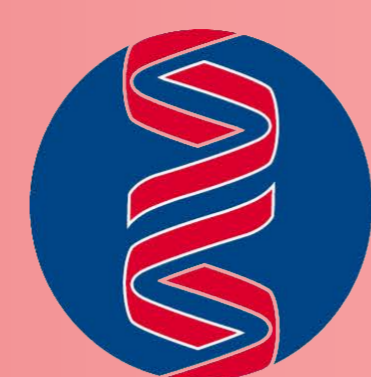


# Drogentests im Speichel statt im Urin: Methadon- und Buprenorphin-Therapiekontrolle & Screening auf Beigebruch

Ertl, Harald und Hartleb, Jürgen  
Labor Lademannbogen, Hamburg



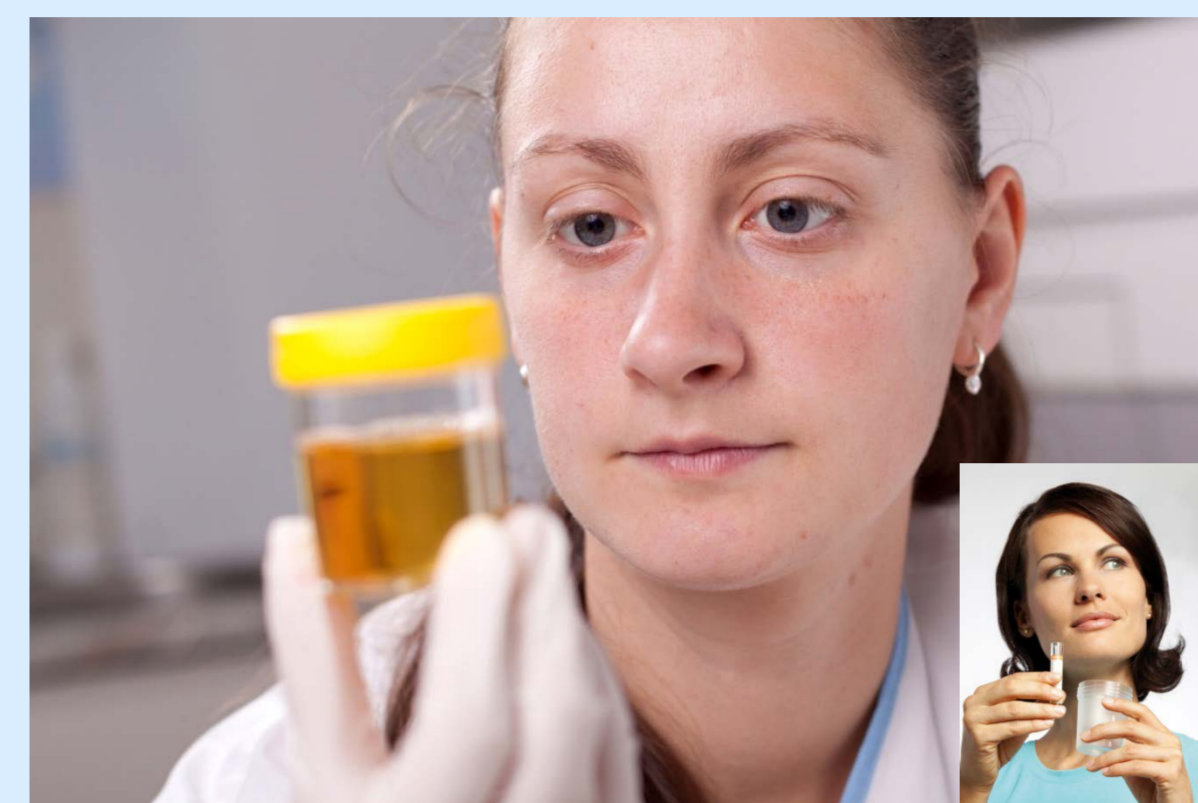
LABOR  
LADEMANNBOGEN

Methadon/Polamidon, Buprenorphin und künftig u.U. auch Morphin/Substitol sind in Deutschland verbreitete Substitutions-Therapeutika. Zur Kontrolle der Behandlung werden diese Stoffe bisher meist im Urin bestimmt. Neuerdings wird auch eine Therapiekontrolle im Speichel nachgefragt.

