

Nutzen und Praxis einer evidenzbasierten Drogenanalytik in der ambulanten Medizin

Angesichts der Prävalenzen abhängigen Konsums unterschiedlichster ärztlich verordneter, wie privat beschaffter, legaler, wie illegaler psychoaktiver Substanzen gerade bei psychiatrischen Krankheitsbildern müssen sich in diesem Arbeitsfeld Tätige zwangsläufig mit den diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung des Konsums von Drogen auseinandersetzen [1, 2, 3]. Alkoholranke leiden nicht nur in einem hohen Maß an comorbiden psychiatrischen Störungen [4], psychiatrische Störungen selbst korrelieren in behandlungsrelevantem Ausmaß mit Alkoholismus und anderen stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen [Überblick: 5].

Abhängigkeitserkrankungen sind moralisch gewertete Erkrankungen, insofern gibt es auch ein hohes Risiko sowohl auf der Seite der Patienten, als auch auf der Seite der Behandler Zeichen eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeitserkrankung nicht wahrnehmen zu wollen [6, 7, 8]. Wer Patienten über Jahre begleitet, weiß, dass sich häufig erst im Behandlungsverlauf ein Alkoholismus oder eine andere stoffgebundene Abhängigkeitserkrankung entwickelt. In Folge der Stigmatisierung Suchtkranker einerseits und durch die konsumbedingt erfahrene subjektive Erleichterung andererseits wird diese schleichende Entwicklung oft versteckt. So können sich Konsumsysteme entwickeln, die die Behandlung in einem erheblichen Ausmaß verzögern können.

Abbildung: Trinksysteme

1.: 48-jähriger, langfristig mit Methadon substituierter Patient. Unter Methadon langsame Entwicklung eines Alkoholismus und eines Trinksystems, um den Folgen eines positiven Alkoholtests in der Ausatemluft (Promille-abhängige Reduktion der Methadondosis für diesen Tag) zu entgehen.

	16.09.08	24.09.08	30.09.08	05.10.08
Alk. in der Ausatemluft ‰	0,00	0,00	0,00	0,00
Alk. im Urin g/L	0,59	0,33	1,02	0,99

2.: 52-jähriger, langfristig Methadon-substituierter Mann, take-home wegen Beikonsumfreiheit und Vollzeit-Arbeitsplatz. Herr M. erscheint einmal wöchentlich, immer am gleichen Tag in der Praxis, um eine Urinkontrolle abzugeben und um unter Sicht zu trinken. In fortlaufenden geführten Gesprächen zu seinem Alkoholkonsum gab der Patient bisher immer an, „höchstens mal ein Glas Wein“ zu trinken. Hepatitis C-Ak positiv, Blot positiv, Viruslast durchgängig unter der Nachweisgrenze. Labor im Zeitverlauf in Auszügen:

	28.07.04	07.03.05	14.06.06	26.06.07	06.03.08	15.12.08
GPT (U/L)	22	53,4	57,6	43,8	54,6	100,8
CHE (U/L)	10,2	13,4	11,8	11,9	12,1	10,4
GLDH (U/L)	3,4	34,3	35,6	13,4	11,0	25,0
gGT (U/L)	47	202,8	262,2	171,4	258,0	921,7
MCV (fl)	97	99	101	100	101	101
Viruslast HCV (IU/ml)	<50	<50	<15	<15	<15	<15

In der Diskussion der zuletzt erhobenen Befunde berichtet der Patient, bis auf den Tag vor der Methadonvergabe bei uns täglich zwei bis drei Flaschen Wein zu trinken. Bei uns waren bisher nie vegetative Entzugssymptome zu beobachten. Er hatte niemals Alkohol in der Ausatemluft, niemals alkoholpositive Urinkontrollen.

Wer nicht sehen will, der interpretiert auch Laborwerte nicht, aber wer sich den Symptomen einer Abhängigkeitserkrankung nicht verschließt, der kann im Labor einen wichtigen Bündnispartner finden!

Im Folgenden soll daher ein kurzer Überblick über die Möglichkeiten und verschiedenen Methoden der Drogenanalytik in der Suchtmedizin gegeben werden.

Richtig eingesetzt erfüllt die Drogenanalytik gleich mehrere Aufgaben:

1. Sie zeigt den Behandlerinnen und Behandlern in einer Momentaufnahme für die gesuchten Substanzen ob überhaupt und wenn ja, dann was ihre Patientinnen und Patienten (a) tatsächlich konsumieren.
 2. Drogenanalytische Befunde im Zeitverlauf ermöglichen uns in Bezug auf die konsumierten Drogen Hedonismus, Missbrauch oder Abhängigkeitserkrankung zu unterscheiden.
 3. Die Drogenanalytik ergänzt den klinischen Befund und stellt ihn auf eine objektive Grundlage. Die Drogenanalytik liefert mit quantitative Aussagen und Bestätigungsanalysen Voraussetzung für Verlaufs- und Compliancekontrollen für die verordneten Medikamente in der Praxis.
 4. Im Rahmen der Substitution Opiatabhängiger ist durch die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung und die sich darauf berufenden Behandlungsrichtlinien der Bundes-Ärzte-Kammer nicht nur der Ausschluss des Konsums anderer Drogen gefordert, sondern auch eine ärztliche Entscheidung, ob dieser Konsum einen Einfluss auf die Behandlung hat. Außerdem ist vom substituierenden Arzt der Nachweis zu erbringen, dass das jeweilige Substitut in der verordneten Dosishöhe und Konsumform genommen wird. Nicht vorgegeben ist aber, mit welchen Methoden und welcher Sensitivität welche Substanzen gesucht und in welcher Häufigkeit getestet werden müssen, damit diese Anforderungen vom substituierenden Arzt als hinreichend erfüllt betrachtet werden [9; 10].
-

Abbildung: BtmVV zu Kontrollen

§ 5 Verschreiben zur Substitution

...

(2) Für einen Patienten darf der Arzt ein Substitutionsmittel unter den Voraussetzungen des § 13 Abs. 1 des Betäubungsmittelgesetzes verschreiben, wenn und solange

...

4. die Untersuchungen und Erhebungen des Arztes keine Erkenntnisse ergeben haben, dass der Patient

a) ...

b) ...

c) ...

Stoffe gebraucht, deren Konsum nach Art und Menge den Zweck der Substitution gefährdet oder

d)

das ihm verschriebene Substitutionsmittel nicht bestimmungsgemäß verwendet,

...

(8)

1. Der Arzt oder sein ärztlicher Vertreter in der Praxis kann ... dem Patienten eine Verschreibung über die für bis zu sieben Tage benötigte Menge des Substitutionsmittels aushändigen und ihm dessen eigenverantwortliche Einnahme erlauben, sobald und solange der Verlauf der Behandlung dies zulässt und dadurch die Sicherheit und Kontrolle des Betäubungsmittelverkehrs nicht beeinträchtigt werden.

