

Siklosporin ve Antibiyoterapi

Serdar Uzel

Giriş

Siklosporinin 1980'li yılların başında kullanıma girmesiyle transplantasyonda yeni bir dönemin açıldığı söylenebilir. Siklosporin, 11 amino asitten oluşan siklik bir polipeptiddir. İnterlökin (IL) -2 üretimini inhibe eder. Böylece yardımcı T lenfositleri proliferasyonunu ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonunu bas-kılar. IL-3, siklosporin tarafından inhibe edilmez, böylece süp-resör/sitotoksik oranı artar. Siklosporin, efektif hiçbir hücreyi öldürmediği ya da lizise uğratmadığı için profilakside yararlı oldu-ğu halde, rejeksiyonun tedavisinde yararlı değildir (1).

Siklosporin farmakokinetiğinin iki önemli özelliği, ilaç etki-leşimlerinde rol oynar: [1] Siklosporin primer olarak karaciğerde sitokrom P450 alt ailesinin izoenzimlerince metabolize edi-lir. (P450III A4 tarafından M17 metabolitine hidroksile edilir); [2] siklosporinin terapötik ve toksik olmayan kan düzeyleri dar-dır. Sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden ya da indükleyen antibiyotikler, siklosporin düzeylerini etkiler. Siklosporin düze-yi artışı nefrotoksisite, azalışı ise rejeksiyon görülme sıklığını artırır. Ayrıca, siklosporin düzeyi terapötik sınırlar arasındayken bile diğer nefrotoksik ilaçların kullanımını, aditif ya da sinerjistik nefrotoksisiteye yol açabilir (2,3).

Siklosporin-antimikrobik etkileşimleri üç bölümde incele-nebilir: siklosporin düzeyi artışı ile ilgili etkileşimler, siklospo-rin düzeyi azalışı ile ilgili etkileşimler, nefrotoksisite artışı ile il-gili etkileşimler (2,4).

Siklosporin Düzeyi Artışı İle İlgili Etkileşimler

Azol antifungallerden ketokonazol, böbrek, kalp ve kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda, dramatik bir siklosporin düzeyi ile ilgili bulunmuştur. Tedavinin ilk 48 saati içinde siklosporin düzeyinde hızlı bir artış olur. Bazı olgularda bu dü-zey, başlangıç değerinin 10 katını aşabilir. Kural olmamakla birlikte sıklıkla böbrek fonksiyonu da bozulur ve tedavinin ilk 7 günü içinde serum kreatinin düzeyinde artış gözlenir. Tedavinin kesilmesinden sonra siklosporin düzeyi 4-30 günde normale dö-ner. Böbrek fonksiyon bozukluğu 10 gün içinde düzelebildiği gibi, bozukluğun 4 ay gibi uzun bir süre devam edebildiği de bildirilmiştir. Bu etkileşim ayrıca, alkalin fosfataz ve bilirübin düzeyi artışı, dişeti hipertrofinin kötüleşmesi ve glikoz intole-ransı ile ilgili bulunmuştur (2, 5).

Bu etkileşimden olumlu olarak yararlanmak amacıyla, son yıllarda transplantasyonu yapılmış hastalarda ilaç maliyetini azaltmak için siklosporine ketokonazol eklenmesiyle ilgili çalış-malar yapılmıştır. Bu ikilinin birlikte kullanımı, allogreft rejek-siyonunun engellenmesinde 3.5 yıl gibi uzun bir süre için etkili ve güvenli bulunmuştur (5). First ve arkadaşları (6), böbrek transplantasyonu yapılmış 18 hastada günde 200 mg ketokona-zol kullanımı ile, hastaların serum kreatinin düzeyinde ve kara-

ciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir artış olmaksızın, yıllık ilaç maliyetinde % 75 azalma saptamışlardır. Benzer bir maliyet azalması, kalp transplantasyonu yapılmış 15 hastada da göste-rilmiştir. Bu etkileşimin, siklosporinin karaciğerdeki metaboliz-masının ketokonazol tarafından inhibe edilmesiyle olduğuna inanılmaktadır. Ketokonazolün sıçan karaciğer mikrozoamların-da N-demetilaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhi-bisyon, büyük bir olasılıkla ketokonazolün, monoooksijenaz sis-teminin P450 komponentine direkt olarak bağlanması ve inhibi-tör bir kompleks oluşturması ile ortaya çıkar. Benzer olarak ke-tokonazolün insan karaciğer mikrozoamlarında siklosporin meta-bolizmasını inhibe ettiği in vivo gösterilmiştir. Birlikte kullanı-lmaları gerektiğinde, siklosporin dozu başlangıçta % 50 azaltıl-malı ve mutlaka her gün bir kez siklosporin ve serum kreatinin düzeylerini bakılmalıdır. Daha fazla doz azaltılması ve hatta ge-çici olarak siklosporinin kesilmesi bile gündeme gelebilir (2).

