

Colchicine + Ciclosporine

M 949

FMF: familiale mediterrane koorts CK = creatine fosfokinase

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wason S. Postgrad Med 2012;124:189-96. doi: 10.3810/pgm.2012.07.2579. Terkeltaub RA. Arthritis Rheum 2011;63:2226-37 + erratum p.3521.	colchicine + ciclosporine	toename colchicine Cmax 3.4x (2.53→8.55 ng/ml), AUC 3.4 x (13.55→45.95 ng*h/ml) →GIC: getallen uit tabel 3; afname klaring met gem. 72% (48.2→13.4 l/h) Regime: colchicine 0.6 mg (tablet Colcrys) 1x op dag 1 en dag 15, ciclosporine 100 mg 1x (capsule Neoral) op dag 15; studie onder 24 gezonde vrijwilligers. Auteurs: the dose of colchicine should be reduced by ≥ 50%. Data from this study have been published in part in Terkeltaub 2011.	3A
Overig	Stof	Effect	
Bouquié R. J Clin Rheumatol 2011;17:28-30. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182056042.	colchicine + ciclosporine, azitromycine, pravastatine	rabdomyolyse, enkele dagen na start colchicine 3 mg op dag 1, 2 mg/dag op dag 2-3 en vervolgens 1 mg/dag 6 dagen, bij man (34) sinds 12 jaar op ciclosporine 170 mg 2dd na hart/long-transplantatie vanwege cystic fibrosis. Patient zelf colchicine gestopt vanwege digestieve problemen; een dag later Cmin ciclosporine 111 ng/ml (ref. 150-400 ng/ml) en everolimus 5.4 ng/ml (ref. 3-12 ng/ml), colchicinespiegel 13 ng/ml 24h na laatste inname en 2.7 ng/ml na 153h (ref. 0.3-2.5 ng/ml). Drie dagen later ziekenhuisopname: rabdomyolyse, CK 3206 IE/l en serum myoglobine 573 Kg/l; renale insufficiëntie, uremie 18.8 mmol/l, creatininemie 216 Kmol/l; hepatische cytolysis, ASAT 122 IE/l, ASAT 136 IE/l; hyperleukocytose met lymfopenie; en nog andere problemen met hart/longen. Symptomatische behandeling met oa zuurstof, diuretica; geleidelijk herstel; ontslag 10 dagen na opname. Auteurs: with this patient, colchicine intoxication provoked a strong rhabdomyolysis, which raised a preexistent renal failure and consequently entailed both left ventricular insufficiency and probably acute respiratory failure. This overdose cannot be explained by only the presence of renal failure; the main mechanism involved in our case is rather the inhibition of P-gp by cyclosporin, pravastatin, and azithromycin. Moreover, long-term treatment by cyclosporin generates chronic renal failure that will, in the same time, decrease colchicine elimination. Comedicatie: everolimus, hydrocortison, azithromycine en colimycinspray (vanwege lung transplant bronchiolitis), nicorandil, irbesartan, pravastatine, asz, ijzer, cotrimoxazol, calcium, vit.D, pancreatine, tocoferol 500 en esomeprazol. His medical history background included a chronic renal failure and some persistent trace of bronchial colonization by Pseudomonas aeruginosa. → WFG: complexe casus; patient met verminderde nierfunctie kreeg geen aangepaste dosis colchicine. Verder lastig te beoordelen want 4-hoeks-relatie door azitromycine en pravastatine.	

