

## Ingestion von Herbstzeitlosenblättern

# Der unabwendbare Verlauf einer schweren Colchicin-Vergiftung

Dr. med. Ruth Valek<sup>a</sup>, Dr. med. Gino Lee<sup>b</sup>, Dr. med. Johannes Kattner<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Stadtspital Triemli, Zürich

<sup>b</sup> Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli, Zürich

## Fallbeschreibung

### Anamnese

In unserer Notaufnahme stellte sich ein 72-jähriger Patient mit schweren gastrointestinalen Beschwerden vor. Er gab an, ca. 7,5 Stunden zuvor in suizidaler Absicht zwei Schüsseln mit selbstgesammelten rohen Herbstzeitlosenblättern eingenommen zu haben. Kurz danach sei es zu profuser Diarrhoe (ca. 20 Episoden) und anschliessend rezidivierendem Erbrechen gekommen. In der persönlichen Anamnese bestanden eine schwere langjährige Schizophrenie sowie eine bipolare Störung, welche aktuell nicht medikamentös behandelt wurden. Weitere Erkrankungen waren nicht bekannt.

### Status

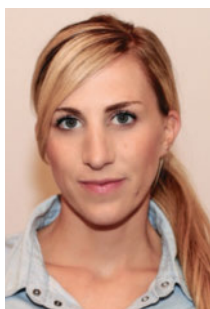
Der Patient präsentierte sich in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Er war allseits orientiert und neurologisch unauffällig. Klinisch imponierte ein gespanntes Abdomen mit diffuser Druckdolenz in allen vier Quadranten. Die Vitalparameter waren bis auf hypertensive Blutdruckwerte (150/75 mm Hg) und eine Sinusbradykardie (50/min) normal.

### Befunde

Die Befunde der initialen laborchemischen Untersuchung sind in Tabelle 1 aufgeführt. Laborchemische Zeichen einer Knochenmarksdepression, akuten Niereninsuffizienz oder Gerinnungsstörung lagen nicht vor. Es bestand eine metabolische Azidose mit einer Hyperlaktatämie von 3,7 mmol/l bei normaler Anionenlücke. Im EKG fanden sich keine Zeichen einer kardialen Ischämie.

### Diagnose

In Anbetracht der Anamnese mit Ingestion einer grossen Menge an Herbstzeitlosenblättern wurde die Diagnose einer Colchicin-Intoxikation gestellt. Der Colchicin-Spiegel stand zu diesem Zeitpunkt noch aus.



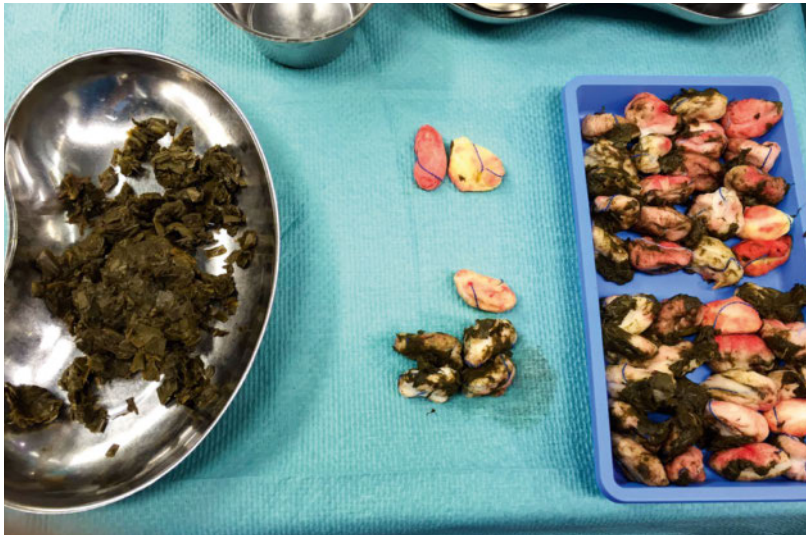
Ruth Valek

## Verlauf

Zur gastralen Dekontamination erfolgte nun die notfallmässige Gastroskopie. Hierfür wurde der Patient intubiert. Der Magen zeigte sich gefüllt mit Blättern der Herbstzeitlosen, welche aufgrund ihrer fasrigen Konsistenz und ihrem Volumen nicht geborgen werden konnten. Daher wurde die Indikation zur Dekontamination per Laparotomie und Gastrotomie gestellt. Intraoperativ konnte das gesamte toxische Substrat ca. 10 Stunden nach Ingestion aus dem Magen entfernt werden (Abb. 1).

Tabelle 1: Laborbefunde bei Eintritt.

