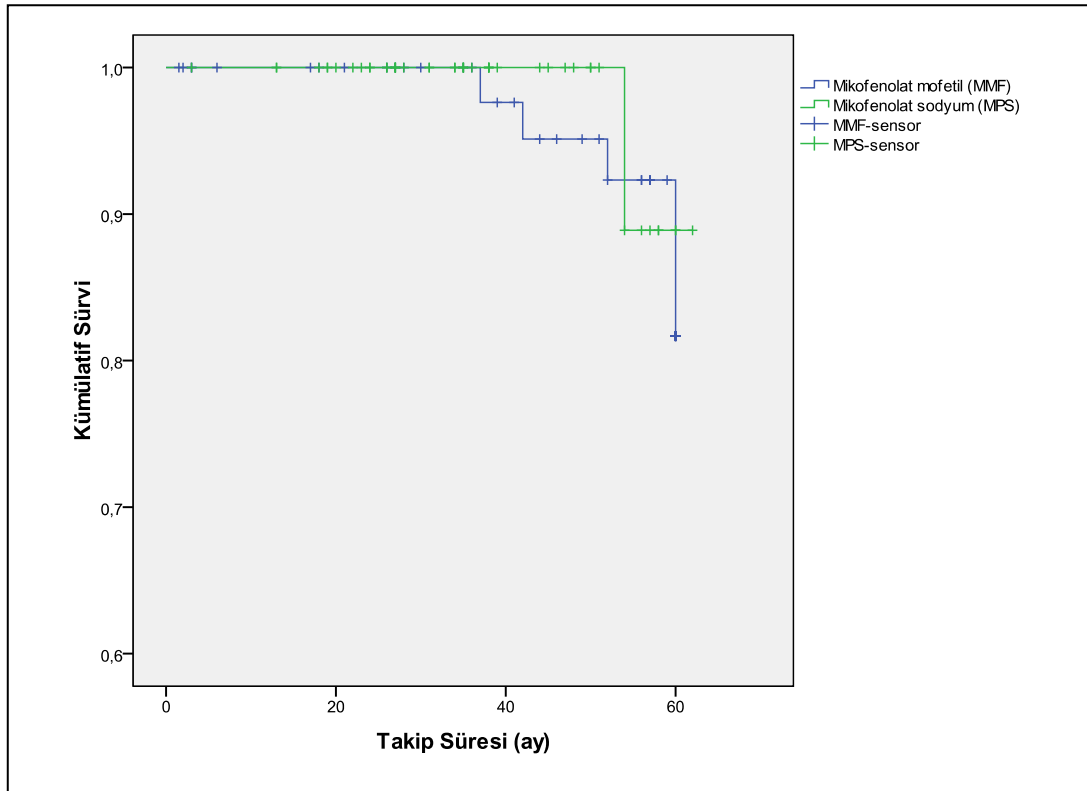
Biyopsi ile ispatlanmış akut rejeksiyon atağı MMF kullanan 6 hastada, MPS kullanan 7 hastada dökümanente edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.768). Tüm hastalarda akut rejeksiyonlar öncelikle pulse steroid ile tedavi edilmiş ve hiç bir hastada akut rejeksiyona bağlı graft kaybı gelişmemiştir.

Hastaların takipler sırasında hesaplanan GFR değerleri Tablo 7’de görülmektedir.

GFR değerinde en az %50 düşme olmasına göre hesaplanmış Kaplan-Meier grafiği Şekil 6'da görülmektedir. Her iki grup arasında 60 aylık takip sonunda log-rank testi ile GFR'de %50 azalma olması bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.719) . Sadece MMF grubunda bir hastada grafit kaybı tespit edilmiş, takip boyunca ölen hasta olmamıştır.

Tablo 7. Hastaların GFR değerlerinin seyri

	Mikofenolat mofetil	Mikofenolat sodyum	P
GFR 1. Ay (ml/dk/1.73m ²)	66.3 ± 19.0	66.4 ± 20.6	0.42
GFR 3. Ay (ml/dk/1.73m ²)	67.2 ± 19.6	67.5 ± 20.4	0.92
GFR 12. Ay (ml/dk/1.73m ²)	68.1 ± 19.5	68.1 ± 15.6	0.99
GFR 24. Ay (ml/dk/1.73m ²)	65.9 ± 20.0	64.6 ± 20.3	0.79
GFR son kontrol (ml/dk/1.73m ²)	62.0 ± 24.4	69.5 ± 21.3	0.12



Şekil 9. GFR'de %50 azalma olmasına göre hazırlanmış Kaplan-Meier grafiği.

