

Methadon

Synonyma:

Phenadon, Amidon, Polamidon

Methadonhydrochlorid, 1-Polamidon®

6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-(3)hydrochlorid;

4,4-Diphenyl-6-dimethylamino-3-heptanonhydrochlorid;

6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-onhydrochlorid;

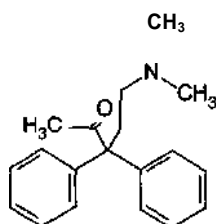
In der Drogenszene: Dollies, Po

6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon

1,1-Diphenyl-1-(2-dimethylaminopropyl)-2-butanonhydrochlorid

Chemische Formel:

$C_{21}H_{27}N \cdot HCl$



Beschaffenheit:

MG: 345,92

Methadon ist ein weißes bzw. farbloses, geruchloses, bitter schmeckendes Kristallpulver, das im monoklinen System (eine Symmetrieebene, $\beta = 74^\circ$) kristallisiert und als Racemat bei $233-236^\circ\text{C}$ schmilzt. Die (-)-Form weist einen Schmelzpunkt zwischen $241-246^\circ\text{C}$ auf. Die freie Methadon-Base, meist amorph, kaum kristallin, verflüssigt sich schon bei normaler Luftfeuchtigkeit. Wird die Base unter Feuchtigkeitssausschluß im Exikkator aufbewahrt, so liegt der Schmelzpunkt bei 78°C . Methadon ist in Wasser verhältnismäßig gut löslich (12 g auf 100 ml), schlecht löslich in Chloroform; ähnlich ist die Löslichkeit in Isopropanol. Fast unlöslich in Ether und Glycerin. Die Methadonbase ist bedingt wasserlöslich und mit Wasserdampf flüchtig.

Der pH-Wert der wäßrigen Lösung liegt zwischen 4,5 bis 6,5. Die Dissoziationskonstante beträgt bei 20°C in wäßriger Lösung 8,25 und mehr.

I(d,L-Polamidon) ist in der Bundesrepublik Deutschland nicht im Handel, sondern das L-Polamidon. Es zeigt der »amerikanischen« Racematform gegenüber folgende Hauptunterschiede:

1. ca. 1,9mal so starke analgetische Wirkung
2. ca. 1,9mal so starke atemdepressorische Wirkung
3. ca. 1,4mal so toxische Wirkung
4. ca. 2mal so starke hibernatorische, d.h. den Winterschlaf fördernde Wirkung.

Verwendung:

Indikationen:

für die stationäre Anwendung bei Opiatabhängigen:

Lebensbedrohende Zustände im Opiatentzug, etwa mit zerebralen Krampfanfällen - was extrem selten ist. Opiat-Entzug bei schweren und konsumierenden Erkrankungen wie progredienter schwerer Lungentuberkulose, Herz-Kreislauf-Dekompensation, gewissen postoperativen Zuständen; Aids.

Schwere, nicht durch Opiatentzug bedingte Schmerzzustände, jedoch nur mit größter Vorsicht wegen des im Körper noch vorhandenen Heroins.

Eine weitere Indikation zur Erhaltungsdosis mit Methadon ist die heroinsabhängige Schwangere nach dem fünften Schwangerschaftsmonat, um sie mit Methadon-Deckung in 10 bis maximal 21 Tagen zu entziehen; ab dem sechsten Monat sollte dann zum Schutze der Frucht für den Rest der Schwangerschaft eine niedrigere Polamidon-Erhaltungsdosis appliziert werden. Nach der Geburt kann die Mutter abrupt entzogen werden, das Neugeborene muß ausschleichend entzogen werden.

Methadon-Maintenance-Programm: siehe Therapiekapitel

Mißbrauch:

wird als Heroinersatz gespritzt

Vorkommen:

L-Polamidon Hoechst Injektionslösung, Hoechst

L-Polamidon Hoechst Tropfen, Hoechst

Folgende Opioide unterscheiden sich von Methadon nur durch ihre kürzere HWZ:

Dilaudid®, Dolantin®, Fortral®, MST 10, Scopodal® und Temgesic®.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Nach Resorption und Verteilung auf dem Blutwege tritt zunächst eine temporäre Anreicherung von Methadon in Leber, Lungen, Nieren und Milz ein. Blut, Herz und Skelettmuskel zeigen wesentlich niedrigere Spiegel. Methadon wird verhältnismäßig fest an Gewebeseiweiß gebunden. Es besitzt eine doppelt so große Bindungskapazität für menschliches Eiweiß, insbesondere an Lipoproteine, als Morphin und wird daher zumindest vorübergehend länger als dieses an Plasmaproteine fixiert. Diese Eigenschaften erklären die zeitlich länger bestehenden pharmakologischen Wirkungseffekte dieser Substanz {Verweildauer von Methadon im Körper beträgt ca. 20 h} gegenüber Morphin, u.a. die langanhaltende Miosis und weitgehende Kompensation des Abstinenzsyndroms nach Morphinmißbrauch.

