

# Livsfarligt missbruk av receptfria diarréläkemedlet loperamid

**Linda Myllymäki**, överläkare  
 ● linda.myllymaki@gic.se

**Jenny Westerbergh**, apotekare; båda Giftinformationscentralen, Stockholm

**Håkan Carlsson**, överläkare, Västmanlands sjukhus, Västerås

**Jonas Höjer**, docent, överläkare, Karolinska institutet; Giftinformationscentralen, Stockholm

**Loperamid (Dimor, Imodium)** säljs receptfritt på apotek för behandling av diarré sedan flera decennier. Vid normal användning är loperamid ett säkert läkemedel med få biverkningar.

## Verkningsmekanism och farmakokinetik

Läkemedlet utövar sin effekt genom att binda till  $\mu$ -opioidreceptorer i tarmen, vilket hämmar frisättningen av acetylkolin och prostaglandiner. Detta leder till minskad peristaltik. Loperamid är tämligen fettlösligt, men vid normal dosering är den systemiska biotillgängligheten mycket låg på grund av hög förstapassagemetabolism [1]. Loperamid är dessutom substrat för transportproteinet P-glykoprotein, som bland annat finns i tarmen och blod-hjärnbarriären och som pumpar tillbaka loperamid till tarmen och ut ur det centrala nervsystemet.

## Överdoser

Vid stor överdos blir dock både P-glykoproteinet och förstapassagemetabolismen mättade, vilket leder till en ökad biotillgänglighet [2-6]. Vid överdos kan därför centrala opioida effekter uppkomma, vilket kan utnyttjas för att uppnå eufori eller för självmedicinering mot utsättningssymtom till följd av annat opioidmissbruk. Många apotek har tagit beslut om att förvara loperamid bakom disk för att motverka stöld och missbruk.

## Ökat missbruk

Det finns fallrapporter i litteraturen där upprepat intag av stora doser i missbrukssyfte har framkallat allvarliga kardiella effekter som förlängt QT-intervall, torsade de pointes eller andra ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd [4-10]. Verkningsmekanismen bakom loperamids hjärttoxiska effekter vid höga och upprepade doser är inte klarlagd, men det finns teorier om att natrium- och kaliumkanaler blockeras [6, 10]. Under perioden 2000-2013 fick Giftinformationscentralen i genomsnitt två samtal per år gällande överdos av loperamid. Åren 2014-2015 hade antalet ökat till elva samtal per år och 2016-2018 noterades en ytterligare ökning till 21 fall per år. Bland dessa fall ses även en ökning av upprepat missbruk av substansen. Rättsmedicinalverket rapporterade sju dödsfall per år i genomsnitt under perioden 2014-2017. Här presenteras ett fall av allvarlig arytm, inkluderande upprepade episoder av torsade de pointes, efter missbruk av loperamid.

## FALLBESKRIVNING

En yrkesarbetande kvinna i 40-årsåldern fick plötsligt två svimningsattacker i hemmet, varför anhöriga tillkallade ambulans. Vid ankomsten till akutmotagningen var hon vaken. EKG visade oregelbunden

hjärtrytm, breddökade QRS-komplex på 142 ms och en QTc-tid (korrigerad QT-tid) på 465 ms. Hjärtfrekvensen var 80 slag/minut och S-kalium 3,8 mmol/l. Patienten lades in med telemetriövervakning. En datortomografiundersökning av torax planerades för att utesluta lungemboli. På röntgenavdelningen blev patienten plötsligt okontaktbar och pulslös. Hjärt-lungräddning påbörjades och hon vaknade efter några enstaka kompressioner. Ingen EKG-övervakning var kopplad. Efter datortomografin överfördes patienten till hjärtavdelning och 20 minuter senare visade telemetriövervakningen två korta episoder av torsade

»Den andra sjukhusdagen framkom att kvinnan sedan ungefär ett år tillbaka intagit stora doser loperamid, 3-10 förpackningar dagligen.«

de pointes (Figur 1). Första arytmiepisoden föregicks av bradykardi och var självterminerande, medan den andra snabbt defibrillerades till sinusrytm. En bolusdos magnesium, 10 mmol, gavs intravenöst och därefter magnesiuminfusion, 6 mmol/timme. Efter ytterligare några timmar lades profylaktiskt en temporär pacemaker in och frekvensen ställdes in på 85 slag/minut.