Triazol antifungal ajanlardan flukonazolün siklosporin far-makokinetiğine etkisi hâlâ tartışmalıdır. Flukonazol tüm hasta-larda siklosporin düzeyi artışına neden olmaz. Dahası, böyle bir etkileşim olduğunda, bu, ketokonazol ile olan etkileşimden çok daha hafif ve yavaştır. Tedaviyi 7-14 gün izlemek, nefrotoksisite riskini iyice azaltır. İntravenöz amfoterisin B tedavisi gerek-tirmeyen *Candida* özofajiti gibi ılımlı mantar infeksiyonlarında flukonazol iyi bir seçimdir (2).

Diğer bir triazol antifungal itrakonazol ile tedavinin ilk 24-48 saatinde siklosporin çukur düzeyi genellikle yükselir ve teda-vi öncesi değerlerin üç katına ulaşabilir. Siklosporin düzeyi ar-tışı, bazı olgularda böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte-dir. İtrakonazolün kesilmesinden sonra "çukur siklosporin düze-yi/doz" oranı 4-6 hafta kadar yüksek kalabilir (7,8). Bu bilgile-re karşı karşılaştırmalı bir çalışmada Novokova ve arkadaşları (9), günde iki kez 100 mg itrakonazol alan 14 kemik iliği trans-plantasyonu hastasında etkileşim olmadığını göstermiştir.

Bir başka azol olan mikonazol ile kalp transplantasyonu ya-pılmış bir hastada farklı zamanlarda iki kez siklosporin düzeyi artışı gösterilmiştir.

Eritromisin siklosporin ile etkileşimi, hem intravenöz hem de oral yol ile gözlenmiştir. Günde 500 mg oral eritromisin gibi düşük bir doz bile, çukur siklosporin düzeyinde 5 kat artış ile il-gili bulunmuştur. Eritromisin tedavisinin ilk 24-48 saatinde sik-losporin düzeyinde hızlı bir artış olur ve bu sıklıkla geri dönü-şümlü böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte-dir. Daha az sik-lıkla hepatotoksisite, fasyal ödem, hipotansiyon ve karın ağrısı olabilir. Seyrek olarak konvülsiyon, tremor, uyku hali ve bilinç kaybı olabilir. Eritromisin kesildikten sonra siklosporin ve se-rum kreatinin düzeyi 7 gün içinde normale döner. Bu etkileşi-min mekanizması hâlâ tartışma konusudur. Önceleri siklospori-nin hepatik metabolizmasının inhibisyonu tek neden kabul edi-lirken, günümüzde eritromisinin, siklosporinin oral emilimini artırarak etki ettiği de düşünülmektedir (2, 10-16).

Sıçan ve insanlarda eritromisinin mikrozomal enzimleri in-

Tablo 1. Siklosporin-Antimikrobik Etkileşimleri

Siklosporin düzeyi artışına neden olan antimikrobikler

Ketokonazol
Eritromisin
Flukonazol
İtrakonazol
Mikonazol
Josamisin
Ponsinomisin
Roksitromisin
Troleandomisin
Pristinamisin
Sikloserin
Norfloksasin

Siklosporin düzeyi azalışına neden olan antimikrobikler

Rifampisin
Nafsilin
İmipenem
Trimetoprim-Sulfadimidin (intravenöz)
Kinin

Nefrotoksisite artışına neden olan antimikrobikler

Aminoglikozidler
Amfoterisin B
Siprofloksasin
Kotrimoksazol
Asiklovir

düklendiği ve total sitokrom P450 konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Diğer yandan eritromisin kendi demetilasyonunu indükler. Bunun sonucunda oluşan metabolit, indirgenmiş sitokrom P450'nin iki değerli demiriyle inaktif bir kompleks oluşturur. Bu iki olayın sonucunda, aktif yani birleşmemiş sitokrom P450 konsantrasyonu değişmemiş olur. NADPH-sitokrom C reductaz ve eritromisin demetilaz aktiviteleri artarken, heksobarbital hidroksilaz aktivitesi azalır. Bunun nedeni eritromisinin, kendisine yüksek, fakat diğer substratlara daha az afinité gösteren sitokrom P450 izoenzimlerini selektif olarak indüklemesi olabilir. Sonuç, bu diğer substratların karaciğer metabolizmalarının eritromisin tarafından inhibe edilmesidir (2).

