

**Arud Zentren für Suchtmedizin  
Evaluation und Forschung**

**Info 2/11**

# **Methadon und Stereochemie**

**Michael Kluschke  
Philip Bruggmann  
Luis Falcato**

## → Zusammenfassung

Chemisch-strukturell unterscheidet sich Methadon deutlich von Morphin und Heroin. Im Gegensatz zu den beiden Letzteren handelt es sich beim Methadon um ein chirales (händiges) Molekül, das in zwei verschiedenen räumlichen Formen vorkommt, die ein nicht deckungsgleiches Spiegelbild ergeben. Die beiden Moleküle (Enantiomere) haben unterschiedliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften, wobei fast ausschliesslich das linksdrehende l(R)-Methadon-Molekül den in der Substitutionsbehandlung gewünschten therapeutischen Effekt der Opiat-Rezeptoren-Blockade bewirkt. Das rechtsdrehende d(S)-Methadon-Molekül wird dagegen mit unerwünschten Wirkungen assoziiert.

Die vorliegende Übersicht des aktuellen Forschungsstandes führt zum Schluss, dass d,l-Methadon (Racemat) und l(R)-Methadon (Levomethadon) in der Substitutionsbehandlung hinsichtlich des primären Therapieziels einer Reduktion des illegalen Opioidgebrauchs gleichberechtigt eingesetzt werden können. Jedoch erscheint es gemäss heutigem Forschungsstand, dass das d(S)-Enantiomer hauptsächlich durch ein unerwünschtes Wirkungsprofil gekennzeichnet ist und das l(R)-Methadon insbesondere hinsichtlich seines kardialen Risikoprofils demjenigen des Racemats überlegen ist.

Dennoch wird in der Substitutionsbehandlung mit Methadon weltweit fast ausschliesslich das d,l-Methadon (1:1-Gemisch der beiden Moleküle, Racemat, bzw. Methadon-*rac* genannt) eingesetzt. Der gängige Einsatz von Methadon-*rac* ist im Wesentlichen durch historische, versorgungsökonomische und praktische Gesichtspunkte zu erklären. Hierzulande dürften jedoch die sozio-ökonomischen Verhältnisse dem Einsatz einer sichereren Präparation des Methadons mit weniger Nebenwirkungen nicht entgegenstehen.

Für Patienten mit einer kardialen Risikosituation besteht ein dringender Bedarf für eine sichere Alternative zur Behandlung mit Methadon-*rac*. Da in der Schweiz mit Buprenorphin, retardierten Morphinen und Heroin verschiedene Alternativen für die Substitutionsbehandlung von Opiatabhängigen zur Verfügung stehen, entschärft sich diese Problematik. Bei Vorliegen einer kardialen Risikosituation gelingt aber die Umstellung auf ein anderes Substitutionsmedikament nicht immer (z. B. Unverträglichkeit von retardiertem Morphin, Rahmenbedingungen der Heroinverschreibung etc.). Eine Substitution mit l(R)-Methadon dürfte in einigen Fällen die sinnvollste Option in der Therapie der Opiatabhängigkeit sein. Im Hinblick auf eine höhere Sicherheit der opioidgestützten Behandlung wäre aus diesem Grund – im Sinne einer weiterten Diversifizierung der zugelassenen Substitutionsmedikamente – anzustreben, dass in Zukunft in der Schweiz auch l(R)-Methadon verschrieben werden kann.

## → Einleitung

In dieser Ausgabe der Eval-Info befassen wir uns mit der Stereochemie des Methadons, d.h. mit der Tatsache, dass Methadon in der Regel aus zwei „spiegelbildlichen“ Molekülen besteht, welche als l(R)-Methadon (Levomethadon) und d(S)-Methadon (Dextromethadon) bezeichnet werden. Diese chemische Eigenschaft (Isomerie) des Methadons wird seit längerem mit unterschiedlichen Wirkungsprofilen in Zusammenhang gebracht. Es gibt Hinweise, dass praktisch ausschliesslich das l(R)-Methadon für die gewünschten therapeutischen Effekte verantwortlich ist. Das d(S)-Methadon, insbesondere bei hohen Dosen, wird mehrheitlich mit unerwünschten Wirkungen, auch potenziell gefährlichen, kardiotoxischen Effekten, assoziiert.

