



METHADONE INTOXICATION IN A 3-WEEK OLD INFANT – A CASE PRESENTATION

Joanna KULIKOWSKA, Rafał CELIŃSKI, Joanna NOWICKA, Małgorzata ALBERT, Mariusz KOBEK,
Kornelia DROŹDZIOK

Chair and Department of Forensic Medicine, Silesian Medical University, Katowice, Poland

Abstract

The authors describe a case of lethal methadone intoxication of a 3-week-old infant – a child of a drug-addicted mother on methadone substitution therapy commenced during pregnancy. At birth, the neonate presented with withdrawal symptoms and was immediately admitted to a paediatric ward where it was treated for three weeks, without administration of methadone. The infant died suddenly during bottle-feeding within 24 hours following discharge. The autopsy demonstrated obstruction of the lower air passages by aspirated stomach contents along with classic features of asphyxia. The toxicological examinations showed methadone and its metabolite (EDDP) in the blood, liver, kidney and urine samples, as well as the presence of methadone in the stomach contents. The concentration of unchanged methadone in the blood was 0.24 g/ml, in the urine – 0.31 g/ml, in the liver – 0.09 g/g, in the kidney – 0.07 g/g and in the stomach contents – 0.63 g/ml. The concentration of EDDP in the blood was 0.04 g/ml, in the urine – 0.44 g/ml and in the liver and kidney – 0.01 g/g. Based on the results of the post-mortem examination, the laboratory tests and the police investigation, it was concluded that the drug was ingested with formula (milk) (DNA polymorphism analysis of the sex-specific amelogenin locus in stomach content yielded a negative result).

Key words

Newborn; Methadone intoxication; Cause of death.

Received 16 July 2008; accepted 24 August 2008

1. Introduction

Methadone is an opioid receptor-desensitising derivative of diphenylpropylamine; it exhibits analgesic properties, similar to those of morphine. The effect of methadone is maintained for approximately 4 to 8 hours. The strength and timing of the onset of methadone analgesia is affected by the route of administration. The analgesic effect appears after 10–20 minutes following parenteral administration and after 30–60 minutes when the medication is taken orally. Measurable blood methadone values are observed as early as 10 minutes following subcutaneous administration and 30 minutes after oral ingestion of the pharmaceutical. The

maximum blood methadone concentration level is achieved 4 hours following oral administration.

The biological serum elimination half-life for methadone varies from individual to individual, ranging from 15 to 50 hours, with a mean value of approximately 22 hours. 88% of methadone binds to plasma proteins, 44% to albumins, 17% to α -globulins, and 5% to β - and γ -globulins. A major part of the administered drug is deposited in the tissues in an unchanged form and is gradually released to the circulating blood. The main metabolic pathway of methadone is N-demethylation, which – as a consequence of spontaneous cyclisation – leads to the formation of EDDP, a methadone metabolite. Pharmacologically inactive metha-

done metabolites are excreted with bile and urine. Only 10% of the administered dose is excreted in an unchanged form [5].

Methadone is easily absorbed from the gastro-intestinal tract, crosses the placenta and is transferred to breast milk. According to data presented in the literature on the subject, methadone secreted with breast milk constitutes approximately 2.8% of a therapeutic dose. In methadone-treated breast-feeding females, who were administered 20–100 mg of the medication per day, methadone concentration values determined within the initial two weeks after delivery ranged between 0.04–0.23 g/ml, while the serum methadone level in breast-fed infants was very low and did not exceed the measurability threshold of the employed method (0.03 g/ml). Although increased methadone secretion with breast milk was observed in later periods of lactation, when the fat levels in human milk increased, the phenomenon did not significantly affect blood methadone levels in breast-fed infants [1, 8].

Therapeutic blood methadone levels are within the range of 0.075 g/ml to 1.100 g/ml; toxic values range from 0.200 g/ml to 2.000 g/ml, while concentrations observed in lethal poisonings by methadone amount to from 0.400 g/ml to 1.800 g/ml [4, 7]. The long time of methadone effectiveness, allowing the pharmaceutical to be administered only once a day, and the oral route of its administration have been taken advantage of in programs of abstinence syndrome treatment in opioid addicts, and in substitution programs.