Başka bir çalışmada ise eritromisinin primer olarak oral siklosporin emilimini artırarak siklosporin düzeyini artırdığı sonucuna varılmıştır. Bu da siklosporinin intestinal mukozada sitokrom P450 enzimlerince yıkımının azalması ya da eritromisin tarafından indüklenen gastrik boşaltımın artışına bağlı olabilir (2,17).

Eritromisinin kanıtlanmış *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae* infeksiyonları için saklanması önerilmektedir. Bu infeksiyonlar, olası tanılar içinde yer alıyorsa alternatif olarak doksisisiklin kullanılması önerilmektedir. Birlikte kullanılmaları gerektiğinde, siklosporin ve serum kreatinin düzeylerine bakılmalıdır. Daha fazla doz azaltılması ve hatta geçici olarak siklosporinin kesilmesi bile gündeme gelebilir (2).

Eritromisin dışındaki makrolidlerden josamisin, ponsinomisin ve roksitromisin ile streptograminlerden pristinamisin siklosporin düzeyini artırdığına ilişkin veriler vardır (2, 18). Troleandomisin ve siklosporinin birlikte kullanımına dair klinik deneyim olmamasına karşın, etkileşim olabileceği bilinmelidir (2). Spiramisin ile siklosporinin etkileşmediği, böbrek transplantasyonu

yonu yapılmış hastalarda gösterilmiştir (2,19). Klaritromisinin, sıçanlarda eritromisine benzer şekilde etki ederek siklosporin düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Birlikte kullanılmaları gereken bir hastada greft disfonksiyonu ile karşılaşmıştır. Azitromisin ile ilgili yeterli klinik deneyim olmamakla birlikte, şimdye dek bildirilmiş etkileşim yoktur.

Siklosporin ile sikloserin arasında da böyle bir etkileşim olabileceği bilinmelidir (20).

Siklosporin Düzeyi Azalışı İle İlgili Etkileşimler

Rifampisin, siklosporin ile birlikte kullanıldığında, siklosporin konsantrasyonunun azaldığı bildirilen çok sayıda olgu vardır. Bunların hemen hemen tümünde rifampisin, izoniazid ile birlikte kullanılmış olmasına karşın siklosporin düzeyindeki azalma büyük bir olasılıkla rifampisine bağlıdır. Çünkü izoniazid, sitokrom P450 enzimlerini inhibe eder. Ancak transplante hastalarda izoniazid ve siklosporinin birlikte kullanımının, siklosporin gereksinimini artırdığı şimdye dek bildirilmemiştir. Rifampisin tedavisinin ilk 48 saati içinde siklosporin düzeyi hızla düşer ve ilk 10 gün içinde düşmeye devam eder. Rifampisin kullanımı sonucu siklosporinin subterapötik düzeyde kalması, sıklıkla allogreft rejeksiyonuna yol açar. Rifampisin kesilmesi ile siklosporin düzeyi birkaç günde normale döner (2, 21-25). Bu etkileşim, büyük bir olasılıkla rifampisinin, karaciğerde siklosporinin enzimatik biyotransformasyonunu indüklemesinin sonucudur. Rifampisin güçlü bir sitokrom P450 enzimleri indükleyicisidir. İnsanlarda hepatositlerdeki düz endoplazmik retikulum proliferasyonunu da indükler (2, 26).

Transplantasyon yapılmış hastalarda optimal antitüberküloz rejim tartışma konusudur. Rifampisin kullanılması gerektiğini savunanlar olduğu gibi, rifampisin yerine pirazinamid kullanımını önerenler de vardır (2, 22). Birlikte kullanılmaları gerektiğinde, siklosporin dozu başlangıçta % 50 artırılmalı ve siklosporin düzeyi, stabilleşinceye kadar her gün izlenmelidir. Gerekli ise siklosporin dozu daha da artırılmalıdır (2).

