

Avaliação da tolerabilidade do micofenolato sódico com revestimento entérico *versus* micofenolato mofetil em receptores de transplante renal

Evaluation of tolerability of enteric-coated mycophenolate sodium *versus* mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplantation

Autores

Alvaro Pacheco e Silva Filho¹

Roberto Ceratti Manfro^{1,2}

Fabiana Loss de Carvalho Contieri³

Marilda Mazzali⁴

Valter Duro Garcia⁵

Deise de Boni Monteiro de Carvalho⁵

David Saitovitch⁶

Paula Machado¹

Carolina Araujo Rodrigues¹

¹ Universidade Federal de São Paulo.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Hospital Universitário Evangélico.

⁴ Universidade Estadual de Campinas.

⁵ Universidade de São Paulo.

⁶ University of Oxford.

Data de submissão: 15/05/2014.

Data de aprovação: 19/09/2014.

Correspondência para:

Álvaro Pacheco e Silva Filho.
Disciplina de Nefrologia.
Rua Botucatu, nº 740, São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 04023-900.
E-mail: apacheco@nefro.epm
Tel: (11) 5532-7140.
Novartis Biociências SA.

DOI: 10.5935/0101-2800.20150048

RESUMO

Introdução: O micofenolato mofetil (MMF), pró-droga do ácido micofenólico (MPA), é um tratamento imunossupressor eficaz na profilaxia da rejeição aguda, mas associado a eventos adversos gastrointestinais. O micofenolato sódico (MPS) com revestimento entérico foi desenvolvido com a intenção de reduzir tais eventos associados ao MPA. **Objetivo:** Avaliar a tolerabilidade de EC-MPS e MMF em receptores de transplante renal. **Métodos:** Estudo retrospectivo, multicêntrico, com pacientes submetidos a transplante renal entre 07/01/2004 e 31/07/2007 em 18 centros brasileiros. **Resultados:** 1380 pacientes incluídos, 702 receberam EC-MPS e 678 receberam MMF. A idade média de 42,3 anos, 60% masculino e 62,5% de etnia caucasiana. A incidência de eventos avaliados no desfecho composto de eficácia não foi diferente entre os grupos ao final de 24 meses de acompanhamento (22,9% para EC-MPS *versus* 19,9% para MMF, $p = 0,203$). Os pacientes tratados com EC-MPS apresentaram maior incidência de eventos adversos gastrointestinais comparados com os tratados com MMF (57,7% *vs.* 52,5%). Infecções virais foram mais frequentes no grupo EC-MPS (38,2%) comparado com MMF (32,6%). Não houve diferença nos valores médios tolerados no final do primeiro (1187 ± 344 mg *vs.* 1209 ± 426 mg, $p = 0,294$) e segundo ano (1172,3 ± 347mg *vs.* 1197,4 ± 430,6 mg, $p = 0,241$) pós-transplante. **Conclusão:** Não houve diferença estatística na incidência de rejeição aguda, função tardia e eventos gastrointestinais entre os tratamentos. A dose média tolerada de MPA foi semelhante entre os grupos, mas pacientes tratados com MMF foram submetidos a mais reduções de doses e descontinuações do tratamento.

Palavras-chave: imunossupressão; rejeição de enxerto; transplante de rim.

ABSTRACT

Introduction: Mycophenolate mofetil (MMF), pro-drug mycophenolic acid (MPA) is an immunosuppressive effective in the prophylaxis of acute rejection, but associated with gastrointestinal adverse events. Mycophenolate sodium (MPS) with enteric coating was developed with intention of reducing such gastrointestinal adverse events associated with MPA. **Objective:** To evaluate the tolerability of EC-MPS and MMF in renal transplant recipients. **Methods:** Retrospective, multicenter study, included 1380 patients who underwent a transplant between 07/01/2004 and 31/07/2007 in 18 Brazilian centers. **Results:** 1380 patients enrolled, 702 received EC-MPS and 678 received MMF. The average age of patients was 42.3 years, 60% were male and 62.5% of Caucasian ethnicity. The incidence of events evaluated in the composite endpoint of efficacy was not different between groups at the end of 24 months follow-up (22.9% for EC-MPS to MMF *versus* 19.9%, $p = 0.203$). Patients treated with EC-MPS had a higher incidence of gastrointestinal adverse events compared to those treated with MMF (57.7% *vs.* 52.5%), but there was no statistical difference between groups. Viral infections were more frequent in the EC-MPS group (38.2%) compared with MMF (32.6%). There was no difference in mean tolerated dose after the first (1187 ± 344 *vs.* 1209 ± 426 mg, $p = 0.294$) and second year (1172.3 ± 347 mg *vs.* 1197.4 ± 430.6 mg, $p = 0.241$) after transplantation. **Conclusion:** There was no statistical difference in the incidence of acute rejection, delayed graft function and gastrointestinal events among treatments. The average tolerated dose of MPA was similar between groups; however, patients treated with MMF underwent more dose reductions and discontinuations of treatment.

