

Ernstige rhabdomyolyse door medicatie-interactie bij een patiënt na allogene stamceltransplantatie

Severe rhabdomyolysis by medication-interaction in a patient after allogeneic stem cell transplantation

drs. L.C. Hamming¹ en drs. C.R. van Rooijen²

SAMENVATTING

Een 63-jarige patiënt met in de voorgeschiedenis een allogene stamceltransplantatie, gecompliceerd door chronische graft-versus-hostziekte van de longen en een invasieve pulmonale aspergillose, presenteerde zich wegens ernstige rhabdomyolyse. De oorzaak hiervan was medicatie-interactie tussen ciclosporine, voriconazol en simvastatine. Wij bespreken de mechanismen die deze farmacokinetische interactie veroorzaken, waaronder metabolisatie via CYP3A4. Deze casus benadrukt hoe belangrijk het is dat artsen kennis hebben van farmacokinetiek, vooral bij het voorschrijven aan kwetsbare patiëntengroepen met polyfarmacie, zoals na allogene stamceltransplantatie. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:298-303)

SUMMARY

A 63-year old patient with a history of an allogeneic stem cell transplantation, complicated by chronic pulmonary graft versus host disease and invasive pulmonary aspergillosis, presented with severe rhabdomyolysis. This was attributed to drug-drug interactions between cyclosporine, voriconazole and simvastatin. We discuss the mechanisms causing this pharmacokinetic interaction, including CYP3A4 metabolism. This case emphasizes that physicians should know about pharmacokinetics, especially when prescribing drugs in vulnerable patients that are commonly treated with polypharmacy, like allogeneic stem cell recipients.

INLEIDING

De mogelijkheden in onze gezondheidszorg nemen steeds verder toe, met als gevolg dat patiënten met ernstige aandoeningen beter kunnen worden behandeld. Dit leidt er echter wel toe dat patiënten met multimorbiditeit veel verschillende medicijnen gebruiken, terwijl bij behandelaars niet altijd voldoende aandacht bestaat voor polyfarmacie. Onderstaande casus illustreert het dramatische effect van interacties tussen medicijnen.

CASUS

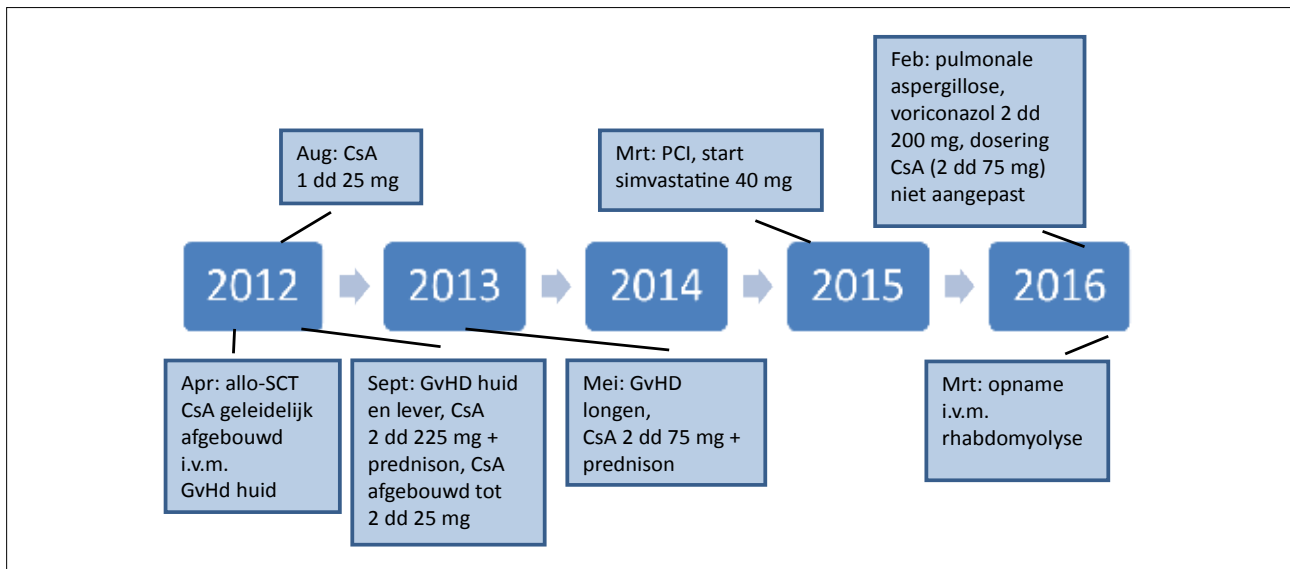
Een 63-jarige patiënt werd ingestuurd naar de eerste hulp vanwege hevige spierpijn en onvermogen om te lopen. Ook had hij bruine verkleuring van de urine bemerkt. Vier jaar voor de huidige presentatie was hij behandeld voor een