Transplantasyon yapılmış hastalardaki yaygın kullanımlarına karşın, beta-laktam antibiyotiklerle bugüne dek etkileşim olduğu bildirilen yalnızca iki olgu vardır. Bunlardan biri nafsilin kullanılan bir hastadır. Bu yüzden siklosporin ile birlikte kullanmak gerektiğinde en azından iki günde bir siklosporin düzeyini bakılmalı ve gerekiyorsa siklosporin dozu artırılmalıdır (27). Alternatif olarak oksasilin ya da vankomisin kullanılabilir. Böbrek transplantasyonu yapılmış bir diğer hastada imipenemin ikinci dozundan sonra nörotoksisite görülmüştür ve bu durum imipenem kesildikten 7 gün sonra düzelmiştir. İmipenem kesildikten dört gün sonra siklosporin düzeyinin iki katından fazla olduğu görülmüştür. Bu hastadaki nörotoksisitenin imipeneme mi yoksa siklosporin düzeyi artışına mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Zaten sıçan çalışmaları da bu olguya çelişkili sonuçlar elde edilmiş, imipenemin siklosporin düzeyini düşürdüğü ve siklosporin nefrotoksisitesini azalttığı gösterilmiştir (2).

Kalp transplantasyonu yapılmış hastalarda trimetoprim-sulfadimidinin intravenöz uygulaması, siklosporin düzeyi azalışı ile ilgili bulunmuştur. Bu etkileşim, büyük bir olasılıkla sülfadimidin kaynaklıdır, çünkü kotrimoksazol uygulananlarda böyle bir etkileşim gözlenmemiştir. Sülfadimidin tedavisinin ilk 7 günü içinde siklosporin düzeyi ölçülmeyecek değerlere düşer ve rejeksiyona neden olabilir. Sülfadimidin kesildikten sonra siklosporin birkaç günde normale döner. Bir hastada intravenöz

sülfadimidin kesilip, oral sülfadimidine geçildiğinde siklosporin düzeyi normale dönmüştür; bu olay, bu etkileşimin yalnızca int-ravenöz sülfadimidin ile olacağını düşündürmektedir (2, 28).

Kinin kullanan bir transplantasyon hastasında siklosporin düzeyi azalışına dair bir olgu bildirimi vardır.

Nefrotoksisite Artışı İle İlgili Etkileşimler

Hem aminoglikozidler hem de siklosporin nefrotoksiktir. Aminoglikozid nefrotoksisitesi 7-10 günlük aminoglikozid tedavisini izleyerek idrar miktarında değişiklik olmaksızın serum kreatinini artışı ile ortaya çıkar ve genellikle yüksek serum aminoglikozid düzeyi ile ilgilidir. Siklosporin nefrotoksisitesi ise transplantasyon sonrası zamana göre değişir. Böbrek transplantasyonundan hemen sonra görülen nefrotoksisite allogreftin iskemik hasarına ve greft fonksiyonunun gecikmesine neden olur. Subakut nefrotoksisite daha geç ortaya çıkar ve bazen siklosporin düzeyi artışı ile birlikte olan serum kreatinin artışı ile karakterizedir (2, 29, 30). Birlikte kullanılmaları ağır böbrek yetmezliği ile ilgili bulunmuştur. Transplantasyon öncesi 1.5 mg/kg tek doz profilaktik gentamisin kullanan hastalarda akut tübüler nekroz insidansı, siklosporin öncesi çağda % 1.5 iken, siklosporinin kullanıma girmesi ile % 67'ye yükselmiştir. Bugün değişmiş olan profilaktik antibiyotikler ile bu oran yeniden % 10'a düşmüştür. Transplantasyon sonrası da klasik aminoglikozid nefrotoksisitesiyle uyumsuz olarak tek ya da birkaç doz aminoglikozidten sonra, aminoglikozid ve siklosporin konsantrasyonları normal olsa bile oligüri ve serum kreatinini artışı ile ortaya çıkan nefrotoksisite görülür. Aminoglikozidin kesilmesiyle, siklosporine devam edilmesine karşın serum kreatinin düzeyi ancak 7 gün içinde normale döner (2, 31).