l(R)-Methadon ist in Deutschland unter dem Handelsnamen „L-Polamidon®“ zur Behandlung von Opioidabhängigkeit zugelassen, nicht jedoch in der Schweiz. Bezüglich der klinischen Effektivität hinsichtlich des primären Therapieziels einer Reduktion des illegalen Opioidgebrauchs scheint es keine Überlegenheit von L-Polamidon® gegenüber dem herkömmlichen Methadon zu geben. Andererseits hat das Methadon(gemisch) den Vorteil, dass es kostengünstiger (1) in Herstellung und Ankauf sowie frei von patentrechtlichem Schutz ist.

Für die klinische Praxis stellt sich somit die (ethische) Frage, wie diese Aspekte gegeneinander abgewogen werden sollen. Aus diesem Grund möchten wir als Basis für eine sachliche Entscheidungsfindung in diesem Artikel eine aktuelle Literaturübersicht zu diesem Thema geben.

Zur Einführung in die Thematik erläutern wir zunächst die chemischen und neurophysiologischen Grundlagen und geben einen historischen Abriss.

### ↪ Chemische und neurophysiologische Grundlagen

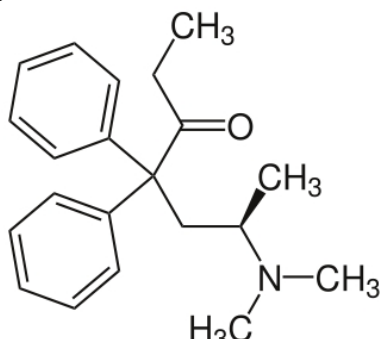
Methadon wird vollsynthetisch hergestellt, im Gegensatz zu z. B. Heroin, das halbsynthetisch aus dem natürlichen Opium-Alkaloid Morphin hergestellt wird. Chemisch-strukturell unterscheidet sich Methadon ( $C_{21}H_{27}NO$ ) deutlich von Morphin ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) und Heroin ( $C_{21}H_{23}NO_5$ ).

Chemisch betrachtet handelt es sich beim Methadon um ein chirales (= händiges) Molekül, d.h. seine räumliche Struktur kommt in zwei verschiedenen Formen vor, die ein nicht deckungsgleiches Spiegelbild ergeben: Die beiden Molekül-Strukturen verhalten sich räumlich zueinander wie die linke zur rechten Hand. Im Methadon-Molekül ist dafür ein asymmetrisches Kohlenstoff-Atom verantwortlich. Die beiden „spiegelbildlichen“ Methadon-Moleküle werden als l(R)-Methadon (Levomethadon) und d(S)-Methadon (Dextromethadon) bezeichnet.

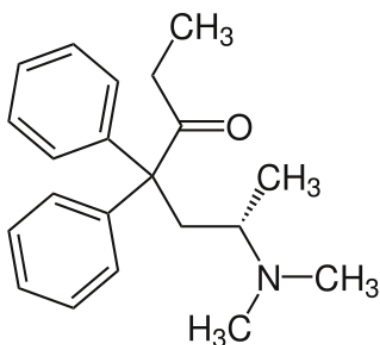
Allgemein werden solche Molekül-Formen in der Chemie als Enantiomere bezeichnet. Ein Gemisch der Enantiomere einer Verbindung bezeichnet man als Racemat.

Bei der einfachen Methadon-Synthese entsteht das Methadonracemat „(d,l)-Methadon“, ein 1:1 Gemisch der beiden Enantiomere „l(R)-Methadon“ (Levomethadon) und „d(S)-Methadon“ (Dextromethadon).

