

Levomethadon in der Substitutionstherapie von opioidabhängigen Patienten

Levomethadone as substitution treatment of opioid-dependent patients

Autoren

E.A. Mueller¹ W. Kirch¹

Institut

¹ Institut für Klinische Pharmakologie, Forschungsverbund Public Health Sachsen und Sachsen-Anhalt, Technische Universität Dresden

Suchtmedizin

Schlüsselwörter

- ▶ Levomethadon
- ▶ Opioidabhängige
- ▶ Substitutionstherapie

Keywords

- ▶ levomethadone
- ▶ opioid addicts
- ▶ maintenance therapy

eingereicht 06.02.2013

akzeptiert 08.08.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1349519
Dtsch Med Wochenschr 2013;
138: 2052–2056 · © Georg
Thieme Verlag KG · Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Edgar A. Mueller
Institut für Klinische
Pharmakologie,
Technische Universität Dresden
Fiedlerstraße 27
01307 Dresden
Tel. +49 351 458 2815
Fax +49 351 458 4341
eMail Edgar.Mueller@
tu-dresden.de

Einleitung



Die Begriffe Opioid-, Opiat- und Heroinabhängigkeit werden oft synonym verwendet. Opioide umfassen eine Substanzgruppe mit morphinartigen Eigenschaften, die an Opioidrezeptoren binden [33]. Der Begriff „Opioid“ wird daher im Folgenden bevorzugt.

In Deutschland konsumieren etwa 200 000 Menschen pro Jahr illegale opioidhaltige Substanzen, vorzugsweise Heroin [15, 20, 25]. Davon befinden sich derzeit ca. 76 000 in Substitutionsbehandlung, betreut durch etwa 2700 suchtmmedizinisch tätige Ärzte (Stand 2011) [5, 7, 8]. Opioidabhängigkeit ist eine chronische, schwerwiegende und komplikationsreiche psychiatrische Erkrankung, die oft einen tödlichen Ausgang nimmt. Sie ist gekennzeichnet durch eine hohe psychische und somatische Komorbidität und soziale Defizite [12, 20, 27, 35, 36].

Gerade der missbräuchliche intravenöse Opioidkonsum geht mit einem hohen Komplikationsrisiko einher, wie Spritzenabszesse und die Übertragung von Hepatitis B und C sowie HIV. Bis zu 40% der Abhängigen sind mit Hepatitis B infiziert und 50–90% mit Hepatitis C [3, 12, 26, 35, 36]. Die Prävalenzrate der HIV-Infektion bei substituierten Patienten liegt zwischen 5% und 35% [27]. Psychische Begleiterkrankungen sind insbesondere affektive Störungen und Persönlichkeitsstörungen. Bei der im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführten deutschen PREMOS-Studie wiesen bei Studieneinschluss ca. 65% der Opioidabhängigen psychische Begleiterkrankungen auf. Im Vordergrund standen Depressionen (38%), Persönlichkeitsstörungen (20%) und Angststörungen (17%) [36]. Bei unbehandelten Opioidabhängigen wird die Sterberate auf etwa 2,5–3%

pro Jahr geschätzt. Darunter fallen Intoxikationen, infektionsbedingte Todesfälle, Suizide und anderweitig geartete Todesursachen [22].

Die Substitutionstherapie ist heutzutage in Deutschland als Standardbehandlung der Opioidabhängigkeit anerkannt [5]. Sie gilt als wissenschaftlich gut erprobte, wirksame und sichere Therapieform [35]. Zwar wird mit der Substitutionsbehandlung nur selten eine völlige Abstinenz erreicht, doch sichert sie den Betroffenen oft das Überleben. International gesehen ist die Mortalitätsrate unter einer Substitutionsbehandlung um mehr als die Hälfte niedriger als bei Patienten, die sich in keinem Substitutionsprogramm befinden [11]. In Deutschland liegt die jährliche Todesrate unter Substitutionsbehandlungen bei rund 1% [30, 35, 36]. Doch senkt eine Substitutionstherapie nicht nur erheblich das Mortalitätsrisiko, sie ermöglicht auch eine Stabilisierung und Verbesserung der somatischen und psychischen Gesundheit und erhöht die Chance einer Resozialisierung. Darüber hinaus werden Beschaffungskriminalität und Prostitution vermindert [7, 25, 36].