plasmablastair multipel myeloom met ongunstige cytogenetische kenmerken. Hij had achtereenvolgens inductiechemotherapie, hogedosis therapie met autologe stamceltransplantatie en een allogene stamceltransplantatie ondergaan. De allogene transplantatie was gecompliceerd door onder andere chronische graft-versus-hostziekte van de longen waarvoor hij momenteel nog 2 dd 75 mg ciclosporine gebruikt. Zes weken voor de huidige presentatie was een invasieve pulmonale aspergillose vastgesteld en behandeling met voriconazol 2 dd 200 mg gestart; hierbij werd de dosis van ciclosporine niet aangepast. Een week na de start van voriconazol werd eenmalig een spiegel van ciclosporine gemeten die binnen de therapeutische range viel (streefwaarde in het Amsterdam UMC, locatie VUmc 200-300 ug/l). Daarnaast gebruikte hij acetylsalicylzuur, clopidogrel en simvastatine 1 dd 40 mg

¹arts-assistent interne geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Spectrum Twente. Correspondentie graag richten aan mw. drs. L.C. Hamming, arts-assistent interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 43 21, e-mailadres: l.hamming@vumc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allogene stamceltransplantatie, ciclosporine, medicatie-interactie, rhabdomyolyse, simvastatine, voriconazol

Keywords: allogeneic stem cell transplantation, cyclosporine, drug-drug interactions, rhabdomyolysis, simvastatin, voriconazole



FIGUUR 1. Tijdslijn casus. In de tekst wordt beschreven via welke mechanismen zowel ciclosporine als voriconazol de concentratie van simvastatine verhogen, hetgeen bij onze patiënt leidde tot de opname in maart 2016 wegens rhabdomyolyse. CsA=ciclosporine, PCI=percutane coronaire interventie.

vanwege een percutane coronaire interventie met stentplaatsing één jaar geleden (zie *Figuur 1* voor een uitgebreide tijdslijn van de periode na de allogene stamceltransplantatie en het medicatiebeloop in de jaren hierna).

Bij lichamelijk onderzoek kon hij niet zelfstandig lopen en zijn benen niet optillen van de onderzoeksbank. Het klinisch beeld werd geduid als ernstige rhabdomyolyse. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek werd een creatinekinase (CK) van 106.456 U/l (referentiewaarde 0-170 U/l) gevonden. Zijn nierfunctie was gestoord; het serumkreatinine was gestegen van de uitgangswaarde 130 $\mu\text{mol/l}$ (referentiewaarde 64-104 $\mu\text{mol/l}$) naar 280 $\mu\text{mol/l}$. De voriconazol-spiegel was in de therapeutische range (3,3 mg/l, therapeutische range 2,0-5,0 mg/l), de ciclosporine-spiegel was echter 629 $\mu\text{g/l}$.

Wij veronderstelden dat interactie tussen voriconazol, simvastatine en ciclosporine de oorzaak was van de ernstige rhabdomyolyse. Deze drie medicijnen werden gestaakt en hyperhydratie werd gestart. Zijn spierpijn verdween en na een paar dagen kon hij weer normaal lopen. Binnen een paar dagen was het CK genormaliseerd en het serumkreatinine terug op de uitgangswaarde. Ciclosporine werd na vier dagen herstart bij een spiegel van 62 $\mu\text{g/l}$. Gezien de korte stopperiode en de hoge spiegel bij opname werd geen alternatief immuunsuppressivum voorgeschreven. Met ciclosporine 2 dd 100 mg werden therapeutische spiegels bereikt. Na twee weken werd voriconazol herstart, onder strikte monitoring van ciclosporine-spiegels en een pre-emptieve verlaging van de dosering (2 dd 100 mg naar 2 dd 75 mg). In overleg met de cardioloog staakten wij simvastatine definitief. Overigens

had patiënt in de maanden voorafgaand aan zijn presentatie meermaals geïnformeerd naar de veiligheid van de combinatie van zijn medicatie, waarbij zijn behandelaar hem had gerustgesteld, onder andere door middel van de eenmalig gemeten therapeutische ciclosporine-spiegel kort na de start van voriconazol.