### Abbildung I: Stereochemie des Methadon-Moleküls



l(R)-Methadon (Levomethadon)  
Handelsname: „L-Polamidon®“



d(S)-Methadon (Dextromethadon)  
(Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Methadon>)

Bei Arzneistoffen kann dieser chemischen Eigenschaft (Isomerie) erhebliche Bedeutung zukommen. Die

unterschiedlichen Enantiomere können unterschiedliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften besitzen. Im Hinblick auf die Pharmakodynamik ist dies insbesondere davon abhängig, ob sich das Stereozentrum in einem für die Wirkstoff-Rezeptor-Interaktion relevanten Bereich des Arzneistoffmoleküls befindet. Ist dies der Fall, dann ist sehr oft – jedoch nicht immer – nur eines der Enantiomere für die erwünschten Wirkungen verantwortlich; dieses wird auch als Eutomer bezeichnet. Das andere Enantiomer (das Distomer) kann zur Hauptwirkung beitragen, unwirksam, im ungünstigsten Fall aber auch schädlich oder toxisch sein.

### ↪ Geschichte

1939 synthetisierten Max Bockmühl und Gustav Ehrhart, zwei Mitarbeiter der I.G. Farben (Farbenwerke Höchst), nach jahrzehntelanger Forschung zu analgetisch wirksamen Verbindungen ein Diphenylpropylamin-Derivat, welches 1941 patentiert wurde (2). Als die Farbenwerke nach Ende des 2. Weltkrieges durch Enteignungen ihre Patentrechte verloren, gelangten die Forschungsunterlagen in die USA und die Substanz erhielt den Freinamen Methadon. Hergestellt und erstmalig am Markt eingeführt wurde Methadon 1947 durch den US-Pharmakonzern Eli Lilly unter der Bezeichnung Dolophine. Später wurde es in verschiedenen Konzentrationen, galenischen Formen und mit unterschiedlichen Zuschlagstoffen durch diverse pharmazeutische Unternehmen unter verschiedensten Markennamen weltweit vertrieben. Genannt seien hier Ketalgin der Firma Amino und Eptadone der Firma Molteni. Erst im Januar 1949 konnte die nach der Auflösung der I.G. Farben neu gegründete Hoechst AG<sup>1</sup> Methadon unter der Bezeichnung Polamidon als stark wirkendes Schmerzmittel selbst auf den Markt bringen (3). Ausdrücklich erwähnt sei, dass es sich hierbei um das Racemat handelte.

Ende der 1950er-Jahre gelang es den Hoechst-Wissenschaftlern, das linksdrehende l(R)-Methadon (Levomethadon), dem die pharmakologisch gewünschte Wirkung zugeschrieben wird, vom rechtsdrehenden d(S)-Enantiomer sauber zu isolieren und so das Präparat „L-Polamidon®“ zu entwickeln. Im Jahre 1965 stellte Hoechst die Methadon-Produktion gänzlich auf L-Polamidon um. 1974 wurde das Methadonracemat (d,l-Methadon) in Deutschland als nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel klassifiziert. Seit 1994 ist das racemische Methadon auch in Deutschland wieder verkehrs- und verschreibungsfähig. Seit 2001 ist L-Polamidon® als „L-Polamidon Lösung zur Substitution®“ im Handel. Während heute in Deutschland somit sowohl das wesentlich kostengünstigere Methadonracemat als auch das Levomethadon (L-Polamidon®) zur Verfügung stehen, wird in der restlichen Welt bis heute praktisch ausschließlich das Racemat in der substituitionsgestützten Behandlung mit Methadon verwendet (3).

<sup>1</sup> Das ehemalige Stammwerk der Firma Höchst AG ist heute der Sitz der Firma Aventis Deutschland GmbH, einer Tochtergesellschaft von Sanofi-Aventis.

### → Methadon und seine Enantiomere in der Behandlung von Opioidabhängigkeit – eine Literaturübersicht

Die Langzeitverschreibung von Methadon als eine Möglichkeit zur Behandlung bei Abhängigkeit von kurz wirksamen Opioiden (z.B. Morphin, Heroin) ist seit über 40 Jahren bekannt. Sie wurde seither weltweit in Tausenden von Fällen angewendet und hat sich als effektive und sichere Methode erwiesen. Dabei wird üblicherweise das Methadonracemat in Dosen von 80 – 150 mg/Tag oral verabreicht, um adäquate Blutplasmaspiegel von 250 – 400 ng/ml zu erreichen (4).

