



### THERAPIE

## THN – Take Home Naloxon: Ein Baustein der Schadensminderung

von Hans-Günter Meyer-Thompson, Suchtmediziner und Redakteur, [forum-substitutionspraxis.de](http://forum-substitutionspraxis.de), Hamburg

Das Drogenhilfesystem wird 2018 eine neue Abkürzung lernen: THN für Take Home Naloxon – die Abgabe von Naloxon an Opioidkonsumenten, denen das Gegenmittel bei Überdosierungen von anwesenden Zeugen verabreicht werden kann. Im Frühjahr soll ein Naloxon-Nasenspray in Deutschland zugelassen werden.

### Modellprojekt im Saarland

Das Saarland hat kürzlich den Weg frei gemacht für die Verordnung von Naloxon an Opioidkonsumenten: „Ein weiterer Baustein im Bereich passgenauer Hilfsangebote für Schwerstabhängige ist das Modellprojekt zur Drogennotfallprophylaxe, zu dem [...] das Gesundheitsministerium, die Ärztekammer, die Kassenärztliche Vereinigung, die Apothekerkammer und das Drogenhilfzentrum [...] eine gemeinsame Kooperationsvereinbarung unterzeichnet haben“, heißt es in einer Mitteilung der saarländischen Ärztekammer (ÄKS) vom 13.12.2017. „Wir wollen im Saarland die Zahl der Drogentoten verringern. Das gelingt uns nur dann, wenn alle Beteiligten miteinbezogen werden und dadurch aktiv und direkt vor Ort helfen können; denn nicht immer ist medizinisch geschultes Personal in Reichweite, häufig allerdings andere Konsumenten oder Bekannte“, sagt der Drogenbeauftragte der Landesregierung Stephan Kolling. „Vorrangig muss hier sein, dass Leben gerettet werden können.“

Untersuchungen zeigen, dass bis zu 90 Prozent aller Opioidkonsumenten bei mindestens einer Überdosis als Zeuge anwesend waren. Darauf baut das Projekt im Saarland, „dass auch medizinische Laien, z. B. aus dem Kreis der

Drogenabhängigen, durch gezielte Schulungen in die Lage versetzt werden können, im Drogennotfall – bis zum Eintreffen von Rettungskräften – im Rahmen notfallmäßiger Erstmaßnahmen „Naloxon“ fachgerecht einzusetzen und dadurch in das Sucht(selbst)hilfesystem als ein ergänzender Baustein der Überlebenshilfe implementiert werden sollen“, heißt es in der Mitteilung der ÄKS.

Federführend ist das Drogenhilfzentrum Saarbrücken, das u. a. den örtlichen Konsumraum betreibt. Geschult werden im Umgang mit dem Antidot sollen jährlich bis zu 50 Opioidkonsumenten, sowie deren Peers und Angehörige. Ausdrücklich einbezogen in die Zielgruppe sind Heroin-konsumierende Substitutionspatienten, da laut ÄKS die neue Substitutionsrichtlinie der Bundesärztekammer (BÄK) Ärzten ermöglicht, die Substitutionstherapie von Opioidabhängigen künftig sehr viel genauer an die individuellen Bedürfnisse ihrer Patienten anpassen zu können, was die Verordnung von Naloxon an Substitutionspatienten ermöglicht, bei denen ein Opioid-Beikonsum besteht.