Für die Substitutionstherapie sind in Deutschland derzeit als Medikamente **erster Wahl** zugelassen:

- ▶ razemisches Methadon
- ▶ Levomethadon
- ▶ Buprenorphin und
- ▶ Buprenorphin/Naloxon.

Arzneimittel **zweiter Wahl** sind

- ▶ Dihydrocodein/Codein und
- ▶ unter besonderen Auflagen Diacetylmorphin (Heroin).

Schon vor Jahren entwickelte sich aus Kostengründen eine Ausrichtung auf die Verordnung von Methadon-Razemat [9]. So wurde auch im Jahr 2011 in Deutschland zur Substitutionsbe-

handlung überwiegend razemisches Methadon (54,8%) eingesetzt, gefolgt von Levomethadon (25,4%) und Buprenorphin (19,2%) [5, 8]. Eine adäquate Substitutionstherapie sollte auch eine psychosoziale Betreuung mit einbeziehen. Hinsichtlich klinischer Wirksamkeit (insbesondere Reduktion des illegalen Opioidkonsums) scheinen razemisches Methadon und Levomethadon gleichwertig zu sein. Levomethadon wird in Deutschland und Österreich zur Substitution verwendet und wird möglicherweise auch in der Schweiz zugelassen [27]. Neuere Studien deuten darauf hin, dass Levomethadon von bestimmten Patientenkollektiven besser toleriert wird.

kurzgefasst

Bei Patienten mit einer durch Substitution stabilisierten Opioidabhängigkeit ist das Mortalitätsrisiko wesentlich geringer. Die Sterblichkeitsrate unter einer Substitutionsbehandlung ist um mehr als die Hälfte niedriger als bei Patienten, die sich in keinem Substitutionsprogramm befinden.

Pharmakologie und Pharmakokinetik

Methadon ist ein synthetisch hergestellter Opioidagonist. Es ist ein Razemat und besteht zu gleichen Teilen aus den zwei spiegelbildlichen Molekülen (Enantiomeren) Levomethadon [(R)-Methadon] und Dextromethadon [(S)-Methadon]. Der opioidagonistische Effekt wird überwiegend Levomethadon zugeschrieben [16, 27].

Für die Substitutionstherapie ist die Bindung an μ -Opioidrezeptoren relevant, wobei Levomethadon eine etwa 10-fach stärkere Affinität zu μ -Opioidrezeptoren im Gehirn aufweist als Dextromethadon [19]. Levomethadon vermittelt somit die gewünschte Substitutionswirkung. Dextromethadon ist zwar auch pharmakologisch wirksam, jedoch in einer Weise, die beim Einsatz von razemischem Methadon negative Folgen haben kann. So wird Dextromethadon vor allem mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht, wie beispielsweise starkes Schwitzen, gastrointestinale Störungen oder potenziell lebensgefährlichen QTc-Verlängerungen mit der Gefahr von ventrikulären Arrhythmien [9]. Beide Methadon-Enantiomere haben eine inhibitorische Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) und haben eine moderate Bindungsaffinität als Agonisten. Darüber hinaus hemmen beide Enantiomere die neuronale Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin [16, 18]. Gerade die Interaktion mit dem NMDA-Rezeptor scheint zu den unerwünschten Effekten beim Menschen (z.B. Entstehung einer Hyperalgesie) beizutragen.

Die Pharmakokinetik von Levomethadon und razemischem Methadon unterliegt einer hohen interindividuellen Variabilität, mit starken Schwankungen in den Levomethadon- bzw. Dextromethadon-Plasmakonzentrationen. Die wirksame Dosis muss daher individuell titriert werden. Beide Enantiomere werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert, wobei sich die beiden Molekülformen hinsichtlich ihrer enzymatischen Metabolisierung und deren genetischen Variationen (Polymorphismus) unterscheiden [27]. So wird Dextromethadon unter anderem stereoselektiv über CYP2B6 metabolisiert. Dieses Isoenzym unterliegt einem genetisch bedingten Polymorphismus. Bei Personen mit dieser genetischen Mutation kann die Pharmakokinetik von

Dextromethadon verändert sein. Ein verzögerter Abbau mit erhöhten Dextromethadon-Plasmakonzentrationen wurde für Langsam-Metabolisierer (etwa 6% der Kaukasier und Afroamerikaner) beschrieben [10, 16].