Es ist inzwischen mittels vieler Studien überzeugend nachgewiesen, dass opioidabhängige Menschen in substitutionsgestützter Behandlung mit Methadon(racemat) bei angemessener Dosierung ihren illegalen Konsum reduzieren, weniger riskante Konsumformen betreiben und damit verbunden weniger durch Blut übertragene Erkrankungen und eine niedrige Sterblichkeit haben (5;6). Bei Patienten und Patientinnen in Substitutionsbehandlung finden sich neben den positiven gesundheitlichen Effekten zudem eine Verringerung von kriminellen Aktivitäten und eine Verbesserung der sozialen Verhältnisse (7). Heute gilt die Langzeitsubstitution mit Methadon als „Goldstandard“ zur Behandlung von Opioidabhängigkeit.

Auch wenn in bisherigen Vergleichsstudien zur klinischen Effektivität und Akzeptanz von Methadonracemat vs. l(R)-Methadon keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden (8-13), ist die Interpretation dieser Ergebnisse durch verschiedene Faktoren erschwert: Diese Studien vernachlässigten die Variation der Methadondosis, haben wenige Skalen für subjektive Effekte (z.B. psychische Befindlichkeit), verwendeten kleine Stichproben ( $n < 30$ ), oder konzentrierten sich nur auf substanzuelle Nebenwirkungen.

Eine neuere, doppel-blinde, randomisierte Cross-over-Studie mit 75 Patienten fand ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich psychischer Befindlichkeit, depressiver Verstimmung, Ängstlichkeit, Drogenverlangen und Drogenkonsum (13), wobei Opiate- oder Alkoholkonsum in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn sowie HIV- oder Interferontherapie Ausschlusskriterien darstellten.

In einer englischen Studie an 55 Patienten, welche das Verhältnis der Blutplasma-Konzentrationen der Methadon-Enantiomere untersuchte, kamen die Autoren hingegen zum Schluss, dass d(S)-Methadon signifikant mit der Intensität von Spannungszuständen, Müdigkeit und Verwirrtsein assoziiert war, wobei die Nebenwirkungen bei Methadon-(Racemat)-Dosen  $\geq 100$ mg besonders ausgeprägt waren (14).

Zwei grosse, klinische open-label Beobachtungsstudien aus Deutschland an 862 Patienten (15) bzw. 1552 Patienten (16), die bei unbefriedigendem Therapieverlauf von Methadonracemat auf l(R)-Methadon umgestellt wurden, berichten über eine Abnahme unerwünschter Nebenwirkungen wie Schwitzen, Schlafstörungen, Magen-Darm-Probleme (15) bzw. eine

Verminderung des Opioid-Verlangens und Substanzgebrauchs. Aufgrund des Studiendesigns müssen hier jedoch nicht kontrollierbare Placebo-Effekte diskutiert werden.

Aus der aktuellen Forschungsliteratur ergibt sich dennoch zunehmend eine wachsende Evidenz dafür, dass das üblicherweise zu 50% im für Substitutionsbehandlungen verabreichten Methadon vorhandene d(S)-Enantiomer (Dextromethadon) zwar kaum zum gewünschten therapeutischen Effekt der Blockade der Opiat-Rezeptoren ( $\mu$ ) beiträgt, jedoch in einer Weise wirksam ist, die im klinischen Alltag negative Folgen zeigen kann.

Verantwortlich dafür ist zum einen die stereoselektive Bindung des Racemats an den  $\mu$ -Rezeptor, wobei das analgetische l(R)-Enantiomer (Levomethadon) zum gewünschten therapeutischen Effekt der Blockade führt. Kristensen et al. fanden eine um den Faktor 10 erhöhte Affinität des l(R)-Enantiomers zum  $\mu_1$ -Rezeptor im Vergleich zum d(S)-Enantiomer und eine um den Faktor 2 erhöhte Affinität gegenüber dem Racemat. Das Bindungsprofil von l(R)-Methadon entspricht demjenigen von Morphin (17).