### Rechtliche Situation

In Deutschland bestanden lange Zeit Zweifel, ob das Gegenmittel Opioid-

konsumenten verordnet werden darf. Dr. Konrad Mischo, Präsident der ÄKS, teilt dazu auf Anfrage mit: „Berufsrechtlich bestehen gegen die Verordnung von Naloxon an Drogenabhängige keine Bedenken. Dies hatten wir sowohl in der ÄKS als auch mit der Rechtsabteilung der BÄK und mit dem Ausschuss Sucht und Drogen der BÄK abgeklärt. Nicht zulässig ist die Verordnung an Nicht-Suchtabhängige! Die Verwendung des Naloxon bei einem Intoxizierten, dem das Medikament nicht selbst verordnet wurde, ist durch § 34 StGB (Hilfe bei einem Notfall) gedeckt. [...] Eine Verordnung (an Abhängige) über Privatrezept wäre möglich.“

### Weitere Projekte in Deutschland

Bayern will 2018 eine Naloxonstudie starten. 400 Opioidabhängige in fünf bayerischen Städten sollen geschult und mit einem Naloxon-Päckchen ausgestattet werden, darunter auch Strafgefangene vor der Entlassung, um tödliche Überdosierungen bei einem Rückfall zu verhindern.

Im vergangenen Jahr hat das nordrhein-westfälische Landesprogramm zur Naloxon-Abgabe begonnen. In vier Städten haben erste Schulungen und Abgaben des Notfall-Kits stattgefunden, in weiteren drei Städten soll das Programm in Eigenregie von Drogenhilfsträgern durchgeführt werden.

In Frankfurt soll das zwischenzeitlich unterbrochene Naloxon-Programm 2018 wieder aufgenommen werden. Die Frankfurt University of Applied Sciences untersucht mit EU-Förderung die Prävention von drogenbezogenen Todesfällen nach Haftentlassung und soll in diesem Zusammenhang für die Verschreibung von Opioid-Antagonisten wie Naloxon sorgen.



Vorreiter der Naloxon-Abgabe an Opioidkonsumenten ist seit Ende der 1990er Jahre *Fixraum*, Träger von Konsumräumen in Berlin. *Fixraum* bietet Schulungen und die Abgabe von Notfallpäckchen mit Naloxonampullen plus Zerstäuber an.

### Praktische Anwendung

Zur Anwendung kommt Naloxon in Deutschland als injizierbares Medikament in Ampullen; entweder – wie in der Notfallmedizin – i.m. oder i.v. verabreicht oder off-label auf eine Spritze aufgezogen, deren Inhalt mittels eines Zerstäubers in die Nase eingebracht werden kann. Die Aufnahme geschieht rasch über die Schleimhaut. In der Regel kann mit dem Zerstäuber die Menge so dosiert werden, dass lediglich die Symptome der Opioid-Überdosis abgefangen werden, nicht jedoch ein schweres Entzugssyndrom ausgelöst wird.

WHO und Europäische Drogenbeobachtungsstelle (EMCDDA) empfehlen, Naloxon verfügbar zu machen und mit Laienschulungen zu verbinden. Internationale Erfahrungen über den Einsatz von Naloxon liegen aus den USA, aus Kanada und Australien vor sowie aus mehreren europäischen Ländern. In den USA konnte von 1996 bis 2014 durch Laienhelfer mehr als 25.000 Mal eine Opioidüberdosis mit Naloxon behandelt werden.

### Zugelassene Produkte

Aktuell gibt es drei nasal zu applizierende Sprays:

- **Narcan®** ist Marktführer in den USA, wo die Opioid-Krise täglich an die einhundert Menschenleben fordert. Ausgestattet sind neben Polizisten und Feuerwehrleuten auch Schulschwestern an den Colleges und andere Berufsgruppen, an deren Arbeitsplatz gehäuft Überdosierungen auftreten, z. B. Bibliothekare in Universitäten. Apothekenketten wie Walgreen verkaufen das Gegenmittel in mehreren Bundesstaaten mittlerweile rezeptfrei „over the counter“ (OTC). Die herstellende Firma hat eine europäische Marktzulassung beantragt.

- Gescheitert an den strengen Zulassungskriterien der FDA ist **Nalscue®**. Der Hersteller hat aber die Zulassung in Frankreich erhalten, sodass über internationale Apotheken das Spray hierzulande erhältlich ist.

