



Quick-Alert®

CIRRNET®

# Methadon-Überdosierung

## Im CIRRNET® gemeldete original Fehlerberichte

### Fall 1

«Einem Pat. wurde Methadon verordnet. Da wir im Notfall kein Methadon haben wurde das Methadon auf der med. Abteilung abgeholt auf der der Patient angemeldet wurde. Die Mitarbeiterin hat 5 mg verlangt und hat dies dem Patienten anschliessend verabreicht. Beim Übergaberapport wurde festgestellt dass es 5 ml waren (1 ml entspricht 10 mg) und der Pat. somit das Zehnfache der verordneten Dosis bekam. Die Mitarbeiterin ging davon aus, dass 1 ml einem 1 mg entspricht. (...)»

### Fall 2

«Bei der Methadonabgabe stimmt der Saldo auf dem Betäubungsmittel Kontrollblatt nicht. Als Patient 1 zur Ausgabe kommt, sollen 10 ml in der Flasche sein. Ich kann jedoch 11 ml ausgeben und es verbleibt noch ein Rest. Kurz danach kommt bereits Patient 2 und verlangte sein Methadon. Es fällt auf, dass auch beim 2. Kontrollblatt ein Saldierungsfehler besteht. Anstelle der verordneten 3 mg erhält der Patient 3 ml Methadon (1 ml/10 mg) was einer 10fachen Menge entspricht. Die Verordnung soll in ml vorgenommen werden, damit keine Umrechnung mehr nötig ist. Das Kontrollblatt soll nach der Austragung

durch eine 2. Pflegeperson überprüft werden. (...) Chefarzt Psychiatrie informiert, dass die Doppelkontrolle zwingend eingehalten werden müsse. (...) Es soll keine Methadonabgabe durch eine Nachtwache erfolgen, da keine 2. Kontrollmöglichkeit gegeben ist.»

### Fall 3

«Patient sollte 15 mg Methadon bekommen, erhielt jedoch 15 ml was einer 10fachen Dosis von 150 mg entspricht. Fehler blieb zunächst unbemerkt. Pat. meldet sich nachmittags bei der Pflege, da er das Gefühl habe, etwas stimme nicht mit ihm, er würde fliegen. In der darauffolgenden Kontrolle der Medikamentenabgabe fällt der Fehler auf. Info an Tagesärztin, welche Kontakt mit dem Toxologischen Zentrum aufnimmt. 10fache Dosis bedeutet, Möglichkeit einer relevanten ZNS-Depression und erfordert grundsätzlich eine mind. 6stündige Überwachung in einem somatischen Spital, da der Peak bei 2-4 Stunden liegt und das Ereignis erst nach 8 Stunden bemerkt wurde, besteht das weitere Vorgehen aus EKG-Kontrolle, Kreislauf- und Blutzuckerüberwachung.»

### Fall 4

«Patientin gibt auf dem gelben Anästhesiezettel an, dass sie 110 ml Methadon täglich in zwei Dosen geteilt einnimmt. Ärztin fragt nach und sie sagt, sie nehme wirklich 110 ml. Bei der Pflege frage ich nochmals nach, da mir das als sehr viel vorkommt. Ich sage ihr, dass 110 ml fast ein Glas voll sind. Da sagt sie, sie ziehe es mit der Spritze auf, dann sind es wohl 5,5 ml pro Dosis und nicht 55 ml. Zudem ist 0,5%iges Methadon verordnet, die Patientin sagt dann aber, es sei 1%ig. Die Patientin soll sich von ihrem Hausarzt aufschreiben lassen, wie ihre Dosis wirklich ist in mg. So bekommt sie sicherlich die richtige Dosis. Assistenzärztin auf Unklarheit angesprochen und sie hat es in der Kurve abgeändert. Patienten sollen vom Hausarzt eine Medikamentenkarte bekommen, wo alle ihre Medikamente mit Namen, Konzentration und Dosierung aufgeschrieben ist.»

## Expertenkommentar

In den beschriebenen Fällen geht es um die Problematik einer Fehldosierung von Methadon. Eine Überdosierung kann bei dieser Medikamentengruppe (Opiode) für den Patienten lebensgefährdend sein. Methadon wird primär im ambulanten Bereich zur Substitutionstherapie bei heroinabhängigen Patienten angewendet. Im akutstationären Bereich findet Methadon zunehmend Anwendung in der Schmerztherapie, u. a. bei Tumorpatienten oder in der Anästhesie. Aufgrund der langen Halbwertszeit, von in der Regel ca. einem Tag und einer von Patient zu Patient sehr hohen Variabilität von 8-72 h, sowie aufgrund des hohen Risikos für QTc-Zeit-Verlängerung ist eine Methadonüberdosierung mit besonderen Gefahren verbunden. In der wissenschaftlichen Literatur wird immer wieder über iatrogene Todesfälle infolge von Methadonüberdosierungen berichtet.<sup>[1]</sup>

