

## ONDERZOEK

# Colchicine heeft geen negatief effect op fertiliteit en zwangerschap

Tim Both, Jan A.M. van Laar, Femke Bonte-Mineur, P. Martin van Hagen en Paul L.A. van Daele

- DOEL** Een inventarisatie van het voorkomen van onvruchtbaarheid of complicaties tijdens de zwangerschap bij patiënten met familiäre mediterrane koorts (FMF) die colchicinetherapie krijgen.
- OPZET** Systematisch literatuuronderzoek.
- METHODE** In PubMed werd gezocht naar Engelstalige artikelen die het effect van colchicine op de voortplanting van proefdieren of mensen beschreven.
- RESULTATEN** Er werden 73 artikelen gevonden, waarvan er 13 aan de inclusiecriteria voldeden. Via kruisreferenties en overleg met mede-auteurs selecteerden wij nog 12 artikelen. Uit deze artikelen bleek dat colchicine de klinische symptomen van FMF en de vorming van amyloïd remt. Er werd geen statistisch significant effect gevonden van colchicine-behandeling op de spermakwaliteit en hormoonconcentraties. Colchicinegebruik gedurende de zwangerschap leverde geen ernstige complicaties op. Zowel mannen als vrouwen met FMF die met colchicine werden behandeld, hadden uiteindelijk een hogere kans om vruchtbaar te blijven.
- CONCLUSIE** Volgens de geselecteerde literatuur heeft colchicinegebruik geen aangetoond negatief effect op de voortplanting. Onbehandeld kan FMF wel leiden tot infertiliteit door amyloïddepositie in de testes en ovaria. Patiënten met FMF kunnen gedurende de reproductieve fase van hun leven veilig colchicine blijven gebruiken.

Familiäre mediterrane koorts (FMF) is een ziekte die gekenmerkt wordt door zelflimiterende koortsaanvallen die vaak enige dagen duren, met symptoomvrije intervallen. De aanvallen kunnen gepaard gaan met huidafwijkingen, artritis, peritonitis of pleuritis. De meest gevreesde complicatie van FMF is amyloïdose. Amyloïddepositie in de nieren kan resulteren in het nefrotisch syndroom met als eindstadium nierfalen.<sup>1</sup>

De aandoening komt vooral voor bij mensen van Armeense, Turkse of Arabische afkomst, of bij Sefardische joden. 1:500 mensen van deze afkomst heeft FMF en 1:5 tot 1:7 is drager van een mutatie in het *MEFV*-gen dat betrokken is bij de aandoening.<sup>1</sup> Overigens kan niet bij alle patiënten met het klinische beeld van een FMF een mutatie worden aangetoond.

Ter preventie van aanvallen worden patiënten met FMF behandeld met colchicine (zie uitlegkader). Colchicine heeft een remmend effect op de vorming van amyloïd en op genen die betrokken zijn bij de celcyclus en de regulatie daarvan.<sup>2</sup> Dit gebeurt al binnen 2 h bij een dosis van 100 ng/ml. Door het effect van colchicine op de functie van de microtubuli en de celcyclusregulatie zal de mitose en zelfs de meiose worden bemoedigd. Ook zal het cellulaire transport en de exocytose minder goed verlopen.<sup>2,3</sup>

Zolang colchicine binnen de therapeutische dosis van 0,6 tot 1,8 mg per dag wordt voorgeschreven, treden er sporadisch minder ernstige bijwerkingen op zoals diarree en

Erasmus MC, afd. Interne  
Geneeskunde, Rotterdam.

T. Both, medisch student; dr. J.A.M. van Laar,  
prof.dr. P.M. van Hagen en dr. P.L.A. van Daele,  
internist-immunoloog  
(tevens: afd. Immunologie).

Maasstad Ziekenhuis,  
afd. Reumatologie, Rotterdam.

Drs. Femke Bonte-Mineur, internist-reumatoloog.  
Contactpersoon: dr. P.L.A. van Daele  
(p.l.a.vandaele@erasmusmc.nl).

## UITLEG

**Werking colchicine**

Colchicine werkt vooral op de granulocyten door de genexpressie in deze cellen te veranderen. Binnen 12-24 h na de toediening van colchicine worden in deze cellen zowel pro-inflammatoire genen en genen die de celmigratie regelen geremd, waardoor de granulocyten uiteindelijk hun functie niet goed meer kunnen uitoefenen en de ontstekingsreactie afneemt. Daarnaast is colchicine een middel dat op tubuline van de microtubuli aangrijpt en het afbreekt.

misselijkheid. Bij hogere doseringen moet het bloedbeeld periodiek gecontroleerd worden en bij aanhoudende klachten moet de behandelend arts op de hoogte worden gesteld. Bij ernstige bijwerkingen is het staken van colchicine de enige oplossing.

