

Colchicine

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	4
Literatuur.....	6
Bijlagen	7
Revisie	7

Algemeen

Colchicine is een zwak anti-inflammatoir lipofiel alkaloid met een smalle therapeutische breedte. Oorspronkelijk komt colchicine uit de plant *Colchicum autumnale*, in het Nederlands de Herfsttijloos genaamd (zie bijlage). Deze plant hoort tot de familie van de Lelies en komt in Nederland zeldzaam voor.[1]

Colchicine heeft een antiflogistische en anti-mitotische werking.[2] Het wordt gebruikt bij de behandeling en aanvalpreventie van jicht, familiale Mediterrane koorts (FMF) en, in het kader van behandeling bij FMF, ter preventie van amyloïdose. Daarnaast wordt het ingezet in diverse meer experimentele behandelingen: pericarditis, levercirrose, scleroderma, sarcoïdose, psoriasis, condylomata acuminata, de ziekte van Behçet en het syndroom van Sweet.[2-4]

Colchicine bindt aan intracellulair tubuline en blokkeert daarmee de polymerisatie van microtubuli. In toxische doses remt colchicine de mitose van alle delende cellen.[4, 5] Weefsels met de hoogste celturnover (beenmerg, maagdarmkanaal, haarfollikels) worden het meest aangetast. Mogelijk ligt dit mechanisme tevens ten grondslag aan de anti-inflammatoire werking, de directe cardiotoxiciteit van colchicine en multi-organafalen bij overdosering.[3] Bij de behandeling van jicht remt colchicine de aantrekking van neutrofielen in het gewricht, waardoor de ontsteking afneemt.

In verband met de geografische verspreiding van FMF worden intoxicaties vooral gezien in landen rondom de Middellandse Zee en in het Midden-Oosten, of populaties daarvan.

Preparaten

Colchicine tabletten van 0,5 mg zijn in Nederland als diverse generieke producten beschikbaar.

Synoniemen

Geen opmerkingen

Toxische dosis

Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge. De orale toxische dosis bedraagt 0,5 mg/kg, maar ook een lagere dosis kan toxisch zijn.[3, 5] Bij lagere doses treden voornamelijk gastro-intestinale klachten en stollingsafwijkingen op. Doorgaans treedt bij overdosering (bloederige) diarree als eerste op. Dit kan een voorbode zijn van meer ernstigere toxiciteit. Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie zijn gevoeliger voor het ontstaan van toxiciteit. Om die reden wordt aanbevolen om lagere doses te gebruiken.[6]

De levensbedreigende dosis varieert sterk: 7-65 mg in 1 dosis. Een dosis van >0,8 mg/kg wordt als levensbedreigend beschouwd [2, 7], maar ook een lagere dosis (10% mortaliteit bij 0,5-0,8 mg/kg) kan dat zijn.[3, 5] Overlijden gebeurt door hypovolemische shock en cardiovasculaire collaps of secundair ten gevolge van multi-orgaanfalen.[5, 7]

De intraveneuze toxische limiet ligt veel lager: 4 mg, omdat er geen first-pass metabolisme optreedt. Bovendien kunnen de vroege gastro-intestinale symptomen grotendeels afwezig blijven, waardoor het risico op een ernstig beloop groter is.[3] In Nederland is tegenwoordig geen parenteraal preparaat meer beschikbaar.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers kunnen een intoxicatie ernstiger laten verlopen, omdat deze kunnen bijdragen tot hogere colchicine spiegels.[3, 8, 9]

Kinetiek

Absorptie

Colchicine wordt na orale inname snel geabsorbeerd, hoofdzakelijk in het jejunum en ileum.[4, 5, 10, 11] Colchicine is substraat van P-glycoproteïne (P-gp). De biologische beschikbaarheid is zeer wisselend; gerapporteerd is $F = 24-88\%$. Gelijktijdig gebruik van P-gp inhibitoren kan de absorptie vergroten.[2]