Böbrek hasar mekanizmaları farklı olduğundan aditif ya da sinerjistik nefrotoksik potansiyel söz konusudur. Aminoglikozidler, proksimal tubuluslara direkt olarak hasar verir. Tubulus lümeninden epitelyal hücrelere pinositozu izleyerek, lizozomlara alınır. Aminoglikozidlerin fosfolipazları inhibe etmesi, lizozomal fosfolipidoza ve rüptüre neden olur; bunu lizozomal enzimlerin sitoplazmaya salınımı izler. Ayrıca mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyon da aminoglikozidler tarafından inhibe edilir. Tüm bu olaylar proksimal tubulus hücrelerinin ölümüne neden olur. Siklosporin nefrotoksisitesi ise tubulus hasarı ile sonuçlanan intrarenal hemodinamik değişikliklere bağlıdır. Siklosporin, vazokonstriksiyon dengelerini değiştirerek aferent arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olur. Bunun sonucunda renal vasküler direnç artar, renal kan akımı ve glomerüller filtrasyon hızı azalır (29, 32).

Özellikle böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda aminoglikozidlerden kaçınılmalıdır. Gram-negatif çomaklara karşı benzer spektruma sahip üreidopenisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler ya da aztreonamın kullanılması daha uygun olur (2).

Fluorokinolonlardan siprofloksasin ile siklosporinin birlikte kullanımı iki olguda nefrotoksisite ile ilgili bulunmuştur. İki olguda da siklosporin düzeyi değişmemiş, ancak serum kreatinin düzeyi yükselmiştir. Siprofloksasinin tek başına kullanımında da akut böbrek yetmezliği gelişebileceği göz önüne alınırsa, bu olgulardaki böbrek disfonksiyonunun etkileşime bağlı olduğu kesin olarak söylenemez. Zaten sağlıklı gönüllüler ve böbrek transplantasyonu yapılmışlarda günde iki kez 500-750 mg siprofloksasin 7 gün uygulanıp, sonuçlar karşılaştırıldığında, siklosporin farmakokinetiğinde ya da böbrek fonksiyonunda an-

lamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu söz konusu ise günde iki kez 500 mg'in üzerindeki dozlar, siklosporin nefrotoksisitesini potansiyalize edebilir (2, 33-35). Norfloksasin ile ilgili bildirilen tek bir olgu vardır. Bunda da siklosporin düzeyinin artışı söz konusudur, böbrek fonksiyon değişikliği gözlenmemiştir (36, 37). Diğer fluorokinolonlar ile şimdiye dek etkileşim bildirilmemiştir (2).

Kotrimoksazol ile nefrotoksik etkileşim, serum kreatinin ve üre düzeyi ile ortaya çıkar, ancak idrar miktarı ve siklosporin düzeyi değişmez. Tedavinin ilk 48 saati içinde serum kreatinininde belirgin bir artış ortaya çıkar. Kotrimoksazol kesildiğinde serum kreatinin düzeyi 7 gün içinde normale döner (2).

Trimetoprim sağlıklı gönüllülerde ve böbrek transplantasyonu yapılmışlarda tübüler kreatinin sekresyonunu inhibe ederek kreatinin klirensini azaltmıştır. Trimetoprim glomerüller filtrasyon hızını etkilemediğinden serum üre düzeyi değişmez. Ancak kotrimoksazol nefrotoksisitesinde serum üre düzeyi yüksek bulunur; bu da sülfametoksazolün glomerüller filtrasyon hızında azalmaya neden olan trimetoprimden farklı bir nefrotoksisite mekanizması olduğunu düşündürür (2). Kotrimoksazol, transplantasyon hastalarında üriner sistem infeksiyonu profilaksi ve tedavisinde; *Nocardia* spp., *Listeria monocytogenes* ve *Pneumocystis carinii* infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılır. Bazı merkezlerde kotrimoksazol ile profilaksiye çok uzun süre devam edilir (38). Nefrotoksik olmadığına ilişkin birçok çalışma olduğundan ve ucuz olması da göz önüne alınarak kotrimoksazolün uzun süreli profilakside güvenle kullanılacağı düşünülmektedir, ancak nefrotoksisitesinin de gösterilmiş olduğu unutulmamalıdır (2, 39-41).

