

Folia Pharmacotherapeutica april 2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Colchicine: herinnering aan het risico van overdosering

La Revue *Prescrire* herinnert aan de nauwe therapeutisch-toxische marge van colchicine. Overdosering heeft potentieel ernstige gevolgen. De dosering moest strikt worden gerespecteerd, met aandacht voor nier- of leverinsufficiëntie en de talrijke interacties.

Colchicine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van acute jichtaanval, en de preventie van een jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling. Zijn eveneens vermeld als indicaties : familiale Middellandse-Zeekoorts en sclerodermie. Laag gedoseerd colchicine is de laatste jaren bij verschillende cardiale problemen bestudeerd (zie Folia maart 2016) en wordt momenteel onderzocht bij patiënten met coronairlijden na percutane coronaire interventie (PCI, website KCE).

In twee recente artikels^{1,2}, herinnert *La Revue Prescrire* er aan

- dat colchicine een **nauwe therapeutisch toxische marge** heeft, en
- dat er bij **overdosering** een risico is van rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nieraantasting en leveraantasting. Maag-darmklachten (diarree, nausea, braken) kunnen de eerste symptomen van intoxicatie zijn.

La Revue Prescrire meldt dat er nog steeds een **belangrijk aantal overdoseringen worden gerapporteerd in Frankrijk**, ondanks de risicobeperkende maatregelen die werden genomen, zoals het rondsturen van een DHPC aan de Franse gezondheidswerkers in 2016. Uit Franse toxicovigilantie- en farmacovigilantiegegevens (periode 2016-2020) blijkt inderdaad dat

- **therapeutische vergissingen** (bv. vergissingen in dosering) nog steeds een frequente oorzaak zijn van overdosering;
- het **therapeutisch schema** voor de patiënt vaak complex is;
- gevallen met **fatale afloop** zijn gerapporteerd, onder andere bij **associatie** van colchicine met een macrolide of een statine;
- er ook meldingen zijn van **intentionele overdosering**, in het kader van poging tot zelfdoding.

NB In België ontving het **Antigifcentrum** in de **periode 2018-2022** ongeveer 90 meldingen van blootstelling aan colchicine, waarvan 29 accidentele overdoseringen en 19 intentionele overdoseringen.

Om het risico van overdosering met colchicine te beperken, zijn volgende elementen belangrijk:

- **De dosering respecteren, met aandacht voor de aanwezigheid van nier- of leverinsufficiëntie (let op bij ouderen).**
 - De **dosering bij de acute jichtaanval** zoals vermeld in het Repertorium > 9.3.1. Colchicine (editie 2024) is als volgt (bronnen: SKP, Farmacotherapeutisch Kompas, NHG-standaard Artritis (2017)):
 - Start zo snel mogelijk met colchicine. Begin met 1 mg in de eerste 12 uur, gevolgd door 0,5 mg een uur later, en ga de volgende dagen door met 0,5 mg 2 tot 3 keer per dag.
 - Bij oudere personen en bij nierlijden wordt een dosis van 0,5 mg aanbevolen als eerste inname.
 - In geval van matige nierinsufficiëntie wordt een dosis van 0,5 mg om de twee dagen aanbevolen. De behandelingsperiode moet zo kort mogelijk zijn. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is colchicine gecontra-indiceerd.
 - De behandeling moet worden gestaakt of verminderd wanneer de pijn verdwenen is of wanneer gastro-intestinale ongewenste effecten optreden.
 - Maximaal 6 mg in totaal tijdens een behandelkuur gebruiken. Bij het optreden van een nieuwe aanval na het voltooien van een kuur minimaal 72 uur wachten alvorens een nieuwe kuur te

starten.

- Nog enkele aanvullingen over gebruik bij acute jichtaanval uit andere bronnen :
 - Maximaal gedurende 5 dagen behandelen. De behandeling stoppen zodra er tekenen zijn van intoxicatie (diarree, nausea, braken), of als de klachten na 5 dagen niet verminderd zijn, of als de pijn is verdwenen. (NHG-standaard "Artritis" (2017)).
 - Volgens de NHG-Standaard Artritis (2017) is bij de kortdurende behandeling met de lage dosering (0,5 mg 2–3×/dag) geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een (milde of matig ernstige) nierfunctiestoornis.
- **Alert zijn voor de talrijke interacties :**
 - Risico van **intoxicatie** wanneer colchicine wordt geassocieerd met **inhibitoren van CYP3A4** (onder andere de macroliden clarithromycine en erythromycine; de azoolderivaten itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol; pompelmoessap) **en van P-gp** (onder andere amiodaron; ciclosporine; clarithromycine; de azoolderivaten itraconazol en ketoconazol; verapamil): zie Tabel Ic. In InL.6.3. en Tabel Id. in InL.6.3. **Contra-indicaties** volgens de SKP :
 - gebruik samen met een **krachtige CYP3A4- of P-gp-inhibitor** bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie ;
 - gebruik samen met een **macrolide** bij alle patiënten.
 - Verhoogd risico van **spiertoxiciteit** bij associëren met **statines of fibraten**.
- **Antidiarëica vermijden tijdens de behandeling** omdat zij de eerste tekenen van overdosering kunnen maskeren.



In Frankrijk bestaat een vaste associatie van colchicine + opiumpoeder. Het opiumpoeder kan de symptomen van diarree maskeren. Dit verklaart zonder twijfel waarom met deze associatie talrijke overdoseringen worden gerapporteerd in Frankrijk.

Specialiteitsnamen:

- Colchicine: Colchicine Opocalcium®  (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

- 1 Colchicine et crise de goutte. Posologie encore diminuée dans les RCP en raison des dangers en cas de surdose. La Revue Prescrire 2023 ; 43 :347
- 2 Colchicine : encore des surdoses et des morts. La Revue Prescrire 2023 ; 43 : 512-515
- 3 Compte rendu du Comité scientifique permanent Surveillance et Pharmacovigilance de l'ANSM, séance du 27/9/2021, via Évènement - Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance - ANSM (sante.fr)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.