BESCHOUWING

Deze casus illustreert welke dramatische gevolgen medicatie-interactie kan hebben. Voor patiënten na allogene stamceltransplantatie is polyfarmacie eerder regel dan uitzondering, waarbij frequent een vorm van interactie tussen de medicatie valt aan te wijzen.

Medicatie-interactie kan ontstaan door farmacodynamische processen (waarbij medicamenten met een soortgelijk of tegengestelde farmacologische werking elkaar beïnvloeden, bijvoorbeeld het antagoneren van vitamine-K-antagonisten met vitamine K) of farmacokinetische processen.¹ Farmacokinetische interactie kan ontstaan door veranderingen in absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie, potentieel leidend tot hogere concentraties (bijwerkingen) of lagere concentraties (verminderde effectiviteit). De cytochrom P450 (CYP450)-enzymgroep speelt een belangrijke rol bij het metabolisme van medicatie.² Medicijnen kunnen worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen (waarbij het medicament substraat wordt genoemd). Daarnaast kan medicatie CYP-enzymen remmen ('inhibitoren') of juist de werking versterken ('inductoren').²

Een ander interactiemechanisme ontstaat door de invloed

TABEL 1. Basisbegrippen in dit artikel.

Substraat	Het medicament waarop CYP-systeem of P-gp-systeem inwerkt
Remmer	Remmende werking op CYP of P-gp (toename plasmaconcentratie substraat)
Inductor	Stimulerende werking op CYP of P-gp (afname plasmaconcentratie substraat)

van medicijnen op de medicatietransporters, zoals de P-glycoproteïnen (P-gp). P-gp, een groep van transmembraaneiwitten die tot expressie komen op onder andere enterocyten, hepatocyten en renale tubulaire cellen, pompt medicatie uit de cel (efflux-pomp) en bevordert daarmee de eliminatie.³ Medicatie kan zowel substraat zijn (medicament waarop P-gp inwerkt), inductor of remmer van P-gp. Inductie van P-gp zorgt voor afname van de plasmaconcentratie van het substraat, terwijl remming van P-gp de plasmaconcentratie van het substraat doet toenemen.³

CICLOSPORINE

Ciclosporine is een calcineurine-remmer die de proliferatie van T-helpercellen onderdrukt. Na een allogene stamceltransplantatie wordt het gebruikt als immuunsuppressivum en indien nodig als behandeling voor graft-versus-hostziekte. Ook na organtransplantatie wordt het frequent gebruikt. Zowel binnen als buiten de hematologie wordt het voorgeschreven als behandeling voor verschillende auto-immuunziekten. Ciclosporine wordt in de lever gemetaboliseerd door CYP3A4. De interindividuele variatie in hepatische CYP3A4-activiteit is enorm: het verschil kan oplopen tot een factor 20, zodat een gelijke dosering ciclosporine bij verschillende patiënten andere spiegels kan opleveren.⁴ Daarnaast speelt een extrahepatisch mechanisme, namelijk intestinale CYP3A4-activiteit, een rol bij de metabolisatie van oraal ingenomen ciclosporine.^{5,6} CYP3A4-enzymen in de intestinale mucosa veroorzaken een 'first-pass'-metabolisatie van oraal ingenomen medicatie. Ook deze activiteit kan interindividueel verschillen.^{5,6} Naast een substraat is ciclosporine een remmer van CYP3A4. Ciclosporine is verder zowel een substraat als een remmer van P-gp.⁷

Tacrolimus, een andere frequent gebruikte calcineurine-remmer na transplantatie, wordt eveneens gemetaboliseerd door CYP3A4, zowel hepatisch als intestinaal. Hoewel tacrolimus ook wordt beschreven als een CYP3A4-remmer, toont een in-vivostudie aan dat onderhoudstherapie met tacrolimus bij niertransplantatiepatiënten niet leidt tot een veranderde intestinale of hepatische CYP3A4-activiteit (en ook geen veranderde P-gp-activiteit) ten opzichte van gezonde vrijwilligers zonder medicatie, waar dit wel wordt gezien bij

ciclosporine.^{8,9} Mogelijk komt dit door een doseringsverschil tussen beide middelen: de klinisch relevante dosering van ciclosporine (in deze studie 2 dd 8 mg/kg) is ongeveer 40 keer hoger dan de klinisch relevante dosering van tacrolimus (2 dd 0,2 mg/kg); het lijkt aannemelijk dat hierdoor ciclosporine in de praktijk wel CYP3A4-remming geeft en tacrolimus niet.⁹