2. Bei der ärztlichen Entscheidung nach Satz 1 ist dafür Sorge zu tragen, dass aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierende Risiken der Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen werden.

3. Die Aushändigung der Verschreibung ist insbesondere dann nicht zulässig, wenn die Untersuchungen und Erhebungen des Arztes Erkenntnisse ergeben haben, dass der Patient

1. Stoffe konsumiert, die ihn zusammen mit der Einnahme des Substitutionsmittels gefährden,
2. unter Berücksichtigung der Toleranzentwicklung noch nicht auf eine stabile Dosis eingestellt worden ist oder
3. Stoffe missbräuchlich konsumiert.
4. Für die Bewertung des Verlaufes der Behandlung ist im Übrigen der allgemein anerkannte Stand der medizinische Wissenschaft maßgebend. ...

http://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html

Das Wissen um die methodenspezifischen Möglichkeiten und den tatsächlichen Wert eines erhobenen Befunds der Drogenanalytik ist dabei auch von entscheidender praktischer Bedeutung für unsere Patienten, die die Konsequenzen unserer Entscheidungen tragen müssen!

Abbildung: Präpsychotischer Jugendlicher?

16-jähriger junger Mann, lebt seit 2 Jahren in betreuter Einrichtung des Jugendamtes, Mutter sei schizophren, Vater unbekannt. Mit LJ 14,6 erstmalig für 19 Wochen in stationärer kinderpsychiatrischer Behandlung nach täglichem, massivem THC-Konsum für ca. 2 Jahre, Gewaltandrohungen, Verfolgungsphantasien. Nach Entzug von THC Entlassung mit 5mg Olanzapin/die als Dauermedikation, nun erneut verhaltensauffällig, er fühle sich innerhalb und außerhalb der Einrichtung bedroht.

Testergebnis für **V. U.**, geb. xx.xx.xxx vom 12.10.2008

Material: Spontanurin

Drogen und Medikamentenscreening:

Perianalytik:	unauffällig	
Kreatinin:	126 mg/dl	(> 20 mg/dl)

Drogenscreening mit Enzymimmunoassay (EIA)

Amphetamine und -derivate:	negativ	(cut off: 500ng/ml)
Benzodiazepine, nativ:	negativ	(cut off: 100ng/ml)
Kokain-Metabolit:	negativ	(cut off: 50ng/ml)
Opiate:	negativ	(cut off: 100ng/ml)
LSD	negativ	(cut off: 0,5ng/ml)
Cannabis-Metabolit	positiv	(cut-off: 25ng/ml)
Messwert:	191 ng/ml	
Cannabis/Krea-Quotient:	151.3 müg/mg Krea	

Bestätigungsanalyse nach positivem Screening

Das positive Ergebnis im Cannabinoid-CEDIA konnte nach alkalischer Hydrolyse, Festphasenextraktion und Perfluoracylierung von 0.1 mL Probe, versetzt mit dem entsprechenden deuterierten Standard, bestätigt werden:

THC-Carbonsäure: 107 ng/mL
nachweisbar.

Aus der GC/MS Analyse (Urin) ergaben sich keine Hinweise auf die Anwesenheit von Tilidin und Metaboliten, Naloxon und Metaboliten sowie anderen mißbrauchsrelevanten Substanzen. Kein Nachweis von Olanzapin.

Interpretation des Befundes:

Olanzapin nicht nachweisbar: Der Patient nimmt das verordnete Medikament zumindest nicht regelmäßig ein.
THC nicht, THC-COOH: 107 ng/ml nachweisbar: Herr U. konsumiert wieder regelmäßig, allerdings bisher nur in geringer Menge.

Angesichts des Behandlungsverlaufs sollte der Patient wieder in der Ambulanz der Kinder-Jugend-Psychiatrie vorgestellt werden!

Probenmatrices und Untersuchungsmethoden

Drogen lassen sich in allen Körperflüssigkeiten und –ausscheidungen nachweisen, üblich sind Untersuchungen in Haaren, Mageninhalte, Serum, Speichel, Urin und Schweiß [11].

Zum Standardinstrument der Drogenanalytik in der Suchtmedizin wurde der im Urin durchzuführende nicht instrumentelle und sehr preiswerte **Immunoassay** („Schnelltest“). Das zugrundeliegende Prinzip aller Immunoassays ist die Antigen-Antikörperreaktion. Damit gilt prinzipiell für alle Immunoassays, dass sie anfällig für unterschiedliche nicht gewünschte Kreuzreaktionen mit anderen, als den gesuchten Substanzen sind (Biogene Amine, andere Drogen, andere Medikamente, manipulativ zugefügte Chemikalien, ...). Immunoassays reagieren mit unterschiedlichsten „Cut-off“-Werten für die zu testenden Substanzen (Methadon, EDDP, Kokain, ...) oder Substanzgruppen (Benzodiazepine, Opiate, Amphetamine, ...). „Cut-off“-Werte markieren die Entscheidungsgrenze bei Überschreiten einer definierten Konzentration für eine bestimmte Substanz (!), bei denen - angezeigt z. B durch eine Farbreaktion der Antigen-Antikörperreaktion - ein negativer zu einem positiven Befund erklärt wird [12, 13]. Die Aussagekraft von „Schnelltests“ kann nur eingeschätzt werden, wenn „Cut-offs“ und Kreuzreaktivität bekannt sind. Angaben auf Beipackzetteln, wenn überhaupt vorhanden, sind nicht immer ausreichend [12], besonders, wenn es um „Cut-offs“ und Kreuzreaktivitäten von Gruppentesten, wie für die Benzodiazepine geht. Negative Testergebnisse schließen also den Konsum der gesuchten Substanz nicht aus. Positive Testergebnisse verlangen immer und insbesondere vor einschneidenden Konsequenzen nach einer Bestätigungsanalytik mit einer beweissichernden Methode (Chromatographische Verfahren). Schnellteste unterliegen einer subjektiven Auswertung und sind schlecht zu dokumentieren [12, 13, 14].

Im Labor durchgeführte maschinenbasierte Immunoassays unterliegen nicht nur einer internen und externen, von der Bundes-Ärzte-Kammer vorgeschriebenen Qualitätskontrolle (obligatorische Teilnahme an Ringversuchen), sondern sind in ihren Ergebnissen reproduzierbar [15]. Wir verzichten daher generell in unserer Substitutionspraxis auf „Schnelltests“, außer eine Behandlung soll auf Grund des klinischen Eindrucks sofort begonnen werden [14, 16].