Keywords: graft rejection; immunosuppression; kidney transplantation.

INTRODUÇÃO

O micofenolato mofetil (MMF, Cellcept®, Roche, Nutley, NJ) é uma pró-droga esterificada do ácido micofenólico (MPA) que inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase e, conseqüentemente, a via da síntese *de novo* do nucleotídeo guanosina. Diferentemente de outras linhagens celulares, os linfócitos T e B dependem dessa via para síntese de purinas, que são essenciais para proliferação celular.¹

O MMF foi introduzido no mercado norte-americano em 1995 e no mercado brasileiro em 1998. Seu uso em combinação a outro imunossupressor da classe dos inibidores de calcineurina está associado a excelentes resultados de eficácia a curto e longo prazo após o transplante renal: melhora na sobrevida do enxerto e redução na incidência de rejeição aguda.²

No entanto, eventos adversos gastrointestinais relacionados ao uso de MPA podem limitar a qualidade de vida dos pacientes e sua adesão ao tratamento. Na prática clínica, as reduções de doses, interrupções ou descontinuações de MMF devido a esses eventos ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes, limitando ou comprometendo a eficácia do tratamento.^{3,4}

A forma entérica do MPA (EC-MPS, micofenolato sódico de revestimento entérico, Myfortic®, Novartis Pharma AG; East Hanover, NJ), indicado para a profilaxia da rejeição aguda no transplante renal, foi desenvolvida com a intenção de reduzir os eventos adversos gastrointestinais associados ao MPA. Devido ao revestimento entérico, essa formulação permite que a liberação do MPA seja retardada até o duodeno, onde o pH entérico é aproximadamente 5, evitando assim os eventos gastrointestinais associados.¹

A equivalência terapêutica de MMF e MPS foi avaliada em um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo com 423 receptores de transplante renal de novo. Nesse estudo, a falha de tratamento (definida como rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do enxerto, óbito e perda de seguimento após 6 meses de transplante) foi similar entre os tratamentos (25,8 *versus* 26,2% para EC-MPS e MMF, respectivamente). Houve uma tendência de menor frequência de reduções de doses de EC-MPS (15%) comparado a MMF (19,5%), mas não houve diferença na incidência de eventos adversos gastrointestinais entre esses dois tratamentos.⁵

Por outro lado, estudos retrospectivos que avaliaram a tolerabilidade de EC-MPS comparada a MMF apresentaram menor incidência de eventos

adversos e necessidade de redução de doses em pacientes com EC-MPS.^{6,7}

Resultados favoráveis para o EC-MPS também foram observados em estudos abertos e prospectivos que avaliaram a conversão de MMF para EC-MPS e mostraram uma redução significativa de eventos adversos gastrointestinais e melhora na qualidade de vida.^{8,9}

Diante dos resultados conflitantes já publicados, o presente estudo avaliou retrospectivamente a tolerabilidade de EC-MPS e MMF em receptores de transplante renal acompanhados em centros brasileiros.

MÉTODOS

Esse estudo retrospectivo e multicêntrico incluiu 1380 pacientes que foram submetidos a um transplante renal *de novo* entre 1º de julho de 2004 e 31 de julho de 2007 em 18 centros. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa de cada centro.

POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi composta por receptores adultos de transplante renal, de doadores vivos ou falecidos, que iniciaram tratamento imunossupressor primário com MMF ou EC-MPS combinado a um inibidor de calcineurina e corticosteroides. Foram excluídos do estudo pacientes que receberam transplante duplo (pâncreas-rim) ou de outros órgãos sólidos, pacientes em monoterapia com MPA ou combinado a inibidor do sinal de proliferação (sirolimo ou everolimo) e pacientes que perderam o enxerto devido a causas técnicas ou que não apresentaram função primária.

IMUNOSSUPRESSÃO

Todos os pacientes receberam imunossupressão inicial com MMF ou EC-MPS combinada a ciclosporina ou tacrolimo e corticosteroides, com ou sem indução com anticorpos monoclonais ou policlonais. Os critérios para indução e doses dos imunossupressores, assim como tratamentos profiláticos concomitantes, foram seguidos conforme prática de cada centro. O mesmo ocorreu para a redução ou interrupção do tratamento com MPA.

PARÂMETROS E DESFECHOS AVALIADOS

Para análise de eficácia, avaliamos o desfecho composto de falha de eficácia, que incluiu rejeição

aguda confirmada ou não por biópsia, perda do enxerto e óbito.

Entre os parâmetros de segurança avaliados, estão: a incidência de eventos adversos gastrointestinais, função renal, tempo de hospitalização e episódios de infecção.

Para avaliação da tolerabilidade, foram obtidas informações sobre redução (qualquer redução na dose diária total) e interrupção (interrupção completa da terapia baseada em MPA) de MMF e EC-MPS.

Dados de cada paciente foram obtidos retrospectivamente a partir do transplante até 12 meses de acompanhamento ou até 24 meses no caso dos pacientes transplantados entre 2004 e 2005.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste *t* de *Student* foi usado para comparar os dados quantitativos entre os grupos de tratamento desde que fossem variáveis homogêneas com hipóteses de normalidade aceitas. Caso contrário, os dados foram analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os dados qualitativos (redução e interrupção de doses, eventos adversos, infecções) foram comparados entre os grupos utilizando o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando apropriado. A curva de sobrevida cumulativa livre de redução ou interrupção de MPA (curva de *Kaplan Meier*) foi analisada com o uso do teste de long rank. Todos os testes estatísticos foram bilaterais com um nível de significância de $p < 5\%$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

A coorte final foi composta por 1380 pacientes, sendo 702 no grupo EC-MPS e 678 no grupo MMF. As principais características clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi de 42,3 ($\pm 12,3$) anos, 60% era do gênero masculino e 62,5%, de etnia caucasiana. No geral, cerca de 20% dos pacientes apresentaram glomerulonefrite como etiologia da doença de base enquanto 21,5% por causas desconhecidas. Comparando os dois grupos de tratamento, observamos que o grupo EC-MPS apresentou mais receptores de rim de doadores falecidos e entre eles houve também uma incidência maior de doadores com critérios expandidos em relação ao grupo MMF. Cerca de 50% dos pacientes receberam algum tipo de indução, sendo o antagonista do receptor da

interleucina 2 o anticorpo mais utilizado (32,2%). Quanto ao inibidor de calcineurina utilizado, 73% dos pacientes utilizaram tacrolimo e 27% ciclosporina, sem diferença entre os grupos, como demonstrado na Tabela 2.

EFICÁCIA

A incidência de eventos avaliados no desfecho composto de eficácia não foi diferente entre os grupos ao final de 24 meses de acompanhamento (22,9% para EC-MPS *vs.* 19,9% para MMF, $p = 0,203$). Os eventos individuais de rejeição aguda, perda do enxerto e óbito também não foram diferentes entre os grupos, como demonstrado na Tabela 3.

SEGURANÇA

Os pacientes tratados com EC-MPS apresentaram maior incidência de eventos adversos gastrointestinais comparados com os pacientes tratados com MMF (57,7% *versus* 52,5%), mas não houve diferença estatística entre os grupos. Os eventos mais reportados foram diarreia (45,2 *vs.* 37,4%), dor abdominal superior (10,9 *vs.* 10,3%), vômito (8,3 *vs.* 10,1%), dor abdominal (8,1 *vs.* 8,7%) e náusea (4,8 *vs.* 8,7%), para MPS e MMF, respectivamente. Esse resultado foi verificado tanto nos eventos gastrointestinais gerais quanto aqueles com intensidade moderada a grave, apenas.

