

Chaim Jellinek

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin**

Was sagen Laborwerte eigentlich aus?

Mit welchen Methoden erreicht man welche  
Ergebnisse?

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, was wollen wir eigentlich?**

**Hilfsmittel, um Hedonismus  
von riskantem Konsum  
und von  
Abhängigkeitserkrankung  
unterscheiden zu können?**



# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, was wollen wir eigentlich von der Analytik?**

**Adäquate Sensibilität  
(=> wenige falsch-negative Ergebnisse)**

**Adäquate Spezifität  
(=> wenige falsch-positive Ergebnisse)**

**Rasche Verfügbarkeit des Ergebnisses**

**Niedrige (= akzeptable) Kosten**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, was kriegen wir eigentlich?**

## **1.: Immunoassays:**

**maschinenbasiert oder als  
„Schnelltest“**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, was kriegen wir eigentlich?**

**1.: Immunoassays,**

**2.: Chromatographische  
Bestimmungen**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, was kriegen wir eigentlich?**

## **2.: Chromatographische Bestimmungen:**

- ⇒ Keine falsch negativen oder positiven Ergebnisse, keine „ja – nein“- Ergebnisse, sondern quantitative Bestimmungen definierter Substanzen.**
- ⇒ (noch) teure Untersuchungen!**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin,**

**Matrices:**

**Urin**

**„Oral Fluid“**

**Serum**

## Drogenanalytik in der Suchtmedizin:

### **Immunoassays, Einsatzgebiete:**

- ⇒ DAS Standardinstrument zum Ausschluß von "Beikonsum" bei PatientInnen in Substitutionstherapie
- ⇒ **Abstinenznachweis bei Suchtpatienten in "clean-Therapie"- Einrichtungen (stationär oder ambulant), in JVA`s, Massregelvollzug, psychiatrische (Sucht-) Kliniken, ...**
- ⇒ "workplace testing, Arbeitsmedizin,

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays

## Spektrum der mit Immunoassays nachweisbaren Substanzen

Urin

-- **Amphetamin und Derivate (!!!)**

-- Barbiturate

-- **Benzodiazepine !!!**

-- Kokain (Benzoyllecgonin)

-- **Methadon oder besser: EDDP**

-- **Opiate**

-- **6-Monoacetylmorphin**

-- Cannabinoide (THC-COOH) !!!

-- Tramadol

-- Oxycodon

-- Buprenorphin

-- Phencyclidin

-- Propoxyphen

-- Methaqualon

-- Trizyklische Antidepressiva

-- Paracetamol

-- Salicylate

-- LSD

**Es fehlen div. Opiode und Derivate, Amphetaminderivate, synthetische Cannabinoide...**

-- Ethanol

**Keine Richtlinien (RiliB Ä K o.ä.),**

- welche Substanzen

- mit welcher Nachweisgrenze

- bei welcher QC

nachgewiesen werden müssen

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays

## Antikörperspezifität / Kreuzreaktivität:

<p>• <b>Substanzspezifischer Antikörper:</b></p> <p>reagiert mit nur einer Substanz <b>Kreuzreaktivität nicht erwünscht</b></p>	<p><b>Beispiele:</b></p> <p>EDDP (Methadonmetabolit) 6-MAM (Heroinmetabolit) LSD (Lysergsäurediethylamid)</p>
<p>• <b>Gruppenspezifischer Antikörper:</b></p> <p>reagiert mit einer Gruppe strukturverwandter Substanzen <b>Kreuzreaktivität beabsichtigt</b></p>	<p><b>Beispiele:</b></p> <p>Amphetamine Opiate Benzodiazepine</p>

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays

## Testsensitivität:

**Jeder Gruppennachweis ist auf eine Bezugssubstanz kalibriert!**

<b>Gruppennachweis:</b>	<b>Bezugssubstanz:</b>
Opiate	Morphin
Kokain	Benzoylecognin
Cannabinoide	THC-Carbonsäure
Amphetamin / Ecstasy	Methamphetamin / MDA
Benzodiazepine	Nitrazepam/Oxazepam

**Im Bezug auf diese Bezugssubstanz hat jeder Test:**

- **Nachweisgrenze (LOD): Vom Rauschen sicher unterscheidbares Messsignal**
- **Bestimmungsgrenze (LOQ): z. B. Konzentration des niedrigsten Kalibrators.**

## Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays

# Das Konzept des cut-off:

Für jeden Drogentest ist unter Berücksichtigung LOD (Nachweisgrenze) und LOQ (Bestimmungsgrenze) sowie der jeweiligen Kreuzreaktivität ein Messwert als Entscheidungsgrenze definiert, also **willkürlich** festgelegt!

Dieser festgelegte Messwert ist der cut-off des jeweiligen Tests.

