

Legemiddelinteraksjoner og immunsuppresjon hos organtransplanterte

Sammendrag

Bakgrunn. Immundempende legemidler brukes for å hindre avstøtning etter organtransplantasjon. De fleste av disse midlene har smale terapeutiske konsentrasjonsområder. Dette øker sannsynligheten for klinisk relevante legemiddelinteraksjoner. Vi gir her en oversikt over interaksjoner som kan ha betydning for den immundempende behandling.

Materiale og metode. Interaksjonsdata for immundempende legemidler ble fremskaffet ved et litteratursøk i PubMed. Artikler ble valgt ut fra klinisk relevans.

Resultater. I litteraturen omtales hovedsakelig farmakokinetiske interaksjoner. Kalsineurinhemmere (ciklosporin, takrolimus) og mTOR-hemmere (sirolimus, everolimus) er spesielt utsatt for påvirkning fra stoffer som hemmer eller induserer cytokrom P-450 (CYP) 3A4 og P-glykoprotein. Slike interaksjoner kan medføre at blodnivåene av de immundempende legemidlene endrer seg mer enn ti ganger. Også metylprednisolon og prednisolon kan påvirkes av stoffer som modulerer CYP3A4 og P-glykoprotein. Nivået av mykofenolat reduseres ved samtidig bruk av enkelte protonpumpehemmere, antibiotika og anionbindere samt av valproinsyre og rifampicin. Noen immundempende legemidler påvirker også hverandre: Ciklosporin øker nivået av mTOR-hemmerne og senker nivået av mykofenolat. Generelt vil den farmakologiske interaksjonsgraden variere mellom individer.

Fortolkning. Ved en forventet klinisk relevant legemiddelinteraksjon er hyppige konsentrasjonsmålinger av det aktuelle legemidlet et godt hjelpemiddel for individuell justering av den immundempende behandlingen. Forhåndskunnskap om legemiddelinteraksjoner kan dermed bidra til å forebygge uønskede endringer i den immundempende effekten.

Nils Tore Vethe

nils.tore.vethe@oslo-universitetssykehus.no
Avdeling for medisinsk biokjemi

Karsten Midtvedt

Avdeling for organtransplantasjon
Oslo universitetssykehus

Anders Åsberg

Rune Amundsen
Farmasøytisk Institutt
Universitetet i Oslo

Stein Bergan

Avdeling for farmakologi
Oslo universitetssykehus
og
Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo

Livslang behandling med immundempende legemidler er nødvendig etter organtransplantasjon for å forebygge avstøtningsepisoder og bevare transplantatet. Et vedlikeholdsregime består ofte av en kalsineurinhemmer (CNI – ciklosporin eller takrolimus), prednisolon og mykofenolat. De nyere «mammalian target of rapamycin»-inhibitorene (mTORi), sirolimus og everolimus, kombineres også i enkelte tilfeller med ovenfornevnte legemidler.

I transplantasjonssammenheng er det etablert terapeutiske konsentrasjonsområder for CNI, mTORi og til dels for mykofenolat (1). Behandlingsprotokoller angir optimale legemiddelkonsentrasjoner i spesifikke tidsintervaller etter transplantasjon. Det vanligste når det gjelder CNI, mTORi og mykofenolat, er å måle konsentrasjonen i blod eller plasma helt i slutten av doseintervallet, like før neste dose inntas. Hyppige konsentrasjonsmålinger, spesielt i tidlig fase etter transplantasjonen, er nødvendig for å tilpasse doseringen hos den enkelte pasient.

En legemiddelinteraksjon innebærer at ett legemiddels effekt eller toksisitet endres som følge av samtidig bruk av et annet legemiddel (eller stoff). De fleste immundempende legemidlene har smale terapeutiske konsentrasjonsområder. Derfor vil deres effekt potensielt være sårbar for legemiddelinteraksjoner. I denne artikkelen gir vi en beskrivelse av legemiddelinteraksjoner som kan ha betydning for den kliniske effekten av immundempende behandling. Primært vil dette ha betydning etter organtransplantasjon, men det gjelder også ved bruk av disse legemidlene ved andre tilstander som stamcelletransplantasjon, revmatoid artritt, psoriasis og systemisk lupus erythematosus.

Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et litteratursøk i databasen PubMed og forfatterens vitenskapelige og kliniske erfaring vedrørende legemiddelinteraksjoner og immunsuppresjon. Referansene inkluderer studier i populasjoner av transplanterte pasienter, andre pasientgrupper og friske frivillige samt kasusrapporter og oversiktsartikler.

Kalsineurinhemmere og mTOR-hemmere

Ciklosporin og takrolimus hemmer fosfatasen kalsineurin og reduserer dermed produksjonen av interleukin-2, som er viktig for aktivering av T-lymfocytter (2). Sirolimus og everolimus hemmer kinaseaktiviteten til mTOR-kompleks 1 slik at proliferasjonen av aktiverte lymfocytter bremses (3).

Både CNI og mTORi metaboliseres i stor grad av cytokrom P-450 (CYP) 3A4 i tarm og lever (4). I tillegg transporteres de ut via efflukspumpen P-glykoprotein (P-gp), som blant annet finnes i tarm, lever og nyre (5). Legemidler som hemmer CYP3A4 og/eller P-gp, reduserer metabolisme og utskilling av CNI og mTORi og vil dermed gi økt konsentrasjon av disse. På den annen side kan enkelte legemidler indusere mengden CYP3A4 og/eller P-gp via transkripsjonell aktivering, noe som resulterer i økt eliminering og følgende reduserte nivåer av CNI og mTORi. Substanser som hemmer eller induserer CYP3A4 og P-gp vil i mange tilfeller ha effekter på dem begge (6). Aktuelle hemmere og induktorer av CYP3A4 og P-gp er vist i tabell 1 (4, 6–21).

Kraftige interaksjoner er rapportert i forbindelse med peroral bruk av soppmidlene ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol. Disse legemidlene hemmer CYP3A4, og enkelte hemmer også P-gp. Interaksjonen er raskt innsettende og

Hovedbudskap

- Immundempende legemidler hos transplanterte er svært utsatt for legemiddelinteraksjoner
- Unngå om mulig legemidler som kan påvirke effekten av immundempende midler hos transplanterte
- Tilrettelegg for individuell dosering ved å ha kunnskap om interaksjoner, og monitorer legemidelnivået

graden vil kunne være initialt økende, mens den ofte opphører en til to uker etter seponering (4, 22). Soppmidlene øker CNI-konsentrasjonen i blodet i gjennomsnitt 2–3 ganger (4). Interaksjonsgraden varierer mellom individer og mellom de ulike azolforbindelsene, i tillegg er den doseavhengig (4). Ekstreme nivåøkninger av CNI og mTORi kan forekomme, spesielt ved bruk av vorikonazol, hvor det foreligger rapporter på 10–20 ganger økte nivåer av takrolimus hos enkeltindivider (22, 23). For sirolimus og everolimus kan man forvente 5–15 ganger økte nivåer dersom azoler tas i bruk (4, 24).

Antibiotikaene erytromycin og klaritromycin hemmer både CYP3A4 og P-gp (6, 8), og man bør utvise stor forsiktighet dersom disse makrolidene kombineres med CNI eller mTORi. Påpasselighet bør også utvises ved azitromycinbehandling, siden det her finnes rapporter på moderate økninger av nivåene av takrolimus og everolimus (25, 26).

Kalsiumantagonistene diltiazem og verapamil hemmer også CYP3A4 og P-gp og kan forårsake betydelig forhøyede konsentrasjoner av CNI og mTORi (9, 15–17). På en annen side kan enkelte kalsiumantagonister (f.eks. nifedipin) påvirke nyrefunksjonen positivt hos nyretransplanterte som har høyt blodtrykk og bruker ciklosporin (27). Dette skyldes at kalsiumantagonistens vasodilaterende effekt motvirker den vasokonstriksjonen i nyrene som ciklosporin forårsaker (21).