A incidência de função tardia do enxerto (FTE) foi significativamente maior no grupo EC-MPS (62%) comparado com o grupo MMF (51%), $p = 0,007$.

A função renal avaliada durante esse período não foi diferente entre os grupos, sendo o valor médio de TGF de $60,6 \pm 24,8$ ml/min para EC-MPS e $59,9 \pm 20,7$ ml/min para MMF, ao final de 24 meses de transplante, $p = 0,311$. O mesmo ocorreu na análise de proteinúria.

O tempo médio de internação hospitalar logo após o transplante foi maior para os pacientes do grupo EC-MPS ($22,4 \pm 31,7$ dias) comparado com o grupo MMF ($18,6 \pm 34,9$ dias), $p = 0,035$.

Episódios de infecção também foram mais comuns no grupo EC-MPS comparado com MMF (69,0 *versus* 54,8%), sendo as mais frequentes: infecção do trato urinário e infecção por citomegalovírus. Uma subanálise considerando apenas as infecções virais revelou uma incidência de 38,2% entre os pacientes do grupo EC-MPS comparada a 32,6% do grupo MMF, $p = 0,051$.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Parâmetros	Total (N = 1380)	EC- MPS (N = 702)	MMF (N = 678)
Idade, anos			
Gênero (%)	42,3 ± 12,3	43,0 ± 12,4	41,7 ± 12,2
Masculino	55,9	58,8	52,8
Feminino*	44,1	41,2	47,2
Etnia (%)			
Caucasiano	62,5	61,4	63,5
Negro	16,0	18,7	13,3
Oriental	0,5	0,3	0,8
Outras	16,5	16,1	16,9
Etiologia da doença renal (%)			
<i>Diabetes mellitus</i>	6,7	6,7	6,7
Glomerulonefrite	20,4	16,3	24,7
Desconhecida	21,5	24,4	18,5
Outras	51,3	52,6	50,0
Tempo em diálise, meses	44,6 ± 40,5	46,1 ± 39,2	43,0 ± 41,9
Re-transplante (%)	5,3	6,1	4,7
Doador, falecido (%)*	54,5	62,3	46,3
Doador de critério expandido (%)*	13,9	16,6	9,7
Tempo de isquemia fria, horas	20,9 ± 6,6	20,5 ± 6,6	21,3 ± 6,6

* $p < 0,05$.**TABELA 2** TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA INICIAL

Indução e terapia imunossupressora	EC-MPS	MMF
Indução (%)	34,3	30
Anti- IL2R	0,09	1,2
OKT3	17,1	12,2
Timoglobulina	47,7	56,6
Sem indução		
Inibidor de calcineurina (%)	25,3	27,9
Ciclosporina	74,5	71,6
Tacrolimo		
Micofenolato, g	1350,1 ± 240,5	1927,4 ± 299,0
Prednisona (%)	99,7	99,4

TABELA 3 DESFECHOS DE EFICÁCIA

Desfechos (%)	EC-MPS	MMF
Função tardia do enxerto*	62	51
Rejeição aguda, tratada	49,4	50,5
Rejeição aguda, comprovada por biópsia	19,1	16,7
Perda do enxerto	3,8	2,4
Óbito	2,6	2,1

* $p < 0,005$.

TOLERABILIDADE

As doses dos dois fármacos foram ajustadas de forma equimolar (360 mg de MPS equivalentes a 500 mg de MMF) e não houve diferença nos valores médios de dose tolerada no final 12 meses (1187 ± 344 mg *vs.* 1209 ± 426 mg, $p = 0,294$) e 24 meses ($1172,3 \pm 347$ mg *vs.* $1197,4 \pm 430,6$ mg, $p = 0,241$) após o transplante.

A necessidade de redução de doses e interrupção do tratamento foi maior no grupo MMF comparado com EC-MPS, tanto nos primeiros 12 meses (76% *vs.* 65%, $p < 0,001$) quanto após 24 meses de transplante (79 *vs.* 84%, $p = 0,015$), Tabela 4.

