

Enantioselektive Analyse von d,l-Methadon bei 35 Substituierten nach Umstellung von l-Methadon auf d,l-Methadon

A. Schmoldt, S. Iwersen und G. Chorzelski

In Deutschland werden zur Zeit bundesweit nach groben Schätzungen mehr als 20000 Heroinabhängige - zumindestens zeitweise - mit Methadon substituiert, davon allein in Hamburg ca. 2500. Methadon weist ein chirales Zentrum auf. Es existieren also 2 Enantiomere von denen bekanntermaßen nur die l-Form pharmakologische Wirkung aufweist. Üblicherweise erfolgte daher die Substitution bis vor kurzem mit dem wirksamen Methadonenantiomer Levomethadon (Polamidon^R). Aus Kostengründen werden die Substituierten mittlerweile jedoch immer häufiger von Levomethadon auf das Methadonracemat umgestellt. Da nur die l-Form pharmakologisch aktiv ist, muß bei einer Umstellung auf das Racemat, rein rechnerisch, die Dosis verdoppelt werden. Gelegentlich wird jedoch berichtet, daß bei Dosisverdoppelung die Patienten leichte Entzugserscheinungen zeigen, die bei vorheriger halber Dosis Levomethadon nicht auftraten.

Weiterhin existieren Berichte [8], die dokumentieren, daß bei den einzelnen Probanden schon bei der Substitution mit dem reinen Levomethadonenantiomer die erreichten Blutspiegel bei den Substituierten sehr variabel ausfallen. Bei diesen Berichten sind die Kollektive jedoch meist (z.B. in bezug auf Beikonsum) sehr inhomogen.

Für diese Studie stand ein Kollektiv von 35 Probanden zur Verfügung, die von einer Levomethadonsubstitution auf das Methadonracemat umgestellt wurden. Durch die Untersuchungen wurden folgende Ziele angestrebt:

1. Die bei Substitution mit Levomethadon gegebenen Dosen waren mit Blutspiegeln zu korrelieren. Insbesondere für die Beurteilung von Todesfällen, bei denen auch in zunehmendem Maße Methadon im Blut nachgewiesen wird [7], wäre es hilfreich, bei Substitution "Normalwerte" im Blut zu definieren.
2. Es sollte weiterhin überprüft werden, ob nach Umstellung und wiederum Erreichen des steady state die Blutspiegel tatsächlich doppelt so hoch sind wie vorher.
3. Außerdem war von Interesse, ob die Enantiomere im Blut in gleichem Verhältnis zueinander vorliegen.

Methode

Das Kollektiv bestand aus 35 männlichen Levomethadonsubstituierten im Alter von 22-40 Jahren ($\bar{x} = 32,5$ Jahre), die Tagesdosen von 15-125 mg Levomethadon/Tag erhielten und nachgewiesenermaßen frei von Beikonsum (randomisierte Zufallsstichproben) waren. Kurz vor der nächsten Methadonapplikation (im steady state) wurden Blutproben abgenommen und nach Festphasenextraktion (Bond Elut Certify) die Levomethadonblutspiegel gaschromatographisch-massenspektrometrisch bestimmt. Vier Wochen nach der Umstellung auf das Methadonracemat (Dosis 30-250mg/die) wurden erneut die Methadonkonzentrationen mittels GCMS bestimmt. Wegen des Auftretens leichter Entzugserscheinungen nach der Umstellung wurde bei einigen Patienten die Dosis um 20 mg Racemat erhöht. Anschließend wurden (wieder kurz vor der Gabe der nächsten Dosis) Blutproben genommen, in denen dann, nach entsprechender Festphasenextraktion, die l- und d-Methadon Enantiomere an einer chiralen stationären Phase (Cyclobond I RSP 250 x 4,6 mm (ICT)) mittels HPLC (mobile Phase CH₃CN: 0,1% TEAA pH4 (15:85, % v/v), Flow: 0,8 ml/min) getrennt und UV-photometrisch bei 220nm (+ 280nm) gemessen wurden. Die Auswertung erfolgte nach externer Kalibration. Die Wiederfindungsrate lag bei 95%. Die Bestimmungsgrenze lag bei etwa 10 ng/ml.