Aus diesem Grund ist zunächst besonders relevant, die Ursache der oben beschriebenen Dosierungsfehler zu verstehen. Offenbar werden die Masseinheiten mg und ml als gleichwertig betrachtet und «einfach umgestellt». Die Umrechnung von mg in ml ist bei der Abgabe von Methadon fehleranfällig, und es kommt immer wieder vor, dass eine medizinische Fachperson Probleme hat, eine Mengenangabe in mg in ein Lösungsvolumen umzurechnen. Zudem ist sie sich häufig nicht bewusst, dass in der Substitutionstherapie mit Methadon mit potenziell letalen Dosen gearbeitet wird. Bei der Verordnung sind Mengenangaben in ml nicht ausreichend und können zu Fehlern führen, da orale Lösungen unterschiedliche Mengen an Methadon pro 1 ml beinhalten können. Besonders fehleranfällig sind Lösungen, bei denen die Konzentration in Prozent angegeben wird. Eine 1%ige Lösung von Methadon bedeutet, dass 1% = 10 mg/ml entsprechen, da 1 Gramm Methadon in 100 ml Flüssigkeit gelöst ist (die weit verbreitetste Lösung, Pharmakopöe Monographie). Trotz Bemühungen, überall nur diese Konzentration zu verwenden, werden derzeit immer noch andere Konzentrationen benutzt. Wiederholt verabreichte Überdosierungen sind besonders gefährlich, da sich das Methadon aufgrund der langen Halbwertszeit kumuliert. Eine Halbwertszeit von einem Tag bedeutet, dass nach 24 h immer noch die Hälfte der verabreichten Dosis im Körper des Patienten zirkuliert.

Bei der Verordnung eines flüssigen Präparates sollte deshalb immer auch die Konzentration in mg/ml angegeben werden, damit das Lösungsvolumen für die orale Applikation richtig berechnet werden kann. Auf Prozentangaben sollte verzichtet werden, da sie häufig zu Fehlerinterpretationen führen.

Bei einem Patient, der keine Toleranz gegen Methadon hat oder der eine zu hohe Dosis im Vergleich zu vorgängig verabreichten Dosen erhält, kann eine Überdosierung zum Tode führen. Im Falle einer Überdosierung können folgende typische Symptome auftreten: Gefühl der Benommenheit, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit und Erbrechen, RR-Abfall, Abfall der Körpertemperatur, Atemdepression und nicht kardiogenes Lungenödem, Tonusverlust der Skelettmuskulatur, zunehmende Eintrübung mit Schock, Koma mit Atemstillstand und Tod.

Demzufolge muss **im Falle einer Überdosierung der Patient unbedingt mindestens vier Stunden überwacht werden** (Plasma-Peak nach oraler Einnahme nach spätestens vier Stunden)! Zusätzlich muss die Dosis bei Intoxikationszeichen unverzüglich reduziert werden (z.B. durch das Halbieren der verabreichten Dosis) und darf erst verabreicht werden, wenn die Intoxikationszeichen verschwunden sind. Wenn Entzugssymptome auftreten, kann die Dosis schrittweise wieder erhöht werden. Ausserdem kann die Gabe von Naloxon als Opioidantagonist notwendig werden. Die Wirkung von Naloxon hält allerdings nur kurz an (ca. 3-4 h). Methadon hat dagegen eine lange Halbwertszeit, weshalb nach Nachlassen der Naloxonwirkung die Patienten erneut eintrüben können. Eine zu hohe Bolusdosis von Naloxon löst bei einem opioidtoleranten Patienten Entzugssymptome aus. Aus diesem Grund ist das Risiko zu berücksichtigen, dass sich ein opioidtoleranter Patient nach Naloxongabe von der Station entfernt, um sich zur Linderung Opiode ausserhalb des Behandlungs- und Überwachungssettings zuzuführen. Daher sollte Naloxon bevorzugt per Infusion verabreicht werden.

Wenn ein Patient mehrere Tage kein Methadon eingenommen hat, ist er nicht mehr tolerant gegen die gewohnte Dosis. Das heisst, liegen keine gesicherten Informationen über den Zeitpunkt der letzten Methadoneinnahme vor, muss nach spätestens drei bis fünf Tagen von einem relevanten oder vollständigen Toleranzverlust ausgegangen werden. Es empfiehlt sich bei Patienten, die sich in einer substitutionsgestützten Therapie befinden, Kontakt zur ambulant behandelnden Stelle aufzunehmen. Dabei interessieren das verwendete Ersatzopioide, die aktuelle Tagesdosis und der Zeitpunkt der letzten Verabreichung bzw. Einnahme. Die tatsächlich eingenommene Dosis muss jedoch immer mit dem Patienten abgeklärt werden.