No entanto, tanto no grupo MMF quanto no EC-MPS, o principal motivo de descontinuação do tratamento foi administrativo, decorrente de mudança de medicamento fornecido gratuitamente pela secretaria de saúde dos estados brasileiros. Em alguns estados, o MMF foi substituído por EC-MPS e, em outros estados, ocorreu o oposto. Essa situação foi responsável por 46% das descontinuações no grupo MMF e 24% no grupo EC-MPS. O segundo motivo mais comum para descontinuações nos dois grupos foram eventos gastrointestinais (18 *vs.* 21%),

TABELA 4 REDUÇÃO E DESCONTINUAÇÕES DAS DOSES DE MICOFENOLATO

	EC-MPS	MMF
12 meses*	64,7	75,9
24 meses*	78,8	84,1

* $p < 0,05$.

seguido de causas desconhecidas ou não reportadas (14 vs. 17% para MMF e EC-MPS, respectivamente).

As Figuras 1A e 1B representam a análise de Kaplan-Meier para taxa de redução e interrupção de MPA por grupo de tratamento em 12 e 24 meses, respectivamente.

DISCUSSÃO

As reduções ou omissões de doses e a falta de adesão ao tratamento com MPA em consequência dos eventos gastrointestinais foram previamente reportadas como riscos para rejeição aguda^{3,4} e perda do enxerto,⁴ além de maior custo associado ao tratamento em curto prazo.^{10,11}

Nesse estudo retrospectivo, além da semelhança nas doses médias toleradas de MPA no final de 12 e 24 meses após o transplante, não foi possível avaliar diferenças de tolerabilidade, devido ao elevado número de casos em que as mudanças de tratamento foram por causas administrativas e não clínicas.

As incidências de eventos gastrointestinais e infecções virais foram maiores em pacientes com EC-MPS, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Aqui, merecem considerações os seguintes parâmetros demográficos e clínicos dos pacientes tratados com EC-MPS que possam ter afetado os desfechos clínicos, pois atribuíram maiores riscos a esse grupo: maior tempo em diálise, maior número de retransplantes e maior número de doadores com critério expandido. A maior incidência de FTE e tempo de hospitalização mais prolongado confirmaram o risco esperado nesse grupo de pacientes.

O resultado de FTE também pode ter contribuído para maior incidência de eventos adversos entre os pacientes que utilizaram EC-MPS, uma vez que a função renal insatisfatória pode influenciar a exposição ao MPA devido à redução da excreção de MPAG (glicuronídeo fenólico, principal metabólito do MPA).¹² Além disso, uremia elevada reduz a ligação do MPA à albumina, aumentando a concentração de MPA livre.¹³ Pacientes em FTE apresentam, portanto, exposição maior ao MPA, o que pode levar à maior toxicidade relacionada nesse período.¹

Nesse estudo, o grupo de pacientes tratados com EC-MPS recebeu mais tratamento de indução com anticorpos, em relação ao grupo tratado com MMF. A indução é um conhecido fator de risco associado à infecção viral, que também foi numericamente superior nos pacientes desse grupo.

Estudos observacionais com amplo banco de dados mostraram que reduções nas doses de micofenolato aumentam o risco de rejeição aguda e perda do enxerto.^{5,6} Recentemente, uma avaliação retrospectiva de 1709 receptores de transplante renal que receberam MMF (1111) ou EC-MPS (598) mostrou que, apesar das semelhanças entre os grupos na sobrevida do enxerto e função renal, a incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia foi significativamente maior na coorte tratada com MMF (30,2% vs. 21,9%) após 2 anos.⁶ Uma análise retrospectiva de 379 pacientes mostrou menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia no tratamento com EC-MPS (14%) comparado com MMF (23,1%); no entanto, não houve diferença na incidência de eventos gastrointestinais entre os grupos.¹⁴ Outra análise que compilou os resultados de vários estudos prospectivos mostrou menor falha de tratamento em receptores de transplante renal tratados com EC-MPS (23,9%) comparado com MMF (28,9%).⁵

Diferentemente desses estudos já publicados, nesta série não houve diferença na incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, apesar do maior risco imunológico observado no grupo com EC-MPA.