Worldwide, methadone programs were introduced in the early 1960s. In Poland, methadone administration to opiate addicts was introduced by the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw in 1993. Presently, in addition to Warsaw, programs are implemented in Chorzow, Krakow, Starachowice, Szczecin and Zgorzelec. The medication is offered to drug addicts with a long history of opiate addiction, in whom other therapeutic methods have failed. Methadone differs from other narcotic substances in that it does not elicit the effect of intoxication, does not impair motor abilities and does not limit intellectual performance. An individual under the influence of methadone is capable of normal social functioning. In the initial stages of the program, the patient is required to report in person to receive his/her daily dose of the medication and to take methadone in the presence of personnel. At more advanced stages of the therapy, methadone is given to the patient to be brought home and taken there.

More liberal rules governing the program of methadone therapy, however, have resulted in diminished control over distribution of the medication and the appearance of methadone on the illegal market for nar-

cotics. Cases of methadone poisoning, including ones with a fatal outcome, have been observed. Such fatalities have predominantly been noted in drug addicts, not participating in substitution therapy [2]. In the past two years, there have been three such cases at the Chair of Forensic Medicine in Katowice – young males died due to complex poisoning by methadone and ethyl alcohol, methadone and promazine, as well as methadone, tramadol, carbamazepine and promethazine. The literature on the subject also reports deaths of drug addicts who have broken the rule of abstinence that is obligatory in methadone programs [2].

Reports have also been published on accidental poisonings by methadone in the case of unattended children of drug addicts on methadone therapy [3, 6]. The case described below of the death of a 3-week old newborn differs from the above reported fatalities.

2. Case presentation

Samples of blood and urine were referred for chemistry and toxicology to the Chair of Forensic Medicine, Silesian Medical University in Katowice. The specimens were collected during a *post-mortem* examination of a 3-week old newborn, a son of an inhabitant of a Polish Red Cross shelter, who had been on methadone substitution therapy for four months. As transpired from the dossier, the child had been born with abstinence syndrome and for this reason, the boy was hospitalised and treated in a paediatric ward from birth, but no methadone substitution was employed. The mother did not breast feed her son.

The boy suddenly died in the course of bottle-feeding on the first day after discharge. The autopsy demonstrated obstruction of the lower air passages by aspirated stomach contents along with classic features of asphyxia. Choking was accepted as the direct cause of death and confirmed by histopathology findings.

3. Material and methods

Blood (2 ml) and urine (2 ml) samples were subjected to liquid-liquid extraction by ethyl acetate from an environment at pH 8.5. The resultant extracts were investigated by high pressure liquid chromatography with mass spectrometry (LC-MS) using the following components of the system: a Finnigan Mat mass spectrometer, a 150 mm-long BDS C-18 Hypersil column, 4.6 mm in diameter, and a Hypersil precolumn. The mobile phase was a mixture of acetonitrile and 0.05 M ammonium formate in water (pH 4). Analysis was car-

ried out using the mobile phase flow rate system. The mobile phase flow and its gradient program are presented in Table I. Methadone and EDDP were determined employing calibration curves developed under the same analytic conditions.

TABLE I. FLOW RATE AND MOBILE PHASE FOR METHADONE AND EDDP DETERMINATIONS

Time [min]	Flow [ml/min]	A [%] 0.05 M ammonium formate	B [%] Acetonitrile and A (9:1, v/v)
0.00	0.50	95	5
2.00	0.50	95	5
30.00	0.50	30	70
32.00	0.50	30	70
40.00	0.50	95	5

4. Results and discussion

Blood and urine samples of the newborn showed the presence of methadone and its metabolite (EDDP). The concentration of methadone in the blood was 0.24 g/ml, while in the urine the relevant value was 0.31 g/ml. The concentration levels of EDDP were 0.04 g/ml and 0.44 g/ml, respectively. Tests aiming at detection of alcohol and other psychoactive substances and medications were negative. The observed blood methadone concentration level was within the range of values, which – according to data reported by the literature on the subject – was observed in cases of

fatal poisoning by methadone in children below 14 years of age, i.e. between 0.20 g/ml and 0.49 g/ml [3, 6].

Taking into consideration the result of the toxicological analysis and the results of body inspection and post-mortem examination, the primary cause of death was accepted as methadone poisoning, which led to vomiting, aspiration of stomach contents and choking. The issue of method of methadone administration was not explained. The public prosecutor's office ordered the toxicology panel to be extended and include stomach contents, liver and kidney samples. The analysis of the additional biological materials showed the presence of methadone. The results of determinations are presented in Table II. Validation parameters for methadone and EDDP in the biological materials are shown in Table III. The stomach contents were subjected to sex-specific amelogenin locus DNA polymorphism analysis, but the sample tested negatively.