Für razemisches Methadon wurde über eine Reihe von klinisch relevanten Medikamenteninteraktionen berichtet. Hervorzuheben sind hierbei Wechselwirkungen mit Medikamenten, die die QT-Zeit verlängern, die Verstärkung der atemungshemmenden Wirkung durch bestimmte Psychopharmaka und die metabolische Interaktion mit gewissen HIV-Medikamenten [21].

kurzgefasst

Methadon ist ein Razemat und besteht zu gleichen Teilen aus Levomethadon und Dextromethadon. Levomethadon ist das an den Opioidrezeptoren pharmakologisch wirksamere Isomer und vermittelt die gewünschte Substitutionswirkung.

Galenische Formulierungen und Anwendung

In Deutschland ist razemisches Methadon als Tablette und fertige Trinklösung verfügbar. Wesentlich höher liegen jedoch die Verordnungsmengen in Form von Rezepturen aus Apotheken [4]. Seit 2001 steht in Deutschland das reine Isomer Levomethadon als Fertigarzneimittel mit der Zulassung für die Substitutionstherapie zur Verfügung. Es ist als Trinklösung (5 mg/ml) in zwei Packungsgrößen (100 ml und 500 ml) im Handel erhältlich. Aus der 100-ml-Flasche kann die Lösung über den Luer-Kegeleinsatz mittels einer Einmalspritze entnommen werden. Aus der 500-ml-Flasche erfolgt die Entnahme über Dispensierhilfen.

Bei Levomethadon ist zu beachten, dass es leicht zu Verwechslungen und Fehldosierungen kommen kann. So ist Levomethadon in der Substitution etwa halb so hoch zu dosieren wie razemisches Methadon (50 mg Levomethadon \approx 100 mg Methadon-Razemat) [27]. Bei der Verwendung von Trinklösungen mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen gilt folgendes zu berücksichtigen:

- ▶ 1 ml 0,5%ige Levomethadon-Lösung \approx 1 ml 1%ige razemische Methadon-Lösung
- ▶ 1 ml 0,5%ige Levomethadon-Lösung \approx 2 ml 0,5%ige razemische Methadon-Lösung.

Neben der Verwendung als Substitutionsmedikament wird Levomethadon auch in der Schmerztherapie eingesetzt. Für diese Indikation steht die Substanz als Injektionslösung und Tropfen zum Einnehmen zur Verfügung. Da eine exakte Tropfendosierung mit dem Luer-Kegeleinsatz nicht möglich ist, dürfen die indikationsspezifischen Präparate nicht verwechselt werden. Akzidentielle Levomethadonintoxikationen bei Schmerzpatienten wurden beschrieben [23]. Nach peroraler Gabe von Substitutionsmedikamenten erfolgt kein so rasches Anfluten im Gehirn wie nach intravenöser Gabe. Dadurch wird eine euphorisierende Wirkung (Rauscherleben) weitestgehend vermieden, bei gleichzeitiger Unterdrückung von Entzugssymptomen. Drogen-erfahrene Versuchspersonen konnten die Wirkung von intravenös verabreichtem Levomethadon nicht von der des Heroins unterscheiden [28]. Folgerichtig sind Substitutionsmedikamente nicht zur parenteralen Anwendung bestimmt.

kurzgefasst

Um Fehldosierungen zu vermeiden, muss berücksichtigt werden, dass Levomethadon in der Substitution etwa halb so hoch zu dosieren ist wie razemisches Methadon. Levomethadon wird bei der Substitutionstherapie und Schmerztherapie angewendet. Für jede Indikation stehen separate pharmazeutische Präparate zur Verfügung, die nicht ohne weiteres austauschbar sind.