Chromatographische Verfahren identifizieren nicht nur einzelne Substanzen, sondern erlauben auch mengenmäßige Aussagen zu den gesuchten Drogen in jedem zu untersuchenden Medium. Damit sind „General unknown Analysen“ im Urin oder auch im Serum möglich, mit denen sich im Rahmen nur einer Untersuchungsanforderung ein quantitativer Überblick über alle psychoaktive Substanzen erarbeiten lässt [17]! So braucht weder das bestehende Panel an Immunoassays ausgeweitet, noch müssen eine Fülle von einzelnen Immunoassays durchgeführt werden.

Abbildung: General unknown Analyse

Urin:

Mit GC/MS konnte Oxazepam, Nordiazepam, Temazepam, Diazepam sowie ein Clorazepat-Metabolit nachgewiesen werden.

Darüber hinaus waren Olanzapin und Metabolit, Methadon und EDDP sowie Perazin-Metaboliten nachweisbar.

Serum:

Das positive Ergebnis im Benzodiazepin-EIA konnte mit HPLC bestätigt werden:

Nordiazepam (3234 ng/mL),
Diazepam (1244 ng/mL) und
Oxazepam (93 ng/mL)

nachweisbar.

Chromatographische Bestimmungen aus Serum und/oder Urin setzen wir gezielt im Rahmen der gesetzlich in der Substitution geforderten Compliancekontrollen sowohl für abhängig konsumierte Substanzen (Benzodiazepine, Antidepressiva, Substitute vom Schwarzmarkt!), wie auch für die Substitute im steady state und zur Kontrolle verschriebener psychoaktiver Substanzen (Benzodiazepine!, Antidepressiva, Antiepileptika, andere Medikamente) ein.

Abbildung: Amphetamin positiver Immunoessay

Testergebnis für **S. G.**, geb. xx.xx.xxx vom 17.12.2008

Material: Spontanurin

Tagesdosierung Methadon: 150mg

Drogen und Medikamentenscreening:

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

Drogenscreening mit Enzymimmunoassay (EIA)

Amphetamine und -derivate:	positiv	(cut off: 500ng/ml)
----------------------------	---------	---------------------

Messwert:	546 ng/ml	
-----------	-----------	--

Amphetamin/Krea-Quotient:	0.11 müg/mg Krea	
Benzodiazepine, nativ:	negativ	(cut off: 100ng/ml)
Kokain-Metabolit:	negativ	(cut off: 50ng/ml)
Opiate:	negativ	(cut off: 100ng/ml)
Methadon-Metabolit (EDDP)	positiv	(cut off: 100ng/ml)
Messwert:	>2000 ng/ml	

Bestätigungsanalyse nach positivem Screening
Bestätigungsanalyse 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.

Routinemäßig werden im Rahmen von Drogenscreenings folgende Parameter mit bestimmt:

Perianalytik: bezeichnet den prüfenden Blick des Labors auf die eingesandte Probe. Ist das Gefäß unbeschädigt und stimmen die Barcode-Nummern auf Gefäß und Überweisungsschein? Stimmen Farbe und Geruch, schäumt der Inhalt, gibt es sichtbare Anhaltspunkte für Manipulation, reicht die abgegebene Menge für die geforderten Untersuchungen aus?

Kreatinin: die quantitative Mitbestimmung des Kreatininwerts erfüllt zwei Funktionen: sie dient dem Nachweis, dass es sich bei zu untersuchenden Probe um Urin handelt. Außerdem liefert die Mitbestimmung des Kreatininwerts die Grundlage, um bei quantitativ erhebbaren Ergebnissen Anhaltspunkte für fallende oder steigende Drogenmengen im Urin berechnen zu können.

Speichel wäre wegen der sicheren Gewinnung und dem weitgehenden Ausschluss von Manipulationen eine gute Alternative zu Urinuntersuchungen. Allerdings muss bedacht werden, dass die zu suchenden Drogen im Speichel nur in geringer Konzentration und nur für kurze Zeit immunologisch nachweisbar sind. Benzodiazepine lassen sich immunologisch wie Cannabinoide kaum im Speichel nachweisen [16, 18].

Drogenanalytik zum Nachweis einzelner Substanzen und Substanzgruppen - Alkohol

Alkoholkonsum anzeigende Marker können sowohl zur Erkennung eines einmaligen Konsums („Slip“), als auch zur Rückfallerkennung eingesetzt werden

Abbildung: Alkoholmarker akuter Rückfall

Alkoholmißbrauch - Marker zur Diagnose des akuten Rückfalls, Abstinenzkontrolle

- **Ethanol im Blut** ~ Atemluft ~Speichel (Schnelltests): Abbau mit ca. 0.15 – 0.20 % / h Zeitfenster entsprechend der aufgenommenen Menge
- **Ethanol im Urin:** „hinkt“ der Blutalkoholkonzentration hinterher, Urin vom „Morgen danach“ keine Rückrechnung auf eingenommene Mengen und Zeitpunkt möglich.

- **Methanol:** „hinkt“ dem Ethanolabbau aufgrund der niedrigeren Affinität zur ADH hinterher, daher Kumulation bei regelmäßigem Alkoholkonsum. Ab 0.2 % EtOH vollständige Hemmung d. Methanolabbaus. Methanol in extrem unterschiedlichen Konzentrationen in d. versch. Getränken
Vorsicht: Aufnahme von pektinhaltigem Obst und Obstsäften, endogene Methanolbildung! Wert > 10 mg / l im **Serum** spricht für mehrtägigen Alkoholkonsum
Nachteil: keine enzymatische, preiswerte Messung
- **5-HTOL / 5-HIES** im **Urin:** nach Alkoholkonsum wird der Serotonin-Metabolit 5-HTOL vermehrt ausgeschieden. Zur Korrektur v. Ernährungseinflüssen u. von Verdünnung (Kreatinin!) wird auf 6-HIES bezogen. Positiv: >15 nmol / umol. Zeitfenster: ca. 24 h nach Alkoholkonsum. HPLC, GC / MS, EIA!? Forensik
- **Etylglucuronid:** „neuer“ Marker, GC / MS o. LC / MS-MS, **neu** mit EIA! Forensik!
Serum: bis 36 h
Urin: bis 80 h
Haar: nach mehrwöchigem Alkoholkonsum

Quelle: Dr. Böttcher, Dessau

Abbildung: Alkoholmarker chronischer Konsum

Alkoholmißbrauch – Marker zur Diagnose chronischen Alkoholmissbrauchs u. Abstinenzüberwachung

	erforderl. Alkoholbelastung	Sensitivität	Spezifität	Normalisierung nach Karenz
g-GT (isolierte)	>> 60g über >> 3Wochen	40 - 90 %	50 – 80 %	2-5 Wochen, T1/2 ~25 Tage
MCV	?g über 6 Wochen-Monate?	20 – 90 %	30 – 90 %	~ 3 Monate
CDT	60-100g über 2-3 Wochen	50 – 80 %	80 – 95 %	T ½ 14 Tage