Vd

Het verdelingsvolume bedraagt, afhankelijk van de geraadpleegde bron, 2-10 L/kg ten gevolge van opname van colchicine in diverse weefsels.[2, 5] In situatie van overdosering kan dit toenemen tot 21 L/kg.[10, 12] Colchicine accumuleert in erythrocyten, leukocyten en, in mindere mate, in lever, milt, testes, nier, longen, hart en maagdarmkanaal.[5, 12]

In de acute fase (eerste uren na inname) wordt colchicine vooral opgenomen in witte en rode bloedcellen, met 5-10x hogere concentraties dan deze gemeten in het serum. Andere bronnen melden een 20-40x hogere concentratie in de leukocyten vergeleken met het plasma.[13]

Eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding is laag, ongeveer 30%, oa. aan albumine, alfa-1-glycoproteïnezuur en andere lipoproteïnen.[2, 5, 13]

Metabolisme en eliminatie

Colchicine wordt gedeeltelijk omgezet in de lever, voornamelijk door CYP3A4, en met de gal uitgescheiden en ten dele via de enterohepatische kringloop weer opgenomen.[3] Meer dan 80% wordt met de feces uitgescheiden, 10-20% via de urine.[13]

Maximale concentratie

T_{max} 0,5-2 uur, tot 3 uur in geval van overdosering. Na enkele uren dalen de spiegels van colchicine en zijn metabolieten, om vervolgens een tweede piek na 5-6 uur te bereiken (als gevolg van de enterohepatische kringloop).[13]

Halfwaardetijd

De initiële halfwaardetijd bedraagt 30-60 minuten. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 4,4 tot 16 uur, maar kan oplopen tot 11-32 uur in geval van overdosering.[3, 4, 12] De eliminatie halfwaardetijd uit leukocyten bedraagt 60 uur als gevolg van trage dissociatie van het colchicine-tubuline complex.[14] Bij patiënten met nier- of leverziekten is de halfwaardetijd tot 10x verlengd.[13]

Klinisch beeld

Het typische colchicine toxicodroom bestaat uit een gastro-enteritisachtig beeld, hypotensie, lactaat acidose en prerenale nierinsufficiëntie.[3]

De klinische presentatie van colchicinevergiftiging kan worden onderverdeeld in 3 stadia, die qua symptomatologie in elkaar overlopen.

Stadium één wordt ook wel de gastro-intestinale fase (dag 1-3) genoemd. Binnen enkele uren na inname treden buikpijn/buikkrampen, misselijkheid, braken en diarree op. Het cholera-achtige syndroom van hevige en soms bloederige diarree wordt veroorzaakt door mucosa schade.[3, 5] In geval van een milde intoxicatie is er vaak geen overgang naar het tweede stadium.[13]

Het tweede stadium start ongeveer 24-72 uur na inname en duurt 3-7 dagen. Dit stadium kenmerkt zich door multi-orgaandysfunctie en -falen en metabole ontregeling: metabole acidose, elektrolytstoornissen (laag K, Na, fosfaat, calcium), hypoglycemie (soms hyperglycemie), beenmergsuppressie, koorts, spierpijn, rhabdomyolyse, hemolytische anemie, lever- en nierschade, ademhalingsdepressie, acute respiratory distress syndrome (ARDS), aritmieën, hypovolemie, cardiovasculaire shock, diffuus intravasale stolling (DIS), verlamming, en coma.[3] Ten gevolge van de beenmergsuppressie kan pancytopenie optreden, met een risico op sepsis. Monitoring van de leukocyten is daarom aangewezen. Cardiogene shock en/of ARDS kan in ernstige gevallen wel optreden en resulteren in overlijden in de eerste 72 uur. Patiënten met een vroege (<36 uur na inname) hemodynamische collaps hebben een slechte prognose.[3]

Patiënten die de eerste twee stadia overleven gaan het derde stadium in (7-21 dagen na inname). Het beenmerg herstelt zich met een rebound leukocytose en herstel van het multi-orgaanfalen. Myopathie en neuropathie kunnen restverschijnselen zijn. Dit uit zich in spierzwakte in de ledematen, sensore afwijkingen, distale areflexie en paresthesieën. Deze klachten duren ongeveer 4-6 weken (tot 6-8 maanden). Daarnaast kunnen convulsies optreden. Na een ernstige colchicine-intoxicatie treedt in deze fase haaruitval (alopecia) op.[3, 15] Haaruitval is na ongeveer 3 weken volledig. De haargroei herstelt zich in de regel 1-2 maanden na de intoxicatie.[13]

