

KOLCHICIN - ETT TIDLÖST LÄKEMEDEL

Kolchicin har använts som läkemedel i hundratals år, men ingår inte i någon godkänd specialitet, och finns därför ej i FASS. Till ELIS (Enheten för Läkemedelsinformation i Södra Regionen) kommer av och till frågor som berör användning och biverkningar av kolchicin.

En beskrivning av medlet ges här.

Egenskaper: Kolchicin (från *Colchicum autumnale* = Tidlösa) binder till tubulin, och hämmar bildningen av fungerande mikrotubuli. Därmed störs en rad olika cellulära funktioner, t ex mitos, axoplasmatisk transport, lysosom- och myofilamentfunktioner (se 1). Om detta helt kan förklara kolchicinets kliniska effekter är oklart.

Kolchicin absorberas snabbt från mag-tarm-kanalen. Biotillgängligheten uppskattas till cirka 45%, med variation mellan 24-88% (1). Den stora variationen kan förklaras av skillnader i aktivitetet både hos enzymet CYP3A4, som metaboliserar kolchicin, och hos transportproteinet P-glykoprotein, som pumpar tillbaka kolchicin till tarmlumen. Båda enzymerna finns i tarmväggen. Detta gör substansen känslig för interaktioner med läkemedel och födoämnen som kan hämma ett eller båda av dessa enzym.

Kolchicin distribueras raskt i kroppen, och tycks ansamlas i vissa celler, t ex erythrocyter. Distributionsvolymen är 7-10 L/kg. Utsöndringen sker via gallvägarna och njurarna, sannolikt till stor del med hjälp av P-glykoprotein. Enterohepatisk cirkulation förekommer. Hos människa utsöndras cirka 10% av given dos i urinen. Renalt clearance anges till 4 L/tim (dvs cirka 67 ml/min; 1).

Halveringstiden varierar mellan 14 och 30 timmar hos friska individer, hos äldre och vid intoxication. Den långa halveringstiden tycks korrelera till den långsamma dissociationen av bindningen mellan kolchicin och tubulin (1).

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion minskar clearance av kolchicin, vilket ökar risken för toxicitet. Vid GFR under 50 ml/min finns ökad risk för att utveckla myotoxicitet (Wallace et al 1991).

Många läkemedel kan interagera med kolchicins farmakokinetik och öka toxiciteten, se nedan.

Användningsområden:

- a) akut behandling eller profylax av gikt, där det kan vara ett bra alternativ när andra medel är kontraindicerade (3-6).
- b) familjär Medelhavsfeber (FMF) (7-10)
- c) Behçets syndrom (11-12)
- d) Recidiverande perikardit (13)
- e) försöksvis vid primär biliär cirrhos (14), kronisk dermatomyosit och skleroderma (15) m fl tillstånd.

Kontraindikationer: Benmärgspåverkan. Leversvikt. Grav gastrointestinal störning, grav hjärtsvikt, grav njursvikt. Överkänslighet. Gravitetet.

Försiktighet vid hjärtsvikt, gastrointestinal sjukdom, geriatriska patienter, hematologisk sjukdom, leversjukdom, njursjukdom och vid behandling med vissa läkemedel, se nedan.

Graviditet: Då kolchicin är en känd mitos-hämmare, bör potentiell risk för fostret noga vägas mot nyttan av behandlingen. Teratogent på mus och hamster, men detta har inte visats på människa. Begränsade erfarenheter från kvinnor med FMF som behandlats med kolchicin har inte visat ökad frekvens av missbildningar eller missfall (16-18)

Användning av kolchicin under tidig graviditet bör undvikas eftersom en risk för fosterskada inte kan uteslutas. Om exponering skett finns av denna anledning knappast orsak att diskutera ett avbrytande av graviditeten men en detaljerad fosterundersökning inklusive kromosomundersökning kan vara motiverad (19).

Kan påverka spermatogenesisen och spermiefunktion. Motsägande data i små material. Sannolikt koncentrationsberoende effekt (16, 18, 20). Erfarenheter från män på långvarig medicinering med kolchicin för FMF visade inga avvikelser i semen (se 17),

Amning: Kolchicin passerar över i modersmjölk. Koncentrationen i mjölk är ungefär densamma som i moderns serum, men kan variera mycket (16, 20). Man har beräknat att de mängder av kolchicin som förs över till barnet blir små. Amerikanska pediaterförbundet anser att kolchicin i allmänhet kan ges till kvinnor som ammar (16).

Biverkningar: Vanligast är illamående, kräkningar, diarréer, buksmärter och sveda i hals, mage, hud. Dessa symtom är oftast dosbegränsande vid peroral dosering. Vid hög dosering, särskilt efter intravenösa doser, har setts lever- och njurskada, benmärgsdepression, CNS-påverkan, muskelsvaghet, rhabdomyolys, andningsdepression och multiorgansvikt med dödsfall.