TARTIŞMA

Çalışmamızda incelediğimiz MMF ve MPS kullanan hastalar arasında yan etki ve etkinlik açısından belirgin farklılık bulamadık. Çalışmamızda incelediğimiz MMF ve MPS kullanan hasta gruplarının çalışma başlangıcındaki demografik bulguları benzerdi ayrıca verici tipleri ve verici demografisi açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulamadık. Ancak MMF kullanan hastaların takip süresi MPS kullanan hastalara göre daha uzundu. Bu durum MMF'nin ülkemizde daha önce piyasaya çıkması nedeniyle ünitemizde daha önceden kullanıma girmesine ayrıca özellikle son yıllarda, muhtemelen daha az gastrointestinal yan etki beklentisiyle MPS kullanımının ön plana çıkmasına bağlıdır. Bu nedenlerle her iki grupta benzer sayıda hasta bulunmasını sağlayabilmek için MPS piyasaya çıkmadan önceki yıllardan da çalışmaya hasta almamız gerekti.

Çalışmamızın önemli bir bulgusu kullanılan mikofenolik asit türevlerinin ve yanı sıra kullanılan immünsüpressiflerin dozlarının ortaya koymamızdı. MMF ve MPS'si karşılaştıran çalışmalarda mikofenolik asit türevlerinin yanı sıra kullanılan kalsinörin inhibitörü ve steroidin de mikofenolik asit türevinin metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmektedir (25). MMF türevleri ile siklosporin arasında ilaç etkileşimi olduğu bilinmektedir (26, 27). Biz çalışmamıza MMF ile ilaç etkileşimi olduğu bilinen siklosporin kullanan hastaları almadık, ayrıca her iki grupta kullanılan steroid dozları ve takrolimus kan seviyeleri benzerdi. Yeni bir çalışmada ekimolar dozda mikofenolik asit türevi yanı sıra tacroliimus kullanan hastalarda MMF ve MPS'nin kan düzeyinin de eşit olduğu gösterilmiştir (28). Diğer immünsüpressif dozları eşit olmasına rağmen MPS kullanan hastalarda ortalama doz 3. aydan sonra olan takiplerde MMF kullanan hastalara göre daha yüksekti. Bu durum MPS kullanan hastalarda daha az doz azaltımı ihtiyacına bağlı olabilir ve bu yönde bulgular literatürde daha önce bildirilmiştir (29).

Mikofenolik asit türevlerinin en önemli yan etkileri gastrointestinal yan etkiler ve lökopenidir (19-20). Bizim hastalarımızda takip boyunca her hangi bir gastrointestinal yan etki görülme sıklığı

MMF ve MPS arasında benzer oranda saptadık. Ayrı ayrı incelendiğinde de diyare ve karın ağrısı sıklığı açısından da yine iki preparat açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulamadık. Sadece MPS grubunda şişkinlik şikayeti MMF grubunda göre daha fazla idi. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda bu konuda benzer bulgulara rastlanmaktadır. Örneğin Faz III randomize çift kör çok merkezli bir çalışmada cyclosporin ve steroid kullanan hastalarda mikofenolik asit türevlerinin yan etkileri araştırılmıştır. Gastrointestinal yan etkiler 3. (MMF %20.9, MPS %26.4, P anlamlı değil) ve 12. (MMF 24.5%, MPS 29.6, P anlamlı değil) aylarda her iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur (30).