Wichtige Besonderheiten des Untersuchungsmaterials Speichel:

- Die Probenahme ist nicht-invasiv und ohne Entblößung bei direkter Sicht: Anders als bei Urin ist die Probenabgabe nicht manipulierbar.
- Bei oraler Medikation tragen in der Zeit nach der Einnahme Rückstände der Gabeform im Mundraum zum Ergebnis bei, was zu berücksichtigen ist.
- Medikamenten-Konzentrationen im Speichel korrelieren mit Blutspiegeln, d.h. mit der pharmakologischen Wirkung.

Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung der Eignung von Speichel-Drogentests für die Substitutionstherapie Opiatabhängiger als Ersatz für das Drogenscreening im Urin.



Leitfragen zur Therapiekontrolle:

- Wird das Substitutionsmedikament so wie verordnet eingenommen?
- Oder wird das Substitutionsmedikament vom Patienten (zum Teil) weiterverkauft?
- Kommt es zu Beigebruch/Beikonsum kritischer Substanzen?

## Methoden

### Probenkollektiv & klinische Daten:

50 Probenpaare, Speichel und Urin, von mit Methadon, Levomethadon bzw. Buprenorphin behandelten Patienten im Raum Hamburg wurden im Rahmen der Routineversorgung zur Abklärung von Verdachtsfällen untersucht. Medikation, verordnete Dosis u. Zeit seit der letzten oralen Einnahme sind bekannt. Speichel wurde mit dem GreinerSCS System gewonnen (Spülprobe). Zum Teil wurde vom Patienten kein Urin abgegeben.

### Untersuchte Parameter:

Die Konzentration von Medikament und Hauptmetabolit wurden quantitativ in Speichel und Urin bestimmt. Mittels Multi-Targetscreening im Speichel wurde auf Beikonsum untersucht. In Speichelproben wurde  $\alpha$ -Amylase quantitativ bestimmt (ein Maß für die Qualität der Probengewinnung, ähnlich wie Kreatinin im Urin). Retrospektiv wurde statistisch ausgewertet und auf Abhängigkeiten zu klinischen Daten untersucht.

### Drogennachweis-Methoden:

Im Labor Lademannbogen wurden quantitative LC-MS/MS-Methoden zur Bestimmung von Drogen und Medikamenten in Speichel entwickelt (zur Zeit 49 Parameter). Die Methoden sind sensitiv, mit Nachweisgrenzen je nach Substanz zwischen 0,1  $\mu$ g/l bis 5,0  $\mu$ g/l, und ermöglichen auch eine Unterscheidung zwischen Gabeform und Metaboliten.

Die derzeit kommerziell verfügbaren Immunoassays für Drogen im Speichel erwiesen sich aufgrund zu hoher Cut-Offs als zu gering sensitiv und wurden daher nicht verwendet.