Vid långvarig behandling med låga doser förekommer neuropati och myopati, som är reversibelt vid utsättande av kolchicin (21). Myopatin är inte alltid smärtsam, utan kan yttra sig främst som muskelsvaghet.

Malabsorption och alopeci kan uppträda (1).

Kolchicin-behandling har associerats med låga B12-nivåer (22), vilket troligen beror på nedsatt absorption av B12 från magtarm-kanalen.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion löper större risk för biverkningar (2).

Interaktioner: Ökad toxicitet av kolchicin ses vid samtidig behandling med andra läkemedel som hämmar det metaboliserande enzym i gruppen CYP3A, och/eller transportproteinet P-glykoprotein, t ex *klaritromycin*, *erytromycin*, *verapamil*, *flukonazol*, *ketokonazol*, *itrakonazol*, *cyklosporin* (23-31). Mycket allvarlig toxicitet har beskrivits i flera fall.

Kombination med *statiner* och *fibrater* (gemfibrozil) har rapporterats ge svåra fall av akut myopati, inklusive rhabdomyolys (32-38).

Kolchicin kan försämra effekten av *interferon-alfa* vid hepatit C (39).

Dosering vid normal njurfunktion:

1. Akuta giktanfall:

Traditionellt rekommenderas 0,5 mg var eller varannan timme tills symtomen avklingar, eller tills patienten får biverkningar från mage-tarm (vanligen vid totaldos 2,5-5 mg). Behandlingen bör inte upprepas inom 3 dagar pga toxicitetsrisk.

Alternativ dosering: initial dos 0,5-1,2 mg, sedan 0,5-0,6 mg varje timme eller 1-1,2 mg varannan timme tills symtomen avklingar eller diarré uppkommer (vanligen efter 4-8 mg). Max 8 mg kolchicin oralt i samband med en akut episod. Behandlingen bör inte upprepas inom 3 dagar (18).

Andra rekommenderar max 4 mg under de första 24 timmarna, och att dosen bör trappas ut under de följande två dagarna (1).

I en systematisk genomgång av randomiserade kontrollerade studier av kolchicin för behandling av akut giktanfall (6) identifierades en placebokontrollerad studie (3). I denna studie tog patienterna 1 mg kolchicin, och sedan 0,5 mg varannan timme tills full symtomlindring erhöles, eller till dess biverkningar uppkom. Smärta, ömhet, rodnad och svullnad värderades var 6:e timme under 2 dygn. Medelvärdet för totalt intagen dos var 6,7 mg. Kolchicin var mer effektivt än placebo. Signifikanta skillnader jämfört mot placebobehandling sågs efter 18-30 timmar. NNT beräknades till 3. Alla patienter utvecklade diarré efter cirka ett dygn (3)

Förslag till ny lägre doseringsrutin: 0,5 gram tre gånger per dag, eller mindre ofta (4).

2. Profylax mot gikt:

- Om mindre än en akut giktattack per år: 0,5 mg 3-4 dagar per vecka (16)
- Om mer än en akut giktattack per år: 0,5 mg-0,6 mg per dag. I svårare fall 0,5-0,6 mg 2 eller 3 gånger per dag (16)
- För att förebygga giktattack i samband med kirurgi: 0,5-0,6 mg 3 gånger dagligen, med början 3 dagar före operationen, till och med tredje dygnet efter operationen (16).

3. Familjär Medelhavsfeber (FMF): 0,5 mg 2-4 ggr dagligen . Vid inslag av renal amyloidos rekommenderas 2 mg/dag. Uremiska patienter har dock normalt svårt att tolerera denna dos (7).

Alternativt doseringsförslag vid FMF:

- Vid attack: Dag 1: 0,6 mg varje timme fyra gånger, sedan varannan två gånger. Dag 2-3: 1,2 mg var 12:e timma (16)
- Underhållsbehandling/profylax vid FMF 0,5-0,6 mg/dag, högst 2 mg/dag i uppdelade doser (16)

Till barn och ungdomar med FMF (Consensus, enligt 9):

- För barn <5 år: startdos högst 0,5 mg/dag
- För barn 5-10 år: startdos 1,0 mg/dag

3. För barn >10 år: startdos 1,5 mg/dag. Därefter vid behov stegvis dosökning med 0,25 mg per steg, upp till maximum 2,0 mg/dag.

Hos barn som anses ha hög risk (t ex efter njurtransplantation, patienter med amyloidos): bör högre doser ges, upp till 2 mg/dag, oberoende av vilken dos som behövs för att kontrollera symtomen.

Barn med nedsatt lever- eller njurfunktion bör övervakas noga. Vid svår njursvikt (GFR <10 ml/min) bör dosen reduceras med 50% jämfört mot normal rekommendation.

Hela dygnsdosen av kolchicin kan ges som engångsdos, till barn med FMF(10).

4. **Behcets sjukdom:** 1-2 mg/dag beroende på kroppsstorlek (12).
Alternativt: 1 to 1.8 mg/dag uppdelat på 2 eller 3 doser (16)
5. **Perikardit:** 2 mg/dag under 1-2 dagar, sedan underhållsdos på 1 mg/dag (0,5 mg x 2)
Vid akut perikardit under 3 månader, vid rekurrent perikardit under 6 månader (13).