Her iki ilacı karşılaştıran daha önceki çalışmalarda Salvadori ve ark. siklosporin temelli immunsupresif kullanan 423 hastayı incelemişlerdir (22). Bu çalışmada her iki ilaç arasında gastrointestinal yan etki açısından belirgin fark bulunmamıştır. Oniki aylık takip sonunda ilaç kesilmesi, doz azaltılması veya geçici olarak ilaç kesme MPS grubunda %15 oranında MMF grubunda ise %19.5 oranında bildirilmiş ve iki grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır. Daha yeni başka bir çalışmada (31) kalp nakli olan hastalarda MPS ile MMF'ye randomize edilmişleridir. Altı ve 12. ay sonunda her iki grupta tedavi yetersizliği (akut rejeksiyon, graft kaybı veya ölüm) eşit olarak bulunmuştur. Çalışmanın 12 ayı boyunca MMF grubunda daha fazla hastada doz azaltımı yapılmıştır (%42.1 ve %26.9). Doz azaltımları başlıca lökopeni, bulantı, kusma gibi yan etkilere bağlı olarak yapılmıştır. İlaça bağlı olabilecek yan etkiler MMF grubundan %55.3 MPS grubunda ise %55.1 oranında bildirilmiş ve her iki gruptaki gastrointestinal yan etkiler (MMF için %61.6 MPS için % 69.2) benzer sıklıkta bildirilmiştir. Bu çalışmada MMF alan grupta steroid dozu MPS alan gruba göre daha yüksekti ve gastrointestinal yan etkiler kısmen steroidle bağlanmıştı. Bir başka çalışmada da böbrek nakli sonrası 12. ayda gastrointestinal yan etkiler (MMF alan grupta %33.3, MPS olan grupta ise %32.4) benzer oranında bildirilmiştir. Mikofenolik aside bağlı yan etkilerin gastrointestinal emilimden önce değil, emilim sonrası ortaya çıktığını koyan çalışmalar da mevcuttur, nitekim oral veya intravenöz MMF'in benzer gastrointestinal yan etkileri olduğu gösterilmiştir (17).

Mikofenolik asit türevleri arasında ilaç dağışımı sadece MMF'den MPS'ye yapılmıştı. MPS ile gastrointestinal yan etkisi olanlarda ise azatiopurin tedavisine geçilmiştir. Mikofenolik asit türevleri arasındaki değişimin sadece MPS'ye yapılması, muhtemelen MPS'nin özellikle gastrointestinal yan etkileri azaltmak üzere geliştirilmiş bir ilaç olarak sunulması ve MPS'ye bağlı gastrointesiyinal yan etkilerin daha az olduğu bildiren ön çalışmalara bağlı olabilir(21, 32, 33). Bizim çalışmamızda değişimler sadece MMF'den MPS'ye şeklinde yapılmış olmasına rağmen, gastrointestinal yan etki nedeniyle yapılan ilaç değişimleri ele alındığında MMF ve MPS arasında belirgin fark görölmedi.

Çalışmamızda etkinlik ölçütü olarak akut rejeksiyon oranlarını ve GFR'deki değişimi inceledik, GFR'deki değişimi hem mutlak değer olarak hesapladık hem de GFR'de %50 azalmaya göre Kaplan-Merier grafiği çizerek değerlendirdik. Her iki ölçüte göre de MMF ve MPS arasında etkinlik açasından anlamlı fark bulamadık. Literatürde bu konudaki çalışmalar çelişkilidir (22, 29, 34-36). MMF'den MPS'ye yapılan tek yönlü çalışmalarda MPS sonrası gastrointestinal yan etkilerin azaldığı bildirilmiştir (29, 33). Ancak daha önce tek yönlü değişim çalışmalarında faydalı olan değişimlerin randomize kontrollü çalışmaların küçük bir kısmında üstün bulunduğu unutulmamalıdır (24).

Çalışmamızın bazı zayıf noktaları da mevcuttur. En önemli zayıflık retrospektif yapısıdır. Hastaların rutin klinik takipleri sırasında bazı veriler hiç kayıt edilmemiş olabilir. Ayrıca retrospektif bir çalışma olduğu için elde edilen bulgulara dayanarak kesin nedensellik ilişkileri kurmak doğru olmayabilir. Örneğin MPS'nin MMF'e göre daha yüksek dozda kullanımı daha az yan etki nedeniyle daha az doz azaltımı yapılmasına bağlı olabileceği gibi, son yıllarda idame tedavisinde mikofenolik asit türevlerinin dozunun azaltılmasından ziyade kalsinörin inhibitörlerinin dozunun azaltılması şeklindeki uygulamanın bir yansıması olabilir. Son yıllarda MPS ünitemizde daha yaygın olarak kullanılmıştır ve daha yeni hastalarda bu yeni yaklaşım daha fazla uygulanmış olabilir. Ancak yine de her iki grup arasında idame tedavisinde kullanılan tacrolimus dozunun benzer olması bu aıklamanın kısmen geçerli olduğunu ve MPS dozunun aktif olarak artırılmasından ziyade daha az doz azaltımı yapılmış olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir zayıf nokta olarak MMF ve MPS'nin başlama zamanlarının

farklı olması da sayılabilir. Gözden kaçmaması gereken önemli bir nokta da elde ettiğimiz sonuçların siklosporin kullanan hastalar için geçerli olmayabileceğidir. Siklosporin ile mikofenolik asit türevleri arasında farklı ilaç etkileşimleri olduğu bilinmektedir (26, 27).