- Die Zulassung erhalten durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat **Nyxioid®**. Bereits im Frühjahr 2018 soll das Spray laut Hersteller in Deutschland erhältlich sein.

## VERSORGUNGSFORSCHUNG

### Psychische Begleiterkrankungen in der Suchthilfe – zur aktuellen Versorgungssituation

von H. Dauber, T. Pfeiffer-Gerschel, Prof. L. Kraus, Dr. B. Braun, IFT Institut für Therapieforschung, München und Prof. O. Pogarell, LMU München

Personen mit einer Substanzabhängigkeit haben ein vielfach erhöhtes Risiko für weitere psychische Erkrankungen. Im Hinblick auf die Behandlung ist dies mit einem ungünstigen Verlauf und einer allgemein schlechteren Prognose für die betroffenen Personen verbunden. Eine aktuelle Studie untersuchte anhand von Daten der Deutschen Suchthilfestatistik die Problematik psychischer Begleiterkrankungen bei Personen, die aufgrund einer Substanzabhängigkeit in 822 ambulanten und 200 (teil-)stationären Suchthilfeeinrichtungen betreut wurden. Im Fokus standen dabei Personen mit einer zusätzlich diagnostizierten affektiven Störung (ICD-10, F3x) oder Angststörung (ICD-10, F4x).

#### Problematik einer integrierten Versorgung

Obwohl sich eine integrierte Behandlung konsistent als wirksamster Ansatz in der Therapie von Substanzabhängigkeiten herausgestellt hat, erschwert die häufige Trennung in der Versorgung psychischer Störungen und Suchterkrankungen die Anwendung dieses Wissens in der Praxis und bedeutet für die Betroffenen einen erschwerenden Zugang zu einer umfassenden Behandlung. Zusätzlich erschwert innerhalb des Versorgungssegments der Suchthilfe die Heterogenität der Angebotsstrukturen oftmals eine ausreichende Berücksichtigung weiterer Störungen. Insbesondere im ambulanten Bereich, wo eine standardisierte Diagnostik strukturell meist nicht vorgesehen ist und nur beschränkte Ressourcen zur Verfügung stehen, ist eine Unterdiagnostizierung und damit unzureichende Berücksichtigung psychischer Begleiterkrankungen anzunehmen. Ziel unserer Studie war es daher, einen Einblick in die aktuelle Versorgungssituation von Personen mit Substanzabhängigkeit und psychischen Begleit-

erkrankungen zu bekommen, indem zum einen das Ausmaß der Problematik in der Suchthilfe erfasst und zum anderen untersucht wurde, inwieweit psychische Begleiterkrankungen Verlauf und Erfolg der Behandlung beeinflussen.

#### Prävalenz psychischer Begleiterkrankungen

Im stationären Bereich weist die Hälfte der Patienten (51 Prozent) neben der Suchterkrankung noch eine weitere psychiatrische Diagnose auf, im ambulanten Bereich dagegen nur 5 Prozent. In beiden Fällen machen affektive Störungen (F3x) und Angststörungen (F4x) den größten Anteil weiterer Diagnosen aus. Am häufigsten finden sich diese bei Personen mit einer Alkohol- und Sedativa-Problematik. Personen mit einer Abhängigkeit von Cannabis, Stimulanzien und anderen psychotropen Substanzen sind vergleichsweise häufig von schizophrenen Störungen (F2x) und Störungen mit Beginn in Kindheit und Jugend (F9x) betroffen. Bei Personen mit einer Opioid- oder Kokainabhängigkeit zeigt sich der größte Anteil an Persönlichkeitsstörungen (F6x).



