

Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

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	+	+
Einfache Blutformel	+	+
CK		+

Keine biologische Überwachung 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.

FDA-anerkannte Indikationen und Dosierungen

Gicht - akuter Anfall		Gicht - Prophylaxe		Familiäres Mittelmeerfieber	
Dosierung	Dauer	Dosierung	Dauer	Dosierung	Titration
<24 bis 36 Stunden nach Beginn des Anfalls Tag 1: 1 mg dann 0,5 mg 1 Std. nach Auftreten der Symptome 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 >1,5 mg/Tag (max. 3 mg/Tag) bei Amyloidose*	wenn >1 Anfall/3 Monate oder erhöhte Entzündungsmarker

*Dosen > 1,5 mg/Tag assoziiert mit der Prävention gegen die Progression und Reduktion der Proteinurie bei sekundärer Amyloidose

Off-Label-Use

CPPD (akuter Anfall oder Prävention: > 3 Anfälle/Jahr)	Morbus Behçet		Kutane leukozytoklastische Vaskuliti 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	0,5-1 mg 2x/Tag am Tag 1, dann 0,5 mg 1-2x/Tag	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 m²): 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 m²): 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 m²): 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

Zu den ersten Anzeichen einer Toxizität gehören Durchfall, ein choreiformes Syndrom, Dehydratation, die zu einem Schockzustand führen kann, eine akute Niereninsuffizienz, eine Leberzellinsuffizienz und epileptische Anfälle. Es gibt kein spezifisches Antidot für Colchicin. Die Dialyse filtert das Molekül nicht. Die Behandlung der Intoxikation erfolgt symptomatisch.

Indikationen

Von Swissmedic nicht zugelassen, doch in der Regel kann das Arzneimittel bei Schweizer Apotheken auf Bestellung oder im Ausland bezogen werden. Es kann daher sein, dass es von der Krankenkasse nicht rückerstattet wird.

Von der FDA und der EMA ist es für die folgenden Indikationen zugelassen:

- **Gicht (Empfehlung ACR/EULAR)**
- **Familiäres Mittelmeerfieber (Empfehlung ACR/EULAR)**

Off-label:

- **Morbus Behçet (Empfehlung EULAR)**
- **Arthropathie durch Kalziumpyrophosphatkristalle (EULAR-Empfehlung)**
- **Perikarditis (ESC-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 m²)

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

- Colchicine Tabletten 0.5 oder 1 mg teilbar (Europa) / 0.6 mg (USA, Kanada)
- Nicht auf der Spezialitätenliste von Swissmedic. Wird von der Krankenkasse allenfalls nicht rückerstattet.
- In der Schweiz nicht erhältlich, ausser auf spezielle Bestellung in Apotheken. Erhältlich in den Nachbarländern Frankreich und Deutschland (Richtpreis: Schachtel mit 20 Tabl à 1 mg zu CHF 7.45)
- Im Handel verfügbar z. B.:
 - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg Tabl teilbar Blister/20
 - COLCHIMAX® : COLCHICIN 1 mg + OPIUMPULVER 12,5 mg + TIEMONIUM METHYLSULFAT 50 mg Tabl.
 - COLCHICIN Tiofarma 0,5 mg / Tabl
 - Colchicin Ysat 0,5 mg / Tabl
 - Colchicum-Dispert® 0.5
 - Colchysat® Bürger Flüssigkeit