TABLE II. RESULTS OF QUANTIFICATION ANALYSIS OF METHADONE AND ITS METABOLITE IN BIOLOGICAL MATERIALS

Material	Concentration values [g/ml or g/g]	
	Methadone	EDDP
Stomach contents*	0.63	–
Liver	0.09	0.01
Kidney	0.07	0.01
Blood	0.24	0.04
Urine	0.31	0.44

*Stomach contents were in the form of approximately 8 ml of creamy-white, semi-liquid pulp (pH = 5).

TABLE III. VALIDATION PARAMETERS FOR METHADONE AND EDDP IN BIOLOGICAL MATERIALS

Xenobiotic Monitored ion [m/z]	Methadone		EDDP	
	310.2		277.4	
Material	Blood	Urine	Blood	Urine
Number of runs	5	5	5	5
Number of curve points	4	4	5	5
Linearity range [g/ml]	0.1–2	0.1–4	0.01–0.50	0.1–2
LOQ [g/ml]	0.1	0.1	0.01	0.1
LOD [g/ml]	0.01	0.01	0.005	0.05
Repeatability [%]	4.1	6.4	9.4	11.5
Reproducibility	7.1	5.3	8.5	9.5
Recovery	71.2% ± 4.1	79.9% ± 2.0	65.8% ± 6.8	64.2% ± 9.1

5. Summary

1. The results of the extended analyses, and especially the results of the stomach contents examination, indicated the oral route of methadone administration during formula feeding.
2. Based on data presented in the literature on the subject, it was ascertained that the demonstrated methadone levels in the stomach contents and blood were sufficiently high to allow us to rule out the possibility of ingestion of the xenobiotic with mother's milk. The above argument may be additionally supported by the negative findings of DNA tests in the stomach contents.
3. The time of methadone administration could not be determined based on toxicological results of investigations of the biological materials.
4. Considering the low concentration values of methadone and its metabolite in the liver and kidney and the simultaneous presence of the medication in the stomach and urine at concentrations exceeding the level observed in the blood, it was possible to rule out chronic methadone ingestion in favour of methadone administration shortly before death.

References

1. Begg E. J., Malpas T. J., Hackett L. P. [et al.], Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001, 52, 681–685.
2. Grzegorzak G., Metadon w uzależnieniu od opiatów, *Wiadomości Psychiatryczne* 2002, 1.
3. Milroy C. M., Forrest A. R. W., Methadone death: a toxicological analysis, *Journal of Clinical Pathology* 2000, 53, 277–281.
4. Moffatt A. C., Osselton M. D., Widdop B., Clarke's analysis of drugs and poisons third edition, vol. 2, Pharmaceutical Press, London 2004.
5. Podlewski J. K., Chwalibowska-Podlowska A., Leki współczesnej terapii, Wydawnictwa Fundacji Büchnera, Warszawa 2001.
6. Riascos R., Kumfa P., Rojas R. [et al.], Fatal methadone intoxication in a child, *Emergency Radiology* 2008, 15, 67–70.
7. Schulz M., Schmoldt A., Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics, *Pharmazie* 2003, 58, 447–474.
8. Wojnar-Horton R. E., Kristensen J. H., Napp P. [et al.], Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme, *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997, 44, 543–547.

Corresponding author

Joanna Kulikowska
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytetu Medycznego
ul. Medyków 18
PL 40-752 Katowice
e-mail: forensic@sum.edu.pl

ZATRUCIE METADONEM 3-TYGODNIOWEGO NOWORODKA – OPIS PRZYPADKU

1. Wstęp

Metadon jest oddziaływującą na receptory opioidowe pochodną difenylopropylaminy o działaniu przeciwbólowym, zbliżonym do morfiny. Jego działanie utrzymuje się od około 4 do 8 h. Na siłę i czas rozpoczęcia działania analgetycznego metadonu wpływa droga podania. Pojawia się ono po 10–20 min od podania parenteralnego oraz po 30–60 min od podania doustnego. Mierzalne wartości stężenia metadonu we krwi stwierdzane są już po 10 min po podaniu podskórnym, a po 30 min od doustnego przyjęcia leku. Maksymalne stężenie metadonu we krwi pojawia się po 4 h od podania doustnego.