Es gibt drei verschiedene Wege der Metabolisierung von Methadon: N-Demethylierung mit nachfolgender Hydroxylierung des Phenylrestes, enzymatischer Reduktion, Oxydation der Seitenketten.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich im Stuhl, etwa 10% mit dem Urin und der Galle; oberhalb 55 mg/die kehrt sich der Exkretionsweg um, und es werden mehr reines Methadon und seine Metaboliten im Urin ausgeschieden, bei 160 mg/die bis zu 60%. Auch findet man relativ große Mengen im sauer ausgeschiedenen Urin. Bei weiblichen zu männlichen Rattennieren betrug der Faktor 2,7 (BASELT, 1971). Der Wirkungsmechanismus der Opioide ist bei »Heroin« beschrieben. Eine Blockierung der Opiatrezeptoren kann durch eine einmalige Gabe von Methadon pro Tag aufrechterhalten werden, wenn die Dosis genügend hoch ist; 60-100 mg Methadon oral, 30-50 mg L-Polamidon oral.

Eine zusätzliche Zufuhr eines anderen Opiates (z.B. Diamorphen) kann dann keine Effekte mehr auslösen, wenn die Rezeptoren über die gesamte Zeit zwischen den Dosierungsintervallen vollständig durch Methadon besetzt sind.

Toxizität:

TDL₀ oral Ratte: 770 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 86 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 70 mg/kg

Letaldosis: von 100-1000 mg

Schwere Intoxikationen können bereits ab 40-60 mg oral auftreten.

Opiatsüchtige vertragen oft wesentlich höhere Mengen, bei Zerebralsklerotikern können auch niedrigere Dosen zu Todesfällen führen, besonders gefährdet sind Kombinationsvergiftungen von Opiaten mit Scopolaminen.

Symptome und klinische Befunde:*Bei leichten Intoxikationen:*

Müdigkeit, Bradycardie; in schweren Fällen: Schock, cardiale und cerebrale Giftwirkung, Lungenödem, Myoglobininurie und evtl. akutes Nierenversagen, möglicherweise sekundär (es kann über Muskelzerstörungen-Drucknekrosen zur Myoglobininanhäufung im Serum und dann in den Nieren kommen).

Bei chronischem Gebrauch:

Die chronische Opiatvergiftung zeigt sich an der raschen Abstumpfung gegenüber der Droge und dem Verlangen nach ständig höherer Dosierung. Infolge anhaltender Obstipation (Darmverstopfung) und Appetitmangels kommt es zu augenscheinlicher Abmagerung, zu Kräfteverfall und vorzeitiger Alterung. Weitere auffallende Symptome wie Schlafstörungen, Zittern, Gang- und Sprachstörungen, Blutdruckabfall, Bradycardie, ständige Müdigkeit, Miosis, Impotenz, Frösteln, trockene, fahl-graue und gelbliche Haut, Haar- ausfall erklären sich aus einer vermutlich durch Mangelernährung bedingten Schädigung des Zentralnervensystems.

Das rasche Einsetzen der körperlichen und seelischen Abhängigkeit (»Morphinismus«) steht im Vordergrund. Damit ist durchwegs eine schwere Beeinträchtigung der Gesamtpersönlichkeit verbunden. Für den seelischen Zustand sind Stimmungslabilität und Abflachung des Denkens bei meist erhaltener Intelligenz kennzeichnend. Der Abhängige verliert auch die Fähigkeit, seine Handlungen zu kontrollieren.

Entzug:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, allgemeine motorische Unruhe, Schweißausbrüche, Tränenfluß, Angstgefühle, Kollaps, Unruhe, Schnupfen, Niesanfälle, Gähnen, Gänsehaut, unruhiger Schlaf, Mydriasis während der ersten 24 h, Zuckungen und Spasmen der Muskulatur, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, Wärme- und Kälteschauer, Anstieg der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Abstinenzerscheinungen sind auch bei Neugeborenen beobachtet worden. Auch bei ihnen finden sich eine gesteigerte motorische Aktivität, Zuckungen, Krämpfe, fortwährendes Hungergefühl mit Hände- und Fingerlutschen, Erbrechen, Durchfälle und Hyperthermie.

Eine schwere Dyspnoe mit apnoischen Pausen kann zu Exitus führen. Solche Symptome sind auch durch Morphinantagonisten auslösbar, wenn diese zur Behandlung einer Morphinvergiftung bei abhängigen Personen angewendet werden.

Ohne Behandlung können die meisten Symptome 5-14 Tage andauern. Es kann noch eine Phase sekundärer oder chronischer Abstinenz auftreten, die noch 2–6 Monate andauern kann, mit schrittweise abnehmender Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Muskelschmerzen, ebenso können noch eine Miosis, leichte Erhöhungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur und eine verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf die stimulierende Wirkung von Kohlendioxid andauern.

Nachweis:

Qualitativer Nachweis: Farbreaktionen nach FULTON

Mikrochemische Kristallfällungsteste

Pikrolonat Methode

Methode mit Methylorange als Indikator

Thermomikromethode

PC

DC

Emit

GC

UV-Absorption

IR-Ab Sorption

Massenspektrometrie

NMR-Spektrum

Quantitativer Nachweis: Quantitative UV-analytische Bestimmung

Fluorimetrische Bestimmung, GC, HPLC

Therapie:*Akut:*

Atemwege freihalten, stabile Seitenlage, künstliche Langzeitbeatmung mit Sauerstoff.