VORICONAZOL

Voriconazol is een antifungaal middel dat als eerstelijns-therapie wordt ingezet tegen invasieve schimmelinfecties.¹⁰ Patiënten na allogene stamceltransplantatie hebben een hoog risico op schimmelinfecties, met name invasieve aspergillose. De eenjaarsincidentie ligt rond 10%.¹¹ Voriconazol wordt gemetaboliseerd door het CYP-systeem in de lever, waarbij CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4 de belangrijkste rol spelen.¹² Genetische polymorfismen in CYP2C19 zorgen voor inter-individuele verschillen in de activiteit van dit enzym, waardoor het metabolisme en daardoor de biologische beschikbaarheid van voriconazol kan verschillen.¹³ Naast een substraat is voriconazol ook een remmer voor dezelfde CYP-enzymen (CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4).⁴ Daarnaast is voriconazol een remmer van P-gp, waardoor via deze route de plasmaconcentratie van andere medicamenten kan toenemen.¹³

In observationele studies is aangetoond dat het gebruik van voriconazol tot een hogere concentratie van ciclosporine leidt, onder andere door remming van CYP3A4, het enzym verantwoordelijk voor metabolisatie van ciclosporine, door voriconazol.^{12,14} De interindividuele verschillen bij deze medicatie-interactie zijn echter groot.^{12,14} Een mogelijke hypothese is dat dit komt door genetische polymorfismen van CYP2C19, leidend tot een verschillende voriconazol-plasmaconcentratie, resulterend in een verschillende CYP3A4-remming.¹² Kikuchi en anderen vonden in hun studie echter geen relatie tussen de plasmaspiegel van voriconazol en de toename van de ciclosporine-concentratie.¹⁴ Mogelijk ontstaan de interindividuele verschillen door het verschil in intestinale CYP3A4-activiteit bij oraal ingenomen voriconazol en ciclosporine.¹⁴

Andere veelgebruikte triazolen zijn posaconazol en flucona-

TABEL 2. Overzicht van het effect van de drie medicijnen op CYP-enzymen en P-gp.

	Ciclosporine	Voriconazol	Simvastatine
CYP3A4	substraat en remmer <i>kan via CYP3A4-remming concentratie voriconazol en simvastatine verhogen</i>	substraat en remmer <i>kan via CYP3A4-remming concentratie ciclosporine en simvastatine verhogen</i>	substraat
CYP2C9		substraat en remmer	
CYP2C19		substraat en remmer	
P-gp	substraat en remmer <i>kan via P-gp-remming concentratie simvastatine verhogen</i>	remmer <i>kan via P-gp-remming concentratie ciclosporine en simvastatine verhogen</i>	substraat en remmer

zol. Posaconazol wordt zelf niet of nauwelijks gemetaboliseerd via het CYP-systeem, maar gegluconideerd in de lever.^{8,13} Wel is het een krachtige CYP3A4-remmer en zowel een substraat als remmer van P-gp, waardoor het (gelijk aan voriconazol) kan leiden tot een hogere ciclosporine-spiegel.¹³

Fluconazol is een matig sterke CYP3A4-remmer, een sterke CYP2C9-remmer en een CYP2C19-remmer.⁸ Daarnaast is het waarschijnlijk ook een P-gp-remmer.⁸ Zowel de spiegel van simvastatine als ciclosporine kan in theorie stijgen door de combinatie met fluconazol. In de literatuur zijn echter slechts een paar casus beschreven van patiënten met rhabdomyolyse bij gelijktijdig gebruik van bovengenoemde medicatie, vermoedelijk omdat fluconazol slechts een matig sterke CYP3A4-remmer is.¹⁵ Daarnaast wordt fluconazol tegenwoordig vooral profylactisch in lage dosering ingezet (1 dd 50 mg; bij de beschreven casus doseringen van 100-400 mg), waardoor het in de praktijk zelden significante farmacokinetische interacties zal geven met ciclosporine of simvastatine.

Bij gelijktijdig gebruik van triazolonen met ciclosporine wordt door de fabrikant een pre-emptieve verlaging van de ciclosporine-dosering aanbevolen (bij voriconazol 50% dosisreductie en bij posaconazol 25% dosisreductie), evenals het frequent meten van de ciclosporine-spiegels (afdoende bij fluconazol).