Ved samtidig bruk av CNI og mTORi kan enkelte av disse legemidlene interagere med hverandre via CYP3A4 og P-gp. Ciklosporin gir 2–3 ganger økte nivåer av sirolimus og everolimus når legemidlene kombineres peroralt (10, 19). Det er også holdepunkter for at mTORi forsterker de nefrotoksiske effektene av CNI. Denne interaksjonen forekommer tilsynelatende uten direkte relasjon til systemiske legemidelnivåer. En teori som er underbygd av in vitro-modeller, er at mTORi øker den lokale eksponeringen av CNI i nyrevev. Dette kan skyldes at legemidlene konkurrerer om å bli pumpet ut av cellene via P-gp (21, 28).

Mykofenolat

Mykofenolat er tilgjengelig som mykofenolatmofetil og som enterodrasjert mykofenolatrium. Dette legemidlet bremser proliferasjonen av aktiverte lymfocytter ved å hemme syntesen av (deoksy)guaninnukleotider (29). Aktuelle legemiddelinteraksjoner for mykofenolat er oppsummert i tabell 2 (30–43).

Mykofenolat gjennomgår enterohepatisk sirkulasjon (39). Den inaktive hovedmetabolitten mykofenolatglukuronid skiller ut i galen og spaltes av bakterielle glukuronidaser i tarmen slik at mykofenolat kan tas opp på nytt. Ciklosporin, gallesyrebindere og enkelte antibiotika reduserer nivået av mykofenolat ved å hindre legemidlets enterohepatisk sirkulasjon (30–32, 39, 41–43).

Protonpumpehemmerne lansoprazol og pantoprazol reduserer mykofenolats biotil-

Tabell 1 Interaksjoner med kalsineurinhemmere, mTOR-hemmere og kortikosteroider. Høy grad av forsiktighet må utvises i forbindelse med interaksjonene. Tabellen gir ikke en fullstendig oversikt over alle relevante interaksjoner. Referanser i parentes

Legemidler som øker konsentrasjonen av: ciklosporin, takrolimus sirolimus, everolimus metylprednisolon (hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp)	Legemidler som reduserer konsentrasjonen av: ciklosporin, takrolimus sirolimus, everolimus metylprednisolon, prednisolon (induktorer av CYP3A4 og/eller P-gp)
Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (4, 6–12)	Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin (7)
	Rifampicin (6, 7, 10)
Erytromycin, klaritromycin (6–10, 13, 14)	Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) ¹ (6)
Diltiazem, verapamil (6–10, 15–18)	
Indinavir, ritonavir (6, 8)	
Grapefruktjuice ² (8, 9)	
Ciklosporin ⇒ økt systemisk nivå av sirolimus og everolimus (10, 19)	Orlistat ⇒ redusert absorpsjon og systemisk nivå av ciklosporin ³ (20)
Sirolimus, everolimus ⇒ økt lokalt nivå av ciklosporin og takrolimus i nyrevev kan gi økt nefrotoksitet (21)	
¹ Naturlegemiddel	
² Næringsmiddel	
³ Ikke relatert til induksjon av CYP3A4 eller P-gp	

gjengelighet (33–35). Dette er dokumentert ved bruk av mykofenolatmofetil. Interaksjonen kan skyldes redusert absorpsjon i relasjon til protonpumpehemmerens effekt på pH i ventrikkelen. En nylig publisert studie indikerer at pantoprazol ikke påvirker mykofenolat dersom enterodrasjert mykofenolatrium brukes (44). Også antacider (aluminium-/magnesiumhydroksid) kan føre til noe redusert absorpsjon av mykofenolat (45).

Kasusrapporter av nyretransplanterte indikerer at epilepsimidlet valproinsyre reduserer totalkonsentrasjonen av mykofenolat

(38). En årsakshypotese er at valproinsyre fortrenger mykofenolat fra albumin og dermed gjør mer mykofenolat tilgjengelig for metabolisme. Det er ikke kjent hvordan det frie (albuminubundne) konsentrasjonsnivået av mykofenolat påvirkes under interaksjonen.