Biologiczny okres półtrwania metadonu w osoczu jest osobniczo zróżnicowany wynosi od 15 do 50 h, średnio ok. 22 h. Metadon w 88% wiąże się z białkami osocza, w 44% z albuminami, w 17% z γ -globulinami, a 5% z α - i β -globulinami. Znaczna część przyjętego leku ulega zdeponowaniu w tkankach w postaci niezmiennionej, skąd uwalniany jest stopniowo do krwiobiegu. Głównym szlakiem metabolicznym metadonu jest N-demetylacja prowadząca w wyniku spontanicznej cyklizacji do powstania metabolitu EDDP. Nieczynne farmakologicznie metabolity leku są wydalane z żółcią i z moczem. Jedynie 10% przyjętej dawki wydalana jest w postaci niezmiennionej [5].

Metadon łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i przenika przez łożysko oraz do mleka. Według danych zawartych w literaturze przedmiotu wydzielany z mlekiem matki metadon stanowi ok. 2,8% stosowanej w leczeniu dawki. U karmiących matek przyjmujących od 20–100 mg metadonu dziennie stężenia leku w mleku w ciągu pierwszych 2 tygodni od porodu mieściły się w granicach 0,04–0,23 g/ml, zaś poziom tego leku w osoczu karmionych dzieci był bardzo niski i nie przekraczał granicy oznaczalności 0,03 g/ml zastosowanej metody. Obserwowano wprawdzie zwiększenie wydzielania metadonu z mlekiem matki w późniejszym okresie karmienia, kiedy zwiększa się w mleku zawartość tłuszczu, nie wpłynęło to jednak znacząco na stężenia metadonu we krwi karmionych dzieci [1, 8].

Stężenia terapeutyczne metadonu we krwi mieszczą się w granicach od 0,075 g/ml do 1,100 g/ml; toksyczne od 0,200 g/ml do 2,000 g/ml, a poziomy spotykane w przypadkach śmiertelnych zatruc od 0,400 g/ml do 1,800 g/ml [4, 7]. Długi czas działania leku pozwalający na podawanie go tylko raz dziennie oraz doustny sposób jego przyjmowania wykorzystano w programach leczenia zespołu abstynencji u osób uzależnionych od opioidów oraz w programach substytucyjnych.

Na świecie programy metadonowe powstały we wczesnych latach sześćdziesiątych 20. wieku. W Polsce podawanie metadonu osobom uzależnionym od opiatów rozpoczął Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w roku 1993. Obecnie, poza Warszawą, programy te są prowadzone w Chorzowie, Krakowie, Starachowicach, Szczecinie i Zgorzelcu. Lek ten proponuje się narkomanom długo uzależnionych od opiatów, u których zawiodły inne metody leczenia. Metadon od innych narkotyków różni się tym, że nie daje efektu odurzenia, nie upośledza zdolności motorycznych oraz nie ogranicza zdolności intelektualnych. Osoba będąca pod jego działaniem może normalnie uczestniczyć w życiu społecznym. W początkowym etapie programu wymagane jest codzienne zgłaszanie się po dawkę leku i przyjmowanie go w obecności personelu. Wraz z postępem terapii można już wydawać metadon do domu.

Liberalizacja programu leczenia metadonem powoduje jednak zmniejszenie kontroli nad jego dystrybucją i pojawienie się go na nielegalnym rynku narkotykowym. Zaczęto odnotowywać przypadki zatruc, również śmiertelnych. Dotyczyły one przede wszystkim osób uzależnionych, nieuczestniczących w leczeniu substytucyjnym [2]. W ciągu ostatnich 2 lat w Katedrze Medycyny Sądowej w Katowicach odnotowano 3 takie przypadki – młodzi mężczyźni zmarli z powodu złożonego zatrucia metadonem i alkoholem etylowym, metadonem i promazyną, metadonem, tramadolem, karbamazepiną i prometazyną. W literaturze opisano także zgony narkomanów łamiących zasady abstynencji obowiązującej w programach metadonowych [2].

Pojawiły się także doniesienia o przypadkowych zatruciach pozostawionych bez opieki dzieci osób uzależnionych i leczonych metadonem [3, 6]. Przedstawiony niżej przypadek zgonu 3-tygodniowego noworodka odbiega od opisanych wcześniej.