CDT ideal zur Differentialdiagnose und zur kurzfristigen Abstinenzüberwachung = **Relapse**

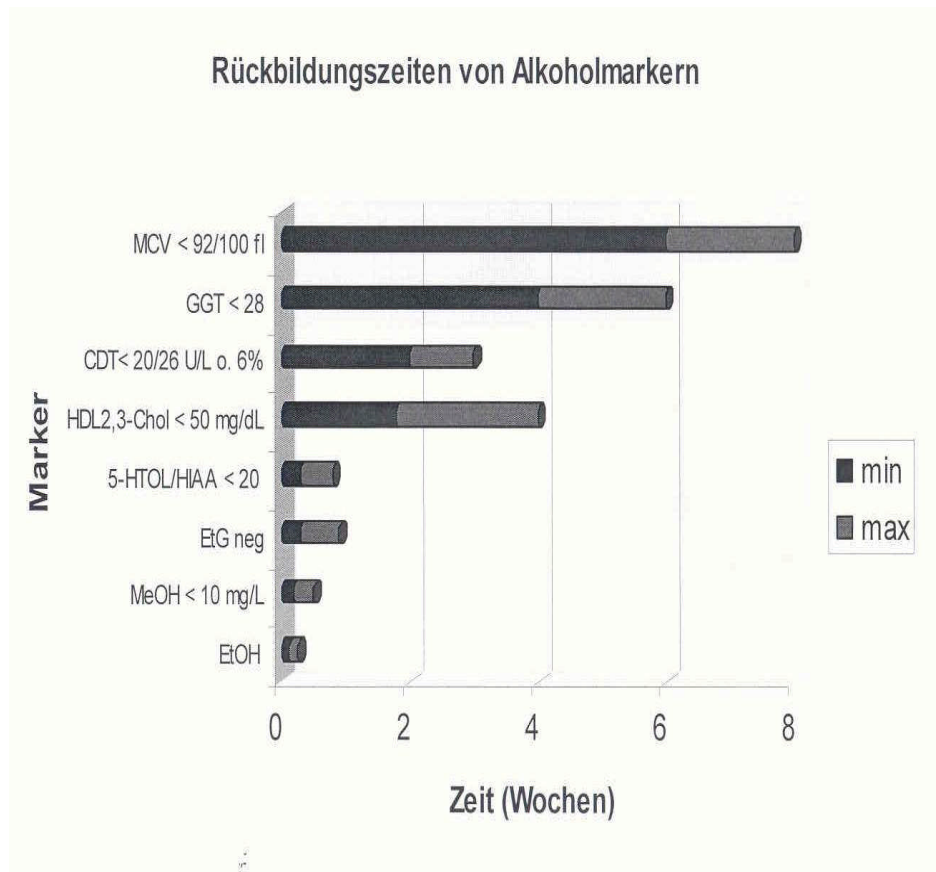
CDT kein Marker des akuten Rückfalls = Slip

Quelle: Dr. Böttcher, Dessau

Sowohl für die gGT, als auch für das MCV gibt es eine Fülle von nicht alkoholbedingten Ursachen für Erhöhungen der Werte, die zu berücksichtigen sind!

Die unterschiedlichen analytischen Parameter und Verfahren normalisieren sich im Zeitverlauf bei wieder erreichter Abstinenz unterschiedlich:

Abbildung: Rückbildungszeiten Alkoholmarker



Quelle: Dr. M. Böttcher, Dessau

Allen Verfahren ist gemeinsam, dass sie Alkoholkonsum zu erkennen vermögen, aber natürlich nie beweisend für eine Abhängigkeitserkrankung sind [21]!
[Übersichtsarbeiten: 19; 20, 21]

Benzodiazepine

Für Benzodiazepine stehen zahlreiche Immunoassay-Gruppentests zur Verfügung. Allen gemeinsam ist, dass sie bedingt durch die großen Unterschiede in Struktur, Wirkungsintensität und -dauer der Gruppe antikörperbedingte Lücken haben [12,13]. Es gibt keine einheitliches Nachweisfenster in Hinblick auf Dosis und Eliminationshalbwertzeit. Die Kreuzreaktivitäten unterscheiden sich nicht nur für Muttersubstanzen und Metaboliten, sondern variieren auch noch in Abhängigkeit von der Konzentration im Untersuchungsmaterial.

Abbildung: Benzodiazepindilemma

Das Benzodiazepin-Dilemma und die „Schnelltests“

„...Die immunchemischen Tests sind auf den Nachweis der sog. klassischen Benzodiazepine wie Diazepam und Oxazepam ausgelegt. Hochwirksame Benzodiazepine wie z.B. Clonazepam oder Flunitrazepam, die gegenüber Diazepam teilweise um den Faktor 10 niedrigere therapeutische Konzentrationen im Serum aufweisen, werden entsprechend schlechter erfaßt. Wenn in einem solchen Fall die analytische Kreuzreaktion ebenfalls nur 10 % im Vergleich zu Diazepam beträgt, müssen in der Probe Konzentrationen vorliegen, die um den Faktor 10 x 10, also 100-fach höher liegen, um dasselbe positive Ergebnis zu bewirken!...“

Quelle: <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikc/ikc-toxikologie.html>

Ob Patienten mit einer therapeutischen Dosis eines verordneten Benzodiazepins auskommen oder sich im Rahmen einer Abhängigkeit mit weiteren Benzodiazepinen aus anderen Quellen versorgen ist nur mit chromatographischen Methoden zu verifizieren. Um Sicherheit über die genommenen Substanzen zu erhalten müssen Serumspiegel bestimmt werden, da bestimmte Benzodiazepine im Urin durch ihre selber aktiven Metaboliten als Muttersubstanz nicht mehr identifizierbar sind. Da viele Benzodiazepine glucuronidiert ausgeschieden werden, wären sie auch nur nach enzymatischer Hydrolyse im Urin erkennbar [Überblick. 22].

Die Benzodiazepinanaloga Zopiclon und Zolpidem sind chromatographisch in Urin und Serum nachweisbar.

Barbiturate

Mit der Deklaration von Barbituraten als Betäubungsmittel verschwanden Barbiturate weitgehend vom Markt.

Cannabis

Jeder vierte Erwachsene und jeder dritte Jugendliche zwischen LJ12 und LJ 18 in Deutschland hat Cannabisprodukte konsumiert [23]. In einer Metaanalyse untersuchten Moore et al den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und einer Psychose [24]. Auch wenn unklar bleibt, ob Menschen mit einer Schizophrenie mehr Cannabis konsumieren oder ob ein intensiver Cannabiskonsum zur Psychose führen kann: praxisrelevant ist es in jedem Fall, sich ein genaues Bild vom möglichen Konsum eines psychotischen Patienten zu machen!