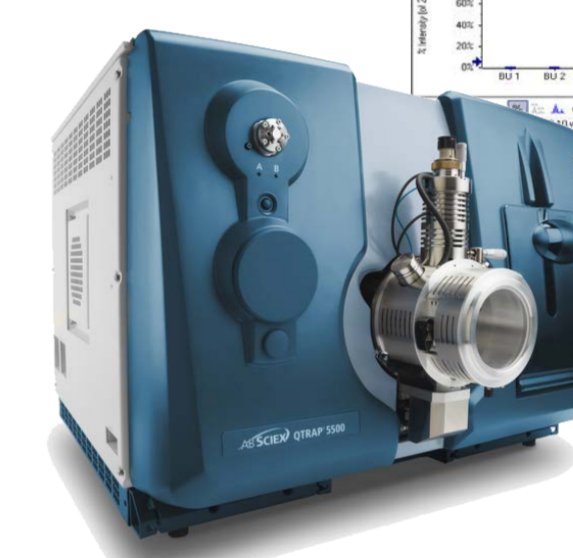
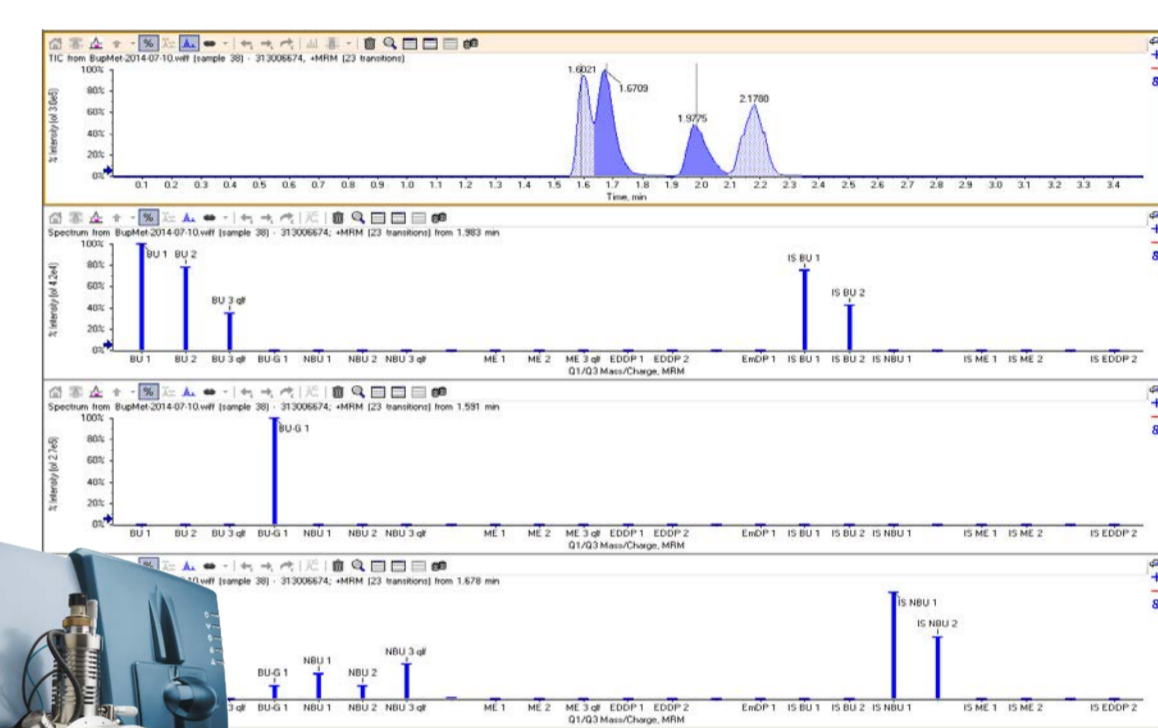


Abb. 1: Massenspektrometer (links), zeitaufgelöste Datenaufnahme als Chromatogramm (rechts oben) sowie Massenspektren von Buprenorphin-Metaboliten (rechts unten).

## Ergebnisse

Der Fokus der Auswertung lag auf der Interpretation der Messwerte im Speichel und der Überprüfung auf eine therapiekonforme Einnahme der Medikation gemäß den o.g. Leitfragen.

### Medikation & Therapietreue:

Die Konzentrationen von Methadon und Buprenorphin im Speichel sind enger mit der Dosis assoziiert als im Urin.

Die Konzentrationen im Speichel sind in Abb. 2 (für Methadon) und Abb. 3 (für Buprenorphin) auf einer Fläche gegen die Dosis aufgetragen.

Werte zwischen grüner und roter Linie liegen im retrospektiv festgelegten dosisabhängigen Erwartungsbereich. Werte unterhalb der grünen Linie sind Negativ-Nachweise (d.h. es erfolgte keine Einnahme des Medikamentes).

Werte oberhalb der roten Linie (d.h. hohe Medikamenten-Konzentrationen) können ebenfalls auffällig sein. Dabei ist jedoch der Quotient aus Gabeform und Metabolit zu beachten (in den Abb. dargestellt als Pyramiden): Nur wenn dieser hoch ist (hohe rote Spitzen), ist die Konzentration der Gabeform sehr hoch bei gleichzeitig zu geringer Metabolit-Konzentration. Dies ist ein Hinweis auf den Versuch eine Nichteinnahme der Medikation zu verbergen.

### Beikonsum, z.B. Heroinkonsum:

Besonders gut nachweisbar sind im Speichel Opiate, Amphetamine und Kokain. Der Heroinmarker 6-MAM ist in Speichel besser nachweisbar als in Urin. Drogen-Konzentrationen sind im Speichel meist ca. 10- bis 100-fach niedriger als in Urin. Tab. 1 fasst die Befunde zusammen. In 58% der Fälle wurde im Speichel ein problematischer Substanzgebrauch nachgewiesen, und zwar mit bis zu 6 Substanzen (Abb. 4).