Bei Unmöglichkeit einer Langzeitbeatmung wiederholte Injektion (i.V., i.m.) eines Opiatantagonisten wie Naloxon (Na-combi®) oder früher mit Levatlorfan (Lorfan®). Vorsicht vor schweren Herz-Kreislaufreaktionen (Asystolie) bei Morphinabhängigen. Atemdepression verschwindet wegen der kurzen Halbwertszeit der Antagonisten nur für 30-60 Min., dann Eintreten des Ausgangsbefundes.

Hämodialyse bei Nierenversagen.

Chronisch:

Körperlicher und psychischer (Langzeit-)Entzug wie beim chronischen Alkoholismus.

Besonderheiten:

In der BRD bis auf einige Forschungsvorhaben als Heroinersatz verboten.

Fallbeschreibungen: **Faul:*

Bei der 1957 geborenen E.C. handelt es sich um das zweite von drei Kindern eines Versicherungskaufmanns und seiner Ehefrau. Die Ehe der Eltern wird 1966 geschieden, der ältere Bruder wird Berufsoffizier, die jüngere Schwester Verwaltungsangestellte. E.C. lernt mit 13 Jahren einen heroinabhängigen Freund kennen, gerät zunehmend in Drogenkreise, nimmt Heroin und andere Drogen zu sich. 1975 wird die Patientin in unserer Klinik erstmals wegen einer Heroinsucht stationär behandelt. Eine im Anschluß eingeleitete Entwöhnungstherapie bricht die Patientin einige Monate später ab. 1976 bis 1979 weiter intravenöser Heroinkonsum, von 1979 bis 1982 ist die Patientin zeitweise drogenfrei; seit 1982 wieder Heroinkonsum, dazu 1985/86 ambulante Behandlung mit 10 ml Methadon täglich. Von 1976 bis 1984 ist die Patientin fast ausschließlich als Prostituierte tätig. 1975 Geburt einer gesunden Tochter, 1977 eines gesunden Sohnes, die bei der Mutter der Patientin aufwachsen. Im Juli 1985 wird eine HIV-Infektion festgestellt, der Patientin eine weitere Tätigkeit als Prostituierte untersagt; seither verschiedene Aushilfstätigkeiten. Der Freund der Patientin erkrankt an AIDS.

Im Januar 1988 kommt die Patientin auf Vermittlung eines Internisten, der die Patientin seit mehreren Jahren betreut, zur Einleitung einer Methadon-Substitutionstherapie zur stationären Aufnahme. Mehrere Entzugstherapien verliefen zuvor erfolglos. Bei der körperlichen Untersuchung fallen zervikal und axillär vergrößerte Lymphknoten auf; unauffälliger Neurostatus. Im EEG finden sich leichte Allgemeinveränderungen; der TPHA-Test ist reaktiv. Unauffälliges Blutbild. Psychopathologisch ist die Patientin subdepressiv, ansonsten aber unauffällig. Die Patientin wird auf 10 ml Methadon eingestellt, das sie sich täglich in der Klinik abholt und unter Aufsicht eines Arztes einnimmt. Im Verlauf gelingt es der Patientin nach verschiedenen Aushilfstätigkeiten in Videotheken etc. eine feste Anstellung als Sekretärin in leitender Position zu finden und sich aus der Drogenszene weitgehend zu lösen. E.C. scheint im Verlauf psychisch unauffällig, lehnt aber eine mehrfach angebotene Entzugstherapie ab. Im Zusammenhang mit einer im Verlauf aufgetretenen Infektion versucht die Patientin, das oral verabreichte Methadon wieder auszuspucken, um es sich zu Hause intravenös zu spritzen, wird dabei aber von einer Krankenschwester beobachtet. Als Begründung gibt E.C. an, daß sie das Polamidon® lieber spritzen würde, weil es ihr so besser helfen würde. Einmal verdächtigt die Patientin die behandelnden Ärzte, ihr zu wenig Methadon gegeben und den Rest heimlich verkauft zu haben. Trotzdem gelingt es der Patientin, hier eine tragfähige Beziehung herzustellen. Der somatische Status bleibt bei E.C. weitgehend stabil.