Een deel van de jonge patiënten met FMF weigert de colchicine te gebruiken, omdat subfertiliteit en infertilititeit als mogelijke bijwerkingen worden genoemd.<sup>4</sup> In dit artikel wordt nagegaan wat het bewijs is voor het veronderstelde verband tussen colchicine en de infertilititeitsproblemen bij patiënten met FMF. Verder wordt het effect van colchicine op zwangerschap onderzocht.

**METHODE**

Om het effect van colchicine op de voortplanting te beoordelen, zochten wij in PubMed naar Engelstalige publicaties waarin bij proefdieren en bij mensen het effect van colchicine op de voortplanting zowel in-vitro als in-vivo werd beschreven. Er werd gezocht met de combinatie van zoektermen 'colchicine', 'fertility' en 'familial mediterranean fever' en de combinatie 'colchicine', 'pregnancy' en 'familial mediterranean fever'. Verder werd in de gevonden literatuur gekeken naar kruisreferenties die belangrijk werden geacht en werd aan de mede-auteurs gevraagd naar, volgens hun mening, relevante maar ontbrekende artikelen.

De in- en exclusie van de artikelen en de data-extractie werden verricht door 2 auteurs (T.B. en P.v.D.), onafhankelijk van elkaar. Discrepanties werden besproken en opgelost.

**RESULTATEN**

De zoekmethode via PubMed leverde 73 artikelen op. Daarvan werden 60 artikelen uitgesloten omdat deze artikelen niet als doel hadden om het effect van colchicine op de voortplanting bij patiënten met FMF aan te tonen. Via kruisreferenties werden nog 7, en na overleg met medeauteurs nog eens 5 artikelen geselecteerd. Ook artikelen die een andere ziekte dan FMF in combi-

natie met colchicinetherapie onderzochten, werden uitgesloten. Alle artikelen zijn opgenomen in de literatuurlijst.

**INFERTILITEIT BIJ PROEFDIEREN**

De eerste gegevens over infertilititeit bij het gebruik van colchicine komen uit onderzoek uitgevoerd met fruitvliegjes en dateren van 1958.<sup>5</sup> Uit deze studie bleek dat vrouwelijke fruitvliegjes na behandeling met colchicine verminderd vruchtbaar waren. Latere studies toonden aan dat deze complicatie werd veroorzaakt door meerdere effecten op de oögenese.<sup>6</sup> Een studie uit 1979 beschrijft dat muizen infertiel werden na gebruik van colchicine; in de epididymis waren spermatozoën gevonden met een abnormale structuur van het hoofd en het acrosoom. Dit werd toegeschreven aan de degradatie van microtubuli in de testis door colchicine in een concentratie van 1-100 µmol/L 5 dagen na het stoppen van de colchicine werd deze afwijking nog steeds gezien. De dosis die de proefdieren kregen, was omgerekend naar gewicht overigens 30-50 maal hoger dan de dosis die aan patiënten wordt gegeven.<sup>7</sup>

**INFERTILITEIT BIJ MANNEN**

Er werd in 1972 voor het eerst gepubliceerd over colchicine-geassocieerde infertilititeit bij de mens.<sup>8</sup>

Daarna zijn er meerdere patiëntenbeschrijvingen gepubliceerd over mannen met FMF die colchicine gebruikten en infertiel werden.<sup>9,10</sup> Ook bij patiënten die voor de ziekte van Behçet colchicine kregen, werden effecten op de fertiliteit beschreven. Zo schrijven de auteurs dat de fertiliteit verminderde door afwijkingen in de spermatogenese en urologische manifestaties. Het is echter niet bewezen dat deze effecten zijn toe te schrijven aan het gebruik van colchicine.<sup>11,12</sup>

Naar aanleiding van deze publicaties werd onderzoek gedaan in grotere populaties. Onderzoek in een groep van 177 patiënten die colchicinetherapie kregen voor FMF liet geen significant verschil zien in hormoonconcentraties en spermawaarden tussen behandelde patiënten en een gezonde controlegroep.<sup>13</sup> Dat bleek ook uit 2 studies met tezamen een kleinere onderzoeksgroep van totaal 13 FMF-patiënten.<sup>14,15</sup>

Een publicatie uit 2004 beschrijft de effecten op de uitkomst van de zwangerschap bij gezonde vrouwen, waarbij colchicinebehandeling gegeven werd aan hun mannelijke partner met FMF. Noch de ziekte FMF, noch de colchicinetherapie tijdens de conceptie, had invloed op de uitkomst van de zwangerschap in vergelijking met de algemene populatie.<sup>16</sup>

Er zijn verder 3 FMF-patiënten beschreven die naar aanleiding van een aangetoonde azoöspermie een biopt van de testis kregen. 2 van de 3 testisbiopten lieten

amyloïddeposities in de wanden van de tubuli en de bloedvaten zien met atrofie en verminderde celmatuuratie.<sup>17</sup> De onderzoekers veronderstelden dat patiënten die testiculaire amyloïdose ontwikkelden, waarschijnlijk colchicineresistent waren of een te lage dosis gebruikten.<sup>12,18</sup>

### INFERTILITEIT BIJ VROUWEN

Bij vrouwen met recidiverende aanvallen van FMF kunnen, als zij niet behandeld worden, peritoneale adhesies bij de ovaria en amyloïddeposities in de ovariële microcirculatie optreden.<sup>19</sup> Dat leidt tot subfertiliteit of zelfs onvruchtbaarheid. Ook FMF tijdens de zwangerschap levert problemen op; eerdere studies uit de jaren 70 en 80 lieten bij 25-35% van de onbehandelde patiënten problemen rondom de zwangerschap en zwangerschapswens zien.<sup>21,22</sup> 25% van de tot stand gekomen zwangerschappen eindigde in een miskraam en FMF bleek een onafhankelijke risicofactor voor premature partus. De kinderen hadden daar in de perinatale fase overigens niet onder te lijden.<sup>20</sup> In 1992 verscheen een studie naar het verschil in het optreden van miskramen tussen wel en niet behandelde vrouwen. In de groep die colchicine kreeg resulteerde 12,2% van de zwangerschappen in een spontane miskraam, tegenover 20,2% in de onbehandelde groep.<sup>23</sup> Uit deze studie blijkt dus dat behandeling voor zowel moeder als kind minder schadelijke gevolgen heeft dan het afzien van behandeling. Tegenwoordig leert de ervaring dat het percentage miskramen bij vrouwen behandeld met colchicine lager is (< 10%).<sup>24</sup> Deze treden met name op bij subfertiele vrouwen die gecompliceerde zwangerschappen hebben door de adhesies en amyloïddeposities.<sup>21,22</sup>

Eerder zijn ook teratogene effecten bij colchicinegebruik in dierproeven beschreven, waardoor colchicine nog altijd een negatief graviditeitsadvies categorie C - mogelijk onveilig - heeft en teratogeniciteit wordt vermeldt in de bijsluiters. Recent waarnemingsonderzoek bij mensen toonde echter geen teratogene bijwerkingen.<sup>25</sup>

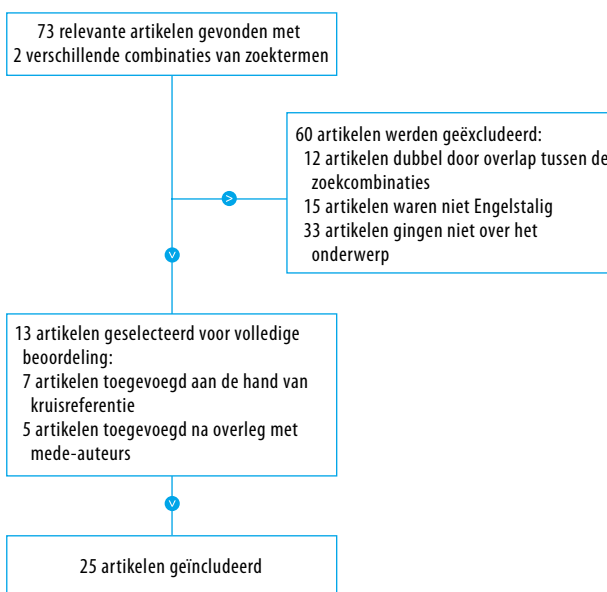
### BESCHOUWING

Op dit moment bestaat er bij met name huisartsen, gynaecologen, internisten en reumatologen veel verwarring over het continueren van colchicine bij patiënten met FMF tijdens de zwangerschap of in de periode dat de patiënten een actieve kinderwens hebben. We onderzochten op basis van de beschikbare literatuur of er een verband bestaat tussen colchicine en de infertiliteitsproblemen bij patiënten met FMF, en of patiënten met FMF die een actieve kinderwens hebben om die reden het gebruik van colchicine moeten staken.

Uit onze literatuurstudie is gebleken dat colchicinetherapie ten tijde van een actieve kinderwens of zwangerschap niet gestaakt dient te worden. De behandeling met colchicine heeft, anders dan gedacht, geen negatieve effecten op de fertiliteit en er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniciteit. Colchicinebehandeling kan zelfs gunstig zijn voor de fertiliteit omdat er aanwijzingen zijn dat zonder behandeling de vruchtbaarheid nadelig wordt beïnvloed, onder andere door amyloïddeposities en peritoneale adhesies. Verder kunnen koortsaanvallen tijdens de zwangerschap leiden tot spontane miskramen.