Den andra sjukhusdagen framkom att kvinnan sedan ungefär ett år tillbaka intagit stora doser loper-

## HUVUDBUDSKAP

- Loperamid (Dimor, Imodium) säljs receptfritt på apotek för behandling av diarré.
- Loperamid utövar sin effekt via opioidreceptorer i tarmen. Vid normal dosering är den systemiska biotillgängligheten låg.
- Vid överdos ökar biotillgängligheten så att centrala opioida effekter uppkommer.
- Apotek i Sverige har tagit beslut om att förvara loperamid bakom disk för att motverka stöld och missbruk.
- Utländska fall med kardiell påverkan och död efter långvarigt missbruk har publicerats.
- Här presenteras ett fall med förlängd QTc-tid och torsade de pointes efter långvarigt och dagligt loperamidmissbruk.

amid, 3-10 förpackningar dagligen. Detta innebär 48-160 tabletter à 2 mg (96-320 mg) per dygn, vilket är 6-20 gånger högre än rekommenderad maxdos. Initialt uppgav patienten att hon använt loperamid på grund av diarréer, men i ett senare skede framkom att intaget varit en strategi hon tagit till sig från internet efter en tids överkonsumtion av Citodon. Sambandet mellan långvarigt intag av stora doser loperamid och torsade de pointes bekräftades vid kontakt med Giftinformationscentralen, som rekommenderade att behålla pacemakern inställd på frekvensen 90 slag/minut till dess att spontanpuls och QTc-tid normaliserats samt att hålla S-K, S-Ca och S-Mg inom den högre delen av referensintervallen.

Vid avstängning av pacemakern dag 3 sågs normal QRS-tid, men kvarstående T-vågsnegativisering och förlängd QTc-tid. Dag 4 sågs samma EKG-bild som dagen före, men på eftermiddagen återkom en episod med torsade de pointes där overdrive-pacemaker inte hävde arytmin, utan narkosläkare tillkallades. När propofol gavs inför defibrillering gick pacemakern in och bröt arytmin. Dag 6 gjordes ett nytt försök att stänga av pacemakern. EKG visade sinusrytm. Under sen eftermiddag tappade kvinnan plötsligt medvetandet, och en typisk torsade de pointes sågs på nytt. Pacemakerfrekvensen ökades till 90 slag/minut, vilket bröt arytmin varvid kvinnan fick bärande pacemakerrytm och vaknade till. Dag 7-8 hade pacemakern bibehållen frekvens 90 slag/minut. Dag 9 sänktes pacemakerfrekvensen till 40 slag/minut, varpå patienten gick över i en normofrekvent sinusrytm. S-K var 4,5 mmol/l. Pacemakern avvecklades okomplicerat senare under dagen. Kvinnan skrevs hem dag 11 efter två dygn med invändningsfri hjärtrytm. Kontakt etablerades med beroendevården eftersom kvinnan var motiverad till att få hjälp med sin beroendeproblematik.

## DISKUSSION

Giftinformationscentralen har nyligen konsulterats kring ytterligare två patienter som intagit upprepade överdoser av loperamid under flera veckor och som uppvisade förlängd QTc-tid samt upprepade skurar med torsade de pointes. Samtliga dessa fall krävde många dygns övervakning och behandling på grund av återkommande arytmiepisoder. Giftinformationscentralen har numera lagt till loperamid på listan för högriskpreparat gällande denna arytmi, som bland



↑ **Figur 1.** EKG registrerat på patienten i den aktuella fallbeskrivningen visar bradykardi som övergår till en pulslös multifokal ventrikeltakykardi (torsade de pointes).

annat även omfattar metadon och sotalol [11, 12]. Lämplig handläggning av patienter med toxiskt långt QT-syndrom beskrevs i Läkartidningen 2013 [11]. Behandlingen av toxininducerad torsade de pointes utgörs av magnesium intravenöst, kaliumsubstitution till övre referensnivå och hjärtfrekvenshöjande åtgärder (atropin, isoprenalin eller pacemaker). Defibrillering är endast indicerad vid persisterande pulslös arytmi [11].