Fall 2:

Der 1961 geborene LR. ist seit seinem 18. Lebensjahr heroinabhängig, nimmt bis 1987 regelmäßig Heroin und andere Drogen wie LSD und Kokain zu sich. Seit 1978 intravenöser Opiatmißbrauch. Mehrfache Entzugsbehandlungen sowie Haftstrafen wegen Beschaffungskriminalität. 1985 vorübergehend ambulante Einnahme von Methadon. 1987 bis 1988 wird der Patient von einem niedergelassenen Kollegen mit ca. 30 Tabletten eines Codein-haltigen Hustenpräparates behandelt, nimmt darüber hinaus aber weiter Heroin und andere Drogen zu sich. Außer gelegentlicher Aushilfstätigkeiten keine regelmäßige Berufstätigkeit. Mehrfach versucht sich der Patient den »goldenen Schuß« zu setzen. Seit 1984 ist seine HIV-Infektion bekannt - Ansteckung wahrscheinlich durch eine damalige Freundin. Im Januar 1989 wird der Patient zur Einstellung auf Methadon stationär aufgenommen. Es finden sich beiseits zervikal und inguinal Lymph-

* Quelle: SAJKA, M., NABERD., HIPPIUS, H.: MMW, 44, 691-694 (1990)

knotenpakete im Rahmen eines Lymphadenopathie-Syndroms. Der Patient berichtet selbst über seit mehreren Monaten bestehende Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Der Gedankengang ist weitschweifig; es liegen leichte Zeitgitterstörungen vor; affektiv ist der Patient zum Teil inadäquat gehoben. Keine psychotischen Denkinhalte. Die Primärpersönlichkeit zeigt dependente und antisoziale Züge. Bei unauffälligem kranialen CT ergibt eine Liquorpunktion 48/3 Zellen bei einem Gesamteiweiß von 30 mg/dl. Es findet sich eine oligoklonale Gammopathie im Liquor; HIV-Antikörper-Titer im Serum 1/200, im Liquorsyndrom 1/200000. Das entzündliche Liquorsyndrom wird als Ausdruck einer HIV-Enzephalitis gedeutet. Im Drogen-Screening bei Aufnahme lassen sich Morphin- und Benzodiazepinderivate ausmachen. Der Patient wird auf 7,5 ml Polamidon® eingestellt. In den ersten Monaten werden bei wiederholten Urinkontrollen zum Teil Benzodiazepine nachgewiesen. Im März wird der Patient dabei beobachtet, wie er versucht, Polamidon® in einen im Ärmel versteckten Joghurtbecher abzufüllen. Zur Rede gestellt, gibt er an, »er sei halt ein Fixer und brauche ab und zu eine Nadel«; er verlangt Polamidon®-Ampullen. Nachdem über einen Abbruch der Therapie diskutiert wurde, wird die Behandlung zunächst fortgesetzt. Der Patient berichtet im Verlauf wiederholt über Nachtschweiß, Nierenschmerzen und verschiedene andere körperliche Störungen, wirkt aber affektiv eher gehoben. Er erscheint über einen mehrmonatigen Zeitraum hin drogenfrei, hat aber weiterhin Kontakte zur Drogenszene, lebt von der Sozialhilfe. Anfang September erscheint der Patient dann erstmals mehrere Tage nicht auf Station, entschuldigt sich später mit einem Autounfall. Ende September 1989 erklärt der Patient telefonisch, er habe in den letzten Tagen wieder Heroin und auch Kokain eingenommen, sei wegen Entzugerscheinungen in eine toxikologische Station eingeliefert worden, habe die Behandlung dort aber nach einem Tag wieder abgebrochen. Eine erneute stationäre Aufnahme lehnt der Patient uns gegenüber ab. Eine Weiterführung der Substitutionsbehandlung erscheint als nicht sinnvoll; diese wird abgebrochen.

Fall 3:

Der 1958 geborene A.K. ist das zweite von drei Kindern eines Kaufmanns und seiner Ehefrau. Der ältere drogenabhängige Bruder verstirbt 1988 an einer Überdosis Heroin; die jüngere Schwester ist gesund. Seit 1972 nimmt der Patient regelmäßig Haschisch zu sich, seit 1976 Heroin i.V., wobei die Drogenerkrankung des älteren Bruders wahrscheinlich bahrend gewirkt hat. Eine Ausbildung kann der Patient noch abschließen; danach mehrere Aushilfsjobs, erste Diebstähle und Drogenhandel. 1980 achtmonatige Haftstrafe, 1981 lernt der Patient seine spätere Ehefrau kennen, kann danach ein Jahr lang drogenfrei leben, anschließend wieder Heroinkonsum. 1984 bis 1986 wird der Patient mit Methadon behandelt; später wird er von seinem Hausarzt mit Codein therapiert, nimmt aber weiterhin Heroin zu sich. Vor Aufnahme nimmt der Patient 40 bis 60 mg Hydrocodein sowie 1/2 g Heroin, ist trotzdem als Bauarbeiter tätig. Seit 1985 ist bei dem Patienten eine HIV-Infektion bekannt; die nicht-drogenabhängige Ehefrau ist ebenfalls HIV-positiv; der einzige, sechsjährige Sohn stirbt im November 1988 an AIDS. Kurz vor Aufnahme beginnt der Patient eine Berufstätigkeit als Bauhelfer. Die Ehefrau ist Gärtnerin, betreut im Rahmen der AIDS-Hilfe zusätzlich infizierte und kranke Kinder.

