

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Akzidentelle Überdosierung von Colchicin mit Todesfolge

Akute Gichtanfälle werden mit Prednisolon und/oder nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt. Als Mittel zweiter Wahl wird Colchicin eingesetzt (1). Zugelassen ist Colchicin in Deutschland nur für diese Indikation (2; 3). Es wird off-label jedoch auch in anderen Indikationen (z. B. familiäres Mittelmeerfieber, Morbus Behçet) eingesetzt (4–6). Im Jahr 2015 umfasste sein Verordnungsvolumen zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen 5,6 Millionen definierter Tagesdosen (7).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 73-jährigen Patienten gemeldet, der an Gicht mit rezidivierenden Gichtanfällen litt. Ferner bestanden ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie, eine koronare Herzkrankheit sowie ein paroxysmales Vorhofflimmern. Zur Behandlung der Gichtanfälle hatte er eine 100-ml-Flasche Colchicin-Lösung im Haus. Nichtsteroidale Antiphlogistika hatte er in der Vorgeschichte nicht vertragen. Glucocorticoide wurden wegen des Diabetes mellitus als ungünstig angesehen. Die aktuelle Begleitmedikation bestand aus Saxagliptin, Metformin, zwei Insulinpräparaten, Hydrochlorothiazid, Valsartan, Amlodipin, Lercanidipin, Metoprolol, Digitoxin, Moxonidin, Rivaroxaban, Simvastatin, Allopurinol, Ethylhydrogenfumarat, Dimethylfumarat, bedarfsweise Zopiclon sowie Dorzolamid- und Timolol-haltigen Augentropfen.

Wegen Schmerzen im Vorfuß hatte der Patient nachts um drei Uhr etwa 50 ml Colchicin (entsprechend 25 mg) eingenommen. Warum der gut aufgeklärte Patient so viel Colchicin eingenommen hat, ist unklar. Hinweise auf eine suizidal intendierte Einnahme von Colchicin gab es nicht.

Zwölf Stunden nach der Einnahme von Colchicin alarmierte er den Rettungsdienst wegen Unterbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Schweißausbrüchen. In der Notaufnahme bestand eine hypertensive Entgleisung.

Er wurde notfallmäßig wegen einer Intoxikation mit Colchicin auf die Intensivstation aufgenommen. Da es kein spezifisches Antidot gibt, erfolgte eine symptomatische Therapie. Aufgrund respiratorischer Erschöpfung bei zunehmender Agitiertheit musste der Patient rasch intubiert werden. Ferner war wegen einer instabilen hämodynamischen Situation eine hochdosierte Behandlung mit Katecholaminen erforderlich. Wegen erhöhter Entzündungsparameter erfolgte eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Piperacillin und Tazobactam.

Trotz der intensivmedizinischen Bemühungen entwickelte der Patient im weiteren Verlauf ein therapierefraktäres Multiorganversagen mit Nieren- und Lebersversagen, respiratorischer Insuffizienz und metabolischer Azidose. Er verstarb circa 50 Stunden nach der Einnahme von Colchicin.

Colchicin wird nach oraler Einnahme rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und in alle Gewebe verteilt. Es wird hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung (insbesondere über CYP3A4) eliminiert. Colchicin und seine Metabolite unterliegen dabei einem enterohepatischen Kreislauf. Ein relevanter Anteil wird unverändert renal ausgeschieden. Die Clearance ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion reduziert. Wechselwirkungen bestehen unter anderem mit Inhibitoren von P-Glycoprotein, da dessen Hemmung sowohl zu einer erhöhten Absorption von Colchicin als auch zu einer verminderten Ausscheidung führen kann, und mit Inhibitoren von CYP3A4 (2; 3; 5; 8). Im vorliegenden Fall bestand eine umfangreiche Begleitmedikation, die möglicherweise komplexe Wechselwirkungen zur Folge hatte.

Als Metaphaseninhibitor blockiert Colchicin die Ausbildung und den Umbau des Zytoskeletts. Dadurch hemmt es die Zellteilung und die Migration z. B. von Leukozyten. Seine therapeutische Wirkung beim Gichtanfall scheint auf einer Hemmung der Invasion von Leukozyten in den Gichtherd zu bestehen (2; 3).

