Empfehlungen Basistherapie: Colchicin

VORBEMERKUNG

Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, welche einer Basistherapie bedürfen, sollten mindestens einmal pro Jahr durch einen Facharzt für Rheumatologie konsiliarisch gesehen werden. Die Indikation für eine Basistherapie und die Änderung derselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

KONTROLLUNTERSUCHUNGEN

Anamnese/Klinik

- Gastrointestinale Nebenwirkungen: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen
- Myalgien, Muskelschwäche
- Müdigkeit, Kopfschmerzen

Labor

Zeitpunkt	**Vor Therapie**	**Kontrollen basierend auf klinischer Untersuchung, Risikofaktoren und Komedikation***
Untersuchung		
Creatinin	+	+
Leberwerte	+	+
Einfaches Blutbild	+	+
CK		+

Keine Laborkontrollen bei nicht vorhandener Symptomatik, Risikofaktoren oder Komedikation (siehe Interaktion)

DOSIERUNG

Die empfohlene Dosierung von Colchicin variiert je nach Indikation und **muss bei Nieren- und Leberinsuffizienz sowie im Falle von Komedikation systematisch abgestimmt werden (siehe Dosierungsanpassung).**
Bei einer Dosierung von > 1mg/d ist es grundsätzlich sinnvoll, die Tagesdosis auf 2 oder sogar 3 Dosen aufzuteilen.

© Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (www.rheuma-net.ch)

FDA-anerkannte Indikationen und Dosierungen

Gicht - akuter Anfall		Gicht - Prophylaxe		Familiäres Mittelmeerfieber	
Dosierung	**Dauer**	**Dosierung**	**Dauer**	**Dosierung**	**Titration**
Wenn möglich innerhalb von 12 Stunden nach Beginn des Anfalls Tag 1: 1 mg dann 0,5 mg 1 Std. später ODER 0.5 mg 3x/Tag Ab Tag 2: 0.5 mg 2x/Tag	Bis zum Abklingen der Symptome (+ 2-3 Tage)	0.5mg-1mg/Tag	3-6 Monate nach Erreichen des angestrebten Uratwerts oder 6 Monate nach Beginn der Behandlung Tophische Gicht: 6-12 Monate	1-1,5 mg/Tag als Einzeldosis bis 2 Einzel-dosen Die Dosis je nach Verträglichkeit auf maximal 3 mg/Tag erhöhen, wenn eine Resistenz vorliegt (>3 Schübe in den letzten 6 Monaten, >1 Schub/Monat in den letzten 3 Monaten oder erhöhte CRP-, BSG- oder SAA-Werte zwischen den Schüben)	wenn >1 Anfall/3 Monate oder erhöhte Entzündungs-marker

Off-Label-Use

CPPD (akuter Anfall oder Prävention: > 3 Anfälle/Jahr)	Morbus Behçet		Kutane leukozytoklastische Vaskulitis Sweet Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)	Akute oder rezidivierende Perikarditis Prävention des Postperikardiotomiesyndroms	
	Dosis	**Indikation**		**Dosis**	**Dauer**
Analoge Anwendung wie bei Gicht, aber wenig Evidenz (Expertenmeinung)	1-2 mg/Tag in zwei Dosen	Behandlung und Rezidivprophylaxe bei Gelenkschädigungen, Hautläsionen, mukokutanen Läsionen	0,5 mg 2x/Tag (max. 3x/Tag) bei Nichtansprechen	0,5 mg 2x/Tag falls >70kg 0.5 mg 1x/Tag falls ≤70kg	3 Monate (6 Monate bei Rückfall)

Dosierungsanpassung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Nieren- oder Leberinsuffizienz geben die meisten internationalen Empfehlungen keinen klar definierten Schwellenwert für die Anpassung der Colchicin-Dosis vor. Bei allen Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz ist eine Dosierungsanpassung erforderlich, die individuell je nach Schweregrad unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu bestimmen ist und ein engmaschiges Monitoring erfordert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- Leichte Niereninsuffizienz (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m^2): Reduktion der Dosis entsprechend individueller Risikobewertung, wenn die Colchicin-Dosierung >1mg/Tag beträgt. So kann z.B. die Prophylaxe des Gichtanfalls mit einer Dosierung von 0,5 mg 1x/Tag unter klinischer Überwachung beibehalten werden, wenn keine Komedikation mit einem CYP3A4- oder P-gp-Inhibitor.
- Schwere Niereninsuffizienz (eGFR <30, aber >10 ml/min/1,73 m^2): Reduktion der Dosis entsprechend der individuellen Risikobewertung, üblicherweise max. 0,25 mg/Tag oder 0,5 mg/Tag auf 2 oder sogar 0,5 mg/Tag auf 3 Dosen verteilt.
- Schwere Niereninsuffizienz (eGFR <10 ml/min/1,73 m^2): generell kontraindiziert

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Verringerung der Dosierung und engmaschiges Monitoring

NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN

Die therapeutische Breite von Colchicin ist gering. Eine Überdosierung des Medikaments kann schwere oder sogar tödliche Folgen haben. Eine engmaschige klinische Überwachung der Symptome/Anzeichen von Toxizität ist zwingend erforderlich.