Differentiaal diagnose

Enterocolitis, sepsis, intoxicatie met NSAIDs of ijzerpreparaten of een intoxicatie met zware metalen. Colchicine onderscheidt zich door het feit dat het ook beenmergsuppressie kan geven.[3]
Door de initieel specifieke presentatie wordt een colchicine intoxicatie gemakkelijk over het hoofd gezien, zeker wanneer deze chronisch is.[3]

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

In Nederland is geen gevalideerde analyse voor het bepalen van colchicine concentraties in patiëntmateriaal beschikbaar en, belangrijker nog, er is geen correlatie tussen gemeten concentraties en de ernst van de intoxicatie.[3] Een plasmaconcentratie van ≥ 20 $\mu\text{g/L}$ is geassocieerd met acute ernstige toxiciteit.[4] Volbloedspiegels zijn hoger dan plasmaspiegels omdat colchicine opstapelt oa in de leukocyten.[13]

Overige diagnostiek

Compleet bloedbeeld, glucose, elektrolyten, creatinine, leverenzymen, stollingstesten, creatinine kinase, arterieel bloedgas, en ECG-monitoring.

Optioneel, op basis van de klinische presentatie: troponine, fibrinogeen en D-dimeer, eventueel echocardiografie en/of een RX-thorax (pulmonale klachten).

De co-medicatie dient in kaart te worden gebracht:

- Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers en/of P-gp remmers kan een intoxicatie verergeren door een vergrote gastro-intestinale absorptie en een verminderde efflux uit hepatocyten, deze medicatie dient bij een colchicine-intoxicatie te worden gestaakt [3, 16]: zoals bijvoorbeeld amiodarone, azitromycine, ciclosporine, claritromycine, diltiazem, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, kinidine, propafenon, ritonavir, ticagrelor, verapamil, voriconazol,...
- Medicatie die darmperistaltiek vertraagt, zorgt voor een verlengde tijd tot maximaal effect.[13]
- Statines worden geassocieerd met een hoger risico op colchicine-geïnduceerde myopathie en worden daarom bij voorkeur gestaakt.[17, 18]

Therapie

1. Algemeen

Maagspoelen: Maagspoelen is alleen bij inname van een potentieel toxische dosis colchicine, en alleen binnen een half uur tot maximaal 1 uur na inname, zinvol.

Bij manifeste symptomen in de eerste uren na ingestie wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op de MC of IC omdat het risico op verdere achteruitgang na 6 uur hoog is. Bij ernstige intoxicaties (dosering van 0,5 mg/kg of hoger) is de kans op shock en ernstige hartritmestoornissen tot 72 uur na ingestie nog beschreven.[2, 19]

Patiënten met milde gastro-intestinale symptomen binnen enkele uren na ingestie, worden minstens 8-12 uur gemonitord. Toxiciteitsverschijnselen treden vaak pas laattijdig op (>6 uur). Patiënten met milde gastro-intestinale symptomen binnen enkele uren na ingestie dienen tenminste 8-12 uur klinisch geobserveerd te worden. Men moet bedacht zijn op secundaire verslechtering waarbij MC of IC opname noodzakelijk kan zijn.

Wanneer er in de eerste uren na inname geen gastro-intestinale symptomen optreden, is de kans op een significante intoxicatie laag en kan de patiënt naar huis met de aanbeveling om bij symptomen zich opnieuw aan te melden bij de SEH.[11]

2. Absorptievermindering

Tot 1 uur na inname kan geactiveerde kool in combinatie met laxans (natriumsulfaat) worden toegediend volgens onderstaande tabel. Cave: aspiratie!