Die Quantifizierung der Enantiomere mittels HPLC wurde durch den Vergleich der Summe der Enantiomere über GC/MS validiert. Die Ergebnisse der beiden Methoden korrelierten gut.

Resultate

Abbildung 1 zeigt die bereits bei Levomethadongabe vorhandenen erheblichen interindividuellen Unterschiede bei Betrachtung der verabreichten Levomethadondosis im Verhältnis zu den erreichten Blutspiegeln. Sowohl bei Gabe von 8ml (40mg) wie auch nach der Gabe von 17ml (85mg) werden gleiche (meist angestrebte) Blutspiegel von 200 ng/ml erreicht.

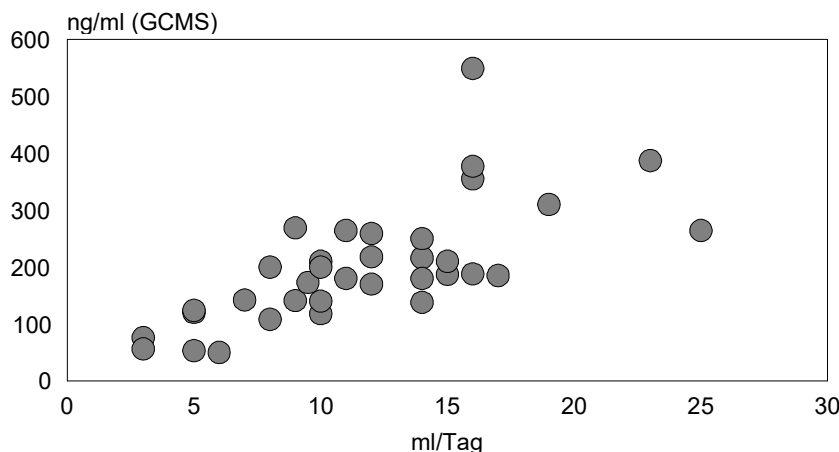


Abb. 1: Korrelation der Levomethadondosis (in ml Levomethadon 0,5%ig) versus Blutspiegel

Staak und Mitarbeiter [8] zeigten noch sehr viel erheblichere Streuungen bei einem Kollektiv von 20 gemischtgeschlechtlichen Probanden, die jedoch in hohem Maße Beikonsum betrieben hatten und sowohl bei Dosierungen von 0,35mg Levomethadon /kg als auch 1,3 mg/kg Blutspiegel von 100 ng/ml erreichten. Eine Beziehung zwischen Dosis pro kg Körpergewicht und erreichtem Blutspiegel war in dieser Studie nicht erkennbar. Auch bei unserem Kollektiv, das die Besonderheit aufwies, nachgewiesenermaßen frei von Beikonsum zu sein und damit frei von den Methadonmetabolismus möglicherweise beeinflussenden Störgrößen, war keine Dosis/Konzentrationsbeziehung erkennbar. Auch nach Verabreichung des Racemats war ebenfalls keine Korrelation von Dosis und Blutspiegel zu erkennen.

Nach Umstellung auf das Racemat wäre eigentlich zu erwarten, daß die Methadongesamtkonzentration etwa doppelt so hoch liegen müßte wie vor der Umstellung. Dies war aber keineswegs der Fall. Abbildung 2 zeigt den prozentualen Anstieg der Methadonkonzentration nach der Umstellung auf das Racemat.