Det er også rapportert at tuberkulostatisk behandling med rifampicin medfører redusert mykofenolatnivå (36, 37). Rifampicin induserer uttrykket av glukuronosyltransferaser slik at glukuronideringen av mykofenolat øker (36, 46).

Tabell 2 Interaksjoner med mykofenolat. Høy grad av forsiktighet må utvises i forbindelse med interaksjonene. Tabellen gir ikke en fullstendig oversikt over alle relevante interaksjoner. De oppgitte interaksjonene er rapportert ved bruk av mykofenolatmofetil. Enterohepatisk sirkulasjon (EHC), arealet under konsentrasjon-tids-kurven (AUC), konsentrasjon like før neste dose (C_0), maksimumskonsentrasjon (C_{maks}). Referanser i parentes

Interagerende legemidler	Mekanisme	Mykofenolat Total plasmakonsentrasjon
Ciklosporin	Redusert EHC	AUC ↓ 30–40 %, C_0 ↓ ca. 60 % (30–32)
Lansoprazol, pantoprazol	Assosiert med redusert absorpsjon	AUC ↓ 30–40 %, C_{maks} ↓ 30–80 % (33–35)
Rifampicin	Økt metabolisme	AUC ↓ ca. 20 % (36) Kasus, n = 1: AUC ↓ ca. 70 % (37)
Valproinsyre	Mulig fortregning fra albumin og følgende økt eliminasjon	Kasus, n = 3: AUC ↓ 30–60 % (38)
Gallesyrebindere som kolestyramin	Redusert EHC	AUC ↓ 10–60 % (39)
Sevelamer	Assosiert med redusert absorpsjon	AUC ↓ ca. 25 %, C_{maks} ↓ ca. 30 % (40)
Metronidazol, tobramycin +cefuroksim	Redusert EHC	AUC ↓ 20–30 % (41, 42)
Ciprofloksacin	Redusert EHC	Kasus, n = 1: AUC ↓ ca. 60 % (43)

Kortikosteroider

Prednisolon og metylprednisolon virker immundepressende ved å regulere genuttrykket av en rekke faktorer (cytokiner, kjemokiner m.m.) som kontrollerer immuncellenes status (47).

Hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp vil kunne øke plasmakonsentrasjonen av metylprednisolon. Prednisolon blir tilsynelatende i mindre grad påvirket av slike hemmere (11–14, 18).

Legemidler som inducerer mengden CYP3A4 og/eller P-gp, har potensial til å redusere plasmakonsentrasjonen av både prednisolon og metylprednisolon. Effekten er imidlertid kraftigst på metylprednisolon (48).

Aktuelle hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller P-gp fremgår av tabell 1.

Vurdering og håndtering av interaksjoner

Når er en legemiddelinteraksjon klinisk relevant? Hva kan man gjøre for å minimere den potensielle risikoen knyttet til en legemiddelinteraksjon? For å kunne forutsi om en farmakokinetisk interaksjon vil innebære risiko for terapivikt eller toksisitet må man ha kunnskap om den forventede størrelsen på endringen av legemiddelnivået. Samtidig må man kunne anslå hvor stor nivåendring som skal til for å gi økt risiko hos den aktuelle pasienten. Da må bredden på det terapeutiske området være kjent og man må vite hvor i området pasientens legemiddelnivå ligger før interaksjonen inntreffer. Det er vanlig å anta at legemiddelnivåer utenfor det dokumenterte terapeutiske området medfører forhøyet risiko, selv om under-/overskridelsesgrad og individuell ømfintlighet sannsynligvis også spiller inn.