Peripheres Blutbild		Referenzbereich
Leukozyten (G/l)	9,28	3,6–10–5
Hämoglobin (g/dl)	16,9	12,7–17,2
Hämatokrit (%)	51	37–39
Thrombozyten (G/l)	271	160–370
Klinische Chemie		
CRP(mg/l)	0,5	<5,0
Na (mmol/l)	137	135–145
K (mmol/l)	4,33	3,5–4,5
Kreatinin (µmol/l)	73	59–104
Harnstoff (mmol/l)	8,6	3,0–8,0
CK (IU/l)	278	<190
ALAT (IU/l)	53	<41
ASAT (IU/l)	hämolytisch	<40
Alk. Phosphatase (IU/l)	70	40–130
γ-GT (IU/l)	32	<61
Lipase (IU/l)	158	<60
INR	1,05	1
Blutgasanalyse (venös)		
pH	7,24	7,37–7,45
pCO <sub>2</sub> (kPa)	8,61	4,6–6,0
Glukose (mmol/l)	5,0	3,9–5,5 (nüchtern)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	27,8	21–26
Laktat (mmol/l)	3,7	0,55–2,2
Base Excess (BE) (mmol/l)	0,4	-2–+3



**Abbildung 1:** Material nach manueller Dekontamination per Laparotomie und Gastrotomie. Nierenschale und Kugeltupfer mit Fasern der Herbstzeitlosen.

In der Folge wurde auf der Intensivstation eine Therapie mit Aktivkohle eingeleitet. Der nun eingetroffene Plasmaspiegel des Colchicins lag bei 19,6 µg/l und somit deutlich über der toxischen Grenze (therapeutischer Bereich 0,3–2,5 µg/l, toxisch >5 µg/l). Die bereits perioperativ eingeleitete Hämodiafiltration zur Korrektur der Metabolik wurde kontinuierlich weitergeführt.

In der ersten Nacht kam es im Rahmen der direkt kardiotoxischen Wirkung des Colchicins zu einem AV-Block dritten Grades, weshalb eine Therapie mit Isoprenalin (Isuprel®) gestartet wurde.

Laborchemisch fielen ein deutlicher Anstieg der Leberenzyme sowie eine spontane INR-Entgleisung als Hinweis auf ein beginnendes Leberversagen auf (Tab. 2). Ausserdem entwickelte der Patient Zeichen einer disseminierten intravasalen Koagulopathie mit klinisch ausgeprägten Mikrozirkulationsstörungen. In Anbetracht des Colchicin-Plasmaspiegels, des fulminanten Verlaufs mit Multiorganversagen und der

**Tabelle 2:** Laborwerte im Verlauf (T = Ingestion).

	T+13 h	T+19,5 h	T+27,5 h
Kreatinkinase (IU/l)	281	682	2400
ASAT (IU/l)	142	739	2877
ALAT (IU/l)	113	737	2494
INR	1,36	1,69	2,00
pH	7,47	7,26	7,22
HCO <sup>3-</sup> (mmol/l)	21,7	18,3	16,5
BE (mmol/l)	-4,3	-6,9	-9,5
Laktat (mmol/l)	3,5	5,0	6,8
Leukozyten (G/l)	8,9	11	10,8

anhaltenden Azidose zeichnete sich trotz maximal supportiven Massnahmen eine minimale Überlebenschance ab. Am ersten postoperativen Tag zeigte der Patient einen Kammerersatzrhythmus mit anschließendem Kreislaufstillstand. Aufgrund der infausten Prognose wurde im Einverständnis mit der Familie auf eine Reanimation verzichtet. Der Patient verstarb ca. 32 Stunden nach Einnahme der Herbstzeitlosenblätter.

## Diskussion

### Colchicin-Toxizität

Colchicin ist ein lipophiles Alkaloid, welches aufgrund seiner entzündungshemmenden und schmerzlindernden Wirkung seit Jahren als Therapeutikum bei Gicht und familiärem Mittelmeerfieber eingesetzt wird. Es kommt auch bei weiteren Erkrankungen wie rezidivierender Perikarditis, Sklerodermie sowie dem Behçet- und Sweet-Syndrom zur Anwendung. Gewonnen wird der Wirkstoff aus zwei Pflanzenarten, namentlich der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) und der Kletterlilie (*Gloriosa superba*). Die Herbstzeitlose wächst bei uns auf feuchten Wiesen und Weiden. Im Herbst bringt sie lilafarbene Blüten hervor, welche die höchste Konzentration an Colchicin enthalten. Aber auch die im Frühling zu findenden Blätter der Herbstzeitlose enthalten Colchicin. Aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit Bärlauch kommt es in dieser Jahreszeit immer wieder zu versehentlichen Intoxikationen [1]. Die geringe therapeutische Breite mit folglich ausgeprägter systemi-

