

Loperamid – harmloses Reisemedikament oder begehrtenwerte Droge?

Lena Züllig^a, Kaspar Schnyder^b, Simon Stäubli^a

^a Innere Medizin, Spital Einsiedeln; ^b Gesundheitszentrum Einsiedeln

Fallvorstellung

Ein 38-jähriger Patient stellt sich auf der Notfallstation unseres Spitals mit dem Wunsch vor, ca. 60 Tabletten Loperamid, je nach Hersteller zwischen 3 und 6 Originalpackungen, zu beziehen. Bei dem im Spital bekannten Patienten ist ein seit ca. 2002 bestehender chronischer, unklarer Durchfall bekannt. Dieser sei, laut Aussage des Patienten, im Zentrumsspital ohne Resultat abgeklärt worden. Er nehme täglich bis zu 20 Tabletten Loperamid zu sich; ohne diese Medikation beklagt der Patient bis zu drei flüssige Stuhlgänge pro Stunde. Zudem bestehe eine analgetische Therapie bei chronischem lumbospondylogenen Syndrom mit Paracetamol, Metamizol, Tizanidin jeweils bei Bedarf und Tramadol-Tropfen von bis zu 250 mg pro Tag sowie eine unklare Medikation mit Bezafibrate. In der persönlichen Anamnese findet sich eine Alkoholabhängigkeit. Er sei momentan abstinent. Auffallend ist, dass bei der Hospitalisation 2008 wegen Pankreatitis eine Obstipation beschrieben wurde, die laxantienbedürftig war.

Uns präsentiert sich ein sehr fordernder, agitierter Patient, der auf die Frage nach seiner Medikation äusserst unwirsch reagiert. Im Status findet sich ein unauffälliges Abdomen mit spärlichen Darmgeräuschen über allen vier Quadranten. Weiterführende Untersuchungen werden vom Patienten strikt verweigert, mit der Begründung, er habe anderweitige Verpflichtungen. Wir klären ihn darüber auf, dass wir keine Arzneimittel ohne medizinische Indikation abgeben und die Medikamentenabgabe nur in zugelassener Dosierung erfolgt. Darauf reagiert der Patient aggressiv und verlässt wütend die Notfallstation.

Kommentar

Loperamid ist als synthetischer, peripherer μ -Opiatrezeptoragonist ein gut wirksames Antidiarrhoikum für den oralen Gebrauch. Es bindet stark an die μ -Opiatrezeptoren in der Darmwand und zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt und lange Wirkungsdauer aus. Es blockiert die Freisetzung von Acetylcholin und Prostaglandin, wodurch die propulsive Peristaltik gehemmt und die intestinale Transitzeit verlängert werden. Die übliche Konzentration von Loperamid reicht für die Penetration ins Zentralnervensystem nicht aus, bei Überdosierung sind jedoch Zeichen einer ZNS-Depression wie Miosis, Somnolenz, Atemdepression, Harnretention und Ileus beobachtet worden.

Pharmakokinetisch zeigt sich, dass ein Grossteil des eingenommenen Loperamids über den Darm absorbiert, fast vollständig durch die Leber metabolisiert und durch die Galle ausgeschieden wird. Die oxidative N-Demethylierung ist dabei der wichtigste Abbauweg und wird hauptsächlich durch die Enzyme CYP3A4 und CYP2C8 – beide aus der Cytochrom-P450-Familie – herbeigeführt [1]. CYP3A4 ist das wichtigste aller CYP-Enzyme und metabolisiert ca. 50% aller auf dem Markt befindlichen Medikamente. Es ist bekannt, dass die CYP3A4-Aktivität durch eine Vielzahl von Arzneimitteln inhibiert resp. induziert werden kann. Zu den wichtigsten Inhibitoren und somit zur Steigerung des Plasmaspiegels anderer über CYP3A4 abgebauter Wirkstoffe wie etwa Loperamid gehören unter anderem Amiodaron, Verapamil, Azole sowie HIV-Proteasehemmer [2]. CYP2C8 macht nur 7% aller Cytochrom-P450-Enzyme der Leber aus. Als wichtige Inhibitoren des CYP2C8 sind Deferasirox, Lapatinib, Trimethoprim und Gemfibrozil zu nennen [3].

Die systemische Verfügbarkeit von Loperamid liegt nur bei 0,3%. Grund dafür ist die Aktivität des P-Glykoproteins, dessen Substrat Loperamid ist. P-Glykoprotein (auch permeability glycoprotein, multidrug resistance protein 1 [MDR1], ATP-binding cassette sub-family B member 1 [ABCB1] oder cluster of differentiation 243 [CD243]) ist eine ATP-abhängige, membranständige Efflux-Pumpe, die unter anderem in den Darmzottenspitzen der Dünndarm-Enterozyten vorkommt. Dort werden aufgenommene Arzneistoffe zurück ins Darmlumen transportiert – daher leistet P-Glykoprotein einen erheblichen Beitrag zum First-Pass-Effekt. Eine weitere wichtige Funktion des P-Glykoproteins besteht in der Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke durch die Lokalisation in den kapillären endothelialen Zellen. Lipophile und einige hydrophile Substanzen werden so am Eindringen in das Gehirn gehindert und zurück ins Blut gepumpt.