Nebenwirkungen und kardiale Effekte

Klinisch relevante Nebenwirkungen von razemischem Methadon sind vorwiegend

- ▶ Atemdepression,
- ▶ verlangsamte Magen-Darm-Passage (als Folge Obstipation),
- ▶ Übelkeit,
- ▶ Schwitzen und
- ▶ Herzreizleitungsstörungen (QTc-Verlängerung) [27].

Letzteres kann zu schweren kardialen Komplikationen führen [17]. Die Prävalenz von QTc-Verlängerungen unter einer Methadon-Razemat-Substitutionsbehandlung beträgt bis zu 32%, wobei eine Dosisabhängigkeit besteht [6, 29]. Insbesondere Tagesdosen über 120 mg sind signifikant mit diesem Risiko für Herzrhythmusstörungen assoziiert. Aber auch bei niedrigeren Dosen ist die Inzidenz von QTc-Verlängerungen klinisch relevant [6].

Gerade in jüngerer Vergangenheit steht die Kardiotoxizität des im Methadon-Razemat enthaltenen Dextromethadons im Fokus. Dextromethadon blockiert die kardialen hERG-Kaliumkanäle (hERG = human ether-a-go-go related gene) 3,5-mal stärker als Levomethadon [14]. Diese Kanäle haben einen wichtigen Einfluss auf die Repolarisierung und damit auf die Dauer des Aktionspotenzials, was sich im EKG in einer verlängerten QTc-Zeit zeigt. Durch Blockade der Kaliumkanäle erhöht Dextromethadon somit das Risiko für QTc-Verlängerungen und die Gefahr des Auftretens von potenziell lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien (Torsades de Pointes). Gefährdet sind vor allem Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Hypokaliämie oder Hypokalziämie. Auch bei gleichzeitiger Einnahme von QTc-Zeit verlängernden Arzneimitteln (z.B. Psychopharmaka) ist das Arrhythmierisiko erhöht [13]. Zusätzlich scheinen auch der Beikonsum von anderen Suchtmitteln (z.B. Alkohol oder Kokain) und die bei Opioidsubstituierten häufige chronische Hepatitis-C-Infektion einen Einfluss auf das QTc-Intervall zu haben [2, 16].

In einer Untersuchung war bei CYP2B6 Langsam-Metabolisierern, die Methadon-Razemat im Rahmen einer Substitutionstherapie erhielten, die mittlere QTc-Zeit signifikant verlängert. Die Autoren folgerten, dass man bei diesem Patientenkollektiv durch die Verwendung von Levomethadon das Arrhythmierisiko vermindern könnte [14]. In eine andere Studie wurden 39 Opioidabhängige mit einer QTc-Zeit zwischen 420 und 500 msec rekrutiert. Durch den Ersatz von razemischem Methadon durch Levomethadon (halbe Dosis) für 2 Wochen reduzierte sich die QTc-Zeit um durchschnittlich 3,9 msec pro Woche ($p=0,04$) [1].

Bei Patienten, bei denen unter Methadon-Razemat die QTc-Zeit klinisch relevant verlängert ist, kann auch eine Umstellung auf Buprenorphin erwogen werden. Dieses beeinflusst das QTc-Intervall im Vergleich zu Methadon-Razemat deutlich weniger [27].

kurzgefasst

Das Risiko für eine durch QTc-Verlängerung verursachte Herzrhythmusstörung erscheint unter Levomethadon-Substitutionstherapie geringer zu sein als mit razemischem Methadon.

Levomethadon versus razemisches Methadon: Klinische Studien und Beobachtungen

Hinsichtlich der basalen Erfolgskriterien (insbesondere Reduktion des illegalen Opioidkonsums) scheinen Levomethadon und razemisches Methadon in der Substitutionsbehandlung gleichberechtigt eingesetzt werden zu können [16], auch wenn eine kürzlich publizierte Studie über einen geringeren Heroin-Beikonsum unter Levomethadon berichtete [34]. Jedoch scheint Levomethadon ein geringeres Nebenwirkungspotenzial aufzuweisen. So gibt es in der neueren Literatur zunehmend Hinweise dafür, dass das im razemischen Methadon zu 50% enthaltende Dextromethadon für bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkungen hauptverantwortlich ist.