Bei Aufnahme im Mai 1989 imponieren mehrere nicht druckdolente Lymphknoten in der Leiste; es besteht eine disseminierte Follikulitis an beiden Beinen; die routinemäßig bestimmten Laborparameter sind unauffällig. Im Nativ-CT finden sich frontal-betont erweiterte Liquorräume. Psychisch wirkt der Patient etwas niedergeschlagen und dysphorisch, ansonsten aber unauffällig. Die Primärpersönlichkeit zeigt narzißtische Züge. Der Patient wird auf 9 ml Polimidon® eingestellt, worunter das Opiatenzugssyndrom beherrschbar erscheint. Im weiteren Verlauf gelingt es dem Patienten, als Bauhelfer tätig zu bleiben. Trotz längerer Anreise kommt der Patient täglich in die Klinik, um vor Arbeitsantritt seine Medikation einzunehmen. Mehrere Urinkontrollen liefern keinen Hinweis für einen zusätzlichen Drogenmißbrauch. Der körperliche und psychische Befund erscheint weiter unverändert stabil.

Diskussion:

Kaum ein Tag vergeht, ohne daß ein am Drogenproblem interessierter Wissenschaftler, Politiker oder Publizist sich warend oder fordernd zu Methadon-Programmen für Drogenabhängige äußert. Dabei wird über den möglichen Einsatz von Methadon sehr kontrovers diskutiert.

Bei den hier dargestellten Fällen ist zu berücksichtigen, daß diese in gewisser Hinsicht eine Positiv-Auswahl darstellen. Die Mehrzahl der drogenabhängigen Patienten, die sich zunächst um eine Substitutionsbehandlung mit Methadon bemühen, schrecken schon vor dem Gedanken an eine stationäre Aufnahme, tägliche Wiedervorstellungen oder regelmäßige Urinkontrollen zurück oder erscheinen erst gar nicht zu vereinbarten Gesprächen. Bei anderen Patienten besteht eine so ausgeprägte Polytoxikomanie, daß eine Sub-

stitutionsbehandlung mit Methadon von vorneherein aussichtslos ist. Besonders wichtig erscheint es uns, die Kriterien für die Ausgabe von Methadon verbindlich festzulegen. Schon die Ab- bzw. Ausgabe von Methadon kann erhebliche Probleme bereiten, wie die beiden ersten Fälle hier zeigen. Immer wieder gelingt es Patienten, den Methadon-Saft auszuspuken, abzufüllen oder anderweitig für einen späteren i.v. Konsum abzuweichen, wobei die Raffinesse und der Einfallsreichtum mancher Patienten kaum zu überbieten sind. Von daher ist die Einnahme von Methadon genauestens zu kontrollieren. Wir geben Methadon grundsätzlich nur noch verdünnt in einer größeren Menge Fruchtsaft aus. Der Patient sollte nach Einnahme einen Schluck Wasser trinken. Die wiederholt propagierte und zum Teil auch durchgeführte Abgabe von Methadon in Apotheken erscheint uns völlig ungeeignet, da eine wirkungsvolle Kontrolle der tatsächlichen Einnahme hier kaum möglich ist. Regelmäßige Urin- und ggf. auch Blutkontrollen sind eine absolute Notwendigkeit: Methadon ist kein »Ersatzwässerchen«, sondern ein hochwirksames Opiatderivat, das in Kombination mit anderen Rauchmitteln zu schweren Vergiftungen bis hin zu Todesfällen führen kann. Bei wieder rückfälligen Patienten muß die Substitutionsbehandlung abgebrochen werden. Der personelle und organisatorische Aufwand, um eine korrekte Abgabe und Einnahme zu gewährleisten, ist enorm. Die Weiterbetreuung HIV-infizierter Methadon-Patienten in unserer Klinik umfaßt regelmäßige ambulante Gespräche sowie die Teilnahme an einer wöchentlich stattfindenden Therapiegruppe. Darüber hinaus wird auch eine adäquate internistische Betreuung der Patienten gewährleistet. Gerade der oft schlechte somatische Status mit häufigen Infektionen und anderen Erkrankungen stellt für die Durchführung einer Substitutionsbehandlung ein besonderes Problem dar, da - wie unsere Erfahrungen zeigen - viele Patienten auch aus körperlichen Gründen häufig nicht in der Lage sind, sich täglich in der Klinik vorzustellen.

Unsere bisherigen Erfahrungen zeigen, daß zumindest einzelne Patienten durch die Gabe von Methadon psychisch und sozial so zu stabilisieren sind, daß eine regelmäßige Erwerbstätigkeit eine Loslösung aus dem Drogenmilieu, eine verbesserte Lebensqualität und damit auch ein vermindertes Infektionsrisiko für die Gesamtbevölkerung erreichbar erscheinen.

Die hier dargestellten Fälle können eine systematische wissenschaftliche Untersuchung zur Frage der Wirksamkeit von Methadon-Programmen nicht ersetzen. Eine weitere katamnestische Erfassung der von uns behandelten Patienten ist vorgesehen. Die Erfahrungen in Schweden und der Schweiz zeigen, daß eine Gabe von Methadon an Drogenabhängige nur dann sinnvoll ist, wenn gleichzeitig eine weitere engmaschige therapeutische Betreuung gewährleistet ist. Von Interesse wäre nicht nur die Beantwortung der Frage, ob und inwieweit sich Drogenkonsum, soziale Integration und Delinquenz durch die Gabe von Methadon verändern lassen, sondern auch, ob sich der somatische Status, auch unter Berücksichtigung immunologischer Parameter, bei HIV-positiven Drogenabhängigen im Vergleich zu andern infizierten Drogenabhängigen durch die Gabe von Methadon günstig beeinflussen läßt.