Bei einer Substitutionstherapie bei Patienten ohne gesicherte Opioideneinnahme in den vergangenen Tagen, aber positiver Urinanalyse, sollte grundsätzlich eine Anfangs-

## Expertenkommentar

dosis von 30 mg Methadon nicht überschritten werden. Diese Dosis ist auch bei nicht opioidtoleranten Patienten noch sicher. Falls der Patient auch nach Erreichen des Plasma-Peaks immer noch objektiverbare Entzugssymptome zeigt, können 10-20 mg Methadon zusätzlich verabreicht werden. Die Dosissteigerung sollte dann 10 mg pro Tag nicht mehr überschreiten. Nur in stationären Verhältnissen mit guter Überwachungsmöglichkeit können dem Patienten (falls nötig) alle vier Stunden zusätzlich 10-20 mg Methadon bis zur Sättigung des «Opioidhungers» gegeben werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der damit verbundenen Kumulation kann eine überhöhte Tagesdosis Methadon auch erst nach zwei oder drei Tagen klinisch auffällig werden.

**Eine 1%ige Methadonlösung bedeutet:**

1% = 10 mg/ml, da 1 Gramm Methadon in 100 ml Flüssigkeit gelöst ist!

## Empfehlungen

- Produktinformation/Stammdaten:
  - Es sollte nur eine Konzentration einer oralen Lösung im Spital eingesetzt werden (idealerweise 10 mg/ml entsprechen dem offiziellen Pharmakopöe-Präparat).
  - Es sind klare Produkteinformationen mit Anwendungsempfehlungen zur Verfügung zu stellen. Diese Produkteinformationen und die Stammdaten sollen die Angabe Menge/Volumen (also mg/ml) und keine Prozentangaben enthalten.
- Abklärung der aktuellen Dosis:
  - Kontaktaufnahme zur ambulant behandelnden Stelle bei Patienten, die sich in einer substituionsgestützten Behandlung befinden und Informationen über das verwendete Ersatzopioide, die aktuelle Tagesdosis und den Zeitpunkt der letzten Verabreichung bzw. Einnahme einholen.
  - Die tatsächlich eingenommene Dosis sollte jedoch immer auch mit dem Patienten abgeklärt werden. CAVE: Toleranzverlust nach wenigen Tagen.
  - Abklärung des ungefähren Dosisbereichs für Methadonsubstitution resp. Methadon in Palliation-/Schmerztherapie.
- Ärztliche Verordnungen:
  - Ärzte müssen genau das Präparat verordnen, welches zu verwenden ist: d. h. Angabe des Namens, des im Spital verwendeten Produktes und dessen Konzentration in mg/ml. Bei Bedarf sollte eine Kontaktaufnahme mit der Spitalapotheke erfolgen.
  - Bei der Verordnung von flüssigem Methadon zur oralen oder parenteralen Anwendung sollte sowohl die Dosis in Milligramm wie auch das dazugehörige Volumen und der Verabreichungsweg angegeben werden (z. B. Methadon 10 mg/ml → 20 mg = 2 ml p. o.).
  - Mögliche Interaktionen mit den Medikamenten des Patienten prüfen (CYP-Hemmung kann zur Überdosierung führen) sowie Leber- und Nierenfunktion überprüfen.
  - Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (Dosis, Leberfunktion, Hypokaliämie, gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Hemmern, Ko-Medikation mit QT verlängernden Substanzen) prüfen. Falls Risikofaktoren vorhanden sind, ist es sinnvoll, bei Änderungen der Medikation oder bei einer Erhöhung der Methadondosis ein EKG zu schreiben.<sup>[2]</sup>
  - Substitutionspatienten sollten im Fall einer notwendigen Schmerztherapie als Analgetikum nicht Methadon erhalten (Trennung Substitutionstherapie und analgetische Therapie).
- Methadon richten/verabreichen:
  - Einhaltung des 4-Augen-Prinzips. Alle Opiode zählen zu den Hochrisikomedikamenten! Das Richten einer Dosis und das Kontrollieren einer gerichteten Dosis vor der Verabreichung durch eine unbeteiligte Person, kann Fehler identifizieren bzw. vermeiden, dass eine falsch gerichtete Dosis verabreicht wird.
  - Verabreichungszeiten sind streng einzuhalten, da bereits eine zeitliche Vorverschiebung eine Überdosierung verursachen kann.
- Betriebsindividuelle Überprüfung:
  - Prüfung der Möglichkeit der Umstellung der Arzneiform (Galenik) von flüssigem Methadon zur Tablettenform.
  - Die Dosis sollte patientenspezifisch als Unit-Dose durch die Apotheke vorbereitet werden.
- Vorgehen bei Überdosierung:
  - Bei einer Überdosierung muss der Patient unbedingt in ein Akutspital mit Intensivstation für primär lebensrettende Massnahmen zugewiesen werden resp., wenn er sich im Spital befindet, auf eine Intensivstation verlegt werden.<sup>[1]</sup>
  - Die Applikation eines Opioid-Antagonisten (Naloxon) ist bei einer akuten lebensbedrohlichen Opioidintoxikation notwendig. Cave: kurze Halbwertszeit von Naloxon. Nach Injektion eines Opioidantagonisten muss der Patient mindestens 4 Stunden und bis zum Abklingen der Intoxikationszeichen überwacht werden, da sich die Überdosierung mit dem Nachlassen der antagonistischen Wirkung erneut manifestieren kann.<sup>[1]</sup>
  - Nach oraler Methadonintoxikation wird der maximale Plasmapeak nach spätestens vier Stunden erreicht. Aus diesem Grund sollte der Patient nicht vorher austreten.
- Patienteninformation:
  - Der Patient ist über die Risiken einer Überdosierung, über das Risiko aufgrund unterschiedlicher Präparate resp. Konzentrationen (v. a. bei Substitutionstherapie) und über die Symptome einer Überdosierung zu informieren.