Colchicin besitzt eine geringe therapeutische Breite. Eine Gesamtdosis von 8 mg innerhalb von 24 Stunden bzw. von 12 mg pro Gichtanfall darf nicht überschritten werden. Ein Milliliter der Lösung bzw. eine Tablette enthalten jeweils 0,5 mg Colchicin. Das heißt, die maximale Dosierung pro 24 Stunden beträgt 16 ml oder 16 Tabletten à 0,5 mg (2; 3). Toxische Symptome treten zunächst an Organen und Geweben mit hoher Proliferationsrate auf (z. B. Gastrointestinaltrakt). Akute Intoxikationen kommen bei Erwachsenen nach Einnahme von circa 20 mg vor, letale Verläufe wurden aber auch bei therapeutischer Dosierung beobachtet. Die Symptome beginnen nach etwa zwei bis fünf Stunden. Im Vordergrund steht eine hämorrhagische Enteritis mit Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen, Koliken und Diarrhoen, welche zu Elektrolytstörungen und metabolischer Azidose führen können. Der Tod durch Atemlähmung oder Herzversagen tritt in der Regel nach zwei bis drei Tagen ein (2; 3). Wird die akute Vergiftung überlebt, so können eine Alopezie persistieren und eine Rebound-Leukozytose auftreten (2; 3; 5; 8). Tabelle 1 zeigt den typischen, phasenhaften Ablauf einer Colchicin-Vergiftung.

Phasenhafter Verlauf der Colchicin-Vergiftung

Phase	Symptome
Gastrointestinale Phase 0–24 Stunden nach Einnahme	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Elektrolytstörungen, Hypovolämie, Tachypnoe, Leukozytose
Multiorganversagen 1–7 Tage nach Einnahme	Knochenmarksuppression, metabolische Azidose, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Lungenversagen (acute respiratory distress syndrom, ARDS), Leberversagen, Nierenversagen, sekundäre Sepsis, Gerinnungsstörungen, neuromuskuläre Symptome, Bewusstseinsstörungen, Tod
Erholungsphase 7–21 Tage nach Einnahme	Erholung der Organsysteme, Rebound-Leukozytose, Alopezie

Nach (5; 8–10)

Die Behandlung einer Überdosierung von Colchicin erfolgt rein symptomatisch, da es kein spezifisches Antidot gibt. Primär sollte eine Giftentfernung durch Herbeiführen von Erbrechen, Magenspülung sowie die Gabe von medizinischer Kohle ange-

strebt werden (2; 3). Allerdings wird der Erfolg dieser Maßnahmen durch die rasche Resorption limitiert. Einige Autoren empfehlen wegen des enterohepatischen Kreislaufs die wiederholte Gabe von Kohle (5; 8; 10).

In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte zu akzidentellen (8; 11; 12) oder intendierten Intoxikationen (8–11; 13), teilweise mit Todesfolge. In der UAW-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen etwa 90 Fallberichte zu Colchicin vor. Am häufigsten wurden Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz und Übelkeit berichtet. Zu akzidenteller und intendierter Überdosierung liegen einzelne Fallberichte vor (14). Das Problem der Überdosierung mit Colchicin ist vor allem bei den Giftinformationszentralen gut bekannt: Eine Auswertung des Giftinformationszentrums Erfurt ergab 71 Fälle mit Colchicin-haltigen Arzneimitteln in den Jahren 1994 bis 2015. Davon wurden 38 Fälle als Medikationsfehler eingeschätzt (15). Es ist jedoch von einer erheblichen Dunkelziffer auszugehen, da toxische Symptome durch Colchicin oftmals nicht als solche erkannt werden. In einer retrospektiven Auswertung von Akten von Patienten, die während eines stationären Aufenthalts verstorben waren und eine Medikation mit Colchicin aufwiesen, wurde bei 13 von 37 Patienten eine Mitverursachung durch Colchicin zumindest als möglich eingeschätzt. Einige Patienten erhielten interagierende Arzneimittel oder eine für die individuelle Nierenfunktion zu hohe Dosierung (4). Mangelndes Wissen der Patienten über die Risiken von Colchicin kann zu Überdosierungen beitragen. In einer Befragung von Patienten, die mit Colchicin behandelt worden waren, hatten einige Teilnehmer unzureichende Kenntnisse zur Dosierung und zu Nebenwirkungen von Colchicin. Insbesondere die maximale Tagesdosis war vielen nicht bekannt. (16).