Schlußfolgerung:

Die Methadon-Gabe an Drogenabhängige ist für die Mehrheit der Patienten nicht indiziert; grundsätzlich ist eine auf Drogenfreiheit ausgerichtete Therapie anzuraten und vorzuziehen. Die Substitution mit Methadon ist aber für einige Patienten mehr als eine ultima ratio und kann, allerdings nur eingebettet in ein umfassendes therapeutisches Konzept, zur Abnahme von Beschaffungskriminalität und -prostitution beitragen.

Literatur:

- ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT UND AUSSCHUSS »PSYCHOHYGIENISCHE FRAGEN DER BUNDESÄRZTEKAMMER: Warnung vor Methadon-»Behandlung« Rauschmittelabhängiger, Dtsch. Ärztebl., 70,1181 (1973).
- BASELT, R.C., CASARETT, I.J.: Detection of drugs in urine for methadone treatment programs, J. Chromatogr. 57,139-141(1971).
- BEAVER, W.T., WALLENSTEIN, S.L., HOUDE, R.W., ROGERS, A.: A clinical comparison of the analgetic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. Clin. Pharmacol. Ther. 8,415-425 (1976).
- BENET, L.Z., SHEINER, L.B.: Design and optimization of dosageregimes: pharmacokinetic data. In: The pharmacological basis of therapeutics (Ed.: GILMANN, A.G., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURADF.). MacMillan Publishing Company New York, Tronto, London, 7. Auflage, 1985, pp. 1663-1733.
- BUISMAN, Goos, C: Die Methadon-Behandlung in den Niederlanden-eine Zwischenbilanz. Suchtgefahren, 31,109-115(1985).
- CASY, A.F., PARFIT, R.T.: Opioid analgetics. Chemistry and receptors. Plenum Press New York, London, (1986)