**Messwert Proband > cut off => positives Ergebnis**  
**Messwert Proband < cut off => negatives Ergebnis**

Der cut off kann in den Grenzen der Testeigenschaften an die Fragestellung angepasst werden. Aber es gilt der Zusammenhang:

Senkung des cut off → Häufigkeit falsch positiver Ergebnisse steigt!  
Erhöhung des cut off → Häufigkeit falsch negativer Ergebnisse steigt!

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays

Beispiel für Probleme mit der Kreuzreaktivität:

## **Amphetamine!**

Amphetaminassays sind anfällig für unerwünschte Kreuzreaktionen, weil sich das Katecholamingrundgerüst in vielen biogenen Substanzen und in vielen Medikamenten wiederfindet.

⇒ **50% aller Amphetamin-positiven IAs sind FALSCH positiv!!!**

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays

## Beispiel für Probleme mit der Kreuzreaktivität:

### **Benzodiazepine!**

- **Grosse Substanzgruppe mit vielen, teilweise identischen Metaboliten und sehr unterschiedlichen therapeutischen Konzentrationsbereichen.**
- **Eine Erhöhung der Sensitivität gelingt durch Deglucuronidierung der Metabolite in der Urinprobe vor der Analyse.**

**Das geht nicht mit Teststreifen, sondern nur maschinell!**

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays

## Beispiel für Probleme mit der Kreuzreaktivität:

### **Benzodiazepine!**

- „Flunitrazepam“ wird von vielen IA gar nicht, bzw. erst im Hochdosenbereich erkannt.
  - Lang wirksame Metaboliten der genommen Benzos lassen die IA lange reagieren
- ⇒ Probleme im Abstinenznachweis!

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin: Immunoassays als „Schnelltests“ und maschinenbasiert

## **Schnelltests:**

- Keine Qualitätskontrollen, wie RiLiBÄK;
- Oft unzureichende Angaben zu Substanz, auf die sich der Test bezieht und zu Kreuzreaktivitäten;
- Ergebnis nicht reproduzierbar,
- muss subjektiv ausgewertet werden.

**=> „Notfall“- Instrument**

## **Maschinen-IA:**

- Geeichtes Instrument;
- Tests unterliegen der RiLiBÄK;
- Kreuzreaktivitäten angegeben, Ursprungssubstanz bekannt;
- Enzymaktivität messbar, „sample check“;
- Ergebnisse reproduzier- und objektivierbar;
- in den Grenzen des cut off quantitative Ergebnisse.

**=>(noch) Standartinstrument**

## **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Chromatographie:**

Die Chromatographie gehört zu den Verfahren, bei denen Stoffgemische untersucht werden, indem man sie in ihre einzelnen Bestandteile auftrennt (Trenntechniken oder Separationsverfahren).

**Man kann damit das Vorhandensein von Stoffen nachweisen und ihre Konzentration bestimmen (analytische Chromatographie).**

Basis der Auftrennung der Stoffe ist die unterschiedliche Verteilung der Stoffe in zwei Phasen. Die mobile Phase (Flüssigkeit oder Gas) bewegt sich an der stationären Phase (Feststoff oder Flüssigkeit) vorbei und nimmt die Stoffe dabei unterschiedlich schnell mit.

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Chromatographie, Anwendungsbeispiel Benzodiazepine:

<p>IA: &gt;2500 ng/ml (Urin)</p>	<p>IA: &gt;2500 ng/ml (Urin)</p>
<p>Mit <b>HPLC</b> konnten <b>im Serum</b></p> <p>Nordiazepam (2239 ng/mL), Diazepam (1427ng/mL) Oxazepam (163 ng/mL) Temazepam (35ng/mL) 7-Amino-Flunitrazepam (24ng/ml) nachgewiesen werden.</p>	<p>Das positive Ergebnis im Benzodiazepin-EIA konnte mit <b>HPLC im Serum</b> bestätigt werden:</p> <p>Nordiazepam (442 ng/mL), Diazepam (17 ng/mL)</p> <p>nachweisbar.</p>

## **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Chromatographie, Anwendungsbeispiel Cannabinoide:**

**Das Tetrahydrocannabinol als Wirkdroge wird binnen Stunden in der Leber zu seinem Hauptmetaboliten THC-Carbonsäure (THC-COOH) verstoffwechselt, die für bis zu 4 Wochen – und in Extremfällen noch länger! -im Serum nachweisbar sein kann.**

**⇒ chromatographische, also quantitative Bestimmung der Anteile an THC und THC-COOH lässt die Unterscheidung von metabolischem Rest und erneutem Konsum zu!**

**⇒ Wenn Abstinenz erreicht wurde, reichen in aller Regel nach 4 Wochen Immunoassays zum Abstinenznachweis.**

## **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Chromatographie, Anwendungsbeispiel Amphetmaine:**

Perianalytik:	unauffällig	
Kreatinin:	510 mg/dl	(> 20 mg/dl)

## **Drogenscreening mit Enzymimmunoassy (EIA), Urin:**

<b>Amphetamine und –derivate:</b>	<b>positiv</b>	<b>(cut off: 500ng/ml)</b>
<b>Messwert:</b>	<b>546 ng/ml</b>	
<b>Amphetamin/Krea-Quotient:</b>	<b>0.11 müg/mg Krea</b>	