Das l(R)-Methadon hat eine Halbwertszeit von 36 bis 48 Stunden und das d(S)-Methadon von ungefähr 16 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber über das Cytochrom P450-Enzyme-System – hauptsächlich CYP3A4 sowie CYP2D6, CYP2B6 und CYP1A2 – und wird zu den zwei biologisch inaktiven Metaboliten Pyrrolin und Pyrrolidin verstoffwechselt (4). Dabei weist das Isoenzym CYP2B6 einen genetischen Polymorphismus und eine Stereoselektivität beim Abbau des (S)-Enantiomers auf (18-21). Zugrunde liegt dem eine genetische Mutation, die bei etwa 6% der Kaukasier und Afroamerikaner zu finden ist. Diese führt dann zu einer Verzögerung im Abbau und kann so über eine Erhöhung des d(S)-Enantiomerspiegels für auftretende Probleme verantwortlich sein (22). Auch wurde ein genetischer CYP3A4-Polymorphismus beschrieben, der mit der Schwere von Nebenwirkungen und Entzugssymptomen bei Methadon-Behandlungen zusammenhängt (23). Alle diese Mechanismen tragen zu einer erheblichen interindividuellen Variabilität der Plasma-Konzentrationen von l(R)- und d(S)-Methadon bzw. dessen Verhältnis bei.

Pharmakodynamische Unterschiede der Methadon-Enantiomere können auch Effekte betreffen, die durch Nicht-Opioid-Mechanismen vermittelt werden. Zum Beispiel sind beide Methadon-Enantiomere non-competitive N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor-Inhibitoren und haben eine moderate Bindungsaffinität als Agonisten, was die Toleranz-Entwicklung beeinflusst (4). Die antagonistische NMDA-Charakteristik des d(S)-Methadons, die bei Tieren signifikante Effekte zeigt (z.B. Abschwächung der Morphin-Toleranz und NMDA-induzierte Hyperalgesie), könnte auch zu den negativen subjektiven Effekten beim Menschen beitragen. Ausserdem hemmt Methadon auch die neuronale Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, wobei das d(S)-Methadon ein deutlich weniger starker Inhibitor der Serotonin- und Nora-

drenalinwiederaufnahme zu sein scheint als das l(R)-Methadon. (14).

Ein erst in jüngerer Zeit häufiger untersuchter, klinisch relevanter, weil potenziell lebensbedrohlicher Nebeneffekt des d(S)-Methadons ist seine Kardiotoxizität (24-27): Das Dextromethadon blockiert die hERG (human ether-a-gogo related gen)-Kanäle des Myocards 3.5 mal stärker als l(R)-Methadon (28). Diese schnellen, spannungsgesteuerten Kaliumkanäle haben einen entscheidenden Einfluss auf die Repolarisierung und damit auf die Dauer des Aktionspotenzials des Herzens. Eine Störung in diesem Bereich manifestiert sich im EKG als eine verlängerte QT<sub>c</sub>-Zeit und kann beim Patienten zu ventrikulären Arrhythmien (Torsades de pointes) und unter Umständen zum Tode führen. Bekannt ist dies beim angeborenen long QT-Syndrom, einer Störung, der eine Mutation der die hERG-Kanäle codierenden Gensequenz zugrunde liegt.

Über allfällige letale Fälle durch QT<sub>c</sub>-Verlängerung induzierte Herzrhythmusstörungen bei mit Methadon-*rac* substituierten Patienten in der Schweiz bestehen keine Angaben; diese Todesursache ist postmortem nicht nachweisbar. Neben dem Methadonracemat führen aber auch zahlreiche Medikamente und Substanzen (z.B. Alkohol, Kokain) zu einer Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit ([www.herg.ch](http://www.herg.ch)). Zusätzlich zu pharmakologischen Interaktionen scheinen auch Erkrankungen, insbesondere die bei Drogenkonsumenten häufige chronische Hepatitis-C-Infektion, Einfluss auf die QT<sub>c</sub>-Zeit zu haben (29).