Garrouste C. Transplant Proc 2012;44:2851-2.	colchicine + ciclosporine, atorvastatine	rabdomyolyse met quadriparese (spierzwakte in 4 ledematen), hematologische toxiciteit en acuut nierfalen, 7 dagen na start colchicine 3 mg/dag (jichtaanval) bij patient (59) sinds 11 maanden op ciclosporine na niertransplantatie; dag 5 start symptomen buikpijn, diarree, spierpijn; dag 7 colchicine gestaakt, symptomatische behandeling; dag 8 atorvastatine gestaakt; dag 11 verwardheid en quadriparese; dag 12 ciclosporine (spiegel 252 ng/ml) vervangen door tacrolimus; CK 12116 IE/l, ALAT 183 IE/l, ASAT 385 IE/l, bilirubine 49 µmol/l, protrombintijd 80%, creatinine 141 µmol/l, Hb-gehalte 5.1 mmol/l, neutrophils 1605/mm³; dag 16-20 hemodialyse (creatinine 512 µmol/l op dag 16); dag 18 colchicinespiegel 1 µg/l (therap. 0.5-3 µg/l); dag 34-36 herstel nier-, lever- en spierfunctie; dag 87 patient ontslagen. Auteurs: patient had verminderde nierfunctie, GFR 40 ml/min/1.73 m². Algemeen advies: colchicine 0.5 mg/dag bij getransplanteerde patienten op ciclosporine. Comedicatie: atorvastatine, MMF, prednison, aspirine, omeprazol, bisoprolol. → WFG: patient met verminderde nierfunctie kreeg geen aangepaste dosis colchicine (had max. 0.5 mg/dag mogen zijn). Verder lastig te beoordelen want 3-hoeks-relatie door atorvastatine.
Phanish MK. Am J Med 2003;114:166-7.	colchicine + ciclosporine, atorvastatine	progressieve spierzwakte en rabdomyolyse, verhoogd CK, creatinine 550 µmol/l, 2 maanden na start colchicine 0.5 mg 2dd bij patiënt op ciclosporine na niertransplantatie. Gebruikte tevens atorvastatine, dit werd gestopt. Ondanks hemodialyse nog verdere toename CK. Week na opname ook colchicine gestaakt, 2 dagen later daling CK en genormaliseerd binnen 4 weken; herstel spierfunctie. → WFG: niet onderbouwend voor interactie; patiënt had slechte nierfunctie maar kreeg geen aangepaste dosis colchicine (dit had max. 0.5 mg/dag mogen zijn). Verder moeilijk te beoordelen want 3-hoeks-relatie door atorvastatine.
Caglar K. Nephron 2002;92:922-4.	colchicine + ciclosporine	zwakte, vermoeidheid, spierpijn, creatinine 1.8 mg/dl, 9 maanden na start colchicine wegens FMF bij niertransplantatiepatiënt op ciclosporine. Herstel creatinine na verlagen ciclosporine. Biopsie: vacuolaire myopathie, suggestief voor colchicine-geïnduceerde myopathie. Na staken colchicine geleidelijk herstel in 2 weken en daling ASAT/ALAT. → GIC: vreemd symptomen pas na 9 maanden.
Gruberg L. Transplant Proc 1999;31:2157-8.	colchicine + ciclosporine	progressieve spierpijn en zwakte, verhoogd CK, necrotiserende myopathie, maagdarfstoomnis, diarree, toename creatinine, ureum, urinezuur, ASAT en ALAT, bij harttransplantatiepatiënt op ciclosporine en intermitterend colchicine wegens FMF. Herstel binnen 2 weken na staken colchicine. Symptomen traden op bij therapeutische doses ciclosporine en colchicine. → GIC: lijkt of beide middelen gelijk gestart zijn, dus tijdsverloop interactie moeilijk te vinden; patiënt had comorbiditeit als diabetes, jicht, verminderde nierfunctie en colchicinedosis niet aangepast.
Ducloux D. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2389-92.	colchicine + ciclosporine	retrospectieve analyse van 221 niertransplantatiepatiënten op ciclosporine; hiervan kregen er 10 tevens colchicine = cases. Bij de cases: spierproblemen (vacuolaire myopathie) bij 5 van 10. Bij de controles (géén gebruik colchicine): geen spierproblemen.
Jagose JT. N Z Med J 1997;110:343.	colchicine + ciclosporine	spierzwakte en verhoogd ASAT binnen 2 weken na start colchicine bij vrouw al 9 jaar op ciclosporine na niertransplantatie. → WFG: symptomen kunnen bw colchicine zijn.