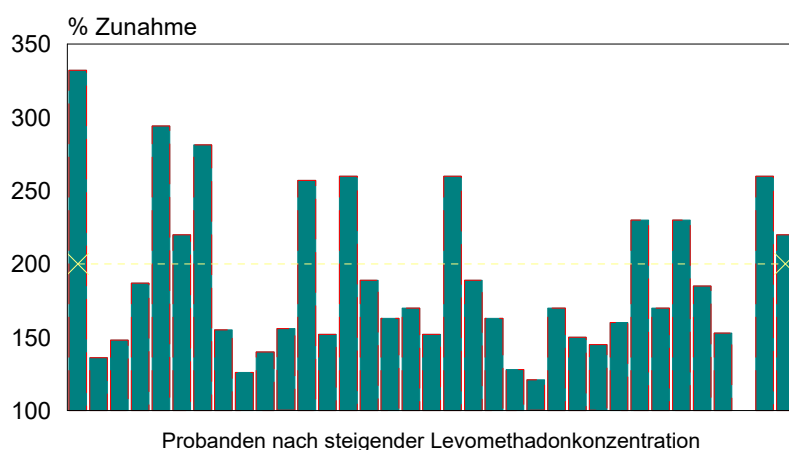


Abb. 2:
Prozentualer Anstieg der Gesamtmethadonkonzentration nach Umstellung (100% = Konzentration vor der Umstellung)

Wie setzt sich nun die Racematmenge aus den Enantiomeren zusammen? Dazu seien einige Einzelfälle exemplarisch dargestellt. Bei dem in Abbildung 3a vorgestellten Fall liegen die Enantiomere im Verhältnis 1:1 vor. So ein Ergebnis hätte man für alle Probanden erwartet. Tatsächlich ist dies jedoch der einzige Fall, bei dem dies so stimmt. Der in Abbildung 3b dargestellte Fall ist ebenfalls ungewöhnlich. I blieb. Nach der Umstellung insbesondere ist bemerkenswert, daß der Blutspiegel nach Verdopplung der Dosis unverändert wies dieser Proband daher leichte Entzugserscheinungen auf, so daß seine Dosis um 2 ml erhöht wurde. Ebenfalls ist dies einer der wenigen Fälle, bei denen die erreichte l-Methadonkonzentration höher war als die des d-Enantiomers. Trotz Dosiserhöhung ist jedoch die erreichte l-Methadonkonzentration im Blut niedriger als vor der Umstellung. Trotzdem ging es dem Probanden wieder gut.