Sonuç olarak yaygın olarak kullanılan iki mikofenolik asit türevi arasında yan etki ve etkinlik açısından belirgin farklılık bulamadık. MPS kullanan hastalarda şişkinlik MPS grubuna göre daha fazla idi ancak idame tedavisinde kullanılan MPS dozu MMF'ye daha yüksek idi. Çalışmamız boyunca olan takiplerde daha yüksek MPS dozunun belirgin bir etkinlik farkına yol açtığını saptayamadık. Bu durumda maliyet ilaç seçiminde karar verdirici bir unsur olabilir.

ÖZET

Amaç: Mikofenolik asit türevleri renal transplantasyon sonrası yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mikofenolat mofetil (MMF) ve mikofenolat sodyum (MPS) kullanan hastalarda her iki preparatın yan etki ve etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Bu çalışmada Ocak 2002 ile Mart 2008 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi transplantasyon ünitesinde böbrek nakli yapılan, başlangıç immünsüpressif tedavisi steroid, tacrolimus ve MMF veya MPS olan hastalar incelendi. Erken graft kaybı olanlar, 18 yaşından küçükler, poliklinik takibi olmayanlar ve farklı immünsüpressif kullananlar çalışmaya alınmadılar. 105 hastanın dosyası çalışma için uygun bulundu. Demografik bulgular, verici ile ilgili veriler , immunsupressif ilaçların kullanımı, biyokimyasal ve hematolojik parametreler, gastrointestinal ve hematoloji yan etkiler ve renal fonksiyonlar incelendi.

Bulgular: İncelenen hastaların 56'si MMF 49'u ise MPS kullanıyordu. Her iki grup demografik parametreler ve nakil öncesi diyaliz süresi açısından benzerdi. Birinci ay MMF dozu MPS dozundan daha yüksek bulundu ancak 3. aydan sonraki takiplerde MPS dozu MMF dozunda göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu diğer immunsupressif ilaç dozları benzerdi. Genel gastrointestinal yan etki sıklığı MMF grubunda %42.8 MPS grubunda ise %44.8 olarak bulundu (P=0.0846). Lökopeni sıklığı da her iki grup arasında benzer oranda rastlanmıştı. Ciddi gastrointestinal yan etki nedeniyle mikofenolik asit tedavisinin değiştirilmesi MMF grubunda 6 hastada, MPS grubunda ise 1 hastada saptanmıştır (P=0.183). Biyopsi ile ispatlanmış akut rejeksiyon atağı MMF kullanan 6 hastada, MPS kullanan 7 hastada dökümanite edilmiştir (P=0.768). Her iki grup arasında 60 aylık takip sonunda log-rank testi ile GFR'de %50 azalma olması bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.719) . Sadece MMF grubunda bir hastada graft kaybı tespit edilmiş, takip boyunca ölen hasta olmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak yaygın olarak kullanılan iki mikofenolik asit türevi arasında yan etki ve etkinlik açısından belirgin farklılık bulamadık. Bu durumda maliyet ilaç seçiminde karar verdirici bir unsur olabilir.

ABSTRACT

Aim: Mycophenolic acid derivatives are widely used following renal transplantation. We aimed to investigate the tolerability and efficacy of Mycophenolate mofetil and of mycophenolate sodium

Patients and Methods: Patients who had kidney transplantation between January 2002 and March 2008 in Cerrahpasa Medical Faculty and who had given triple immunosuppressive therapy consisted of steroid, tacrolimus and mycophenolic acid derivative were enrolled to the study. Patients who had an early graft loss, aged <18 years, who did not attend to outpatient visits or patients who were on a different immunosuppressive therapy protocol were excluded from the study. 105 patients were eligible for the study. Data on the following parameters were collected from the patient files; demographic data, data on donors, immunosuppressive drug doses, biochemical and hematological parameters, gastrointestinal and hematological side effects and kidney functions.

Results: Fifty six of the patients were taking MMF and 49 of them were taking MPS. Demographic parameters and pretransplant dialysis duration were similar between the two groups. MMF dose at the first month was higher however following 3th month MPS dose was higher than that of the MMF group other immunosuppressive drug doses were similar between the two groups. Gastrointestinal side effects were similar between the two groups (42.4% in MMF, 44.8% in MPS group, $P=0.846$). Incidence of leucopenia was also similar between the two groups.. Switch of the mycophenolic acid therapy due to severe gastrointestinal side effects were reported in 6 patients in MMF group and in 1 patient in MPS group ($P=0.183$). Biopsy proven acute rejection was reported in 6 patients on MMF therapy and in 7 patients on MPS therapy ($P=0.768$). According to log-rank test based on %50 reduction in GFR there were no significant difference between the two groups ($P=9.719$). No deaths were recorded during the study period and only one graft loss was recorded in the MMF group.