- DEUTSCHER BUNDESTAG, 10. Wahlperiode: Methadon-Behandlung Drogenabhängiger. Drucksache 10/5307 vom 11.4.1986.
- ECKENHOFF, J.E., OECH, S.R.: The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man. A review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1 (1960), 483-524.
- EDDY, N.B., HALBACH, H., BRAENDEN, O.J.: Synthetic substances with morphin-like effect. Clinical experience: potency, side-effects, addiction liability. *Bull. World Health Org.* 17 (1957), 569-863.
- ELLENHORN, M.J., BARCELOUX, D.G.: Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier New York, Amsterdam, London, 1988, p. 677-718
- ETTINGER, D.S., VITALE, P.J., TRUMP, D.L.: Important clinical pharmacologic considerations in the use of methadone in cancer patients. *Cancer Treatment Rep.* 63 (1979), 357-458
- FACHVERBAND DROGEN UND RAUSCHMITTEL e.V.: Methadon, Thesenpapier vom 4. April 1985.
- FLOMENBAUM, N., GOLDFRANK, L.A., ROBERTS, J.R.: Selected clinical toxicologic presentations: evaluation and management. In: Principles and practice of emergency medicine (Ed.: SCHWARTZ, G.R., SAFAR, P., STONE, J.H., STOREY, P.B., WAGNER, D.K.). W.B. Saunders, Comp. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hongkong. 2. Auflage, 1986, p. 1988-1699.
- FOLEY, K.M.: The treatment of cancer pain. *New Engl. J. med.* 313 (1985), 83-95.
- FRANKE, M.: Übergeordnete Gesichtspunkte zur Bewertung von Methadon-Programmen. *Suchtgefahren*, 31,95—100 (1985).
- FRIEDRICHS, U.: Methadon zwischen »Königsweg« und »Goldenem Schuß« oder: eine Rechnung ohne den Fixer, *Dtsch. Ärztebl.*, 50,2115-2118 (1987).
- GARRIOT, J.C., STURNER, W.Q., MASON, M.F.: Toxicologic findings in six fatalities involving methadone. *Clin. Tox.* 6, 163-173 (1973).
- GERCHOW, J., HEINRICH, K., JANSSEN, P.L., KIMBEL, K.-H., POSER, W., RETZLAFF, I., TÄSCHNER, K.-L., WALDMANN, H., WANKE K.: Ersatzdrogen. *Dtsch. Ärztebl.*, 5,176-177 (1988).
- GOLDFRANK, R.L., BRESNITZ, E.A.: Opioids in: Goldfrank's toxicologic emergencies (Ed.: GOLDFRANK, R.L., FLOMENBAUM, N.E., LEWIN N.A., WEISMAN R.S., HOWLAND, M.A., KULBERG A.G.). Appleton-Century-Crofts/Norwalk, Connecticut, 3. Auflage, 1986, p. 404-419.
- GOURLEY, G.K., COUSINS, M.J., CHERRY, D.A.: Drug therapy. In: Handbook of chronic pain management (Ed.: BUIROWS, G.D., ELTON, D., STANLEY, G.V.). Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 1987, pp. 163-192.
- GOURLEY, G.K., WILSON, P.R., GLYNN, C.J.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during perioperative period. *Anesthesiology* 57 (1982), 458-467.
- GRABINSKI, P.Y., KAIKO, R.F.: Bioavailability and analgesia after deltoid and gluteal injections of methadone and morphine. In: Opioid analgesics in the management of clinical pain. *Adv. Pain. Res. Ther.* Raven Press New York, Vol 8, 1986, 81-855.
- HECKMANN, E.: A propos Ersatzdrogen, *Suchtgefahren* 31,128-132, (1985).
- HORNS, W.H., RADO, H.M., GOLDSTEIN, A.: Plasma levels and Symptom complaints patients maintained on daily dosage of methadone hydrochloride. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17 (1975), 636-649.
- INTURRISI, C.E., COLBURN, W.A., KAIKO, R.F., HOUDÉ, R.W., FOLEY, K.M.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 41 (1987), 392—401.
- INTURRISI, C.E., VEREBELY, K.: Disposition of methadone in man after a Single oral dose. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13 (1972), 923-930.
- INTURRISI, C.E., VEREBELY, K.: The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol., Ther.* 13 (1972), 633-637.
- JAFFE, J.H.: Drug addiction and drug abuse. In: The pharmacological basis of therapeutics (Ed.: GILMAN, A., GOODMAN, L.S., RALL, Th.W., MURAD, F.). Mac Millan Publishing Company New York, Toronto, London, 7. Auflage. 1985, pp. 532-581
- JAGE, J.: Die Methadonintoxikation. *VNM*, 15 (1989), 128-140.
- JANZ, H.-W.: Zur Frage der »ärztlichen Begründetheit« ambulanter Verschreibungen von L-Polamidon zum kontrollierten Heroin-Entzug. *Suchtgefahren*, 2,116 (1981)
- KEUP, W.: Methadon (Polamidon-) Verschreibung bei Heroin- Abhängigkeit. *Suchtgefahren* 26, 78-80 (1980).
- KEUP, W.: Methadon-Erhaltungsprogramme. Die Verwendbarkeit von Polamidon für Suchtkranke in Deutschland. *Dtsch. Ärztebl.*, 70,1179-1182 (1973).
- KRACH, C. et al., Ambulantes Therapieprogramm mit Methadon. *Niedersächsisches Ärztebl.* 51, 281-293 (1978).
- KRAUTHAN, G.: Einführung von Methadon-Erhaltungsprogrammen in der Bundesrepublik Deutschland? Eine kritische Literaturarbeit. *DHS Inform.-Dienst*, 3/4, 1-20 (1980).
- KREEK, M.J.: Exogenous opioid: Drug disease interactions. In: Opioid analgesics in the management of clinical pain (Ed.: FOLEY, K.M., INTURRISI, C.E.). *Adv. Pain Res. Ther.* Raven Press, New York, Vol 8,1986,201-210
- KREEK, M.J.: Medical complications in methadone patients. *Ann. NY Acad. Sci.* 311 (1978), 110-132.
- LEHMANN, K.A., NEUBAUER, M., DAUB, D., KALFF, G.: CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte Atemdepression. Untersuchungen mit Fentanyl. *Anaesthesist* 32 (1983), 2472-258.
- MANNING, T., BIDANSET, J.-H., COHEN S. et al.: Evaluation of the Abuscreen for methadone. *J. For. Sci.*, 21,112-120 (1976).