SIMVASTATINE

Statines zijn veelgebruikte middelen voor de secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte. Door competitieve remming van HMG-CoA-reductase (voluit 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzyme-A-reductase) remmen ze de biosynthese van cholesterol. Myopathie is een bekende bijwerking van statines en in zeldzame gevallen wordt rhabdomyolyse gemeld (3,4 casus per 100.000 patiëntjaren), waarbij rhabdo-

myolyse in het algemeen wordt gedefinieerd als orgaanschade (meestal nierinsufficiëntie) in combinatie met een verhoogd CK als gevolg van ernstige schade aan de skeletspieren.^{16,17}

Simvastatine wordt, net als atorvastatine en lovastatine, gemetaboliseerd door CYP3A4; bij 60% van de casus van rhabdomyolyse bij deze middelen wordt gelijktijdig gebruik van een CYP3A4-remmer vermeld.¹⁶ Fluvastatine en pravastatine worden (grotendeels) via een andere weg gemetaboliseerd: pravastatine wordt enzymatisch getransformeerd in de lever en fluvastatine wordt met name gemetaboliseerd door CYP2C9 (en slechts minimaal door CYP3A4).¹⁷

Simvastatine heeft daarnaast een sterk remmend effect op de P-gp-medicatietransporters, waardoor de plasmaconcentratie van andere medicijnen kan toenemen.¹⁷ Andere statines, zoals atorvastatine en pravastatine, hebben dit effect duidelijk minder, terwijl fluvastatine P-gp helemaal niet remt.¹⁷ Daarnaast is simvastatine waarschijnlijk ook een substraat voor P-gp, waardoor remming van P-gp door andere medicijnen zou kunnen leiden tot een hogere simvastatine-concentratie.¹⁸ Ciclosporine zorgt via remming van CYP3A4 voor een tot wel zevenmaal hogere simvastatine-spiegel, hetgeen een potentieel hoger risico op het ontwikkelen van rhabdomyolyse geeft, zoals gedemonstreerd door Ichimaru et al.¹⁹ In de literatuur zijn volop 'case reports' te vinden van patiënten na transplantatie die rhabdomyolyse ontwikkelden door de combinatie van ciclosporine en een statine, met de uitzondering van fluvastatine en pravastatine (door het andere metabolismemechanisme).¹⁴ Ichimaru et al. vonden geen verhoogde simvastatine-spiegel bij gelijktijdig tacrolimus-gebruik.¹⁹

Zoals eerder genoemd wordt bij tacrolimus in vivo geen effect gevonden op de CYP3A4-activiteit, waardoor het ook onwaarschijnlijk lijkt dat tacrolimus-gebruik leidt tot interactie met medicatie waarbij de metabolisatie afhankelijk is van

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bekijk vóór het starten van een nieuw medicament welke mogelijke (farmacokinetische) interacties kunnen ontstaan en wijzig indien nodig het gebruik of de dosering van reeds voorgeschreven medicatie.
- 2** Verlaag bij start van een triazol de dosering van ciclosporine (start met 25-50% reductie afhankelijk van het gebruikte triazol) en controleer wekelijks de ciclosporine-spiegel tot een stabiele, gewenste spiegel is bereikt.
- 3** Indien een statine strikt is geïndiceerd in combinatie met CYP3A4-remmers, zijn fluvastatine en pravastatine de meest veilige opties.

het CYP3A4-systeem (zoals statines).⁹

Tot slot zorgt de remmende werking van voriconazol op CYP3A4 ook voor een toename van de simvastatine-spiegel.¹³ Dit geldt ook voor posaconazol.¹³ Daarnaast zou via P-gp-remming door ciclosporine en voriconazol de concentratie van simvastatine kunnen toenemen.

CONCLUSIE

Bij onze patiënt werd het metabolisme van simvastatine geremd door zowel ciclosporine als voriconazol via CYP3A4-remming. Daarnaast remden ciclosporine en voriconazol het P-gp-transport. Beide mechanismen zorgen voor een hogere plasmaconcentratie van simvastatine, resulterend in ernstige rhabdomyolyse met nierinsufficiëntie bij onze patiënt. Het lijkt daarom een open deur dat het voorschrijven van de combinatie van deze drie middelen onwenselijk is. Als naast ciclosporine wordt gestart met voriconazol, is aanpassing van de ciclosporine-dosering en frequente spiegelcontroles noodzakelijk. Statines kunnen in deze situatie vaak tijdelijk worden gestaakt.