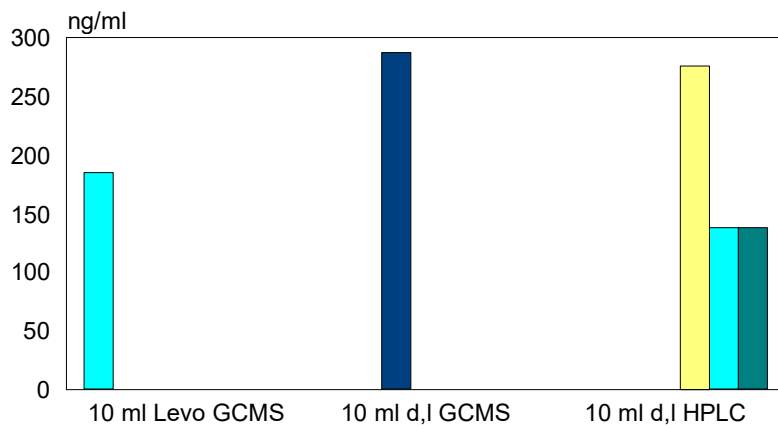


Abb. 3a

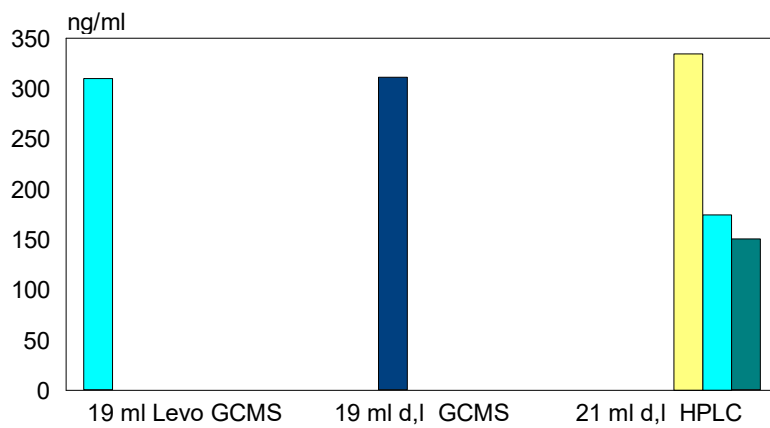


Abb. 3b

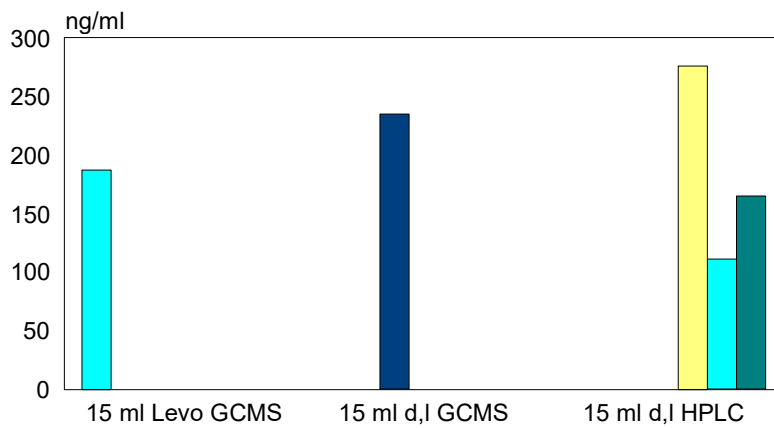


Abb. 3c

Abb. 3 a-c: Gesamt-, l- und d- Methadonkonzentrationen bei 3 Substituierten (Dosierung l-Methadon als 0,05%ige Lsg, Racemat als 0,1%ige Lsg)

- Ganz links: Spiegel bei Levomethadonsubstitution,
- Mitte: Spiegel nach Racematgabe;
- Gruppe Rechts: Enantioselektive Analyse nach Racematgabe. Links: Summe der Enantiomere, Mitte :l-Methadon; Rechts: d-Methadon.

Der in Abbildung 3c dargestellte Fall weist erheblich höhere Konzentrationen von d-Methadon im Vergleich zur l-Form auf. Abbildung 4 verdeutlicht, daß dies bei den meisten Probanden der Fall war. Der Quotient beider Enantiomere zueinander war fast nie 1 oder darüber.

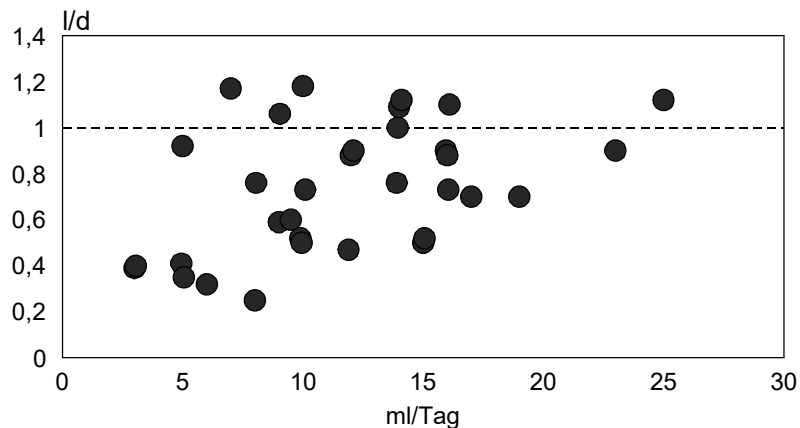


Abb. 4: Quotient der Konzentrationen von l-Methadon zu d-Methadon

Diskussion

Kristensen et al. [4]. erhielten ähnliche Ergebnisse bei 5 Methadonsubstituierten, denen 1-3 h nach Verabreichung einer unbekanntem Menge Methadons Blutproben entnommen wurden. Nach Extraktion wurde das Methadon chiral derivatisiert und danach die Diastereomere gaschromatographisch aufgetrennt. Die Gruppe wies dabei l-Methadon/d-Methadon-Quotienten von 0,5-1,1 auf. Beck et al. [1] bestimmten bei 6 Patienten mit Dosierungen von 60-240 mg Methadon l-Methadon/d-Methadon-Quotienten von 0,5-1,35. Bei den Ergebnissen von Beck et al. ist insbesondere interessant, daß die Quotienten nicht nur interindividuell stark variierten sondern sich, abhängig vom Zeitpunkt der Probenentnahme nach Methadonapplikation auch intraindividuell unterschieden. Olsen et al. [6] zeigten schon 1976 an einem Kollektiv nicht methadon- oder drogenabhängiger Probanden, daß die atemdepressive Wirkung einer Dosis l-Methadon 3x so stark ist wie die einer doppelten Dosis Methadonracemat. Ebenfalls konnten sie nachweisen, daß nach Verabreichung niedriger Dosen l-Methadon oder d-Methadon der erreichte Blutspiegel nach l-Methadon deutlich niedriger war als nach d-Methadon. Wurde das Racemat verabreicht, war die Konzentration im Blut niedriger als die Summe der Enantiomere bei Einzelapplikation von d- oder l-Methadon. Die Ursachen für die von uns erhaltenen Ergebnisse und auch die in der Literatur beschriebenen Befunde dürften in unterschiedlicher Absorption, Verteilung [2,3] oder, am wahrscheinlichsten, unterschiedlichen Metabolisierungsraten der Enantiomere liegen. Ebenfalls sind kompetitive Effekte an unspezifischen Bindungsstellen denkbar.