De prosentvise endringene av legemiddelnivåer som oppgis i litteraturen, kan være en god pekepinn på hva man kan forvente ved spesifikke interaksjoner. Man bør likevel være oppmerksom på at man da gjerne forholder seg til gjennomsnittlig endring i en studiepopulasjon (ofte friske frivillige). Det kan også være data fra kasusrapporter som i flere tilfeller er basert på ekstreme observasjoner. Man bør ta høyde for at interaksjonsgraden kan være doseavhengig og at den varierer mellom individer. Vår skjønnsmessige vurdering er at man bør være oppmerksom på farmakokinetiske interaksjoner som kan forårsake mer enn ca. 25 % endring av legemiddelnivået. Slike endringer vil ofte medføre legemiddelkonsentrasjoner utenfor optimalt område og dermed øke sannsynligheten for klinisk relevant under- eller overeksponering. Ved større endringer bør man vurdere tiltak for å minimere effekten av interaksjonene. Det er likevel viktig å se observerte nivåendringer i sammenheng med den anvendte målemetodens presisjon og pasientens farmakokinetiske dag-til-dag-variasjon.

Når et legemiddel introduseres, seponeres eller dosejusteres betydelig, bør man vurdere om dette kan påvirke den etablerte immundepressende behandlingen. Dersom en klinisk relevant interaksjon forventes å inntreffe, kan

man se etter likeverdige behandlingsalternativer uten kjent interaksjon. Dersom interaksjonen er unngåelig, vil det i tillegg til å overvåke det kliniske bildet også være hensiktsmessig å følge ekstra nøye med på blodnivået av det aktuelle immundepressende legemidlet. Hyppig monitorering av legemiddelnivået før, under og etter interaksjonsperioden kan brukes til å vurdere behovet for dosejusteringer. I tillegg kan det i enkelte situasjoner være aktuelt å justere dosen av det immundepressende legemidlet parallelt med legemiddelintervensjonen. Det er da viktig å ha detaljert forhåndskunnskap om forventet interaksjonsgrad og sørge for tett overvåking av legemiddelnivået hos den aktuelle pasienten. Som regel kan man anta proporsjonalitet mellom dose og blodkonsentrasjon hos den enkelte pasient. Eksempelvis vil en interaksjon som medfører doblet legemiddelnivå kunne korrigeres med en halvering av dosen. Supplementære strategier kan være å gjøre doseringen av de interagerende legemidlene atskilt i tid eller anvende en alternativ administreringsvei (f.eks. intravenøs administrering dersom legemiddelinteraksjonen er relatert til absorpsjon fra tarm).

Uavhengig av hvilken strategi som velges for å minimere interaksjonseffekten, og forutsatt at analyse av aktuelt immundepressende legemiddel er teknisk tilgjengelig, bør man utføre hyppige målinger av legemiddelnivået og eventuelt gjøre nødvendige dosejusteringer.

Nils Tore Vethe (f. 1978)

er cand.pharm. og ph.d. i farmakologi. Han er forsker ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har fått forelesningshonorar fra Novartis.

Karsten Midtvedt (f. 1957)

er overlege på nyreseksjonen ved Oslo universitetssykehus og arbeider med og forsker på oppfølging av nyretransplanterte pasienter.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Anders Åsberg (f. 1968)

er cand.pharm., dr.scient. og professor i farmakologi ved Farmasøytisk institutt.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Rune Amundsen (f. 1977)

er cand.pharm. og stipendiat ved Farmasøytisk institutt. For tiden er han høyskolelektor ved Høgskolen i Oslo.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Stein Bergan (f. 1954)