Aufgrund ihrer Größe sollten zwei offen durchgeführte Beobachtungsstudien hervorgehoben werden, auch wenn das Design solcher Untersuchungen Limitationen aufweist (z.B. nicht kontrollierbare Placeboeffekte). Im Rahmen der STABIL-Studie wurden opioidabhängige Patienten mit unbefriedigendem Behandlungsverlauf unter Methadon-Razemat auf Levomethadon umgestellt [9]. Die Rekrutierung der Patienten ($n=862$) erfolgte ausschließlich durch niedergelassene Ärzte in 87 Zentren. Der häufigste Grund für eine Umstellung der Substitutionstherapie von Methadon-Razemat auf Levomethadon war eine erwartete bessere Verträglichkeit (82%). Die meisten Patienten hatten einen langen polytoxikomanen Drogenkonsum (im Median 13 Jahre), eine hohe Komorbiditätsrate und einen hohen Beikonsum von Drogen, Medikamenten und Alkohol. Die zuletzt gegebene Tagesdosis des Methadon-Razemats lag im Mittel bei $82,3\pm 41,4$ mg und die dokumentierte Behandlungsdauer mit Levomethadon lag im Median bei 31,0 Tagen. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Levomethadon-Tagesdosis 45,0 mg. Nach Umstellung auf Levomethadon kam es zu einer signifikanten Abnahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise Schwitzen, Schlafstörungen oder gastrointestinalen Problemen. Darüber hinaus wurden eine signifikante Verringerung des Suchtdrucks (Craving) und ein deutlich reduzierter Beikonsum von psychotropen Substanzen beobachtet.

Die Resultate bestätigen die Ergebnisse einer anderen Beobachtungsstudie bei 1552 Opioidabhängigen, die durch niedergelassene Ärzte in 128 Zentren durchgeführt wurde [31]. Auch hier war der Hauptgrund (80%) für die Umstellung eine erwartete bessere Verträglichkeit. Die Beobachtungszeit war 4 Wochen. Die zuletzt gegebene Tagesdosis des razemischen Methadons betrug $77,2\pm 45,2$ mg. Die durchschnittliche Levomethadondosis lag bei $43,0\pm 26,6$ mg. Nach dem Transfer von Methadon-Raze-

Tab.1 Aktuelle Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin für die Anwendung von Levomethadon in der Substitutionstherapie [27].

Sollte Levomethadon in der Schweiz zur Substitution bei Opioidabhängigkeit zugelassen werden, gelten folgende Empfehlungen:	
Empfehlung	Empfehlung basierend auf Erkenntnissen
Bei Vorliegen eines erhöhten Risikos für durch QTc-Verlängerung induzierte Herzrhythmusstörungen soll eine Umstellung auf Levomethadon in Erwägung gezogen werden.	Evidenzgrad I
Bei Hochdosierung von Methadon-Razemat kann, aufgrund der Substanzbelastung, eine Einstellung auf Levomethadon indiziert sein.	Evidenzgrad II oder III
Liegen unter Methadon-Razemat-Substitution starke Nebenwirkungen vor, kann eine Umstellung auf Levomethadon eingeleitet werden.	Evidenzgrad II oder III

mat auf Levomethadon nahmen Opioidverlangen und Substanzbeigebrauch signifikant ab. Nur wenige Patienten (0,9%) berichteten während der Studie über unerwünschte Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit Levomethadon nicht ausgeschlossen werden konnte.