### Weiterführende Literatur

1. World Health Organization. Community management of opioid overdose. WHO Library Cataloguing in Publication Data. 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua=1&ua=1) (Zugriff: 21.01.2015)
2. Maeder MT, Sticherling C. QT-Verlängerung durch Medikamente. pharma-kritik, Jg. 28, Nr. 9/2006.
3. Ballestores MF, Budnitz DS, Sanford CP et al. Increase in deaths due to methadone in North Carolina. JAMA. 2003 Jul 2;290(1):40. <http://www.ssam.ch/> (Zugriff: 21.01.2015)
4. Ferrari A1, Coccia CP, Bertolini A, et al. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res. 2004 Dec;50(6):551-9.
5. Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide. Verlag Hans Huber, Bern 1998. ISBN 3-456-82908-6.
6. Grissinger M. Keeping patients safe from methadon overdoses. P & T. August 2011;36(8):462,466.

### Autoren und an der Entwicklung beteiligte Fachpersonen

- Frank Olga, Dr., Patientensicherheit Schweiz
- Beck Thilo, Dr., FMH Psychiatrie & Psychotherapie, CA Psychiatrie, Arud Zentren für Suchtmedizin
- Berthel Toni, Dr., Co-Leiter Integrierte Suchthilfe Winterthur, Ärztlicher Co-Direktor Integrierte Psychiatrie Winterthur
- Carlen Brutsche Ingrid, Dr., Spitalapotheckerin FPH, St. Claraspital Basel
- Girard Thierry, Prof. Dr., Anästhesiologie, Universitätsspital Basel
- Hämmig Robert, Dr., Leiter Funktionsbereich Sucht Universität Psychiatrische Dienste Bern, Präsident der Schweizerischen Fachgesellschaft für Suchtmedizin
- Maurer Konrad, PD Dr., Institut für Anästhesiologie, Leiter ambulante und stationäre Schmerztherapie, Uni-Spital Zürich
- Seidenberg André, Dr., FA Allgemeine Medizin, Praxis Capitol Zürich
- Strub Henz Petra, Leiterin Spitalapotheke, St. Claraspital Basel
- Vogel Marc, Dr., Facharzt für Psychiatrie & Psychotherapie, Oberarzt Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

### Verabschiedet durch folgende Fachgesellschaften/Gremien

1. Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin
2. Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapothecker – GSASA, Ressort Qualität und Sicherheit

### Hinweis

Diese Problematik hat eine überregionale Relevanz. Bitte prüfen Sie die Bedeutung für Ihren Betrieb und sorgen ggf. in Absprache mit Ihren zuständigen Stellen dafür, dass sie zielgerecht und nötigenfalls breit kommuniziert wird.

Die vorliegenden Empfehlungen bezwecken die Sensibilisierung und Unterstützung von Gesundheitsinstitutionen und in der Gesundheitsversorgung tätigen Fachpersonen bei der Erstellung ihrer betriebsinternen Richtlinien. Es ist Sache der Leistungserbringer, die Empfehlungen im lokalen Kontext zu prüfen und zu entscheiden ob sie verbindlich aufgenommen, verändert oder verworfen werden. Die spezifische Ausgestaltung und Anwendung entsprechend den jeweils geltenden Sorgfaltspflichten (basierend auf lokalen fachlichen, betrieblichen, rechtlichen, individuellen und situativen Gegebenheiten) liegen in der ausschliesslichen Eigenverantwortung der hierfür fachlich geeigneten Leistungserbringer.