Amfoterisin B'nin böbrek hasarı mekanizması siklosporininkinden farklı olduğu için, birlikte kullanımda aditif ya da sinerjistik nefrotoksisite görülebilir. Amfoterisin B hücre membranına bağlanır, membran permeabilitesini değiştirir ve böbrek tubuluslarında direkt hasara neden olur. Ayrıca vazokonstriksiyon, iskemi ve glomerüller filtrasyon hızında azalmaya neden olur (42). Disemine mantar infeksiyonlarında nefrotoksisite riskine karşın amfoterisin B kullanılmalıdır (2). Oral pentoksifilin etkileşim sonucu ortaya çıkan nefrotoksisiteyi düzelttiğine ilişkin veriler vardır (43). Amfoterisin B'nin lipozomal formülasyonlarının kullanımı da toksisiteyi azaltmaktadır (2, 44).

Asiklovir, idrar miktarı azalmış hastalarda böbrek yetmezliğine yol açabilir. İdrardaki çözünürlüğü aşıldığında, asiklovir tubuluslarda birikerek böbrek yetmezliğine neden olur. Böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlandığında, asiklovir ve siklosporinin birlikte kullanımı nefrotoksisite artışı ile ilgili bulunmamıştır (45, 46).

Bu üç etkileşim dışında bir de siklosporin preparatlarında yüksek oranda bulunan etanol ile metronidazol ve N-metiltiyotetrazol yan zinciri içeren sefalosporinler (sefamandol, moksalaktam, sefoperazon, seftriakson) arasında etkileşim olabileceği düşünülmüştür, ancak şimdiye dek bildirilmiş böyle bir olgu yoktur (4).

Kaynaklar

1. Houston SH, Rubin RH, Sinnott JT. Infections in transplantation. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 4th ed. Boston: Little Brown, 1996: 785-811
2. Chan GL, Sinnott JT, Emmanuel PJ, Yandle S, Weinstein SS. Drug interactions with cyclosporine: focus on antimicrobial agents. *Clin Transplant* 1992; 6: 141-53