Nebenwirkungen	Mehrere Einnahmen pro Tag (2-3x/Tag)	Dosisreduktion	Unterbruch	Abbruch
Gastrointestinale Nebenwirkungen, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Durchfall etc. (Häufigkeit >10%)	+**	+**	+**	+**
Müdigkeit (1-4 %), Kopfschmerzen (1-2 %)		+		+
Rachen-/Kehlkopfschmerzen		+		+
Myelosuppression (Thrombopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Neutropenie) oder aplastische Anämie				+
Neuromuskuläre Toxizität: Myalgie, Myopathie, Rhabdomyolyse, Myoneuropathie				+

** Das Verhalten ist entsprechend der Intensität/Schwere der Symptome im Verhältnis zur Dosierung zu beurteilen

Toxizität

Eine akute Überdosierung von mehr als 0,5 mg/kg (d. h. 35 mg für eine durchschnittliche erwachsene Person mit einem Gewicht von 70 kg) ist in der Regel tödlich. Todesfälle wurden bereits bei niedrigen Dosen von 7 mg berichtet. Die erste Phase der akuten Colchicin-Toxizität tritt typischerweise innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme auf und umfasst gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall mit einem signifikanten Flüssigkeitsverlust, welcher zu einer Volumendepletion führt. Auch eine periphere Leukozytose kann beobachtet werden. Die zweite Phase entwickelt sich 24 bis 72 Stunden nach der Einnahme und ist durch ein Multiorganversagen gekennzeichnet. Es gibt kein Gegenmittel für Colchicin. Bei der Dialyse wird das Molekül nicht herausgefiltert. Die Behandlung einer Vergiftung ist symptomatisch.

Indikationen

Von Swissmedic ist es für die folgenden Indikationen zugelassen:

- **Gicht**
- **Familiäres Mittelmeerfieber**
- **Perikarditis**

Off-label:

- **Morbus Behçet (Empfehlung EULAR)**
- **Arthropathie durch Kalziumpyrophosphatkristalle (EULAR-Empfehlung)**

KONTRAINDIKATIONEN

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe
Bei gleichzeitiger Einnahme eines starken oder mittelstarken CYP3A4- oder P-gp-Hemmers **und** Nieren- oder Leberinsuffizienz
Bei kombinierter Nieren- und Leberinsuffizienz
Schwere Niereninsuffizienz (eGFR <10 ml/min/1.73 m^2)

SCHWANGERSCHAFT UND LAKTATION

Colchicin kann während der Zeit der Befruchtung und der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Es besteht das Risiko einer vorübergehenden Azoospermie beim Mann. Das Stillen ist nicht kontraindiziert.

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz muss die Dosierung angepasst werden (siehe Dosierungsanpassung).
- Wenn keine Nieren- oder Leberinsuffizienz vorliegt, individuelle Nutzen/Risiko-Beurteilung und Dosisreduktion bei Patienten mit CYP3A4- und P-gp-Hemmern sowie engmaschiges Monitoring.
- Individuelle Risikobeurteilung bei Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Anwendung eines mässig starken CYP3A4-Inhibitors, Dosisreduktion und engmaschiges Monitoring.
- Individuelle Risikobeurteilung bei Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Einnahme von Statinen.

INTERAKTIONEN

Starke CYP3A4-Inhibitoren (Beispiele): Proteasehemmer, Cobicistat, Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Nefazodon
Mässig starke CYP3A4-Inhibitoren (Beispiele): Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil
P-gp-Inhibitoren (Beispiele): Amiodaron, Itraconazol, Ketoconazol, Cyclosporin, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ranolazin, Verapamil
HMG-CoA-Inhibitoren (Statine): Risiko einer erhöhten Serumkonzentrationen der Statine und erhöhtes Rhabdomyolyserisiko
Grapefruitsaft ist zu vermeiden

WIRKMECHANISMUS

- Verhinderung der Polymerisation von Mikrotubuli durch Bindung an freie Tubulindimere bei ihrer Inkorporation. In vitro dosisabhängige Wirkung auf Zellmigration, Zytokinsekretion, intrazelluläre Austauschvorgänge und Störung der Aktivität bestimmter Zellen des Immunsystems.
- Colchicin interferiert auf mehreren Entzündungswegen, insbesondere bei Neutrophilen, aber auch bei Makrophagen, indem es die Produktion von Superoxid, die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und damit die Bildung und Freisetzung von IL-1 β hemmt.
- Die orale Bioverfügbarkeit von Colchicin beträgt etwa 45 %. Resorption in Jejunum und Ileum.
- Ausscheidung über den enterohepatischen Kreislauf, biliäre Exkretion und über P-gp, durch glomeruläre Filtration (10-20%) in unveränderter Form.
- Colchicin ist ein Substrat des Transporters P-Glykoprotein (MDR1 oder ABCB1). Letzteres wird in Hepatozyten (biliäre Exkretion), proximalen Nierentubuli (renale Exkretion), Darmzellen (intestinale Exkretion), Monozyten und Zellen der Blut-Hirn-Schranke exprimiert. Es wurde nachgewiesen, dass 15-50 % des absorbierten Colchicins über diesen Mechanismus von der Leber ausgeschieden werden können. Colchicin wird auch teilweise durch Cytochrom P450 (CYP3A4) im Darm und in der Leber metabolisiert und katalysiert die Demethylierung von Colchicin zu einem inaktiven Metaboliten vor seiner hepatobiliären Exkretion.
- Eliminationshalbwertszeit 27-31 h (CAVE: geringer bei Nieren- und Leberinsuffizienz).

PRÄPARATE

- COLCTAB® 1 mg Tabletten, teilbar
- COLCTAB® 0.5 mg Tabletten, unteilbar

Preise (Spezialitätenliste): http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx