

Death by lemonade?

H. Kursun · C. Diehl · G. Geldner

Tod durch Limonade?

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin,
Notfallmedizin und Schmerztherapie,
Klinikum Ludwigsburg
(Direktor: Prof. Dr. G. Geldner)

Zusammenfassung

Im Folgenden wird über eine akzidentiell hervorgerufene Arzneimittelintoxikation berichtet. Eine junge gesunde Frau mit unauffälliger Sozial- und Suchtanamnese erkrankte an einer Gastroenteritis, welche symptomatisch mit Loperamid behandelt wurde. Aufgrund einer Chinin-Einnahme in den Vortagen durch größere Mengen Bittergetränke kam es akzidentiell zu einer zentralen μ -Rezeptor-Wirkung des Loperamids mit konsekutiver Vigilanzminderung und anschließender Aspiration. Wie schon seit längerem bekannt, gibt es eine große Gruppe an Medikamenten (Amiodaron, Azithromycin, Captopril, Clarithromycin), welche Effluxtransporter (ABC-Transporter, vom Para-Glykoprotein (P-gp)-Typ) hemmen. Effluxtransporter können unter Energieverbrauch Substanzen gegen ein Konzentrationsgefälle transportieren.

Dieser Effekt wird in der Therapie von Tumoren zum Teil genutzt. Chinin sowie sein Stereoisomer Chinidin gehören zu den (P-gp)-Hemmern und führen dadurch zu einer zentralen Akkumulation des μ -Rezeptor-Agonisten Loperamid. In der Drogenszene wird dieser Effekt ausgenutzt, um eine zentrale Wirkung zu erreichen. Aufgrund dessen ist das in Deutschland bis April 2015 frei erhältliche Chinin rezeptpflichtig geworden. In den USA ist Chinin komplett vom Markt genommen worden.

Summary

The following report is about a prescription of drug poisoning caused by acci-

dent. A young, healthy woman was taken ill with gastroenteritis and treated with loperamide symptomatically. The social history was uneventful; in particular, there was no drug addiction involved. As the woman had imbibed a large quantity of beverages containing quinine the days before, the loperamide she then took induced a central μ -receptor effect which, in turn, led to a reduction of vigilance followed by aspiration. It has long been known that there are many medicines (amiodarone, azithromycin, captopril, clarithromycin) which inhibit efflux transporters (ABC transporters, para-glycoprotein-type (P-gp)). Efflux transporters are able to transport substances against a concentration gradient, a process requiring the expenditure of energy.

This effect can be used in cancer-therapy. Quinine and the stereoisomer quinidine are P-gp inhibitors and thus lead to a central accumulation of the μ -receptor-agonist loperamide. In the drug scene, this effect is used to gain a central effect. For this reason, quinine – which was freely available in Germany until April 2015 – is now only available on prescription, and has been removed from the US market completely.

Fallbericht

Wir berichten über eine 25-jährige, gesunde Patientin mit unauffälliger Sozial- und Suchtanamnese, welche mit ihrem Lebensgefährten zusammenlebte. An Medikamenten nahm sie ein orales Kon-

Schlüsselwörter

Chinin – Loperamid – Effluxtransporter – ABC-Transporter

Keywords

Quinine – Loperamide – Efflux Transporters – ABC Transporters

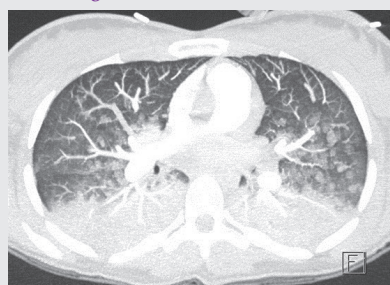
trazeptivum ein. Während einer hochsommerlichen Wetterphase erkrankte die Patientin an einem gastrointestinalen Infekt mit Erbrechen, Diarrhoe und abdominellen Schmerzen. Die Beschwerden setzten plötzlich am frühen Abend ein. Gegen 23:30 Uhr klagte sie über stärkste, zunehmende Schmerzen im Abdomen und Diarrhoe, weshalb sie den ärztlichen Notdienst kontaktierte und um einen Hausbesuch bat. Der ärztliche Kollege konnte die Patientin zeitnah untersuchen und stellte ein weiches Abdomen ohne Abwehrspannung, leise Darmgeräusche sowie Schmerzen im Ober- und Unterbauch fest. Es bestand kein Fieber. Zur Behandlung der Diarrhoe wurde Loperamid in gängiger Dosierung rezeptiert, das der Lebensgefährte umgehend in der Notfallapotheke erhielt. Die Patientin nahm um Mitternacht Ibuprofen (Tablette 600 mg) zur Analgesie und Loperamid (2 Tabletten à 2 mg) ein. Da die Beschwerden jedoch anhielten, konnte die Patientin nicht schlafen und nahm gegen 6 Uhr erneut 2 mg Loperamid ein. Laut Angabe des Lebensgefährten wurde sie in den Morgenstunden nun zunehmend müde und schlief ein, so dass er den Raum verließ, um sich für den Tag fertigzumachen. Als er eine halbe Stunde später nach ihr sah, fand er sie nicht mehr erweckbar und in Erbrochenem liegend vor, so dass er umgehend einen Notruf an die integrierte Leitstelle tätigte.

Bei Ankunft des Rettungsdienstes war die Patientin komatös (Glasgow Coma Score = 3). Es lag eine fulminante Aspiration vor. Nach Anbringen der EKG-Überwachung konnte eine elektrische Aktivität festgestellt werden, so dass ein Sinusrhythmus dokumentiert wurde. Allerdings konnten weder ein Sauerstoffsättigungssignal abgeleitet noch ein peripherer oder zentraler Puls palpieren werden. Somit lag ein Kreislaufstillstand bei einer pulslosen elektrischen Aktivität vor. Es wurde daraufhin mit der kardiopulmonalen Reanimation begonnen. Nach ungefähr 2-minütiger Herzdruckmassage kam es noch vor Gabe von Adrenalin zu einem Return of spontaneous circulation. Der mittlerweile eingetroffene Notarzt intubierte

die Patientin problemlos ohne Medikamentengabe (7,0 Tubus, Cormack und Lehane Grad 1) und konnte etwa 300 ml glasiges, teils galliges Sekret gastral absaugen. Unter Flüssigkeitssubstitution und der Gabe von Akrinor (1 ml) war die Patientin kreislaufstabil und wurde zügig ins Klinikum verbracht.

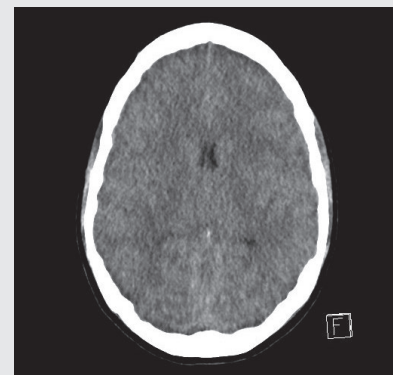
Die Aufnahme im Klinikum erfolgte über die interdisziplinäre Notfalleinheit, wo sofort mit der Diagnostik bei der normothermen und normoglykämischen Patientin begonnen wurde. Echokardiographisch sah man nur eine allenfalls leicht eingeschränkte LV-Funktion und eine septale Akinesie. Das EKG zeigte keine Erregungsrückbildungsstörungen, die QT-Zeit war im Normbereich. Die Abdomen-Sonographie war vollkommen unauffällig. Die durchgeführte Routinelabor Diagnostik zeigte als pathologische Werte eine leichte Leukozytose ($11,6/\mu\text{l}$) D-Dimere 2,07 mg/ml, Natrium 118 mmol/ml, Kalium 3,4 mmol/ml, GPT 70 U/l und GOT 50 U/l. Hinweise für ein Krampfgeschehen wie z.B. Zungenbiss lagen nicht vor, ebenfalls war die Creatinkinase im Serum normwertig. Zum Ausschluss einer Lungenembolie wurde eine Computertomographie durchgeführt. Im CT-Thorax konnten beidseits aspirationsbedingte Infiltrate und betont in beiden Oberfeldern teils fleckige, teils solitäre, teils konfluierende Verdichtungen und milchglasartige Eintrübungen des gesamten Lungenparenchyms am ehesten bei Überwässerung/pulmonaler Stauung nachgewiesen werden (Abb. 1). Zudem wurde bei Zustand nach Reanimation ein craniales CT veranlasst. Es

Abbildung 1



CT-Thorax mit Nachweis einer fulminanten Aspiration.

Abbildung 2



Aufnahme CCT der Patientin mit Zeichen eines hypoxischen Hirnschadens.

zeigte eine massive supra- und infratentorielle Ödembildung mit deutlicher Herniation, Tonsillentiefland und eine verwaschene Mark-Rinden-Differenzierung (Abb. 2). In der arteriellen CT-Angiographie war kein intrakranieller Blutfluss mehr nachweisbar; es bestand ein Durchblutungsstillstand. Nach Abschluss der Bildgebung wurde die Patientin auf die Intensivstation verbracht. Hier fielen bereits bei Aufnahme weite, lichtstarre Pupillen und ein erloschener Cornealreflex auf, die restliche körperliche Untersuchung war weitestgehend unauffällig. Ein periumbilikales Erythem konnte auf die Anwendung einer Wärmflasche zurückgeführt werden. In einer durchgeführten Bronchoskopie bestätigte sich der Verdacht einer sehr ausgeprägten Aspiration.

Laborchemisch auffällig waren eine deutliche Hyponatriämie (118 mmol/l) und Hypokaliämie (3,4 mmol/l) sowie ein Laktat von 3,7 mmol/l. Dies wurde im Rahmen der Diarrhoe gesehen und durch Volumengabe im Verlauf behoben. Der Kreislauf musste zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdruckes >60 mmHg vorübergehend mittels Noradrenalin-Perfusor gestützt werden. Zur weiteren Diagnostik wurden Serum-Röhrchen, Stuhl und Urin direkt in der Notaufnahme und auch bei Aufnahme auf der Intensivstation asserviert. Zusätzlich wurde Blut und Urin zum Drogenscreening in ein Fremdlabor geschickt, wo ausschließlich

Abbildung 3

Untersuchung (Methode)	Primärprobe	Ergebnis/Bew.	Dimension	Ref./Ther.Bereich	Vorbefund	Standort
Toxikologie FA						
Tox Screen Urn MS	Urn	Bewert				
In der vorliegenden Urinprobe konnten mittels GCMS und LCMS folgende Substanzen nachgewiesen werden:						
- Chinin						
- Loperamid						
- Ibuprofen						
- Cafedrin						

Toxikologischer Befund der Urinprobe.

Chinin und Loperamid (Abb. 3) nachgewiesen werden konnten. Anamnestisch stellte sich heraus, dass die Patientin sehr gerne (chininhaltiges) Tonic Water trank. Dies hatte sie allein am Vortag in einer Menge von 2,5 l zu sich genommen.

Eine erneute CT-Diagnostik am folgenden Tag bestätigte den initialen Befund eines hypoxischen Hirnschadens. Die Patientin zeigte ohne Sedierung keinerlei Reaktion, so dass am Folgetag nach der Demonstration der Befunde und Bilder an die Angehörigen der erste Teil der Hirntoddiagnostik erfolgte. Nach Protokoll der Bundesärztekammer wurde die gesamte Hirntoddiagnostik durchgeführt, und nach Freigabe durch die Staatsanwaltschaft wurde dem erklärten Willen der Patientin entsprochen und eine Organ konditionierung und später Explantation durchgeführt. Alle hierfür relevanten Infektionsmarker (u.a. HIV und Hepatitis) waren negativ.

Diskussion

Nach sorgfältiger Anamnese wurden organische Ursachen für das Koma mit konsekutiver Aspiration in der Notfalldiagnostik ausgeschlossen. Aufgrund fehlender anderweitiger pathologischer Befunde wurde nach der Primärdiagnostik von einer Intoxikation ausgegangen. Die einzige von der Patientin eingenommene opiatartige Substanz war Loperamid. Im Gegensatz zu der teilweise vertretenen Meinung passiert auch Loperamid (so wie alle anderen Opiate) die Blut-Hirn-Schranke sehr gut [1,4,6]. Da Loperamid durch Effluxpumpen

(ABC-Transporter) vom Para-Glykoprotein (P-gp)-Typ zügig aus dem Gehirn transportiert wird [2,8], entwickelt es keine bzw. nur eine sehr begrenzte zentrale Wirkung an den μ -Rezeptoren, welche die üblichen Wirkungen und Nebenwirkungen von Opiatintoxikationen vermitteln.