Dosering vid njursvikt:

Om kreatininclearance under 50 ml/min: högst 0,6 mg per dag eller varannan dag.

Om kreatininclearance under 10 ml/min: kolchicin bör ej ges (16).

Förpackningar: Kapslar **Kolkicin 0,5 mg** (Apotekstillverkade ex tempore). Säljs i förpackning om 100 kapslar (40)

OBS! Glöm inte bort att rapportera allvarliga eller oväntade biverkningar av kolchicin!

För ELIS (Enheten för Läkemedelsinformation i Södra Regionen; tel 046-171920

Ellen Vinge
Överläkare i klinisk farmakologi
Klinisk kemi och farmakologi
Universitetssjukhuset
Lund

Referenser till information om kolchicin:

Effekt och dosering:

1. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006;73:672-678.
2. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncl RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol*. 1991;18(2):264-9.
3. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med*. 1987;17(3):301-4.
4. Morris I, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout. *BMJ*. 2003;327(7426):1275-6.
5. Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout--a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1422-31.
6. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD006190.
7. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-496.
8. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet*. 2006;367(9515):1016-24.
9. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanov S, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-83.
10. Kosatin C, Özkan B. Once-daily dose of colchicine in children with Familial Mediterranean Fever. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004 Sep;43(7):605-8.
11. Saenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001084.
12. Lin P, Liang G. Behcet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(6):282-6.
13. Imazio M, Trinchero R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Jun;8(6):404-10.
14. Gong Y, Gluud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004481.

15. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1986 Dec;5(4):527-30.

Graviditet, manlig fertilitet och amning:

16. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, seventh edition (Eds Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
17. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Jun 10;108(2):171-6.
18. Drugdex Drug Evaluations, Micromedex (amerikansk databas), online.
19. Källén B, Källén K. Läkemedel och fosterskador. www.janusinfo.se
20. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1996 Jul;39(7):1213-7.

Biverkningar:

21. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med*. 1987 Jun 18;316(25):1562-8.
22. Davis RE. Clinical chemistry of vitamin B12. *Adv Clin Chem*. 1985;24:163-216.

Interaktioner mellan kolchicin och andra läkemedel:

23. Dogukan A, Oymak FS, Taskapan H, Güven M, Tokgoz B, Utas C. Acute fatal colchicine intoxication in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Possible role of clarithromycin administration. *Clin Nephrol*. 2001 Feb;55(2):181-2.
24. Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kelaidi C, Blanche P. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother*. 2004;38(12):2074-7.
25. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, Woo PC, Lau SK, Cheung BM, Yuen KY. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1;41(3):291-300.
26. Cheng VC, Ho PL, Yuen KY. Two probable cases of serious drug interaction between clarithromycin and colchicine. *South Med J*. 2005;98(8):811-3.

27. Akdag I, Ersoy A, Kahvecioglu S, Gullulu M, Dilek K. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration in patients with chronic renal failure. *J Nephrol.* 2006;19(4):515-7.
28. Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, Ben-Chetrit E. Acute colchicine intoxication--possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):494-6.
29. Troger U, Lins H, Scherrmann JM, Wallesch CW, Bode-Boger SM. Tetraparesis associated with colchicine is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier. *BMJ.* 2005 Sep 17;331(7517):613.
30. Lee BI, Shin SJ, Yoon SN, Choi YJ, Yang CW, Bang BK. Acute myopathy induced by colchicine in a cyclosporine-treated renal transplant recipient--a case report and review of the literature. *J Korean Med Sci.* 1997 Apr;12(2):160-1.
31. Minetti EE, Minetti L. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicine and cyclosporine. *J Nephrol.* 2003 May-Jun;16(3):421-5.
32. Baker SK, Goodwin S, Sur M, Tarnopolsky MA. Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and colchicine. *Muscle Nerve.* 2004;30(6):799-802.
33. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1368-9.
34. Torgovnick J, Sethi N, Arsura E. Colchicine and HMG Co-A reductase inhibitors induced myopathy-a case report. *Neurotoxicology.* 2006;27(6):1126-7.
35. Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother.* 2006;40(7-8):1466-9.
36. Alayli G, Cengiz K, Canturk F, Durmus D, Akyol Y, Menekse EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1358-61.
37. Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(5):266-8.
38. Atmaca H, Sayarlioglu H, Kulah E, Demircan N, Akpolat T. Rhabdomyolysis associated with gemfibrozil-colchicine therapy. *Ann Pharmacother.* 2002;36(11):1719-21.
39. Angelico M, Cepparulo M, Barlattani A, Liuti A, Gentile S, Hurtova M, Ombres D, Guarascio P, Rocchi G, Angelico F. Unfavourable effects of colchicine in combination with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(11):1459-67.
40. ATL-K Kompositioner 2006-2007 (Apoteket AB)