### Wegen der Ähnlichkeit der Herbstzeitlosen mit dem Bärlauch kommt es im Frühling immer wieder zu versehentlichen Intoxikationen!

scher Toxizität limitiert den klinischen Einsatz von Colchicin. Dies führte dazu, dass der Wirkstoff in der Schweiz offiziell nicht mehr im Handel ist. Colchicin verhindert als sogenanntes Spindelgift die Zellkernteilung, indem es das intrazelluläre Protein Tubulin reversibel bindet und damit die Polymerisation zu Mikrotubuli hemmt, welche Bestandteile des Zytoskeletts darstellen und bei intrazellulären Transportvorgängen sowie bei der Bildung der Mitosespindel eine Rolle spielen [2]. Dies wiederum führt zu einer gestörten Proteinansammlung im Golgi-Apparat, verminderter Exo- und Endozytose und zum Mitose-Arrest. Davon betroffen sind alle Körperzellen, wobei sich schnell teilende Zellen, wie sie im Knochenmark, in den Haarfollikeln und im Gastrointestinaltrakt vorkommen, am empfindlichsten reagieren. Ausserdem scheint

Colchicin eine direkt-toxische Wirkung auf Myokardzellen auszuüben und stört die kardiale Reizleitung und Kontraktilität [3]. Nach oraler Aufnahme von Colchicin wird die maximale Plasmakonzentration nach 1–2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 45%. Colchicin ist fettlöslich und hat daher ein relativ hohes Verteilungsvolumen von ca. 5–8 l/kg. Die Halbwertszeit betrug bei Einnahme therapeutischer Dosen (0,6 mg zweimal täglich) bei jungen gesunden Probanden 26,6–31,2 Stunden. Eliminiert wird Colchicin hauptsächlich über enterohepatische Rezirkulation und biliäre Ausscheidung [4]. Die toxische Dosis ist nicht klar definiert, da Fallzahlen limitiert sind. Laut einer älteren retrospektiven Studie betrug die Mortalität ab einer eingenommenen Dosis von 0,8 mg/kg 100%. Zwischen 0,5 und 0,8 mg/kg waren supportive Behandlungsmassnahmen notwendig, die Letalität betrug 10% [5]. In unserem Fall nahm der Patient ca. zwei Salatportionen Herbstzeitlosenblätter ein, was einer Menge von ungefähr 120 mg Colchicin entspricht. Umgerechnet auf sein Körpergewicht lag die eingenommene Menge somit bei ca. 1,7 mg/kg und damit deutlich über der letalen Grenze. Gemäss einer Aufarbeitung der Tox Info Suisse endeten in der Schweiz seit 1966 vier Vergiftungen mit Herbstzeitlosen tödlich. Dreizehn weitere Fälle verliefen mit mittelschweren bis schweren Symptomen nicht letal [6].

### Klinisches Bild

Der Verlauf einer Colchicin-Intoxikation lässt sich in drei Phasen einteilen. In den ersten 24 Stunden nach Ingestion dominieren gastrointestinale Beschwerden. Durch Schädigung der Darmmukosa kommt es zu einem Cholera-ähnlichen Bild mit Diarrhoe und Erbrechen und folglich Hypovolämie. Häufig findet sich zudem eine Leukozytose. Die zweite Phase, welche bis sieben Tage anhalten kann, ist charakterisiert durch

### **Kern der Therapie sind die gastrointestinale Dekontamination sowie supportive Massnahmen, ohne den Colchicin-Plasmaspiegel abzuwarten!**

Multiorgandysfunktion und metabolische Störungen. Durch die kardiotoxische Wirkung können gefährliche Herzrhythmusstörungen auftreten. Im Rahmen der Hypovolämie kann es zu prärenalem Nierenversagen kommen. Dies wird durch eine mögliche Colchicin-bedingte Rhabdomyolyse verstärkt. Des Weiteren treten Leberversagen, ARDS, metabolische Azidose und Verbrauchskoagulopathie auf. Elektrolytentgleisungen lassen sich durch die gastrointestinalen Verluste erklären. Durch die Knochenmarksdepression kommt es

zur Panzytopenie, wobei die tiefsten Werte zwischen Tag 4 und 7 zu erwarten sind [2]. Dies wiederum vergrössert das Risiko einer Sepsis. Auch neurologische Symptome wie Konvulsionen, Hirnödeme oder Delir können auftreten. Wird diese Phase überlebt, folgt die Erholungsphase, in der sich die Organdysfunktionen zurückbilden. Typischerweise finden sich eine sogenannte «Rebound»-Leukozytose und reversible Alopezie. Neuromuskuläre Störungen, welche noch Wochen anhalten können sind typisch [3].