Conclusion: We did not find a significant difference in tolerability and efficacy between the two widely used mycophenolic acid derivatives. Economical considerations can be an important factor when choosing the drug.

KAYNAKLAR

- 1-National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 suppl 1):S73.
- 2-Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Sifil A. "Türkiye'de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon, Registry 2008" Türk Nefroloji Derneği yayınları, Pasifik reklam ve tanıtım hizmetleri / Metris matbaacılık, İstanbul, 2009.
- 3- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
- 4- Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol. 1998 Nov;9(11):2135-41.
- 5- Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. J Am Soc Nephrol. 2000 May;11(5):917-22.
- 6- Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005 Jun;16(6):1859-65.
- 7- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med. 2000 Mar 2;342(9):605-12.
- 8- Ereğ E, Sever MS, Akoglu E, Sariyar M, Bozfakioğlu S, Apaydin S, Ataman R, Sarsmaz N, Altıparmak MR, Seyahi N, Serdengeçti K. "Cost of renal replacement therapy in Turkey." Nephrology (Carlton). 9, 33-38 (2004).

- 9- Rennie D. Home dialysis and the costs of uremia. *N Engl J Med.* 1978 Feb 16;298(7):399-400.
- 10- Wynn JJ, Distant DA, Pirsch JD ve ark. Kidney and pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:64-77.
- 11- Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR ve ark. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant.* 2004;4 Suppl 9:38-53.
- 12- Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):194-202.
- 13- Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet.* 1995 May 27;345(8961):1321-5.
- 14- Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH ve ark. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation.* 1997 Apr 15;63(7):977-83.
- 15- Vincenti F, Kirkman R, Light S ve ark. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Jan 15;338(3):161-5.
- 16- Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S181-90.
- 17- Pescovitz MD, Conti D, Dunn J ve ark. Intravenous mycophenolate mofetil: safety, tolerability, and pharmacokinetics. *Clin Transplant.* 2000 Jun;14(3):179-88.

- 18- Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1999 Aug;34(2):296-303.
- 19- Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf.* 2001;24(9):645-63.
- 20- Kamar N, Oufroukhi L, Faure P ve ark. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Oct;20(10):2231-6.
- 21- Bjarnason I. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc.* 2001 Nov-Dec;33(7-8):3238-40.
- 22- Salvadori M, Holzer H, de Mattos A ve ark. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004 Feb;4(2):231-6.
- 23- Sollinger H. Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2004 Mar;36(2 Suppl):517S-520S.
Review.
- 24- Schmidt H, Brockmann J. MMF to EC-MPS conversion: what makes the difference? *Liver Transpl.* 2007 May;13(5):773-4.
- 25-Cattaneo D, Perico N, Gaspari F ve ark. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2002 Sep;62(3):1060-7.
- 26-Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA ve ark. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant.* 2005 May;5(5):987-94.

27-Cattaneo D, Merlini S, Baldelli S ve ark. Mycophenolic acid formulation affects cyclosporine pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2006 Oct;28(5):643-9.

28-Budde K, Glander P, Krämer BK ve ark. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes. *Transplantation.* 2007 Feb 27;83(4):417-24.

29-Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G ve ark. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2010 Feb 27;89(4):446-51.

30-Budde K, Curtis J, Knoll G ve ark. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant.* 2004 Feb;4(2):237-43.

31-Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G ve ark. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Aug;25(8):935-41.

32-Sánchez-Fructuoso A, Ruiz JC, Rengel M ve ark. Use of mycophenolate sodium in stable renal transplant recipients in Spain: preliminary results of the MIDATA study. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2309-12.

33-Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G ve ark. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. *Transpl Int.* 2009 Aug;22(8):821-30.

34-Rath T, Küpper M. Comparison of inosine-monophosphate-dehydrogenase activity in patients with enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2524-8.

35-Minz M, Sharma A, Heer M. Comparison of enteric-coated mycophenolate sodium with mycophenolate mofetil in living renal allograft transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Sep;38(7):2041-3.

36-Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ ve ark. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: one year follow-up. *Transplantation.* 2008 Jul 15;86(1):67-74.