ABC-Transporter gehören zur Gruppe der membranständigen ATPasen, welche die durch die Spaltung von ATP entstehende Energie zum Transport von Substraten nutzen können. In diesem Fall ist der P-gp-Typ, der außer in der Blut-Hirn-Schranke auch in Tumorzellen vorkommt, zuständig. Eine ältere Bezeichnung dieses Proteins in der Literatur ist auch MDR1 (Multi-Drug-Resistance-Protein 1). Diese Effluxpumpe [7] ist verantwortlich dafür, dass viele Substanzen (u.a. Loperamid) normalerweise schnell wieder aus dem Liquor eliminiert werden und damit keine zentralen Wirkungen entfalten können. Es gibt allerdings Inhibitoren des P-gp und damit der Effluxpumpe (z.B. Amiodaron, Azithromycin, Captopril, Clarithromycin, Ciclosporin, Piperin, Quercetin, Chinidin, Chinin, Ketoconazol, Reserpin, Ritonavir, Tariquidar, Verapamil) [3,4]. Hochpotente Inhibitoren [5] der Pumpe (z.B. das HM-30181) führen dazu, dass Loperamid im zentralen Nervensystem akkumulieren [4] und seine Opiatwirkungen bzw. Nebenwirkungen entfalten kann. Dieser Effekt wird von vielen Drogenabhängigen weltweit genutzt und wird in einschlägigen Drogenforen im Internet frei zugänglich zur Entzugsbehandlung und auch zum Missbrauch mit

„Over-the-counter“-Medikamenten [1] empfohlen. Aus diesem Grund sind in allen angloamerikanischen Ländern chininhaltige Medikamente aus dem Handel genommen worden. In Deutschland sind diese noch verfügbar und werden zur Behandlung von Muskelkrämpfen in einer Dosierung von 200–400 mg pro Tablette eingesetzt. Eine für den Loperamid-Missbrauch geeignete Chinin-Dosierung zur Inhibition der Effluxpumpe beginnt bereits bei 200 mg. Chinin wurde ebenfalls zur Behandlung der Malaria tropica eingesetzt, da es die Bildung von toxischem β -Hämatin in den Vakuolen der Blutschizonten verhindert. Zur Behandlung von Malaria werden Dosen von bis zu 800 mg pro Tag über 1–2 Wochen eingesetzt. Dabei wirkt Chinin auch schmerzstillend und fiebersenkend. Aus diesem Grund war es insbesondere im englischen Kolonialreich weit verbreitet, chininhaltige Limonade zu sich zu nehmen. So sind in einem Liter von in Deutschland üblichen Bittergetränken 60–80 mg Chinin enthalten.

Nebenwirkungen bei Chininintoxikation sind Herzrhythmusstörungen, insbesondere Verlängerungen der QT-Zeit sowie Torsades-de-Pointes. Eine weitere Nebenwirkung von Chinin wie auch von Loperamid sind epileptische Anfälle. Nachweislich hatte die Patientin vor Symptombeginn über den Tag verteilt mindestens 2,5 Liter Tonic Water (Chinin-Gehalt 68 mg pro 1000 ml) zu sich genommen, welches einer Gesamtmenge von ca. 170 mg Chinin entspricht, was durchaus zu einer Inhibition der ABC-

Transporter-Pumpe führen kann. Das vom ärztlichen Notdienst verordnete Loperamid wurde in einer Menge von 6 mg eingenommen. Nach Verständigung der Kriminalpolizei wurde das weitere Blut zur Spiegelbestimmung von Chinin und Loperamid in ein Rechtsmedizinisches Institut verbracht, wobei es jedoch auf dem Weg dorthin oder dort verschollen gegangen ist. Eine Spiegelbestimmung der nachgewiesenen Substanzen konnte daher nicht erfolgen.

Leider gibt es für den oben beschriebenen Intoxikationseffekt keine verlässlichen wissenschaftlichen Publikationen, so dass als Referenz die einschlägigen Drogenforen genutzt werden mussten. Hier wird beschrieben, dass bei einer alleinigen Einnahme von ca. 12 mg Loperamid bei Opiat-naiven Personen mit einem sehr guten „Flush“ zu rechnen sei. In Kombination mit P-gp-Inhibitoren gibt es jedoch Berichte von Anwendern, dass schon sehr ausgeprägte Opiatwirkungen bereits ab 1 mg Loperamid auftreten können.