Wie bereits von den CYP-Enzymen bekannt, können Medikamente sowohl Substrate, Inhibitoren als auch Induktoren der P-Glykoprotein-Aktivität sein. Interessanterweise können dieselben Medikamente gleichzeitig die Aktivität der CYP-Enzyme beeinflussen. Wichtige Inhibitoren und somit verantwortlich für eine Steigerung des Plasmaspiegels von Medikamenten, abhängig von P-Glykoprotein, sind Amiodaron, Chinidin, Verapamil, Statine, HIV-Proteasehemmer sowie Azole [4].

Gezeigt wurde, dass die gleichzeitige Verabreichung von 4 mg Loperamid mit Chinidin oder Ritonavir in einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des Loperamid-Plasmaspiegels resultiert. Auch Gemfibrozil lässt die Loperamidwerte um ungefähr das Zweifache ansteigen. Die Kom-

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

bination von Itraconazol und Gemfibrozil ergab sogar einen 13-fachen Anstieg der totalen Plasmaexposition von Loperamid [1]. Es ist also möglich, mit pharmakologischer Inhibition der CYP-Enzyme den Plasmaspiegel des Opioids Loperamid deutlich zu erhöhen. Zudem kommt es durch Blockade des P-Glykoproteins zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und somit zu einer zentralen Opioidwirkung durch rezeptfreies, in jeder Apotheke erhältliches Loperamid.

Tatsächlich sind in den einschlägigen Foren im Internet mittlerweile detaillierte Beschreibungen von pharmakokinetischen Tricks und Applikationswegen verfügbar. Zu den meistgenannten «Boostern» gehören Chinidin, Azole und Verapamil. Vor allem Chinidin erfreut sich grosser Beliebtheit, da es in der Apotheke rezeptfrei erhältlich ist. Um den hohen First-Pass-Effekt zu umgehen, werden als Applikationsarten die Expidet-Schmelztablette sowie das Rauchen und Schnupfen der Tabletten angepriesen. Der zu erwartende Effekt soll, bei genug früh begonnener Medikation mit den Boostern, vergleichbar sein mit dem Konsum von Fentanyl. Jugendlichen Risikokonsumenten oder Erstprobierern wird auf diese Weise der Opiatkonsum erleichtert. Ebenso können Opiatabuser Entzugssymptome abwenden oder der mühsamen Beschaffung illegaler Produkte ausweichen. Ein vorsätzliches Ausnützen der pharmakologischen Interaktionen durch unseren Patienten lässt sich nicht beweisen. Für diese Annahme sprechen jedoch die Diskrepanz zwischen der anamnestischen und dokumentierten Krankengeschichte bezüglich der Diarrhoe, die exzessive Dosierung des Loperamids, die unklar gebliebene Medikation mit Fibraten und die scheinbare Akzeptanz der massiven Diarrhoe ohne Bedürfnis für weitere Abklärungen. Differentialdiagnostisch könnte es sich bei der vom Patienten beschriebenen massiven Diarrhoe entweder um eine übertriebene Darstellung oder um eine Überlauf-

enkopresis bei chronischer, durch Opiatmissbrauch verursachte Obstipation handeln.

Dieser Fall zeigt eindrücklich die Wichtigkeit von Basiskenntnissen der Pharmakokinetik. Er soll unser Bewusstsein für die Interaktionsmöglichkeiten von alltäglich abgegebenen, verordneten oder von Patienten erbetenen Arzneimitteln schärfen. Die Notfallsituation erfordert zumindest aus Patientensicht ein schnelles ärztliches Handeln. Zudem führen die zunehmenden Patientenzahlen auf Notfallstationen zu Zeitknappheit. Fordernde Patienten ohne vitale Gefährdung können zu schnellen Interventionen verleiten, umso mehr, wenn sie «nur ein Medikament» verlangen. Der vorliegende Fall hat gezeigt, dass eine angemessene Verlangsamung des Procederes Zeit zur vertieften Reflexion schaffen kann. Dazu braucht es aber auch die Bereitschaft, Anfeindungen von Patienten gelassen hinzunehmen. Eine stabile und unterstützende Teamstruktur auf der Notfallstation bietet hierzu eine wichtige Voraussetzung.

Korrespondenz:

med. pract. Lena Züllig
Spital Einsiedeln
Spitalstrasse 28
CH-8840 Einsiedeln

[lena.zuellig\[at\]spital-einsiedeln.ch](mailto:lena.zuellig[at]spital-einsiedeln.ch)

Literatur

- 1 <http://www.kompendium.ch>
- 2 Horn JR, Hanston PD. Get to know an enzyme: CYP2C8. *Pharmacy Times*. 2011;77(12) [published online: December 7, 2011]. Available from: www.pharmacytimes.com.
- 3 Horn JR, Hanston PD. Get to know an enzyme: CYP3A4. *Pharmacy Times*. 2008 [published online: September 1, 2008]. Available from: www.pharmacytimes.com/publications/issue/2008/2008-09/2008-09-8687.
- 4 Greiner C. P-Glykoprotein-Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus. *Neurotransmitter*. 2010;21(9):40–2.