Eine Cross-over-Studie über 2 Wochen an 39 substituierten Patienten mit einer initialen QT<sub>c</sub>-Zeit zwischen 420 und 500 Millisekunden, die angaben, mindestens seit einem Monat keinen Beigebrauch von Kokain oder Opiaten zu haben, zeigte, dass nach dem Ersatz von Methadon-*rac* durch eine äquivalente Dosis l(R)-Methadon (Levomethadon) sich die QT<sub>c</sub>-Zeit um durchschnittlich 3.9 Millisekunden (95% CI: -7.7 bis -0.2ms) pro Woche reduzierte (28).

## ↪ Diskussion

Historisch ist es interessant festzustellen, dass die chemischen Struktur-Unterschiede der Methadon-Enantiomere und ihre pharmakodynamischen Besonderheiten (8;30) zur Zeit der Markteinführung des Methadons schon bekannt waren, die grundsätzlichen biochemischen Wirkungsmechanismen des Methadons bei Säugetieren und beim Menschen, nämlich über seine Opiatrezeptoren-Aktivierung, hingegen erst lange danach entdeckt wurden. Noch Mitte der 1970er-Jahre konnte man – obwohl man über die biochemischen Wirkungsmechanismen zahlreicher psychoaktiver Pharmaka recht gut Bescheid wusste – kaum sagen, warum irgendeiner dieser biochemischen Effekte zu besonderen Veränderungen im Denken oder Fühlen führen sollte (31).

Methadonracemat ist das in der Schweiz am häufigsten verwendete Medikament in der Opiatsubstitutionstherapie. Dem ökonomischen Vorteil dieses im Vergleich zu allen übrigen Substitutionsmedikamenten

deutlich günstigeren Präparates steht der Nachteil der potenziell lebensgefährlichen Nebenwirkung der QT<sub>c</sub>-Streckenverlängerung im EKG gegenüber. Das kardiale Risikoprofil von l(R)-Methadon (Levomethadon) ist gemäss dem heutigen Forschungsstand demjenigen des Racemates überlegen. Bei einer Prävalenz verlängerter QT<sub>c</sub>-Zeit unter Substitution mit Methadonracemat von 22 % ist dies ein relevanter Faktor (32).

Eine Umstellung bei einer kardialen Risikosituation auf die anderen Substitutionsmedikamente (retardiertes Morphin oder Buprenorphin) ist nicht immer möglich. Für diese Patienten besteht ein dringender Bedarf für eine sichere Alternative. l(R)-Methadon (Levomethadon) bietet diese Alternative, ist daher eine wichtige Option in der Therapie der Heroinabhängigkeit und sollte deswegen den Patienten durch offizielle Zulassung als Substitutionsmedikament zugänglich gemacht werden.