Zusammenfassung:

1. -Sowohl bei Levomethadongabe als auch bei Gabe des Racemats an ein Kollektiv methadongewöhnter Probanden ohne Beikonsum existiert keine Korrelation von Dosis und erreichtem Blutspiegel.
- 2.-Nach Umstellung ergibt sich meist ein höherer Anteil des d-Enantiomers
3. -Die l-Enantiomerkonzentration sinkt meist nach Racematgabe im Vergleich zur vorherigen Levomethadongabe. Dies ist eine mögliche Erklärung für das Zustandekommen von leichten Entzugssymptomen.
- 4.- Daraus ist zu folgern, daß für jeden Substituierten die individuelle Dosis gefunden werden muß.
- 5.- Bei Unverträglichkeiten des Racemats und auch bei der Bewertung von Todesfällen mit fraglicher Methadonintoxikation sowie bei fraglicher Herkunft des Methadons (Schwarzmarkt, Arztpraxis, Drogenambulanz) ist deshalb eine enantioselektive Methadonanalyse zu fordern.

Literaturverzeichnis

- [1] O. Beck, L. O. Boreus, P. Lafolie, G. Jacobsson: Chiral analysis of methadone in plasma by high performance liquid chromatography. *J. Chromatography* 579 (1991) 198-202.
- [2] C. B. Eap, C. Cuendet, P. Baumann: Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: Role of the variants of α_1 -acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 47:3 (1990) 338-346.
- [3] M. J. Kreek, D. L. Hachey, P. D. Klein: Stereoselective disposition of methadone in man. *Life Sci.* 24 (1979) 925-932.
- [4] K. Kristensen, H.R. Angelo: Sterospecific gas chromatographic method for determination of methadone in serum. *Chirality* 4 (1992) 263-267.
- [5] K. Nakuámura, D. L. Hachey, M. J. Kreek, C. S. Irving, P. D. Klein: Quantitation of methadone enantiomers in humans using stable isotope-labeled [$^2\text{H}_3$]-, [$^2\text{H}_5$]-, and [$^2\text{H}_8$] methadone. *J. Pharm. Sci.* 71 (1982) 40-43.
- [6] G. D. Olsen, H. A. Wendel, J. D. Livermore, R. M. Leger, R. K. Lynn, N. Gerber: Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin. Pharm. and Therapeutics* (1976) 147-157.
- [7] K. Püschel, S. Iwersen, A. Heinemann, M. Hoffmann, A. Schmoldt: Methadonnachweis bei Rauschgifttodesfällen (Hamburg 1990-1995). Vortrag DGPPN, Düsseldorf (1996).

- [8] M. Staak, H. Käferstein, B. Schumacher, G. Sticht, R. Iffland: Levomethadon-Plasmaspiegel und Beigebrauch von Sedativa im Methadon Erprobungsprogramm. Blutalkohol 30 (1993) 232-239.

Prof. Dr. Achim Schmoltd
Dr. Stefanie Iwersen
Institut für Rechtsmedizin
Butenfeld 34
22529 Hamburg

Georg Chorzelski
Leiter der Beratungsstelle für
Drogenabhängige der Stadt Hamburg
Max-Brauer-Allee 152
20246 Hamburg