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 [25]. Zum Nachweis einer Abstinenz reichen Urinbestimmungen mit einem Immunoassay aus. Will man gelegentlichen, geringen von chronischem Konsum unterscheiden, oder einen ambulanten Entzugsversuch begleiten, ist man auf chromatographische Untersuchungen im Blut angewiesen, bei dem nicht nur das THC, sondern auch der Metabolit bestimmt wird [26] (siehe: Abb. Praepsychotischer Jugendlicher?).

Amphetamin und –derivate

Gruppentests für Amphetamin und seine zahlreichen Derivate (Designerdrogen) haben eine Fülle von unerwünschten Kreuzreaktivitäten [13], die letztlich dazu führen, dass rund 50% aller positiv getesteten Proben als falsch positiv einzustufen sind und eine chromatographische Bestätigungsanalyse erzwingen. (siehe Abb. Immuno a amph)

Kokain

Die Immunoassays auf Kokain zielen mit hoher Spezifität und Sensitivität auf den Hauptmetaboliten, auf das Benzoyllecgonin [13]. Werden die Immunoassays maschinell bearbeitet und der Kreatinin mitbestimmt, kann man die Zahl zu überprüfender Befunde auf die mit niedrigen Messergebnissen einschränken und chromatographisch verifizieren lassen.

Abbildung: Kokain und Metaboliten

Testergebnis für **T. B.**, geb. xx.xx.xxx vom 10.12.2008

Material: Spontanurin

Tagesdosierung Methadon: 190mg

Drogen und Medikamentenscreening:

Perianalytik:	unauffällig	
Kreatinin:	153 mg/dl	(> 20 mg/dl)

Drogenscreening mit Enzymimmunoassay (EIA)

Amphetamine und –derivate:	negativ	(cut off: 500ng/ml)
Benzodiazepine, nativ:	negativ	(cut off: 100ng/ml)
Kokain-Metabolit:	positiv	(cut off: 50ng/ml)
Messwert:	106 ng/ml	
Kokain/Krea-Quotient:	0.07 müg/mg Krea	
Opiate:	negativ	(cut off: 100ng/ml)
Methadon-Metabolit (EDDP)	positiv	(cut off: 100ng/ml)
Messwert:	>2000 ng/ml	

Bestätigungsanalyse nach positivem Screening

Bestätigungsanalyse mit GC/MS:

Nach Festphasenextraktion und Perfluoracylierung von 1mL Probe, versetzt mit den entsprechenden deuterierten Standards, konnte das positive Ergebnis im Kokain-EIA bestätigt werden: Benzoyllecgonin: 100 ng/mL

nachweisbar.

Generell gilt für Alkohol, Cannabis, Amphetamin-derivate und Kokain, dass sie – neben Nikotin - die wichtigsten Drogen Jugendlicher und Jungerwachsener sind. Psychiatrisch auffällige Patienten

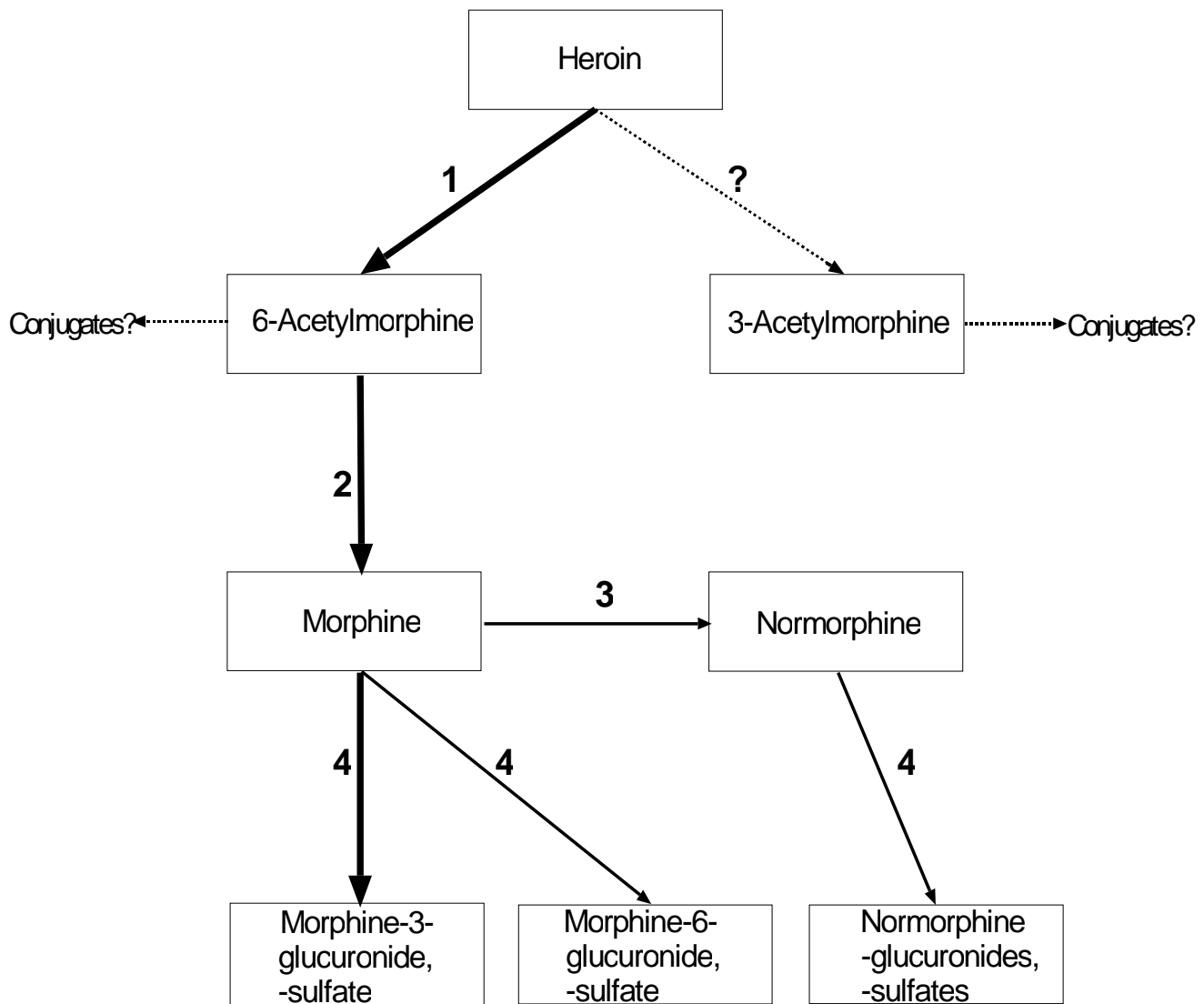
dieser Altersgruppen sollten immer und routinemäßig auf die entsprechenden Substanzen getestet werden [27]!