- MARTIN, W.R., JASINSKI, D.R., HAERTZEN, C.A., KAY, D.C., JONES, B.E., MANSKY, P.A., CARPENTER, R.W.: Methadone - a reevaluation. *Arch Gen. Psych* 28 (1973), 286-295.
- MATHER, L.E., DENSON, D.D.: Pharmacokinetic considerations for drug dosing. In: *Practical management of pain* (Ed.: RAJ, P.P.). Year Book Publ. Inc. Chicago, London, 1986, pp. 489-502
- MATHER, L.E., GOURLEY, G.K.: The biotransformation of Opioids: significance for pain therapy. In: *Opioid agonist/antagonist drugs in clinical practice* (Ed.: NIMMOW, S., SMITH, G.). Excerpta Medica Amsterdam, Geneva, Hongkong, Oxford, Princeton, Tokyo, 1984, pp. 31-46.
- NANJI, A.A., FILIPENKO, J.D.: Rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure associated with methadone intoxication. *J. Toxicol.-Clin. Toxicol.* 20 (1983), 353-360.
- NILSSON, M.-L., WIDERLÖV, E., MERESAAR, U., ÄNGGARD, E.: Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22 (1982), 337-342.
- OLSEN, G.D., WENDEL, H.A., LIVERMOORE, J.D., LEGER, R.M., LYNN, R.K., GERBER, N.: Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21 (1976), 147-157.
- PAALZOW, L., NILSSON, L., STENBERG, P.: Pharmacokinetic basis for optimal methadone treatment of pain in cancer patients. *Acta anaesth. scand. Suppl* 74 (1982), 55-58.
- PAALZOW, L.: Pharmacokinetic aspects of optimal pain treatment. *Acta anaesth. scand. Suppl.* 74 (1982), 37-43.
- PEARCE, C.J., Cox, J.G.C.: Heroin and hyperkalaemia. *Lancet* 2 (1980), 923
- PENNERS, B.-M.: Exzessive Verschreibung von Drogensatzmitteln. *Münch. med. Wschr.*, 45, 93-94 (1986).
- ROMAC, D.R.: Safety of prolonged high-dose infusion of naloxone hydrochloride for severe methadone overdose. *Clin. Pharmacol.* 5 (1986), 251-254.
- ROMACH, M.K., PIASFY, K.M., ABAL, J.G., KHOUW, V., E.M. SELLERS: Methadone binding to orosomucoid (1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29 (1981), 211-217.
- ROSENBERG, J., BENOWITZ, N.L., PONDS, S.: Pharmacokinetics of drug overdose. *Clin. Pharmacokin.* 6(1981), 161-192.
- SANTIAGO, T.V., PUGLIESE, A.C., EDELMAN, N.H.: Control of breathing during methadone, addiction. *Am. J. Med.* 62 (1977), 347-354.
- SATTES, H.: »Stütztherapie Opiatsüchtiger mit Polamidon? *Spektr. d. Psychiatr. u. Neryenheilkunde*, 1, 6, (1973).
- SÄWE, J., HANSEN, J., GINMAN, C., HARTVIG, P., JAKOBSEN, P.A., NILSSON, M.-L., RANE, A., ÄNGGARD, E.: Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain. *Br. FMed. J.* 282 (1981), 771-773.
- SÄWE, J.: High dose morphine and methadone in cancer patients. *Clinical pharmacokinetics considerations of oral treatment. Clin. Pharmacokin.* 11 (1986), 87-106.
- SCHIED, H.W., HEIMANN, H.: Ersatzbehandlung von Drogensüchtigen mit Methadon? *Dtsch. Ärztebl.*, 41, 2765-2771 (1986).
- SCHNEIDER, M.: Methadon-Behandlung, Psychologische Bemerkungen zu einer resignierenden Therapie. *Münch. med. Wschr.*, 27, 1655 (1973).
- SCHÖNHÖFER, P.S.: Pharmakologische Aspekte der Methadon-Behandlung, Suchtgefahren, 31, 101-103 (1985).
- SCHWARTZ, G.R.: Emergency management of the toxicologic patient. In: *Principles and practice of emergency medicine* (Ed.: SCHWARTZ, G.R., SAFAR, P., STONE, J.H., STOREY, P.B., WAGNER, D.K.). W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hongkong, 2. Auflage, Vol. 2, 1986, p. 1671-1684.
- SEEVERS, M.H., WOODS, L.A.: The phenomena of tolerance. *Am. J. Med.* 14 (1953), 546-557.
- SEGAL, R.J., CATHERMANN, R.L.: Methadone - a cause of death. *J. Sei.* 19, 64-71 (1974).
- STIMMEL, B.: Pain, analgesia and addiction: The pharmacologic treatment of pain. Raven Press, New York, 1983.
- SYMONDS, P.: Methadone and the elderly. *Br. Med. J.* 1 (1977), 512.
- TANDBERG, D., ABERCROMBIE, D.: Treatment of heroin overdose with endotracheal naloxone. *Ann. Emerg. Med.* 11 (1982), 443-445.
- THOMPSON, B.C., CAPLAN, H.: A gas Chromatographie method for the determination of methadone and its metabolites in biological fluids and tissues. *J. Anal. Tox.*, 1, 66-69 (1977).
- TWYXCROSS, R.G.: A comparison of diamorphine- with-cocaine and methadone. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 4 (1977), 691-692.
- VEREBELY, K., VOLAVKA, J., MULE, S., RESNICK, R.: Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18 (1975), 180-190.
- VERNOOY, R.G.M., VAN DE WINJGAARTS, G.F.: Methadon-Verabreichung und die Lage der Heroinsüchtigen in den Niederlanden. *Kriminologisches Journal Heft* 1, 64-69 (1984).
- WAY, E.L., SIGNOROTTI, B.T., MARCH, C.H., PENG, C.T.: Studies on the urinary, fecal and biliary excretion of d,l-methadone by countercurrent distribution. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 101 249-258, 1951.
- WEISMAN, R.S.: Naloxone. In: *Goldfrank's toxicologic emergencies* (Ed.: GOLDFRANK, L.R., FLOMENBAUM, N.E., LEWIN, N.A., WEISMAN, R.S., HOWLAND, M.A., KULBERG, A.G.). Appleton-Century-Crofts/Norwalk, Connecticut, 3. Auflage, 1986, p. 420-421.
- WILLE, R.: Methadonprogramme: *Contra. AIDS-Brief Hippokrates*, 4 (1988).