## Literatur

- (1) AOK Nordwest - Die Gesundheitskasse. Tagestherapie-kosten verschiedener Substitutionsmittel. [http://www.aok-beratungsapotheke.de/05\\_tippundtricks/documents/TabellePreise-Substituten2011.pdf](http://www.aok-beratungsapotheke.de/05_tippundtricks/documents/TabellePreise-Substituten2011.pdf) 2011.
- (2) Bockmühl M, Ehrhart G. Über eine Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen. *I. Ann Chem* 1949;561:52-85.
- (3) Gerlach R. Methadon im geschichtlichen Kontext: Von der Entdeckung der Substanz zur Erhaltungsbehandlung. <http://www.indro-online.de/methageschichte.pdf> 2004.
- (4) Kreek MJ, Borg L, Ducat E, Ray B. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone. *J Addict Dis* 2010 April;29(2):200-16.
- (5) Amato L, Davoli M, Perucci A, Ferri M, Faggiano F, Mattick P. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat* 2005 June;28(4):321-9.
- (6) Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3).
- (7) Reno RR, Aiken LS. Life activities and life quality of heroin addicts in and out of methadone treatment. *Int J Addict* 1993 February;28(3):211-32.
- (8) Denton JE, Waddell WE. A comparison of side actions and analgesic effects of morphine, amidone, (4-4-diphenyl-6-dimethylamino-heptanone-3) and its isomers in man. *Fed Proc* 1948 March;7(1 Pt 1):214.
- (9) Judson BA, Horns WH, Goldstein A. Side effects of levomethadone and racemic methadone in a maintenance program. *Clin Pharmacol Ther* 1976 October;20(4):445-9.
- (10) Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M. The efficacy of L-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts--a double-blind comparison. *Pharmacopsychiatry* 1996 November;29(6):212-5.
- (11) Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(5):385-9.
- (12) de-Vos JW, Ufkes JG, Kaplan CD, Tursch M, Krause JK, van Wilgenburg H et al. L-Methadone and D,L-methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. *European addiction research* 1998;4:134-41.
- (13) Verthein U, Reimer J, Ullmann R, Haasen C. Psychische Befindlichkeit in der Substitutionsbehandlung mit Levomethadon und d,l-Methadon - eine doppel-blinde randomisierte Cross-over-Studie. *Sucht* 2007;53(1):32-41.
- (14) Mitchell TB, Dyer KR, Newcombe D, Salter A, Somogyi AA, Bochner F 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 December;58(6):609-17.
- (15) Cimander K, Poehlke T. STABIL-Studie: Umstellung von Methadon-Razemat auf Levomethadon bei klinisch unzureichender Wirksamkeit. *Suchtmed* 2010;12(4):187-96.
- (16) 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(3):217-24.
- (17) Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci* 1995;56(2):L45-L50.
- (18) Totah RA, Allen KE, Sheffels P, Whittington D, Kharasch ED. Enantiomeric metabolic interactions and stereoselective human methadone metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 April;321(1):389-99.
- (19) Bunten H, Liang WJ, Pounder DJ, Seneviratne C, Osselt D. OPRM1 and CYP2B6 gene variants as risk factors in methadone-related deaths. *Clin Pharmacol Ther* 2010 September;88(3):383-9.
- (20) Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Gothuey I, Hammig R et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005 December;78(6):593-604.
- (21) Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality* 2004 January;16(1):36-44.
- (22) Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Gothuey I et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006 December;80(6):668-81.
- (23) Chen CH, Wang SC, Tsou HH, Ho IK, Tian JN, Yu CJ et al. Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients. *Pharmacogenomics* 2011 September 8.
- (24) Andrassy G, Szabo A. Methadone-induced QTc prolongation: is it due to stereoselective block of hERG or to inappropriate QT interval correction? *Clin Pharmacol Ther* 2008 May;83(5):671.
- (25) Crettol S, Schlapfer J, Abriel H, Eap CB. Response to "Methadone-Induced QTc Prolongation: Is it Due to Stereoselective Block of hERG or to Inappropriate QT Interval Correction?". *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(5):672.
- (26) Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlapfer J, Sintra GL, Deglon JJ et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007 May;81(5):719-28.
- (27) Wedekind D, Jacobs S, Karg I, Luedecke C, Schneider U, Cimander K et al. Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with L- and D,L-methadone: Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *World J Biol Psychiatry* 2010 March;11(2 Pt 2):390-9.
- (28) Ansermot N, Albayrak Ö, Schlapfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M et al. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010;170(6):529-36.
- (29) Backmund M, Arnold C, Bucher H. Hepatitis C Virus influences QT-time in Opioid Addicts. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2011;13(4):182-3.
- (30) Ther L, Lindener E, Vogel G. Zur pharmakodynamischen Wirkung der optischen Isomeren des Methadons. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 1963;103(17):514-20.
- (31) Snyder SH. Opiate. *Chemie der Psyche: Drogenwirkungen im Gehirn*. Heidelberg; Berlin; Oxford: Spektrum Akad. Verlag; 1994. p. 39-68.
- (32) Brunner N, Falcato L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2008 July 3;10(2):94.

↳ **Impressum**

**Arud**  
**Zentren für Suchtmedizin**  
Evaluation & Forschung, Luis Falcato  
Sihlhallenstrasse 30, Postfach, CH-8026 Zürich

+41 (0)58 360 50 52

[l.falcato@arud.ch](mailto:l.falcato@arud.ch)

Internet  
[www.arud.ch](http://www.arud.ch)

Die «Info Evaluation und Forschung» der Arud erscheint seit 2004. Sie kann kostenlos abonniert werden:  
Senden Sie ein E-Mail an [sekretariat@arud-zh.ch](mailto:sekretariat@arud-zh.ch)