### Diagnostik

Die Diagnose wird in Anbetracht der meist klaren Anamnese leicht gestellt. Bei Personen aus Regionen mit Mittelmeerfieber könnte eine allfällige Überdosierung von Colchicin-Tabletten vorliegen. Differentialdiagnostisch muss man Sepsis, Enterokolitis sowie NSAR- oder Eisenvergiftungen in Betracht ziehen. In der späteren Phase mit Knochenmarksdepression kommt auch eine Schwermetall-Intoxikation in Frage. Ausführliche laborchemische Untersuchungen inklusive einer Blutgasanalyse sollten durchgeführt werden. Die Patienten müssen kontinuierlich EKG-monitoriert werden. Eine Echokardiographie zur Standortbestimmung sollte je nach klinischer Präsentation erfolgen. Der Colchicin-Plasmapiegel lässt sich mittels Flüssigchromatographie/Massenspektrometrie ermitteln. Die Untersuchung dauert jedoch einige Stunden, weshalb mit der Einleitung therapeutischer Massnahmen bereits vor Erhalt des Resultats begonnen werden muss [3].

### Therapie

Kern der Therapie ist die gastrointestinale Dekontamination sowie supportive Massnahmen. Weil sich Colchicin sehr stark im Gewebe verteilt, lässt es sich mittels extrakorporeller Elimination wie der Hämodialyse nicht effizient entfernen [4]. Deshalb sollten die frühzeitige Magenspülung und die Verabreichung von Aktivkohle erfolgen. Aufgrund des hohen enterohepatischen Kreislaufs wird die wiederholte Verabreichung von Aktivkohle empfohlen. Da die Patienten letale Arrhythmien und Multiorganversagen entwickeln können, sollten sie intensivmedizinisch überwacht und betreut werden. Ziel sind die Korrektur des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, ein differenziertes Volumenmanagement und die Antizipation und Behandlung allfälliger Komplikationen wie Gerinnungsstörungen, Organversagen, Sepsis und Herzrhythmusstörungen. Colchicin-spezifische Fab-Fragmente, welche mit Colchicin stabile Komplexe bilden und somit die Bindung an Tubulin verhindern, wurden bisher nur experimentell eingesetzt und sind kommerziell nicht verfügbar. In unserem sehr dramatisch verlaufenen Fall lag der

---

Korrespondenz:  
Dr. med. Ruth Valek  
Stadspital Triemli  
Birmensdorferstrasse 497  
CH-8064 Zürich  
valek\_ruth[at]hotmail.com

Colchicin-Plasmaspiegel mit 19,5 µg/l rund viermal über der toxischen Grenze. Ein letaler Ausgang war somit trotz manueller Dekontamination und maximal supportiven Massnahmen nicht abwendbar. Der Pa-

tient verstarb schliesslich an der kardiotoxischen Wirkung des Colchicins.

#### Informed consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Angehörigen.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Brvar M, Kozelj G, Mozina M, Bunc M. Acute poisoning with autumn crocus (*Colchicum autumnale* L.). *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116(5–6):205–8.
- 2 Stern N, Kupferschmidt H, Meier-Abt PJ. Verlauf und Therapie der akuten Colchicinintoxikation [Follow-up and therapy of acute colchicine poisoning]. *Praxis (Bern 1994).* 1997;86(22):952–6.
- 3 Finkelstein Y, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila).* 2010.48(5):407–14. doi: 10.3109/15563650.2010.495348.Review
- 4 [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022351s000\\_SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022351s000_SumR.pdf), Zugegriffen 4.1.2017.
- 5 Bismuth C. Biological valuation of extra-corporeal techniques in acute poisoning. *Acta Clin Belg Suppl.* 1990;13:20–8.
- 6 Fuchs J, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Kupper J, Kullak-Ublick GA, Ceschi A. Acute plant poisoning: analysis of clinical features and circumstances of exposure. *Clin Toxicol (Phila).* 2011.49(7):671–80.

---

## Das Wichtigste für die Praxis

- Colchicin ist ein teilweise therapeutisch eingesetztes lipophiles Alkaloid mit antiinflammatorischer Wirkung. In der Natur ist es in der Herbstzeitlosen sowie der Kletterlilie zu finden.
- Colchicin verfügt über eine geringe therapeutische Breite mit hoher systemischer Toxizität.
- Seine toxische Wirkung entfaltet Colchicin hauptsächlich durch Hemmung der Zellkernteilung. Bei einer Intoxikation droht ein Multiorganversagen. Ausserdem hat Colchicin eine direkt kardiotoxische Wirkung.
- Bei Verdacht auf oder bei bestätigter Colchicin-Intoxikation hat die umgehende gastrointestinale Dekontamination zu erfolgen. Der Plasmaspiegel darf nicht abgewartet werden.
- Die weitere Therapie besteht aus supportiven Massnahmen in einem intensivmedizinischen Setting.