Da die 100-ml-Flasche genügend Colchicin für mehrere letale Intoxikationen enthält, wäre nach Einschätzung der AkdÄ eine Begrenzung der Abgabemenge sinnvoll. Darüber hinaus ist aus Sicht der AkdÄ die Darreichungsform als Tropfen generell entbehrlich. Bei Einnahme einer Flüssigkeit könnte eher unkritisch eine zu hohe Dosierung eingenommen werden. In der vorliegenden Kasuistik hat der Patient 50 ml der Lösung zu sich genommen, was etwa einem großen Schluck entspricht. Dieselbe Dosis ist in 50 Tabletten enthalten – eine Menge, die versehentlich wohl selten eingenommen wird. In einigen Ländern ist die Menge begrenzt, die auf einmal verschrieben und ausgegeben werden kann (8), oder es werden niedrigere maximale Tagesdosen angewandt als in Deutschland (16). So wurde kürzlich auch in Frankreich wegen des Risikos der Überdosierung ein neues Dosierungsschema festgelegt: Die maximale Tagesdosis beträgt hier nun am ersten Tag 3 mg und wird an den folgenden Tagen reduziert (17). Dies erscheint vor dem Hintergrund sinnvoll, dass tödliche Intoxikationen bereits bei Dosierungen von 6 bis 7 mg beobachtet wurden (2; 3; 8).

Zusammenfassung

Der hier dargestellte Fall, weitere Berichte aus der Literatur und Informationen der Giftinformationszentralen zeigen, dass trotz bestehender Warnhinweise in den Fach- und Gebrauchsinformationen weiterhin akzidentelle Überdosierungen von Colchicin vorkommen, die schwerwiegende Folgen für die Betroffenen haben können. Um dieses Risiko zu vermindern, scheint neben der Aufklärung der Patienten eine Begrenzung der Abgabemenge (Packungsgröße nur zur Behandlung eines akuten Gichtanfalls ausreichend) sinnvoll. Bestehende Kontraindikationen (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion, Lebererkrankungen) und mögliche Wechselwirkungen

(insbesondere mit Inhibitoren von P-Glycoprotein oder CYP3A4) sollten bei der Verordnung beachtet werden. Keinesfalls sollten die zugelassenen Maximaldosierungen überschritten werden.

Falls Sie eine akzidentelle Überdosierung und andere unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Colchicin beobachtet haben, bittet die AkdÄ dies zu melden, um so mögliche weitere Risikofaktoren identifizieren zu können.

LITERATUR

- Engel B, Prautzsch H: Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053_032bl_S1_akute_Gicht_2014-05.pdf (letzter Zugriff: 7. November 2016). AWMF-Leitlinie, Registernummer 053 – 032b. Stand: 30. September 2013.
- Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH: Fachinformation „Colchicum-Dispert® Überzogene Tabletten“. Stand: November 2013.
- Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH: Fachinformation „Colchysat® Bürger“. Stand: November 2013.
- Mullins M, Cannarozzi AA, Bailey TC, Ranganathan P: Unrecognized fatalities related to colchicine in hospitalized patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 648–652.
- Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR et al.: Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 407–414.
- Timmann C, Schmacher J, Lamprech P et al.: Genetisch bedingte Fiebersyndrome. *Klinik, Genetik, Diagnose und Therapie. Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 3262–3269.
- Mühlbauer B, Schmidt G: Gichtmittel. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016; 481–484.
- Jayaprakash V, Ansell G, Galler D: Colchicine overdose: the devil is in the detail. *N Z Med J* 2007; 120: U2402.
- Iosifina I, Lan J, Chin C et al.: Massive colchicine overdose with recovery. *Case Rep Nephrol Urol* 2012; 2: 20–24.
- Little A, Tung D, Truong C et al.: Colchicine overdose with coingestion of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *CJEM* 2014; 16: 252–256.
- Levsky ME, Miller MA, Masneri DA, Borys D: Colchicine exposures: the Texas experience. *South Med J* 2008; 101: 480–483.
- Yamazaki A, Iranami H, Nishikawa K: Severe colchicine intoxication after self-administration of colchicine concomitantly with loxoprofen. *J Anesth* 2013; 27: 483–484.
- Aghabiklooei A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H et al.: Acute colchicine overdose: report of three cases. *Reumatismo* 2013; 65: 307–311.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Datenbank Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/_node.html. Letzter Zugriff: 7. November 2016.
- Stürzebecher A, Liebetrau G, Deters M, Hentschel H: Trend of colchicine exposures reported to the Poisons Information Centre Erfurt Poster auf dem 36. Internationalen Kongress der European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT); Madrid, 24.–27. Mai 2016.
- Rebello C, Thomson M, Bassett-Clarke D, Martini N: Patient awareness, knowledge and use of colchicine: an exploratory qualitative study in the Counties Manukau region, Auckland, New Zealand. *J Prim Health Care* 2016; 8: 140–148.
- Laboratoires Mayoly Spindler: Colchicine opocalcium® 1 mg et Colchimax®: rappel des règles de bon usage pour limiter les risques de surdosages graves. Lettre aux professionnels de santé; Juli 2016.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de