## Besonderheiten von Personen mit Begleiterkrankung

Substanzabhängige Personen mit zusätzlicher Diagnose einer affektiven oder Angststörung sind durchschnittlich älter, der Anteil an Frauen ist deutlich erhöht und etwa die Hälfte ist alleinstehend. Zwei Drittel befinden sich aufgrund einer alkoholbezogenen Störung in Behandlung, am zweithäufigsten sind Störungen aufgrund von Cannabis. Im Vergleich zur Gesamtpopulation der Suchthilfeklientel besteht die substanzbezogene Störung im Durchschnitt etwas länger und der Anteil an Wiederbehandelten ist deutlich erhöht. Etwa ein Drittel hat im Vorfeld bereits eine psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlung erhalten.

## Besonderheiten in der Versorgung

Vor allem ambulant zeigt sich ein höheres Ausmaß an ergänzender externer psychiatrischer und psychotherapeutischer Behandlung und es bestehen mehr Kooperationen mit ärztlichen oder psychotherapeutischen Einrichtungen. Etwa ein Drittel der Patienten wird im Anschluss an die Behandlung dorthin weitervermittelt. Im stationären Bereich hingegen stellt die psychiatrische und psychotherapeutische Behandlung einen regulären und integrativen Bestandteil der Behandlung dar.

## Behandlungsergebnis

Der Behandlungserfolg liegt bei Personen mit Begleiterkrankung sowohl ambulant als auch stationär über dem der Gesamtklientel der Suchthilfe. Dies zeigt sich zum einen in einer hohen Planmäßigkeit der Beendigung als auch im Hinblick auf das Behandlungsergebnis. Ambulant beenden zwei Drittel der Personen mit zusätzlichen Diagnosen einer Angststörung oder einer affektiven Störung die Behandlung regulär und weisen bei Entlassung eine Verbesserung ihrer (substanzbezogenen) Symptomatik auf. Im stationären Bereich liegt der Anteil mit über 80 Prozent planmäßigen Beendigungen sogar noch höher und ebenfalls über 80 Prozent werden bei der Entlassung als erfolgreich beurteilt.

## Fazit

Zusammenfassend zeigt sich, dass sich die Behandlung von Personen mit zusätzlicher Diagnose, vor allem ambulant, deutlich von der regulären Behandlung unterscheidet und dass die notwendigen Strukturen vorhanden sind, betroffenen Personen eine entsprechende komplementäre Behandlung zu ermöglichen. Dies spricht insbesondere im Hinblick auf das positive Behandlungsergebnis dafür, dass die Kenntnis über das Vorliegen einer weiteren psychiatrischen Diagnose die wesentliche Voraussetzung für das Bereitstellen einer effektiven Behandlung darstellt. Eine diagnostische Abklärung in Suchthilfeeinrichtungen wird daher als sinnvoll erachtet. Da dies aber insbesondere im ambulanten Bereich aufgrund von strukturellen Gegebenheiten und fehlenden Ressourcen oftmals

nicht möglich ist, sollte hier über alternative Ansätze, wie den Einsatz kurzer, effizienter Screening-Instrumente oder Mitarbeiterschulungen nachgedacht werden. Diese können dazu beitragen, die Sensitivität für psychische Begleiterkrankungen zu erhöhen. Zusammen mit dem weiteren Ausbau von Kooperationen und Netzwerken mit der psychiatrischen Versorgung kann dies den Zugang zu einer angemessenen und effektiven Behandlung für substanzabhängige Personen mit psychischen Begleiterkrankungen erleichtern.

### WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- Dauber H. et al.: Co-occurring Mental Disorders in Substance Abuse Treatment: the Current Health Care Situation in Germany. *Int J Ment Health Addiction* (2017), online unter <https://tinyurl.com/yaef8uqw>

## THERAPIE

### Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Missbrauch von Loperamid

von D. Häschke, *Charité Comprehensive Cancer Center* und Prof. Dr. R. Stahlmann, *Institut für Klinische Pharmakologie u. Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin*

Das synthetische Opioid Loperamid (Imodium®, Generika) ist das meistverkaufte, nicht rezeptpflichtige Antidiarrhoikum auf dem deutschen Markt und gilt als sicheres Arzneimittel mit geringem Suchtpotenzial. Jedoch ist es seit Jahren auch als potenzielle Missbrauchssubstanz unter Opiatabhängigen bekannt. Über verschiedene Wege kann Loperamid ZNS-gängig gemacht werden, wodurch opioidtypische Wirkungen erzielt werden können. Neben einer lebensbedrohlichen Atemdepression können auch schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse durch den Missbrauch von Loperamid induziert werden.