3. Back DJ, Tija JF, Abel SM. Azoles, allylamines and drug metabolism. *Br J Dermatol* 1992; 126 (Suppl 3B): 14-8
4. Johnson PC. Interactions between cyclosporin A and antimicrobics. *Infect Dis Newslett* 1987; 6: 67-67
5. Girardet RE, Melo JC, Fox MS, et al. Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole for three and a half years in one heart transplant recipient. *Transplantation* 1989; 48:887-90
6. First MR, Schroeder TJ, Weiskittel P, Myre SA, Alexander JW, Pesce AJ. Concomitant administration of cyclosporin and ketoconazole in renal transplant patients. *Lancet* 1989; 2: 1198-1200
7. Trenk D, Brett W, Janchen E, Birnbaum D. Time course of cyclosporin/itraconazole interaction. *Lancet* 1987; 2: 1335-6
8. Kramer MR, Marshall SE, Denning DW, et al. Cyclosporine and itraconazole interaction in heart and lung transplant recipients. *Ann Intern Med* 1990; 113:327-9
9. Novokova J, Donnelly P, Witte TD, Pauw PD, Boezeman J, Veltman G. Itraconazole and cyclosporin nephrotoxicity. *Lancet* 1987; 2: 920-1
10. Ptachcinski RJ, Carpenter BJ, Burckart GJ, Venkataramanan R, Rosenthal JT. Effect of erythromycin on cyclosporin of erythromycin. *Transplantation* 1987; 43:263-70
11. Jensen CWB, Flechner SM, Van Buren CT, et al. Exacerbation of cyclosporin toxicity by concomitant administration of erythromycin. *Transplantation* 1987; 43:263-70
12. Murray BM, Edwards L, Mrse GD, Kohli RR, Venuto RC. Clinically important interaction of cyclosporine and erythromycin. *Transplantation* 1987; 43:602-4
13. Grino JM, Sabate I, Castela AM, Guardia M, Seron D, Alsina J. Erythromycin and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1986; 1050 467-8
14. Gonwa TA, Nghiem DD, Schulak JA, Corry RJ. Erythromycin and cyclosporin. *Transplantation* 1986; 41: 797-9
15. Martel R, Heinrichs D, Stiller CR, Jenner M, Keawon PA, Durpe J. The effects of erythromycin in patients treated with cyclosporine. *Ann Intern Med* 1986; 104:660-1
16. Harnett JD, Parfrey PS, Paul MD, Gault MH. Erythromycin cyclosporin interaction in renal transplant recipients. *Transplantation* 1987; 43:316-8
17. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 1990; 332: 1028-30
18. Herbrecht R, Liu KL, Bergerat JP. Interactions of cyclosporine with antimicrobial agents. *Rev Infect Dis* 1990; 12:371
19. Birmele B, Lebranchu J, Beliveau F, et al. Absence of interaction between cyclosporin and spiramycin. *Transplantation* 1989; 47:927-8
20. Arroyo J. Potential interference of cyclosporine in assay for cyclosporin. *Clin Infect Dis* 1993; 17:142
21. Daniels NJ, Dover JS, Schachter RK. Interaction between cyclosporin and rifampicin. *Lancet* 1984; 2:639
22. Allen RDM, Hunnisett AG, Morris PJ. Cyclosporin and rifampicin in renal transplantation. *Lancet* 1985; 1:980
23. Langhoff E, Madsen S. Rapid metabolism of cyclosporin and prednisone in kidney transplant patient receiving tuberculostatic treatment. *Lancet* 1983; 2: 1031
24. Modry DL, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, Baldwin JC, Shumway NE. Acute rejection and massive cyclosporine requirements in heart transplant recipients treated with rifampin. *Transplantation* 1986; 39:313-4
25. Cowd RA, Raftery AT, Brown CB. Cyclosporin and antituberculous therapy. *Lancet* 1985; 1: 1342-3
25. Jezequel AM, Orlandi F, Tenconi T. Changes of the smooth endoplasmic reticulum induced by rifampicin in human and guinea-pig hepatocytes. *Gut* 1971; 12:984-7
27. Veremis SA, Maddux MS, Pollak R, Mozes MF. Subtherapeutic cyclosporine concentrations during nafcillin therapy. *Transplantation* 1987; 43:913-4
28. Jones DK, Halim M, Wallwork J, Higenbottam TW, White DJG. Serious interaction between cyclosporin A and sulphadimidine. *Br Med J* 1986; 292:728-9
29. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-38
30. Holt DW, Marsden JT, Johnston A, Bewich M, Taube DH. Blood cyclosporin concentrations and renal allograft dysfunction. *Br Med J* 1986; 293:1057-9
31. Termear A, Hoitsma A, Koene RAP. Severe nephrotoxicity caused by the combined use of gentamicin and cyclosporine in renal allograft recipients. *Transplantation* 1986; 42:220-1
32. Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E, Diethelm AG, Wheelchel JD, Jones P. Cyclosporin in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet* 1986; 2:477-9
33. Avent CK, Krinsky D, Kirklind JK, Bourge RC, Figg WD. Synergistic nephrotoxicity due to ciprofloxacin and cyclosporine. *Am J Med* 1988; 85:452-3
34. Van Buren DH, Koestner J, Adedayin A, et al. Effect of ciprofloxacin on cyclosporine pharmacokinetics. *Transplantation* 1990; 50:888-9
35. Lang J, De Villaine JF, Garraffo R, Touraine JL. Cyclosporine (cyclosporin A) pharmacokinetics in renal transplant patients receiving ciprofloxacin. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 582-5
36. Jodoul M, Pirso J, De Strihou CVY. Norfloxacin and cyclosporine: a safe combination. *Transplantation* 1988; 46:312-3
37. Thomson DJ, Menkins AH, Mc Kenzie FN. Norfloxacin-cyclosporin interaction. *Transplantation* 1989; 47 : 247-8
38. Najarian JS, Mates AJ. The present and future of kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:2075-82
39. Ringden O, Myrenfors P, Klintmalm G, Tyden G, Öst L. Nephrotoxicity by co-trimoxazole and cyclosporin in transplanted patients. *Lancet* 1984; 1:1016-7
40. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990; 89:255-74
41. Higgins RM, Bloom SL, Hopkin JM, Morris PJ. The risk and benefits of low-dose cotrimoxazole prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in renal transplantation. *Transplantation* 1989; 47:558-60
42. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. *Arch Intern Med* 1988; 148:2383-94
43. Bianco JA, Almgren J, Kern DL, et al. Evidence that oral pentoxifylline reverses acute renal dysfunction in bone marrow transplant recipients receiving amphotericin B and cyclosporine. *Transplantation* 1991; 51:925-7
44. Lopez-Berestein G, Bodey GP, Fainstein V, et al. Treatment of systemic fungal infections with liposomal amphotericin B. *Arch Intern Med* 1989; 149 :2533-6
45. Dorsky DI, Crumacker CS. Drugs five years later: acyclovir. *Ann Intern Med* 1987; 107:859-74
46. Balfour HH, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fyrd DS. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 320: 1381-7