Gezien het feit dat door een colchicine-intoxicatie mogelijk een paralytische ileus kan optreden, terughoudend omgaan met actieve kool.[12]

Bij late presentatie is het nut van toediening van geactiveerde kool niet vastgesteld en gezien het grote verdelingsvolume is het onderbreken van de enterohepatische kringloop niet zinvol.[20]

Eventueel kan een anti-emeticum worden toegediend om inname van de actieve kool bij braken mogelijk te maken.

Middel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	-
	4-12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
natrium-sulfaat drank	> 12	30 g	concentratie drank
	< 12	1 g per levensjaar	1 g = 10 mL

3. Eliminatieversnelling

Hemodialyse of hemoperfusie hebben gezien het grote verdelingsvolume geen zin. Colchicine wordt bovendien weinig tot niet geëlimineerd door dialyse.[4] Dialyse kan wel worden ingezet als behandeling bij nierfalen.[21]

Wisseltransfusie dient bij ernstige colchicine-intoxicaties te worden overwogen om de albumine-gebonden colchicine te elimineren.[5, 22] Dit is alleen in case-reports beschreven en dient, op theoretische gronden, in een vroege fase van de ernstige intoxicatie te worden uitgevoerd.

4. Antidotumtherapie:

Er bestaat geen specifiek antidotum voor behandeling van een colchicine-intoxicatie. Een product met Fab-fragmenten was een veelbelovend gericht antidotum, maar dit is in Nederland niet commercieel verkrijgbaar.[4, 23]

In case-reports is beschreven dat patiënten zijn behandeld met N-acetylcysteïne (NAC).[24] NAC is geen specifiek antidotum voor colchicine-intoxicaties, zoals bij paracetamol, maar is in algemene zin toegepast als anti-oxidans bij diverse intoxicaties. De achterliggende gedachte is om oxidatieve celschade te voorkómen, waardoor minder celdood (apoptose) optreedt.

Omdat gedegen onderzoek naar het effect van NAC bij colchicine-intoxicaties niet beschikbaar is, is hier geen plaats voor in de behandeling.

Symptombestrijding

Plotselinge aritmieën en ernstige shock komen voor bij colchicine overdoseringen, waarvoor opname op de intensive care en continue monitoring van vitale functies (ECG) en periodieke meting van biochemische parameters nodig zijn. Ook kan mechanische ventilatie nodig zijn (ARDS). Aritmieën behandelen met anti-aritmica.

Cardiovasculaire collaps en hypovolemische shock behandelen met kristallijne infusievloeistof en controleren van de bloeddruk (MAP) met inotropica. Tevens elektrolyten en de zuur-base status corrigeren.

Ernstig bloedverlies corrigeren door toediening van bloedproducten.

TOXICOLOGIE.ORG

Wanneer de patiënt infectieus is of febriele neutropenie heeft, behandelen met antibiotica. In casuïstische beschrijvingen is bij ernstige beenmergsuppressie G-CSF toegediend met als doel de duur van de neutropenie te verkorten en mogelijk sepsis te voorkomen.[3, 5, 15]

Omdat er geen specifieke behandeling is voor colchicine-overdosering, kan alleen symptomatisch worden behandeld om verdere orgaanschade te voorkómen. Patiënten met acuut hartfalen of refractaire cardiovasculaire shock bij (vermoeden) colchicine-intoxicatie kunnen worden behandeld met extra-corporele membraan oxygenatie (ECMO) [7], hoewel het nut hiervan niet onomstotelijk is bewezen.[25]

Auteurs

Drs. B.P. Brassé, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog i.o. Elkerliek ziekenhuis Helmond/Deurne
Dr. R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Catharinaziekenhuis Eindhoven
Drs. L.H. Link, arts-assistent interne geneeskunde, Catharinaziekenhuis Eindhoven
Dr. A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist, Catharinaziekenhuis Eindhoven
Dr. A.N. Roos, internist-intensivist, Catharinaziekenhuis Eindhoven

Revisie

10-03-2021 versie 2
Stroomlijnen van informatie met vergiftigingen.info
Toevoegen praktische adviezen in verband met monitoring