Opiate und Opiode

Die natürlich vorkommenden Opiate und die halbsynthetisch oder synthetisch hergestellten wirkähnlichen Substanzen, die Opiode müssen mit unterschiedlichen Verfahren erfasst werden.

Abbildung: Heroin Metabolismus

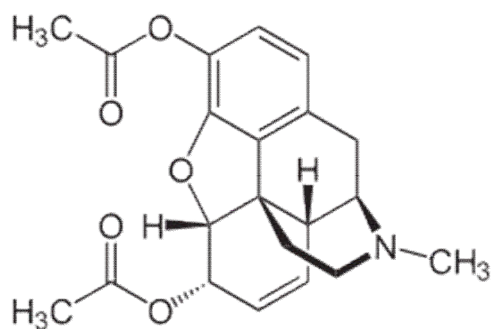
(Böttcher, 2008 ©)



Opiat-Gruppentests (Immunoassays) reagieren mit unterschiedlichen „Cut-offs“ auf Morphin, Heroin, Codein und deren Metaboliten, nicht aber auf d-l-Methadon, l-Methadon oder deren Metabolit EDDP. Ein Heroin-Konsum ist mit einem Immonoassay auf dessen Metaboliten-Monoacetylmorphin max.bis 24 Stunden nach dem Konsum von Heroin im Urin dokumentierbar [28].

Abbildung: Strukturformeln Opioide

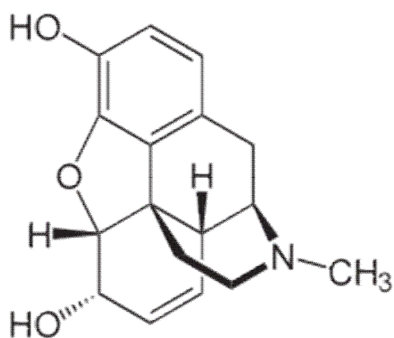
Heroin:



Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Heroin>

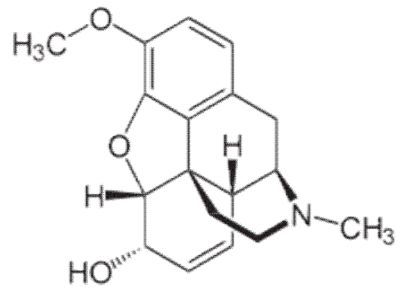
6-Monoacetylmorphin:

Morphin:



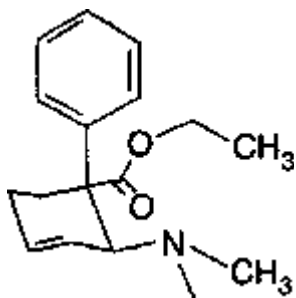
Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Morphin>

Codein:



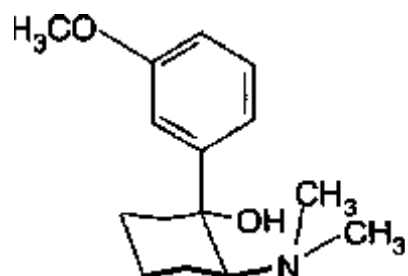
Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Codein>

Tilidin:



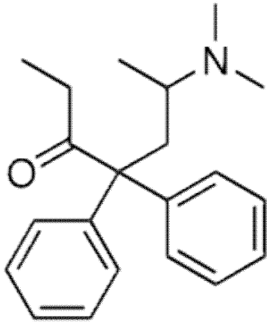
Quelle: <http://www.toxcenter.de/stoff-infos/t/tilidin.pdf>

Tramadol:



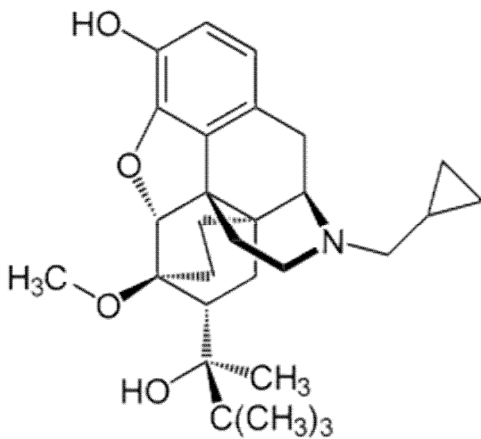
Quelle: <http://www.toxcenter.de/stoff-infos/t/tramadol.pdf>

Methadon:



Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Methadon>

Buprenorphin:



Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Buprenorphin>

Tilidin, genau so wirksam und genau so abhängig machen, wie Heroin selber [29] und Tramadol sollen chromatographisch nachgewiesen werden [30]

Andere psychoaktive Substanzen

Antidepressiva: können als Gruppe im Rahmen einer General unknown Analyse erfasst werden!

Clomethiazol („Distraneurin®“): im Serum chromatographisch zu bestimmen [31; 32]!

Medikamente zur Behandlung von ADS und ADHS. Methylphenhydrat reagiert nicht mit Amphetamin-Immunoassays und ist auch chromatographisch schwer zu fassen. Eine Untersuchung auf Methylphenhydrat (im Urin) muss gezielt angefordert werden!

Drogenanalytik im Rahmen einer Substitution Opiatabhängiger

Im Urin sollten immer Metaboliten der gesuchten Drogen bestimmt werden. Bei Methadon und l-Methadon sollte immer der Metabolit EDDP gesucht werden, um mit Methadon versetzten Fremdurin ausschließen zu können. Auch wegen der im Gegensatz zu EDDP pH-abhängigen Ausscheidung von Methadon [33] und der individuell sehr unterschiedlichen Methadon-Urinkonzentrationen [34] sollte immer nach EDDP gesucht werden, um falsch negative Befunde auszuschließen. Für Methadon, bzw. l-Methadon liegt ein Immunoassay vor, der den Metaboliten EDDP ausreichend erfasst [28].

Compliance-Kontrollen dienen dem gesetzlich geforderten und vom substituierenden Arzt zu erbringenden Nachweis, dass die Betäubungsmittel der Verordnung entsprechend eingenommen werden. Heimliche Reduktionen des verordneten Substituts müssen genauso ausgeschlossen werden, wie eine nicht verordnete Dosissteigerung aus Schwarzmarkt-Beständen. Der Nachweis, dass die verordneten Medikamente in entsprechender Dosierung genommen werden, lässt sich mit Immunoassays nicht erbringen. Dafür benötigen wir quantitative Befunde, die die tatsächliche Dosis des Medikaments im Körper des Patienten zu einem definierten Zeitpunkt, nämlich dem Talspiegel wiedergeben.