In der kompletten stationären sowie der präklinischen überwachten Phase konnten keine typischen kardialen Nebenwirkungen durch die eingenommenen Substanzen beobachtet werden. Insbesondere bestand jederzeit ein Sinusrhythmus, es traten keine Herzrhythmusstörungen (wie z.B. QT-Zeit-Verlängerungen oder Torsades-de-Pointes) auf. Die Menge für Chinin (170 mg) war im vorliegenden Fall eher im unteren Bereich zur Inhibition der ABC-Transporter-Pumpe, jedoch zeigte die Patientin durch die Grunderkrankung bereits eine deutliche Exsikkose und einen reduzierten Allgemeinzustand, so dass von den eingenommenen 6 mg Loperamid eine ausreichende zentral sedierende Wirkung entfaltet werden konnte. Auch hatte die Patientin (mit

einen deutlich unter 20 liegenden BMI) bis zu diesem Zeitpunkt nie Opiate oder ähnliche sedierende Substanzen eingenommen, so dass (nach Ausschluss anderer Intoxikationen) von einer zentral sedierenden Wirkung des Loperamid mit konsekutiver fulminanter Aspiration ausgegangen werden konnte.

Der Fall wurde so dem BfArM und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet.

Schlussfolgerungen

Chininhaltige Medikamente sind aufgrund des oben genannten Missbrauchs in der Drogenszene seit dem 1. April 2015 in Deutschland rezeptpflichtig, in den angloamerikanischen Ländern sind sie ganz vom Markt genommen worden. Man sollte sich bei der Rezeptierung von Loperamid über die beschriebenen Gefahren im Klaren sein und eine entsprechende Anamnese erheben. Ein noch deutlicherer Warnhinweis auf der Loperamidpackung – auch mit Hinweis auf chininhaltige Limonaden – scheint ebenfalls geboten.

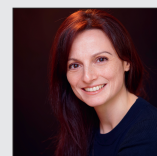
Literatur

1. Daniulaityte R, Carlson R, Falck R, Cameron D, Perera S, Chen L, et al: "I Just Wanted to Tell You That Loperamide WILL WORK": A Web-Based Study of Extra-Medical Use of Loperamide. *Drug Alcohol Depend* 2013;130:241-44
2. Eyal S, Hsiao P, Unadkat JD: Drug interactions at the blood-brain barrier: fact or fantasy? *Pharmacol Ther* 2009;123(1):80-104
3. Fullerton T, Bednar M, Raava P, Legg J, Hoelscher D, Eckols D, et al: Characterization of P-Glycoprotein Inhibition at the Blood Brain Barrier by Ketoconazole and Quinidine using the central Pharmacodynamics of Loperamide as an Indicator of Brain

Distribution. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(2):32

4. Kim T-E, Lee H, Lim KS, Lee SH, Yoon S-H, Park K-M, et al: Effects of HM30181, a P-glycoprotein inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Loperamide in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(3):556-64
5. Kreisl WC, Liow J-S, Kimura N, Seneca N, Zoghbi S, Morse CL, et al: P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer ¹¹C-N-desmethylloperamide. *J Nucl Med* 2010;51(4):559-566
6. Mancano M: High-Dose Loperamide Abuse Inducing Life-Threatening Cardiac Arrhythmias. *Hosp Pharm* 2015;50(5):351-355
7. Ponte-Sucre A: Availability and applications of ATP-binding cassette (ABC) transporter blockers. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007;76:279-286
8. Seneca N, Sami N, Zoghbi S, Shetty HU, Tuan E, Kannan P, et al: Effects of Ketoconazole on the Biodistribution and Metabolism of [¹¹C]Loperamide and [¹¹C]N-Desmethyl-loperamide in Wild-type and P-gp Knockout Mice. *Nucl Med Biol* 2010;37(3):335-345.

Korrespondenz-adresse



Hülya Kursun

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Ludwigsburg
Posilipostraße 4
71640 Ludwigsburg, Deutschland
Tel.: 07141 9966701
Fax: 07141 9966709
E-Mail:
Huelya.Kursun@kliniken-lb.de