2. Opis przypadku

Katedra Medycyny Sądowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach otrzymała do badania chemiczno-toksykologicznego próbki krwi i moczu pobrane w czasie sekcji zwłok 3-tygodniowego noworodka, syna pensjonariuszki domu PCK, będącej od 4 miesięcy w trakcie terapii substytucyjnej metadonem. Jak wynikało z treści akt, dziecko urodziło się z objawami zespołu odstawiennego i z tego powodu po urodzeniu było hospitalizowane oraz leczone w oddziale pediatrycznym bez

substytucji metadonem. Matka nie karmiła niemowlęcia piersią.

Nagły zgon dziecka nastąpił w trakcie karmienia w pierwszej dobie po jego wypisie ze szpitala. Badanie sekcyjne ujawniło przede wszystkim głęboką aspirację treści pokarmowej do dróg oddechowych. Za bezpośrednią przyczynę zgonu przyjęto uduszenie, którą potwierdził wynik badania histopatologicznego.

3. Materiał i metody

Próbki krwi (2 ml) i moczu (2 ml) poddano ekstrakcji ciecz-ciecz za pomocą octanu etylu ze środowiska o pH 8,5. Uzyskane wyciągi badano metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej z detekcją mas LC-MS z wykorzystaniem następujących urządzeń: aparat firmy Finnigan Mat, kolumna BDS C-18 Hypersil o długości 150 mm i średnicy 4,6 mm, prekolumna Hypersil. Jako fazę ruchomą zastosowano mieszaninę acetonitrylu i wodnego roztworu mrówczanu amonu o stężeniu 0,05 M (pH 4). Analizę prowadzono w systemie gradientu przepływu fazy ruchomej. Przepływ fazy ruchomej i jej program gradientowy przedstawiono w tabeli I. Metadon i EDDP oznaczono z wykorzystaniem krzywych wzorcowych sporządzonych w tych samych warunkach analitycznych.

4. Wyniki i ich omówienie

We krwi i w moczu noworodka wykazano obecność metadonu oraz jego metabolitu (EDDP). Stężenie metadonu we krwi wynosiło 0,24 g/ml, a w moczu 0,31 g/ml. Stężenie EDDP wynosiło odpowiednio 0,04 g/ml i 0,44 g/ml. Badanie na obecność alkoholu oraz innych substancji psychoaktywnych i leków dało wynik ujemny. Stwierdzone stężenie metadonu we krwi mieściło się w granicach stężeń, które według danych odnotowanych w literaturze spotykane było w przypadkach zatruc śmiertelnych dzieci do 14 roku, tj. od 0,20 g/ml do 0,49 g/ml [3, 6].

Uwzględniając uzyskany wynik analizy chemiczno-toksykologicznej oraz wynik oględzin i sekcji zwłok przyjęto, iż pierwotną przyczyną zgonu niemowlęcia stało się zatrucie metadonem, które doprowadziło do wymiotów, zachłyśnięcia się treścią żołądkową i uduszenia. Niewyjaśniona została kwestia sposobu podania leku. Prokuratura zleciła poszerzenie badania chemiczno-toksykologicznego o treść żołądkową, wątrobę i nerkę. Przeprowadzona analiza dodatkowego materiału biologicznego wykazała w nim obecność metadonu. Wyniki oznaczeń zebrano w tabeli II. Parametry walidacyjne dla metadonu i EDDP w materiale biologicznym przedstawiono w tabeli III. Treść żołądkową poddano badaniom

polimorfizmu DNA w zakresie *locus* amelogeniny charakterystycznego dla płci; przeprowadzona analiza dała wynik ujemny.

5. Podsumowanie

1. Uzyskane wyniki poszerzonych analiz, a zwłaszcza wynik badania treści żołądkowej, wskazywały na doustne przyjęcie leku z pokarmem w postaci mleka.
2. W oparciu o przedstawione dane zawarte w literaturze przedmiotu stwierdzić jednak należało, iż wykazane poziomy stężenie metadonu w treści żołądkowej i krwi były na tyle wysokie, że wykluczały możliwość przyjęcia ksenobiotyku z mlekiem matki. Powyższą tezę dodatkowo może potwierdzać negatywny wynik badania DNA treści żołądka.
3. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań chemiczno-toksykologicznych materiału biologicznego nie można było ocenić czasu podania metadonu.
4. Biorąc pod uwagę niskie stężenie metadonu i jego metabolitu w wątrobie i nerce przy jednoczesnej obecności leku w żołądku i w moczu w stężeniach przekraczających stężenie we krwi, można było wykluczyć przewlekłe przyjmowanie leku, a raczej wskazać na podanie leku na krótko przed zgonem.