Die Ergebnisse dieser zwei Beobachtungsstudien sind in Übereinstimmung mit einer früheren Untersuchung an 55 Patienten, bei der gezeigt wurde, dass Dextromethadon-Plasmakonzentrationen (jedoch nicht Levomethadon-Plasmakonzentrationen) positiv mit dem Stärkegrad von psychischer Anspannung, Müdigkeit und Verwirrtheit sowie der Schwere von Opioid-Entzugssymptomen assoziiert waren [24]. Die Resultate der beiden groß angelegten Beobachtungsstudien stehen jedoch teilweise im Widerspruch zu einer neueren, doppelblind durchgeführten Cross-over-Studie mit Methadon-Razemat und Levomethadon bei 75 stabil eingestellten Opioidabhängigen (68 auswertbar). In keinem der untersuchten Merkmale (psychische Befindlichkeit, depressive Verstimmungen, Ängstlichkeit, Suchtdruck und Beikonsum) konnte ein signifikanter Unterschied nach Umstellung gefunden werden. Allerdings waren in dieser Studie Opioidkonsum in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn und eine anti-retrovirale Therapie oder Interferontherapie Ausschlusskriterien. Es wurde gefolgert, dass Methadon-Razemat und Levomethadon im entsprechenden Dosisverhältnis gleichberechtigt eingesetzt werden können [32].

In Deutschland gibt es noch keine evidenzbasierten medizinischen Richtlinien für die Anwendung von Levomethadon in der Substitutionstherapie von Opioidabhängigen. Die Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin hat hingegen vor kurzem entsprechende Empfehlungen abgegeben, für den Fall, dass Levomethadon während der Gültigkeitsdauer (Oktober 2017) in der Schweiz zur Substitution bei Opioidabhängigkeit zugelassen werden sollte (► **Tab.1**) [27]. Die Gesellschaft ist der Auffassung, dass Levomethadon ein geringeres Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial als razemisches Methadon besitzt und den Organismus weniger mit Dextromethadon belastet, das nach heutigem Stand des Wissens in einer substitutionsgestützten Behandlung keine erwünschten Effekte erzeugt [27].

kurzgefasst

Hinsichtlich der basalen Erfolgskriterien für eine Substitutionstherapie (insbesondere Reduktion des illegalen Opioidkonsums) können Levomethadon und razemisches Methadon gleichberechtigt eingesetzt werden. Jedoch gibt es in der neueren Literatur zunehmend Hinweise dafür, dass Levomethadon eine bessere Verträglichkeit aufweist.