Drs. S.C.M. Wuyts, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog i.o. Radboudumc Nijmegen
Prof. Dr. K. Kramers, internist/klinisch farmacoloog Radboudumc Nijmegen

Literatuur

1. Schut NH, Romijn JA. [Multi-organ failure caused by colchicine poisoning]. Ned Tijdschr Geneeskd 1990;134(31):1508-10.
2. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Informatorium Medicamentorum: Colchicine monografie Den Haag, Nederland: KNMP; Beschikbaar op: <https://kennisbank.knmp.nl/>.
3. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol (Phila) 2010;48(5):407-14.
4. Caravati EMM, M.A.; MacGregor Whyte, I.; Dawson, A.H.; Seifert, S.A.; Schonwald, S.; Yip, J.; Keyes, D.C.; Hurlbut, K.M.; Erdman, A.R.; Dart, R.C. Medical Toxicology. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2004. 1800 p.
5. Ozdemir R, Bayrakci B, Teksam O. Fatal poisoning in children: acute colchicine intoxication and new treatment approaches. Clin Toxicol (Phila) 2011;49(8):739-43.
6. SPC Colchicine 0.5 mg Geüpdatet op 17-02-2020.
7. Jouffroy R, Lamhaut L, Petre Soldan M, et al. A new approach for early onset cardiogenic shock in acute colchicine overdose: place of early extracorporeal life support (ECLS)? Intensive Care Med 2013;39(6):1163.

8. Terkeltaub RA, Furst DE, DiGiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63(8):2226-37.
9. Davis MW, Wason S, Digiacinto JL. Colchicine-antimicrobial drug interactions: what pharmacists need to know in treating gout. *Consult Pharm* 2013;28(3):176-83.
10. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006;73(6):672-8.
11. Nelson LSH, M.A.; Lewin, N.A.; Smith, S.W; Goldfrank, L.R.; Hoffman, R.S. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11th ed. Connecticut, USA: Appleton & Lange 2018.
12. Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, et al. Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases. *Hum Exp Toxicol* 1992;11(6):510-6.
13. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Colchicine Utrecht: NVIC; Beschikbaar op: <https://www.vergiftigingen.info>.
14. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des* 2018;24(6):659-63.
15. Harris R, Marx G, Gillett M, et al. Colchicine-induced bone marrow suppression: treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Emerg Med* 2000;18(4):435-40.
16. Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, et al. Acute colchicine intoxication--possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol* 1992;19(3):494-6.
17. Olmos-Martínez JM, Molina H, Salas C, et al. Acute Colchicine-induced Neuromyopathy in a Patient Treated with Atorvastatin and Clarithromycin. *Eur J Case Rep Intern Med* 2019;6(3):001066.
18. Gupta M, Nikolic A, Ng D, et al. Colchicine Myopathy: A Case Series Including Muscle MRI and ABCB1 Polymorphism Data. *Front Neurol* 2019;10:553.
19. TOXBASE. Colchicine - pharmaceutical Edinburgh, United Kingdom: TOXBASE: The clinical toxicology database of the National Poisons Information Service; 2021 Geüpdatet op 7/2018. Beschikbaar op: <https://www.toxbase.org/poisons-index-a-z/c-products/colchicine-pharmaceutical/>.
20. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(6):731-51.
21. Zhong H, Zhong Z, Li H, et al. A rare case report of heavy dose colchicine induced acute kidney injury. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018;19(1):69.
22. Demirkol D, Karacabey BN, Aygun F. Plasma exchange treatment in a case of colchicine intoxication. *Ther Apher Dial* 2015;19(1):95-7.
23. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, et al. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995;332(10):642-5.
24. Iosfina I, Lan J, Chin C, et al. Massive colchicine overdose with recovery. *Case Rep Nephrol Urol* 2012;2(1):20-4.
25. Mégarbane B. Is early implementation of extracorporeal life support in severely colchicine-poisoned patients lifesaving? Definitive evidence is still lacking. *Intensive Care Med* 2013;39(8):1509-10.

Bijlagen

Afbeelding Herfsttijloos