Yussim A. Transplant Proc 1994;26:2825-6.	colchicine + ciclosporine	diarree, toename ALAT, creatinine en hyperbilirubinemie, snel na start ciclosporine bij 4 patiënten met FMF op colchicine en op azathioprine-prednison. In week 3 ciclosporine gestaakt, daarna snel herstel. Doel was ciclosporine opbouwen tot spiegel 150-250 ng/ml en dan azathioprine staken. Bijwerkingen traden al op voor deze therapeutische spiegel werd bereikt. Tevens casus: progressieve verslechtering leverfunctie, toename ALAT, bilirubine en creatinine binnen 1 maand na start colchicine bij patiënt met niertransplantaat op ciclosporine. Herstel na staken colchicine.
Arellano F. Lancet 1991;337:915.	colchicine + ciclosporine	fabrikant Sandoz heeft 1 'goed gedocumenteerde casus' van mogelijke interactie, maar geeft geen details en verwijst naar vergelijkbare cases (Rieger 1990 en Noppen 1987). Rhabdomyolyse door ciclosporine alleen (zonder colchicine) is niet uit te sluiten.
Greizard O. Lancet 1990;335:177.	colchicine + ciclosporine	progressieve spierpijn en full functional disability, verhoogd CK en lactaat-dehydrogenase, 12 dagen na gebruik colchicine gedurende 4 dagen bij patiënt met niertransplantaat op ciclosporine. Creatinine iets verhoogd. Vier weken vóór de symptomen was ciclosporinedosis verhoogd van 320 naar 440 mg/dag want dalspiegel was te laag (100 ng/ml). Herstel na verlaging ciclosporinedosis. Auteurs: waarschijnlijk dosisafhankelijke ciclosporine-geïnduceerde spiertoxiciteit. → GIC: lastig te beoordelen, want dosis ciclosporine verhoogd (-4 weken) en colchicine gebruikt (-2 weken).
Rumpf KW. Lancet 1990;335:800-1.		Reactie op deze waarin de geobserveerde myopathie niet wordt toegeschreven aan comedatie colchicine. Volgens Rumpf 1990 is dit wel degelijk mogelijk.
Rieger EH. Transplantation 1990;49:1196-8.	colchicine + ciclosporine	leverfunctiestoornis, verhoogd bilirubine en CK, nefrotoxiciteit en zwakte, na start ciclosporine na niertransplantatie bij obese man op intermitterend colchicine wegens jicht. Biopsie: colchicine-geïnduceerde neuromyositis. Vóór de transplantatie colchicine jarenlang zonder problemen gebruikt.
Noppen M. Ann Intern Med 1987;107:945-6.	colchicine + ciclosporine	spierkramp en myopathie als bijwerking van ciclosporine. Gaat niet over interactie met colchicine.
Menta R. Nephrol Dial Transplant 1987;2:380-1. niet in bezit GIC	colchicine + ciclosporine	omschrijving vlg Stockley: voorbijgaande toename serumcreatinine en ciclosporinespiegel, 1 dag na colchicine 4 mg bij patiënt met niertransplantaat.
SPC Colchicine Sandoz	colchicine + ciclosporine	interacties zijn niet of nauwelijks gedocumenteerd. colchicine is substraat voor CYP3A4 en P-gp; remmers van CYP3A4 en P-gp kunnen de colchicinespiegel verhogen. Toxiciteit, inclusief dodelijke gevallen, is gemeld bij combinatie met remmers zoals ciclosporine. Gezien de aard van de bijwerkingen is voorzichtigheid geboden bij combinatie met geneesmiddelen die het bloedbeeld kunnen aantasten of een negatieve invloed hebben op lever- en / of nierfunctie.
SPC Neoral	colchicine + ciclosporine	ciclosporine remt CYP3A4, P-gp en OATP; de spiegel van substraten voor CYP3A4, P-gp en OATP kan toenemen, zoals colchicine (ciclosporine kan de klaring verlagen van colchicine). Monitoren.
	ciclosporine + colchicine	alle remmers van CYP3A4 en/of P-gp kunnen de ciclosporine-spiegels verhogen; voorbeelden zijn oa colchicine.

Opmerkingen

WFG 9-10-18: Interactie Ja (was Nee), omdat er ook kinetische onderbouwing is (Wason 2012). Advies blijft hetzelfde.

WFG 23-6-2009: hoewel niet beoordeeld als interactie, is een signaal bij deze combinatie wel gewenst. Er is geen bewijs voor interactie, het gaat vooral om bijwerkingen van colchicine; je weet niet wat de uitkomst zou zijn (zelfde?) als je ciclosporine zou weglaten. Bij Advies: ciclosporine wordt niet veel meer gebruikt na (nier)transplantatie; en jicht na transplantatie behandel je met prednison. Niet combineren moet het uitgangspunt zijn; anders mogelijk een lagere dosis colchicine. Controle colchicinespiegel wordt in praktijk niet gedaan, is geen optie. In apotheeksysteem moet colchicine op 'chronisch bewaken' worden gezet.

Stockley: evidence is limited, but it appears that ciclosporin slightly to moderately increases exposure to colchicine (ciclosporine remt P-gp en zou zo de colchicine uitscheiding verminderen). In addition, numerous case reports suggest that the risk of colchicine-induced muscle toxicity can be increased on concurrent use. The myotoxic effects of both ciclosporin and colchicine might be additive or synergistic.

Hansten: Usually Avoid, spiegels van zowel colchicine als ciclosporine kunnen toenemen. Colchicine is substraat voor P-gp, ciclosporine remt dit. Ciclosporine remt ook CYP3A4 en kan zo ook het metabolisme van colchicine remmen.

Hansten top 100: colchicine is substraat voor CYP3A4 en P-gp. Ciclosporine remt CYP3A4 en P-gp.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie, hoge totale cumulatieve dosis colchicine, niertransplantaat
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	9 oktober 2018