### Unentbehrliches Arzneimittel

Loperamid wird vor allem zur kurzfristigen, symptomatischen Therapie von schweren, akuten Durchfallerkrankungen wie beim Reizdarmsyndrom oder Reisedurchfall verwendet. Dank der einfachen Anwendbarkeit, des raschen Wirkungseintritts, der langen Wirkungsdauer sowie des günstigen Preises steht Loperamid seit 2013 auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO (1). Zwar gehört Loperamid zur Gruppe synthetischer Opioide, jedoch führt bei oraler Applikation der

ausgeprägte First-Pass-Mechanismus zu einer besonders geringen, systemischen Bioverfügbarkeit. In der Leber wird über oxidative N-Demethylierung durch die Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen CYP3A4 und CYP2C8 ein Großteil des Wirkstoffs abgebaut, wodurch nur 0,3 Prozent in den Blutkreislauf gelangen. Zudem kann Loperamid trotz seiner Lipophilie nicht die Blut-Hirn-Schranke durchdringen. Das P-Glykoprotein (PGP) – ein Effluxtransporter, der von den Endothelzellen der Hirnkapillaren exprimiert wird – sorgt



für einen kontinuierlichen Rücktransport aus dem ZNS ins Blut. Somit kann Loperamid nicht wie andere Wirkstoffe dieser Gruppe die relevanten Opioid-Rezeptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$ ) im Gehirn stimulieren. Bei Kindern unter zwei Jahren ist Loperamid aufgrund der nicht vollständig ausgebildeten Blut-Hirn-Schranke kontraindiziert.

### Loperamid „scharf machen“

Allgemein gilt Loperamid bei korrekter Anwendung als ein sehr sicheres Medikament mit einem geringen Suchtpotenzial [2, 3]. Jedoch gibt es Möglichkeiten, wie pharmakologische Grenzen überwunden werden können, um Loperamid „scharf“ bzw. ZNS-gängig zu machen. Beispielsweise führen supratherapeutische Dosierungen, bei denen Einnahmen von hundert Tabletten und mehr keine Seltenheit sind, zu hohen Konzentrationen im Blutkreislauf, wodurch das PGP-System gesättigt und die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden kann [4, 5]. Auch die inhalative oder intravenöse Gabe führt zu hohen Plasmakonzentrationen aufgrund der Umgehung des First-Pass-Mechanismus. Eine weitere Möglichkeit der Wirkungsverstärkung besteht in der Einnahme von Substanzen, die die Enzyme CYP3A4 und CYP2C8 inhibieren und dadurch den Abbau von Loperamid verlangsamen sowie seine Halbwertszeit verlängern (Tab. 1). Zudem kann Loperamid auch über eine direkte Inhibition von PGP ZNS-gängig gemacht werden (Tab. 2). Beide Tabellen finden Sie unter [www.subLetter.de](http://www.subLetter.de) > Downloads.