Den europeiska läkemedelsmyndigheten har uppmärksammat riskerna kopplade till överdos av loperamid och har under 2017 ålagt tillverkarna att lägga till en varningstext i produktresumén [13, 14]. Giftinformationscentralen vill uppmärksamma förekomsten av missbruk och påminna om risken för allvarlig och återkommande arytmi vid upprepade överdosering. De patienter som drabbas kräver ofta långvarig arytmiövervakning och behandling på sjukhus. Den svenska läkarkåren uppmanas att vid misstänkta liknande fall kontakta Giftinformationscentralen och även göra en biverkningsanmälan. Giftinformationscentralen och Läkemedelsverket följer utvecklingen noga som en del i rutinarbetet med läkemedelssäkerhet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:FWWW

## REFERENSER

- Eggleston W, Clark KH, Marraffa JM. Loperamide abuse associated with cardiac dysrhythmia and death. *Ann Emerg Med.* 2017;69(1):83-6.
- Hughes A, Hendrickson RG, Chen BC, et al. Severe loperamide toxicity associated with the use of cimetidine to potentiate the »high«. *J Emerg Med.* 2018;36(8):1527.e3-5.
- Miller H, Panahi L, Tapia D, et al. Loperamide misuse and abuse. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2017;57(2S):S45-50.
- Bhatti Z, Norsworthy J, Szobath T. Loperamide metabolite-induced cardiomyopathy and QTc prolongation. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(7):659-61.
- Parker BM, Rao T, Matta A, et al. Loperamide induced cardiac arrhythmia successfully supported with veno-arterial ECMO (VA-ECMO), molecular adsorbent recirculating system (MARS) and continuous renal replacement therapy (CRRT). *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(11):1118-22.
- Wu PE, Juurlink DN. Clinical review: loperamide toxicity. *Ann Emerg Med.* 2017;70(2):245-52.
- Marraffa JM, Holland MG, Sullivan RW, et al. Cardiac conduction disturbance after loperamide abuse. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(9):952-7.
- Enakpene EO, Riaz IB, Shirazi FM, et al. The long QT teaser: loperamide abuse. *Am J Med.* 2015;128(10):1083-6.
- Larsen T, McMunn J, Ahmad H, et al. Ventricular tachycardia triggered by loperamide and famotidine abuse. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):11.
- Kang J, Compton DR, Vaz RJ, et al. Proarrhythmic mechanisms of the common anti-diarrheal medication loperamide: revelations from the opioid abuse epidemic. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2016;389(10):1133-7.
- Giftinformationscentralen. Giftinfo - för läkare. [www.giftinfo.se](http://www.giftinfo.se)
- Höjer J. QT-förlängning på EKG vanligt vid akut tablettintoxikation. Giftinformationscentralens råd om handläggning. *Läkartidningen.* 2013;110:CCAC.
- European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 March 2017. *EMA/PRAC/287540/2017.* 6 apr 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes-prac-meeting-6-9-march-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf)
- European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6-9 March 2017 PRAC meeting. *EMA/PRAC/146565/2017.* 23 mar 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-march-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf)

## SUMMARY

### **Torsade de pointes following repeated massive loperamide ingestions**

The anti-diarrheal drug loperamide is a mu-opioid agonist with poor systemic bioavailability at standard doses. However, at very high doses bioavailability increases, due to saturation of P-glycoprotein and first-pass metabolism, leading both to opioid effects on the central nervous system and possible systemic side effects. There have been several reports in the literature recently regarding life-threatening cardiovascular symptoms after longstanding daily intake of massive loperamide doses. We hereby describe a patient with syncope who displayed wide QRS complexes and prolonged QTc intervals on ECG upon arrival to hospital. The patient developed typical bursts of torsade de pointes during a prolonged hospital course.