Benzodiazepine, Kokain, Opiate:	negativ	
Methadon-Metabolit (EDDP)	positiv	(cut off: 100ng/ml)
Messwert:	>2000 ng/ml	

## **Bestätigungsanalyse nach positivem Screening mit GC/MS:**

**Das positive Ergebnis im Amphetamin-EIA konnte nicht bestätigt werden. Es ist somit als FALSCH POSITIV zu bewerten und mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine unerwünschte Kreuzreaktion zurückzuführen.**

# **Chromatographie in der Compliance-Kontrolle:**

## **-Talspiegelbestimmungen/Serum**

**für d- und l-Methadon nach Erreichen des steady state,  
Wiederholung der Untersuchungen bei entsprechender Klinik oder  
bei take home!**

## **-Buprenorphin und Bup-Naloxon:**

**chromatographisch im Urin:  
BUP/NORBUP-ratio**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Fazit:**

**Chromatographische Untersuchungen sind der Königsweg**

**Akt. Entwicklung:**

**chromatographische Untersuchungen im Speichel („oral fluid“):**

**Buprenorphin, Methadon, Amphetamine, Benzodiazepine, Kokain, Opiate, Opioide, Cannabis und „Sonstige Drogen“, insgesamt 50 einzelne Drogen werden nachgewiesen**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin:**

**chromatographische Untersuchungen im Speichel  
(„oral fluid“):**

**Verifizierung über die Messung von Amylase und Cortisol,  
Messung des Speichelvolumens**

**Compliance-Testungen noch über Serum und Urin, weil die  
Mengen unterschiedlicher Substitute und ihrer Metaboliten  
im Speichel noch nicht dokumentiert sind.**

**(Verhältnis und Menge an d- und l-Methadon, Bup-Norbup-  
ratio)**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin:**

**chromatographische Untersuchungen im Speichel  
(„oral fluid“):**

## **Benzodiazepine:**

- Der quantitative Massstab fehlt noch! (Was ist viel, was ist wenig Flunitrazepam, Nordiazepam, Oxazepam, ...)**
- Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon routinemäßig mitbestimmt.**
- Die Messempfindlichkeit ist mittlerweile auch für Benzos so hoch, dass Nachweiszeiten wie bei Kokain im Urin erreicht werden (d.h. die ewigen positiven Befunde /Urin nach Entzug sind vorbei...)**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin:**

**chromatographische Untersuchungen im Speichel  
(„oral fluid“):**

**Amphetamine:**

**Nachweis des Originals und von 11 Derivaten, außerdem.  
Kann neuen Entwicklungen angepasst werden.**

**Methylphenhidat-Nachweis ist Standard**

**THC: kein Problem, aber Synthetische Cannabinoide und  
deren Auftauchen im Speichel sind noch nicht beforscht,  
dafür gibt es mittlerweile mehr Möglichkeiten des  
Nachweises im Urin.**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Fazit:**

**1.: maschinenbasierte IAs sind preiswerte und bei differenziertem Einsatz ausreichend zuverlässige Mittel der Drogenanalytik;**

**2.: positive IA-Befunde müssen aber chromatographisch überprüft werden, BEVOR Konsequenzen gezogen werden!**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Fazit:**

1.: maschinenbasierte IAs sind preiswerte und bei differenziertem Einsatz ausreichend zuverlässige Mittel der Drogenanalytik;

2.: positive IA-Befunde müssen aber chromatographisch überprüft werden, BEVOR Konsequenzen gezogen werden!

**3. Chromatographische Untersuchungen sind der Königsweg**

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Fazit:

- 1.: maschinenbasierte IAs sind preiswerte und bei differenziertem Einsatz ausreichend zuverlässige Mittel der Drogenanalytik;
- 2.: positive IA-Befunde müssen aber chromatographisch überprüft werden, BEVOR Konsequenzen gezogen werden!
3. Chromatographische Untersuchungen sind der Königsweg

**ABER VORSICHT!**

# Drogenanalytik in der Suchtmedizin, Fazit:

>Neue synthetische Designer-Drogen finden auch in Unterfranken schnell Verbreitung...

„Badesalz“, das nicht im Badewasser landet, sondern in den Bronchien, Nasen oder Venen von Drogenkonsumenten, ist derzeit der Renner in den USA. Von Januar bis Juni gingen in den Giftnotrufzentralen 3470 Anrufe im Zusammenhang mit „Badesalzen“ ein, heißt es in der „New York Times“ - mehr als zehnmal so viele wie im gleichen Zeitraum 2010. "Badesalz" wird meistens geraucht, kann aber auch geschluckt oder gespritzt werden...<

Main-Post, 20. Juli 2011

**WIE WIRD „BADESALZ“ VERSTOFFWECHSELT ????**

# **Drogenanalytik in der Suchtmedizin**

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**