er cand.pharm., dr.philos. og forsker og professor II ved Avdeling for farmakologi og Farmasøytisk institutt. Han har fagansvar for farmakologisk analysevirksomhet, spesielt immunsuppresjon knyttet til transplantasjon og cytostatika, og er leder av en forskningsgruppe med tema farmakokinetikk, dynamikk og genetik hos immunsuppressiver.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Wallemacq PE. Therapeutic monitoring of immunosuppressant drugs. Where are we? *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1204–11.
2. Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplant Proc* 2004; 36 (suppl 2): 255–325.
3. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 324–37.
4. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1730–44.
5. Cascorbi I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 201: 261–83.
6. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH et al. Concise review: clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 2007; 12: 927–41.
7. Liu YT, Hao HP, Liu CX et al. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 2007; 39: 699–721.
8. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41–57.
9. Martin JE, Daoud AJ, Schroeder TJ et al. The clinical and economic potential of cyclosporin drug interactions. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 317–37.
10. Zimmerman JJ. Exposure-response relationships and drug interactions of sirolimus. *AAPS J* 2004; 6: e28.
11. Kandrotas RJ, Slaughter RL, Brass C et al. Ketoconazole effects on methylprednisolone disposition and their joint suppression of endogenous cortisol. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 465–70.
12. Lebrun-Vignes B, Archer VC, Diquet B et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of prednisolone and methylprednisolone and cortisol secretion in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 443–50.
13. Fost DA, Leung DY, Martin RJ et al. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1031–5.
14. LaForce CF, Szefer SJ, Miller MF et al. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of erythromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 34–9.
15. Böttiger Y, Säwe J, Brattström C et al. Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 32–40.
16. Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 381–8.
17. Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN et al. Pharmacokinetic interaction between verapamil and everolimus in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 434–7.
18. Varis T, Backman JT, Kivistö KT et al. Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 215–21.
19. Brandhorst G, Tenderich G, Zittermann A et al. Everolimus exposure in cardiac transplant recipients is influenced by concomitant calcineurin inhibitor. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 113–6.
20. Zhi J, Moore R, Kanitra L et al. Pharmacokinetic evaluation of the possible interaction between selected concomitant medications and orlistat at steady state in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1011–9.
21. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481–508.
22. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3091–3.

>>>

23. Capone D, Tarantino G, Gentile A et al. Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 121–4.
24. Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN et al. Blood concentrations of everolimus are markedly increased by ketoconazole. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 514–8.
25. Kovarik JM, Hsu CH, McMahon L et al. Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: impact of ethnicity and comediations. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 247–54.
26. Mori T, Aisa Y, Nakazato T et al. Tacrolimus-azithromycin interaction in a recipient of allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Int* 2005; 18: 757–8.
27. Midtvedt K, Hartmann A, Foss A et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 2001; 72: 1787–92.
28. Anglicheau D, Pallet N, Rabant M et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006; 70: 1019–25.
29. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005; 80 (suppl): S181–90.
30. Mandla R, Midtvedt K, Line PD et al. Mycophenolic acid clinical pharmacokinetics influenced by a cyclosporine C2 based immunosuppressive regimen in renal allograft recipients. *Transpl Int* 2006; 19: 44–53.
31. Picard N, Prémaud A, Rousseau A et al. A comparison of the effect of ciclosporin and sirolimus on the pharmacokinetics of mycophenolate in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 477–84.
32. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A et al. Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transpl Immunol* 1997; 5: 225–32.
33. Doesch AO, Mueller S, Konstandin M et al. Proton pump inhibitor co-medication reduces active drug exposure in heart transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2010; 42: 4243–6.
34. Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK et al. Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 605–11.
35. Miura M, Satoh S, Inoue K et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 46–51.
36. Naesens M, Kuypers DR, Streit F et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 509–21.
37. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M et al. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 81–8.
38. Annapandian VM, John GT, Mathew BS et al. Pharmacokinetic interaction between sodium valproate and mycophenolate in renal allograft recipients. *Transplantation* 2009; 88: 1143–5.
39. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 429–55.
40. Pieper AK, Buhle F, Bauer S et al. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2630–3.
41. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL et al. The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 219–26.
42. Schmidt LE, Rasmussen A, Nørrelykke MR et al. The effect of selective bowel decontamination on the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 739–42.
43. Goutelle S, Mialou V, Gouraud A et al. Probable drug interaction between intravenous ciprofloxacin and mycophenolate mofetil in a bone marrow transplant recipient. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 37e–40e.
44. Kofler S, Wolf C, Shvets N et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 565–71.
45. Bullingham R, Shah J, Goldblum R et al. Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 513–6.
46. Rae JM, Johnson MD, Lippman ME et al. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 849–57.
47. Czock D, Keller F, Rasche FM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 61–98.
48. Bartoszek M, Brenner AM, Szeffler SJ. Prednisolone and methylprednisolone kinetics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 424–32.

Mottatt 27.1. 2011, første revisjon innsendt 8.4. 2011, godkjent 16.6. 2011. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.