Indien behandeling met een statine strikt geïndiceerd is, lijken fluvastatine en pravastatine de meest veilige keuze, omdat er geen rhabdomyolyse wordt gerapporteerd in klinische studies en 'case reports' in combinatie met ciclosporine.¹⁷ Hierbij dient wel te worden aangetekend dat fluvastatine via CYP2C9 wordt gemetaboliseerd, dat geremd wordt door voriconazol, waardoor pravastatine de beste keuze is bij de combinatie van ciclosporine, voriconazol en een statine.

In deze casus was bij het starten van de voriconazol de dosering van de ciclosporine niet verlaagd, hoewel dit wel wordt aangeraden, en normaliter ook gebruikelijk is in onze praktijk. De ciclosporine-spiegel had vaker gemeten moeten worden na de start van voriconazol; bij onze patiënt werd slechts eenmaal een spiegel gemeten alvorens hij zich presenteerde met rhabdomyolyse. Door de mechanismen beschreven in dit artikel geeft de dosisverlaging van 50% lang niet voor

elke patiënt de gewenste spiegel van ciclosporine; derhalve is wekelijkse controle in het begin geïndiceerd. Ook hadden wij vóór het starten van voriconazol al overleg kunnen hebben met de cardioloog over het staken van de simvastatine. Daarnaast is een belangrijk leerpunt van deze casus om de zorgen van de patiënt beter ter harte te nemen en meer aandacht te besteden aan polyfarmacie. Mogelijk had deze opname kunnen worden voorkomen als eerder aan zijn zorgen gehoor was gegeven. Het toevoegen van een apotheker of klinisch farmacoloog aan het hematologische team is een mogelijkheid om voor meer farmacologische kennis te zorgen en problemen met medicatie-interactie te voorkomen. In sommige centra wordt dit al toegepast door deelname aan de grote visite, aangezien dan het meest frequent sprake is van polyfarmacie en het starten van nieuwe medicamenteuze behandelingen. De casus van onze patiënt was waarschijnlijk niet in een dergelijke setting besproken.

Medicatie-interactie kan leiden tot ernstige gevolgen zoals rhabdomyolyse. Het combineren van medicijnen met een smalle therapeutische breedte die elkaars spiegels kunnen beïnvloeden moet altijd reden zijn voor het monitoren van de spiegels. In het algemeen geven statines vaak interacties; fluvastatine of pravastatine zijn meestal veiliger te combineren met CYP3A4-remmers doordat ze niet of nauwelijks via CYP3A4 worden gemetaboliseerd. Kennis van farmacokinetische processen van medicatie, waaronder de metabolisatie, strekt tot de aanbeveling, zeker bij een kwetsbare hematologische stamceltransplantatie patiëntengroep bij wie frequent sprake is van polyfarmacie.

REFERENTIES

1. Kerremans AL. Klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:148-51.
2. Baede-van Dijk PA, et al. De rol van cytochroom- P450-enzymen bij geneesmiddeleninteracties. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2607-11.
3. Glaeser H. Importance of P-glycoprotein for drug-drug interactions. Handb

- Exp Pharmacol 2011;(201):285-97.
4. Saad AH, et al. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1730-44.
 5. Thummel KE. Gut instincts: CYP3A4 and intestinal drug metabolism. *J Clin Invest* 2007;117(11):3173-6.
 6. Lown KS, et al. Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel. Lack of prediction by the erythromycin breath test. *Drug Metab Dispos* 1994;22(6):947-55.
 7. Yu DK. The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol* 1999;39(12):1203-11.
 8. *Farmacotherapeutisch Kompas*.
 9. Lemahieu WP, et al. CYP3A4 and P-glycoprotein activity in healthy controls and transplant patients on cyclosporin vs. tacrolimus vs. sirolimus. *Am J Transplant* 2004;4(9):1514-22.
 10. Herbrecht R, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.
 11. Harrison N, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:584.
 12. Mori Y, et al. Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(6):371-4.
 13. Sandherr M, et al. Pharmacology and metabolism of voriconazole and Posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011;16(4):139-44.
 14. Kikuchi T, et al. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2012;26(5):E544-8.
 15. Hsiao SH, et al. Rhabdomyolysis caused by the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole in a patient on stable atorvastatin therapy: a case report and literature review. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(5):575-8.
 16. Law M, et al. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52-60C.
 17. Ballantyne CM, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163(5):553-64.
 18. Holtzman CW, et al. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006;26(11):1601-7.
 19. Ichimaru N, et al. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 2001;158(2):417-23.
- ONTVANGEN 20 MAART 2018, GEACCEPTEERD 25 APRIL 2018.