### Schwerwiegende Folgen

Im ZNS zeigt Loperamid qualitativ die gleichen Wirkungen wie andere Opioiden. Es führt zu der bekannten psychotropen Wirkung, die u. a. als euphorisierend und angstlösend beschrieben wird [5]. Bei Opiatabhängigen lindert es zudem Entzugserscheinungen wie Angstzustände, Tachykardie oder das Restless-Legs-Syndrom. Jedoch wird das Gefahrenpotenzial eines solchen Medikamentenmissbrauchs von den meisten Abhängigen unterschätzt. Eine Opiatintoxikation durch Überdosierung ist lebens-

gefährlich und äußert sich durch die typische Symptomen-Trias von Atemdepression, nicht erweckbarem Koma und Miosis. Eine Überdosierung von Loperamid kann darüber hinaus zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen und in der Folge Torsades de pointes und andere ventrikuläre Arrhythmien, Synkopen sowie einen Herzstillstand verursachen [5, 7, 8]. Auch Medikamente und Substanzen, die in Kombination mit Loperamid zur Wirkungsverstärkung bzw. zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke eingenommen werden, können ernste Nebenwirkungen haben.

### EU reagiert nach FDA Warnung

Lange wurde das Missbrauchspotenzial von Loperamid unterschätzt. Erst im Juni 2016 warnte die US-amerikanische Aufsichtsbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration) erstmalig vor Loperamid-Einnahmen in höheren als der empfohlenen Dosis, da diese lebensbedrohliche, kardiale Komplikationen verursachen können. Laut FDA kann auch die gleichzeitige Einnahme hoher, zulassungskonformer Loperamid-Dosen mit Arzneimitteln, die mit dem Wirkstoff in Wechselwirkung treten können, das Risiko für kardiale Ereignisse erhöhen [8]. Diese Erkenntnisse basieren auf 48 Berichten, die in den letzten 40 Jahren (von 1976 bis 2015) der FDA gemeldet wurden.

Infolgedessen wurde in der EU eine Bewertung durch den Pharmakovigilanzausschuss (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeregt, nachdem es dort 54 entsprechende Fallberichte mit teilweise vermuteter Kausalität gegeben hatte. Das PRAC beauftragte daraufhin in seiner Juli-Sitzung 2016 den Inhaber der Originalzulassung Johnson & Johnson Consumer B.V., eine kumulative Analyse der Situation vorzulegen und die Plausibilität der unerwünschten Wirkungen zu beurteilen [9]. Aufgrund dieser Ergebnisse empfahl das PRAC im März 2017 den Herstellern, Hinweise auf die Kardiotoxizität sowie eine Warnung vor Überdosierung in ihre Fachinformationen aufzunehmen [10].

### Umfangreiche Aufklärung durch Ärzte und Apotheker notwendig

Seit April 2017 enthalten die Fachinformationen über Loperamid Hinweise auf das Missbrauchspotenzial und die mögliche Kardiotoxizität bei beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierungen [11]. Apotheker sollten auf schwerwiegende Nebenwirkungen bei Überdosierung hinweisen. Zudem sind sie dazu angehalten, größere Mengen an Loperamid nicht abzugeben und bei Verdacht eines Missbrauchs diesen zu melden. Auch Ärzte sollten ihre Patienten umfangreich aufklären und bei unerklärlichen kardialen Ereignissen ebenso an Loperamid als potenziellen Auslöser denken. Bei Verdacht auf eine Loperamid-Intoxikation sollte gezielt die Konzentration des Arzneimittels im Blut bestimmt werden, da Standard-Drogentests für Opioiden keine Prüfung auf Loperamid beinhalten. Letztendlich muss die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht in Betracht gezogen werden, um eine missbräuchliche Verwendung von Loperamid zu erschweren.

#### WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- Die im Text erwähnte Literatur finden Sie unter [subLetter.de](http://subLetter.de) > Downloads

## Impressum



### Herausgeber und Verlag

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH  
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen  
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99  
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg  
E-Mail: [subletter@iww.de](mailto:subletter@iww.de)

### Redaktion

RAin, FAin StR Franziska David (Chefredakteurin),  
Dr. med. Marianne Schoppmeyer (Schriftleiterin),  
Dr. phil. Stephan Voß (Stellv. Chefredakteur, verantwortlich)

### Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

### Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen  
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290  
E-Mail: [service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

### Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.