Toch zijn er patiëntenbeschrijvingen over infertiliteitsproblemen tijdens colchicinegebruik. Het is mogelijk dat deze patiënten niet voldoende reageerden op de colchicine. We konden geen informatie vinden over de dosis-effectrelatie van colchicine bij mensen. In theorie zou colchicine in hoge doseringen, gegeven bij relatieve therapieresistentie, nadelig kunnen zijn voor de fertiliteit en de zwangerschap. De patiëntenbeschrijvingen uit 1972 en 1999 geven hiervoor echter geen aanwijzing.<sup>8,10</sup>

Een beperking van ons onderzoek is dat er een aantal onderzoeken zijn geïnccludeerd bij kleine groepen



**FIGUUR** Stroomschema van een literatuuronderzoek naar het effect van colchicine op de voortplanting. In PubMed werd gezocht met de combinatie van zoektermen 'colchicine', 'fertility' en 'familial mediterranean fever' en met de combinatie 'colchicine', 'pregnancy' en 'familial mediterranean fever'. Referenties in de gevonden literatuur werden nagekeken op relevante publicaties en aan mede-auteurs werd gevraagd naar relevante maar ontbrekende artikelen.

## LEERPUNTEN

- **Amyloïdose is een complicatie van familiale mediterrane koorts (FMF) en wordt voorkomen door behandeling met colchicine.**
- **Er is onduidelijkheid over het effect van colchicine op de fertiliteit; naar verluidt zou colchicine de fertiliteit verminderen.**
- **In de literatuur vinden wij geen aanwijzingen dat colchicine de vruchtbaarheid nadelig beïnvloedt, noch dat het teratogeen is.**
- **Behandeling met colchicine moet in de reproductieve periode bij zowel mannen als vrouwen met FMF aanbevolen of gecontinueerd worden.**

## CONCLUSIE

Het is belangrijk dat behandeling met colchicine ook in de reproductieve periode bij zowel mannen als vrouwen met FMF en een actieve zwangerschapswens wordt aanbevolen of gecontinueerd.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 2 februari 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4196

➤ [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

patiënten en dat we, zoals boven gemeld, geen gegevens konden vinden over dosis-effectrelaties.

## LITERATUUR

- 1 Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351:659-64.
- 2 Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:274-82.
- 3 Kastrop P, Kimmel I, Bancsi L, Weima S, Giltay J. The effect of colchicine treatment on spermatozoa: a cytogenetic approach. *J Assist Reprod Genet*. 1999;16:504-7.
- 4 Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119:e474-e83.
- 5 Jacob J. A study of colchicine-induced sterility in the female fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Growth*. 1958;22:17-29.
- 6 Koch EA, Spitzer RH. Multiple effects of colchicine on oogenesis in *Drosophila*: induced sterility and switch of potential oocyte to nurse-cell developmental pathway. *Cell Tissue Res*. 1983;228:21-32.
- 7 Handel MA. Effects of colchicine on spermiogenesis in the mouse. *J Embryol Exp Morphol*. 1979;51:73-83.
- 8 Merlin HE. Azoospermia caused by colchicine--a case report. *Fertil Steril*. 1972;23:180-1.
- 9 Poffenbarger PL, Brinkley BR. Letter: Colchicine for familial Mediterranean fever: possible adverse effects. *N Engl J Med*. 1974;290:56.
- 10 Kirchin VS, Southgate HJ, Beard RC. Colchicine: an unusual cause of reversible azoospermia. *BJU Int*. 1999;83:156.
- 11 Sarica K, Suzer O, Gurler A, Baltaci S, Ozdiler E, Dincel C. Urological evaluation of Behcet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol*. 1995;27:39-42.
- 12 Halmov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Hum Reprod*. 1998;13:360-2.
- 13 Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1991;34:973-7.
- 14 Bremner WJ, Paulsen CA. Colchicine and testicular function in man. *N Engl J Med*. 1976;294:1384-5.
- 15 Levy M, Yaffe C. Testicular function in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment. *Fertil Steril*. 1978;29:667-8.
- 16 Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34:549-52.
- 17 Ben-Chetrit E, Backenroth R, Haimov-Kochman R, Pizov G. Azoospermia in familial Mediterranean fever patients: the role of colchicine and amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:259-60.
- 18 Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;108:171-6.
- 19 Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:916-9.
- 20 Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141:115-8.
- 21 Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1186-91.
- 22 Ehrenfeld EN, Polishuk WZ. Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). *Isr J Med Sci*. 1970;6:9-13.
- 23 Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol*. 1992;28:245-6.
- 24 Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res*. 2010;62:143-8.
- 25 Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:144.e1-6.