Fazit

In der Substitutionstherapie von Opioidabhängigen spielt Methadon-Razemat nach wie vor eine große Rolle und wird für eine adäquate medizinische Grundversorgung benötigt. Levomethadon scheint – bei gleicher Wirksamkeit – im Vergleich zu razemischem Methadon ein geringeres Nebenwirkungspotenzial zu besitzen, wobei das verminderte Risiko für QTc-Verlängerungen wohl der wichtigste Unterschied ist. Gerade für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine durch QTc-Verlängerung verursachte Herzrhythmusstörung ist Levomethadon eine wichtige Option. Für eine abschließende Beurteilung benötigt es aussagekräftige kontrollierte Vergleichsstudien.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- In Deutschland wird zur Substitutionsbehandlung von Opioidabhängigen überwiegend razemisches Methadon eingesetzt.
- Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für durch QTc-Verlängerung verursachte Herzrhythmusstörungen scheint Levomethadon eine sinnvolle therapeutische Alternative zu sein. Die Gabe von Buprenorphin ist in solchen Fällen ebenso eine Option.
- Bei der Anwendung von Levomethadon ist zu beachten, dass es leicht zu Verwechslungen und Fehldosierungen kommen kann.
- Es stehen verschiedene Levomethadon-Präparate zur Verfügung, die nicht ohne weiteres austauschbar sind.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Ansermot N, Albayrak O, Schlöpfer J et al. Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; 170: 529–536
- 2 Backmund M, Arnold C, Bucher H. Hepatitis C Virus influences QT-time in opioid addicts. *Suchtmed* 2011; 13: 182–183
- 3 Beer B, Rabl W, Libiseller K et al. Der Einfluss von retardiertem Morphin auf die Drogensituation in Österreich. *Neuropsychiatr* 2010; 24: 108–117
- 4 Böger RH, Schmidt G. Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Berlin, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2012; 263–279
- 5 Bruhn C. Substitutionstherapie zwischen Anspruch und Realität. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 14
- 6 Brunner N, Falcato L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmed* 2008; 10: 94
- 7 Bühring P. Substitutionsbehandlung von Opiatabhängigen. Ohne Angst vor Strafe. *Dtsch Arztebl* 2012; 109: 1917
- 8 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bericht zum Substitutionsregister. Januar 2012; http://www.jes-bundesverband.de/fileadmin/user_upload/PDF/BOPS_Substitutionsbericht_2012.pdf
- 9 Cimander KF, Poehlke T. Umstellung von Methadon-Razemat auf Levomethadon bei klinisch unzureichender Wirksamkeit. *Suchtmed* 2010; 12: 187–196
- 10 Crettol S, Deglon JJ, Besson J et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 668–681
- 11 Degenhardt L, Bucello C, Mathers B et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 2011; 106: 32–51
- 12 Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 2012; 379: 55–70
- 13 Delacretaz E. Medikamente und verlängertes QT-Intervall. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 814–819
- 14 Eap CB, Crettol S, Rougier JS et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 719–728
- 15 Hoell I, Havemann-Reinecke U. Therapie von schwangeren Patientinnen mit Abhängigkeit von Opioiden und begleitenden Suchtstoffen – Teil I: Toxische Folgen und therapeutische Konsequenzen. *Med Monatsschr Pharm* 2011; 34: 363–374
- 16 Kluschke M, Bruggmann P, Falcato L. Methadon und Stereochemie. Arud Zentren für Suchtmedizin. Evaluation und Forschung. *Info 02/2011*; http://www.arud.ch/tl_files/arud/rechte_spalte/infomaterial/newsletter/2011_EvallInfo11_2.pdf
- 17 Krantz MJ, Martin J, Stimmel B et al. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009; 150: 387–395
- 18 Kreek MJ, Borg L, Ducat E et al. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone. *J Addict Dis* 2010; 29: 200–216
- 19 Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci* 1995; 56: PL45–50
- 20 Langer K, Wittchen HU, Bühringer G et al. Die Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger: Grundlagen, Versorgungssituation und Problembereiche. *Suchtmed* 2011; 13: 202–212
- 21 McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict* 2010; 19: 4–16
- 22 Meili D, Dober S, Eyal E. Jenseits des Abstinenzparadigmas – Ziele in der Suchttherapie. *Suchttherapie* 2004; 5: 2–9
- 23 Michel-Lauter B, Maier C, Schwarzer A. Akzidentielle Levomethadon-intoxikation bei einer Palliativpatientin. *Schmerz* 2012; 26: 721–723
- 24 Mitchell TB, Dyer KR, Newcombe D et al. Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 609–617
- 25 Mueller MC, Pichler M, Martin G et al. Krankheitslast und Versorgungsniveau bei opioidsubstituierten Patienten. *Med Klin* 2009; 104: 913–917
- 26 Scherbaum N. Die Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger. *Nervenarzt* 2007; 78: 103–110
- 27 Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM). Medizinische Empfehlungen für substitutionsgestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit 2012. Oktober 2012; http://www.fosumos.ch/praxis-suchtmedizin/images/stories/pdf/Empfehlungen%20SGB_2012_FINAL_15%2010%202012.pdf
- 28 Servais D. Methadontrinklösung: Problematik der intravenösen Applikation. *Dtsch Arztebl* 1999; 96: A988–992
- 29 Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 160–187
- 30 Soyka M, Träder A, Klotsche J et al. Six-year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: results from a nationally representative cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 678–680
- 31 Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 217–224
- 32 Verthein U, Reimer J, Ullmann R et al. Psychische Befindlichkeit in der Substitutionsbehandlung mit Levomethadon und d-l-Methadon – eine doppel-blinde randomisierte Cross-over-Studie. *Sucht* 2007; 53: 32–41
- 33 Vogel M, Petitjean S, Borgwardt S et al. Therapie der Opioidabhängigkeit – ein Update. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2010; 161: 5–13
- 34 Wedekind D, Jacobs S, Karg I et al. Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with L- and D,L-methadone. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 390–399
- 35 Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: a naturalistic study in 2694 patients. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 245–257
- 36 Wittchen HU, Bühringer G, Rehm JT. Zusammenfassung der Ergebnisse der PREMOS-Studie. *Suchtmed* 2011; 13: 280–286