Abbildung Talspiegel-Bestimmungen

Tag 1:	Tag 2:
Patient nimmt sein verordnetes Substitut unter Sicht in der Praxis ein und wird gebeten am nächsten Tag zur gleichen Zeit in der Praxis zu erscheinen. Die genaue Uhrzeit der Vergabe des Substituts am Tag 1 wird dokumentiert.	VOR erneuter Vergabe des Substituts und möglichst exakt 24 Stunden nach der gestrigen Einnahme wird dem Patienten eine ausreichende Menge Blut abgenommen. Auf dem Laborschein wird der Minuten-genau Abstand zwischen letzter Einnahme und der Blutabnahme notiert und eine chromatographische Serumspiegelbestimmung angefordert. Erst danach wird das Substitut erneut vergeben.

Die Talspiegelbestimmungen sollten spätestens 14 Tage nach Erreichen des steady state für das Substitut, also nachdem der Patient die für ihn ausreichende Dosis des Substituts erreicht hat, erfolgen. Bis dahin wird der Patient kaum eine take-home-Regelung gehabt haben und die Wahrscheinlichkeit die tatsächlichen Serumspiegel in Relation zur Dosierung für diesen Patienten zu dokumentieren ist sehr hoch. Diese Talspiegel verwenden wir als Anhaltspunkt für weitere Verlaufskontrollen.

Substitutionen mit Buprenorphin lassen sich besonders im Niedrigdosen-Bereich besser durch die Bestimmung des Buprenorphin-Norbuprenorphin-Quotienten im Urin kontrollieren [35], als durch Serumspiegelbestimmungen. Zu Serumspiegeln und deren Aussagekraft werten wir gerade eine Studie aus [36].

Abbildung: Buprenorphin-Norbuprenorphin-ratio

Compliancekontrollen bei Buprenorphin-Substituierten:

- Der Buprenorphin-Norbuprenorphin-Quotient
- Messung von 103 Urinproben von Buprenorphin substituierten Patienten mit GC/MS:
- Die nachgewiesenen Konzentrationen von allen 103 Proben lagen zu 95%
 - zwischen 5ng/L und 630ng/L für Buprenorphin und
 - zwischen 10 und 2100ng/L für Norbuprenorphin im Urin.
- Das Verhältnis Buprenorphin zu Norbuprenorphin korreliert nicht mit der Dosis.
- Bezogen auf den einzelnen Patienten im Steady-State scheint ein individueller Wert für diesen Quotienten feststellbar, der um +/- 0.1 streuen kann.
- Bei 85% der Proben liegt das Verhältnis zwischen 0.1 und 0.8.
- 6 % aller Proben zeigten ein anders Verhältnis von Buprenorphin zu Norbuprenorphin von über 0,8.
 - handelt es sich um einen Patienten, der gerade neu auf Buprenorphin eingestellt wird?
 - hat der Substituierte Buprenorphin zusätzlich aus einer anderen Quelle genommen oder z.B. wegen eines Heroinrückfalls eine Buprenorphin-Pause eingelegt?

Fazit für die Praxis:

1. **Wer Sorgen hat, der hat Liquör!** Schon zu Zeiten von W. Busch war der Zusammenhang von seelischen Problemen und dem Einsatz von psychoaktiven Substanzen bekannt und verbreitet. Heute spielt die Trennung von legalen und illegalen Drogen für den Bedürftigen kaum noch eine Rolle. Auch wenn illegale Substanzen, wie Amphetamine und ihre Derivate, THC oder Kokain weniger konsumiert werden, als Alkohol und missbräuchlich verwendete Medikamente, so müssen wir doch in der Praxis die durchgängig gute Erreichbarkeit ALLER psychoaktiven Substanzen in die Diagnostik und Behandlung mit einbeziehen!
2. In der Zusammenarbeit mit einem entsprechend erfahrenen Labor lassen sich nicht nur **Hedonismus, Missbrauch und Abhängigkeitserkrankung** objektivieren, sondern auch die **Adherence** der Patienten für die ärztlich verordneten Drogen überprüfen.
3. Im Gestrüpp von gestörter Selbstwahrnehmung abhängigkeitskranker Patienten, der Arzt-Patient-Beziehung und individuellen Patientenwünschen bietet die Drogenanalytik ein verlässliches **Instrument zur ärztlichen Entscheidungsfindung**.
4. „**Schnelltests**“ sind ein heikles, weil ohne Nachprüfung kaum sinnvoll einsetzbares, nicht standardisiertes Instrument.

(a) Im Text wird im Weiteren die männliche Form genannt, gemeint ist natürlich immer auch die weibliche!

Anschrift der Verfasser:

C. Jellinek, I. Ghosh
Fachärzte für Allgemeinmedizin
aid-neukölln
Karl-Marx-Str. 109
12043 Berlin
tel.: +49 30 6899 96-0
fax.: +49 30 6899 96-19
c.jellinek@aid-neukoelln.de

Literatur:

- 1.: Nord, W.: Psychiatrische Komorbidität Doppeldiagnosen
FB Ärztekammer Wien 2008
http://www.aekwien.or.at/media/DrogenFB_NorthTeil1_20081024.pdf
- 2.: emcdda: Komorbidität – Drogenkonsum und psychische Störungen – ein unterschätztes Phänomen. Briefing der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht; Drogen im Blickpunkt, 3. Ausgabe, 2004
www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_44768_DE_Dif14DE.pdf
- 3.: Uchtenhagen, A.: Psychiatrische Komorbidität, Epidemiologie, Verläufe, Therapie und Therapieprobleme, Konsequenzen. Vortrag, 10. Basler Psychotherapietage „Keine Zukunft ohne Drogen“
Basel 29.-31.05.2003
www.suchtforschung.ch/download/dateien/x_Referate/FOLIEN_Komorbiditaet.ppt
- 4.: Gammeter, R.: Psychiatrische Begleiterkrankungen bei Alkoholabhängigkeit. Schweiz Med Forum Nr. 23 5. Juni 2002 http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2002/2002-23/2002-23-016.PDF
- 5.: European Addiction Research.: Comorbidity of Severe Mental Illness and Addictive Behaviour. Eur Addict Res 1996; 2
- 6.: Gäbel, W., Zäske, H., Baumann, A.: Psychisch Kranke – Stigma erschwert Behandlung und Integration. Deutsches Ärzteblatt, 12, 2004
<http://aerzteblatt.lnsdata.de/pdf/PP/3/12/s553.pdf>
- 7.: Fromme, C.: „Es wird totgeschwiegen“ Interview mit K. Mann. Süddeutsche Zeitung, 18.06.2007
<http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/868/378674/text/>
- 8.: Gölz, J.: Stigmatisierung von Drogenabhängigen. In: Suchttherapie, 5Jhrg., Nr.4, Nov 2004
- 9.: Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung - BtMVV) http://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html
- 10.: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger (Stand: 22. März 2002) Deutsches Ärzteblatt Jg. 99 Heft 21 24. Mai 2002 <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=31754>
- 11.: Külpmann, W. R.: Vergiftungen und Drogenabusus. In: Thomas, L.(Hrsg): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Auflage, Frankfurt, 2008
- 12.: Scholer, A.: Nicht-instrumentelle Immunoassays in der Suchtmittelanalytik (Drogenanalytik). T + K 1999; 66(1): 27 http://www.gtfch.org/tk/tk66_1/Scholer.pdf
- 13.: Wilhelm, L.; Jenckel, S. Junker, R.: Handhabung von Teststreifen zur Bestimmung von Drogen und Medikamenten bei klinisch-toxikologischen Fragestellungen. J Lab Med 2008; 32(3):168–174
<http://www.dgkl.de/poct/pdfs/wilhelm-2008.pdf>
- 14.: Külpmann, W.R.: Nachweis von Drogen und Medikamenten in Urin mittels Schnelltest. Dtsch Arztebl 2003; 100:A 1138–1140 [Heft 17] <http://www.aerzteblatt.de/pdf/100/17/a1138.pdf>

- 15.: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen Deutsches Ärzteblatt Jg. 105 Heft 7 15. Februar 2008
- 16.: ROSITA Roadside Testing Assesment-Studie: <http://www.rosita.org/>
- 17.: Weinmann, W.: Entwicklung und Anwendung von Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie in der forensisch-toxikologischen Analytik. Habilitationsschrift Forensische Toxikologie Freiburg i. Br., 2001
- 18.: Dierich, O.: Speichel als alternatives Untersuchungsmaterial zur Drogenanalytik mittels Immunoassay: Ein Vergleich zu verschiedenen Nachweisverfahren im Urin in drogentherapeutischen Einrichtungen. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2007
- 19.: Wurst, M.: Der Wein und die Wahrheit. Direkte Ethanolmetabolite in Blut und Urin als Biomarker für alkoholbedingte Krankheiten. Ärzte Woche, 22. Jahrgang Nr. 18, 2008
- <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliLabor2008Korr.pdf>
<http://www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/live/mitarbeiter/weinmann/habil-w-weinmann.pdf>
http://edoc.ub.uni-muenchen.de/7252/1/Dierich_Olaf.pdf
<http://www.aerztewoche.at/viewArticleDetails.do?articleId=7389>
<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/auwaerter-volker-2006-01-20/HTML/front.html>
- 20.: Auwärter, V.: Fettsäureethylester als Marker exzessiven Alkoholkonsums -Analytische Bestimmung im Haar und in Hautoberflächenlipiden mittels Headspace-Festphasenmikroextraktion und Gaschromatographie-Massenspektrometrie. Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin, 2006
- 21.: Thomas, L.: Carbohydrate-defizient Transferrin (CDT) und Alkoholmissbrauch. In: Thomas, L.(Hrsg): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Auflage, Frankfurt, 2008
- 22.: Schütz, H.: Screening von Drogen und Arzenimitteln mit Immunoassays, 3. Aufl. Wiss. Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden, 1999
- 23.: Tossmann, H. P.: Cannabiskonsum: Verbreitung, Konsummuster und Hilfebedarf. Sucht aktuell, Nr. 1, 2005 http://www.sucht.de/fachthemen/cannabis/tossmann_canabis_2005.pdf
- 24.: Moore, T. et al.: Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet 2007; 370: 319–28.
- 25.: Liniger, B.: Die Bedeutung des Cannabis in der Verkehrsmedizin. Handout, Bezirksärztetag, Inst f Rechtsmedizin Zürich, 2004
www.irm.uzh.ch/download/vmkf/merkblaetter/cannabis_handout.pdf
- 26.: Musshoff, F., Madea, B.: Review of Biologic Matrices (Urine, Blood, Hair) as Indicators of Recent or Ongoing Cannabis Use. Ther Drug Monit Vol 28, Nr 2, April 2006
http://norml.org/pdf_files/Review_biologic_matrices_indicators_cannabis_use.pdf
- 27.: Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage 2007 - ISBN: 978-3-7691-0491-9, Seite 13 – 32
<http://leitlinien.net/>

- 28.: Böttcher, M., Jellinek, C., Beck, O.: Compliance testing in methadone substitution therapy: evaluation of CEDIA EDDP taking account of methadone dose, urinary pH, creatinine and CEDIA Sample Check. The International Association of Forensic Toxicologists. 44th International Meeting, Ljubljana, 2006 <http://www.tiaft2006.org/proceedings/pdf/DA-o-09.pdf>
- 29.: Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Thieme Verl., Stuttg., 7. Aufl., (1978).
- 30.: Daunderer, M.: Tilidin. Klinische Toxikologie, 126.3 1998 <http://www.toxcenter.de/stoff-infos/t/tilidin.pdf>
- 31.: Deutsches Ärzteblatt: Warnende Hinweise zur Verschreibung von Clomethiazol (Distranneurin®) Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 5, 31. Januar 1997 (55) http://aerzteblatt.lnsdata.de/pdf/94/5/a237_3.pdf
- 32.: AWMF online Leitlinien der Dt. Ges. f. Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) und der Dt. Ges. f. Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) AWMF-Leitlinien-Register Nr. 076/009 Entwicklungsstufe: 2 Medikamentenabhängigkeit (Sedativa-Hypnotika, Analgetika, Psychostimulantien) <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/076-009.htm>
- 33.: Bellwald, G.D. et al.: Methadone maintenance: Effect of urinary pH on renal clearance in chronic high and low doses. Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 22, No. 1977
- 34.: Bézie, Y., et al.: Compliance with Methadone-Based Substitutive Treatment A Proposed Model Based on Immunoassay Urinary Sample Screening. Ther Drug Monit Vol 26, Nr 3, June 2004
- 35.: Böttcher, M., Jellinek, C.: Quantitativer Nachweis von Buprenorphin/ Norbuprenorphin im Urin von Substitutionspatienten im Rahmen der Beigebrauchkontrolle bzw. zur Überprüfung der Compliance. 4. Interdisziplinärer Kongress für Suchtmedizin, München, 2003 <http://www.ecomed-medizin.de/sj/sfp/Pdf/ald/5953>
- 36.: Beck, o., Böttcher, M., Jellinek, C.: Serumspiegelbestimmungen von Buprenorphin und Norbuprenorphin zur Ermittlung des dosisabhängigen Konzentrationsbereichs im Steady-State bei opiatabhängigen Patienten in geregelter Substitutionstherapie. Veröffentlichung in Vorbereitung