As limitações do estudo são relevantes e devem ser consideradas: além da natureza retrospectiva da análise, alterações no tratamento por causas não clínicas, relacionadas ao fornecimento dos medicamentos, influenciaram diretamente as análises do estudo. Além disso, elevado número de informações ausentes como, por exemplo, os motivos para reduções de doses, limitou as comparações entre os grupos. Outra limitação foi a distribuição dos pacientes no período do estudo (de 2004 a 2009): a maior parte de pacientes em uso de EC-MPS foi acompanhada nos últimos 2 anos. Nessa condição, é importante considerar que a comunidade médica teve um período de aprendizado com MMF e a prática adquirida com MMF pode facilitar o tratamento de pacientes com EC-MPS.

CONCLUSÃO

A dose média tolerada de MPA foi semelhante entre os grupos. Apesar dos parâmetros demográficos

e clínicos de maior risco no grupo EC-MPS, não houve diferença estatística na incidência de rejeição aguda, FTE e eventos gastrointestinais entre os tratamentos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todas às Instituições e pesquisadores que contribuíram com o presente trabalho:

1. Hospital de Clínicas da UNICAMP, Dra Marilda Mazzali
2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dr. Roberto Ceratti Manfro
3. Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Dra. Fabiana Contieri
4. Hospital Geral do Bonsucesso, Dra. Deise Boni Monteiro de Carvalho
5. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP, Dra. Luciana Saber
6. Universidade Federal de São Paulo/Hospital do Rim e Hipertensão, Dr. Helio Tedesco
7. Instituto de Urologia e Nefrologia, Dr. Mario Abbud Filho
8. Hospital Meridional, Dr. Lauro Monteiro Vasconcelos
9. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Dr. Renato Torres Goncalves
10. Hospital Israelita Albert Einstein, Dr. Alvaro Pacheco Filho
11. Hospital Universitário Walter Cantídio, Dr. Henry de Holanda Campos
12. Hospital Santa Marcelina, Dr. Leon Alvim Soares
13. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Dr. Valter Duro Garcia
14. Hospital Beneficência Portuguesa, Dr. Irene Lourdes Noronha
15. Hospital São Lucas da PUC-RS, Dr. David Saitovitch
16. Hospital Geral de Fortaleza, Dr. Ronaldo Esmeraldo
17. Hospital Universitário Pedro Ernesto UERJ, Dr. Jose Cavaliere Sampaio
18. Instituto do Rim do Paraná, Dra. Fabiola Pedron Costa

REFERÊNCIAS

1. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:13-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200746010-00002>
2. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009;87:785-94. PMID: 19300178 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181952623>
3. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2381-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000079616.71891.F5>
4. Pelletier RP, Akin B, Henry ML, Bumgardner GL, Elkhammas EA, Rajab A, et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:200-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0012.2003.00026.x>
5. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:231-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00337.x>
6. Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G, Voss BJ, Pirsch JD. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010;89:446-51. PMID: 20177347 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ca860d>
7. Legendre C, Cohen D, Zeier M, Rostaing L, Budde K. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients: pooled data from three 12-month multicenter, open-label, prospective studies. *Transplant Proc* 2007;39:1386-91. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.03.064>
8. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation* 2006;81:1290-7. PMID: 16699457 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000209411.66790.b3>
9. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, Lynn ML, Pirsch JD, Chan L, et al. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation* 2007;84:1443-51. PMID:18091520 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000290678.06523.95>
10. Tierce JC, Porterfield-Baxa J, Petrilla AA, Kilburg A, Ferguson RM. Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19:779-84. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00421.x>
11. Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Fernandes FB, Casarini DE, et al. Tacrolimus pharmacokinetic drug interactions: effect of prednisone, mycophenolic acid or sirolimus. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23:137-45. PMID: 19267777 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00644.x>
12. Johnson HJ, Swan SK, Heim-Duthoy KL, Nicholls AJ, Tsina I, Tarnowski T. The pharmacokinetics of a single oral dose of mycophenolate mofetil in patients with varying degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:512-8. PMID: 9630824 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90102-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90102-3)
13. Meier-Kriesche HU, Shaw LM, Korecka M, Kaplan B. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal insufficiency. *Ther Drug Monit* 2000;22:27-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007691-200002000-00005>
14. Cooper M, Deering KL, Slakey DP, Harshaw Q, Arcona S, McCann EL, et al. Comparing outcomes associated with dose manipulations of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;88:514-20. PMID: 19696634 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181b06e5e>