In Abb. 5 sind die Anteile der verschiedenen Substanzen an den Positivnachweisen dargestellt. 24% der Nachweise entfielen auf Opiate. In 18% wurde ein Heroinkonsum nachgewiesen.

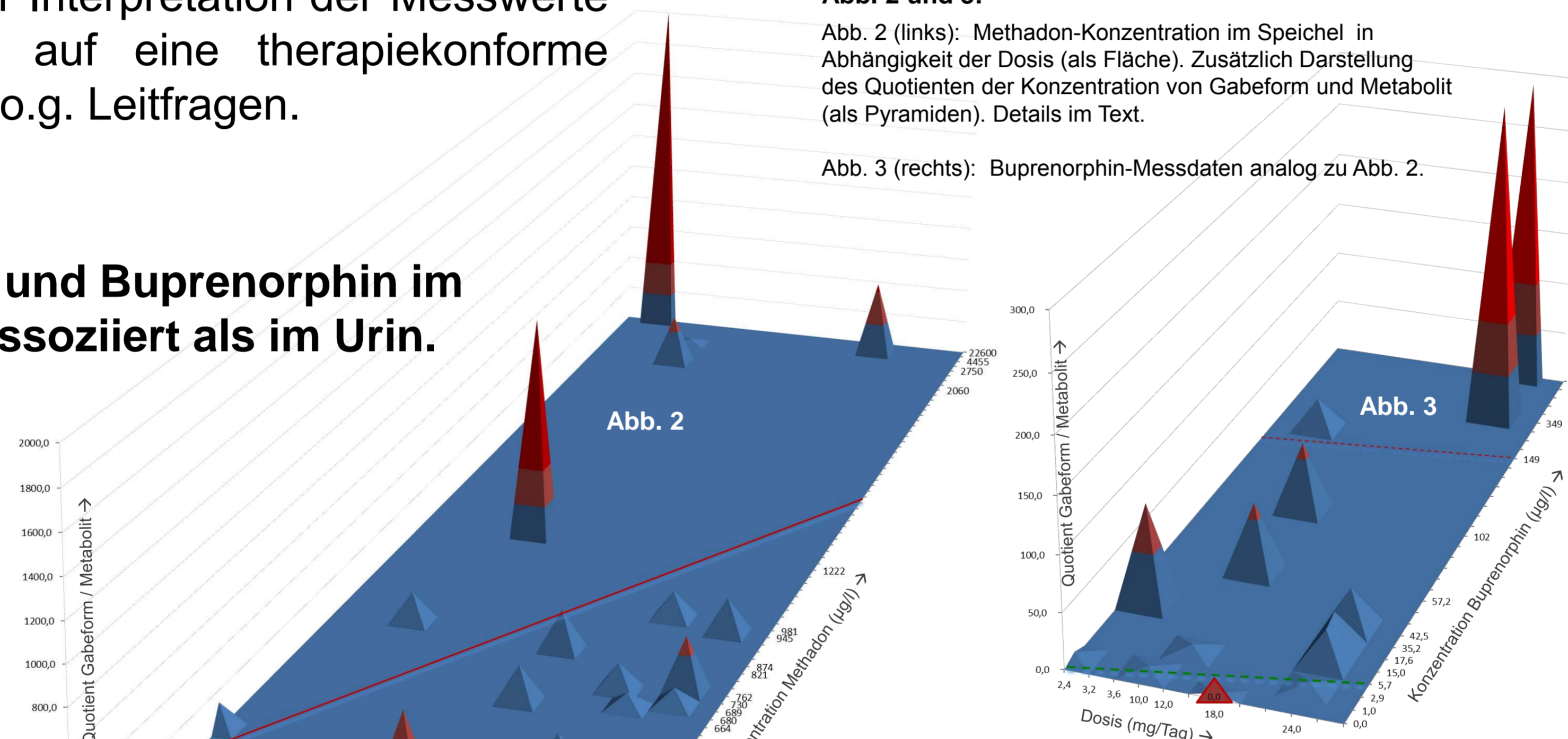


Abb. 2 und 3: Abb. 2 (links): Methadon-Konzentration im Speichel in Abhängigkeit der Dosis (als Fläche). Zusätzlich Darstellung des Quotienten der Konzentration von Gabeform und Metabolit (als Pyramiden). Details im Text.

Abb. 3 (rechts): Buprenorphin-Messdaten analog zu Abb. 2.

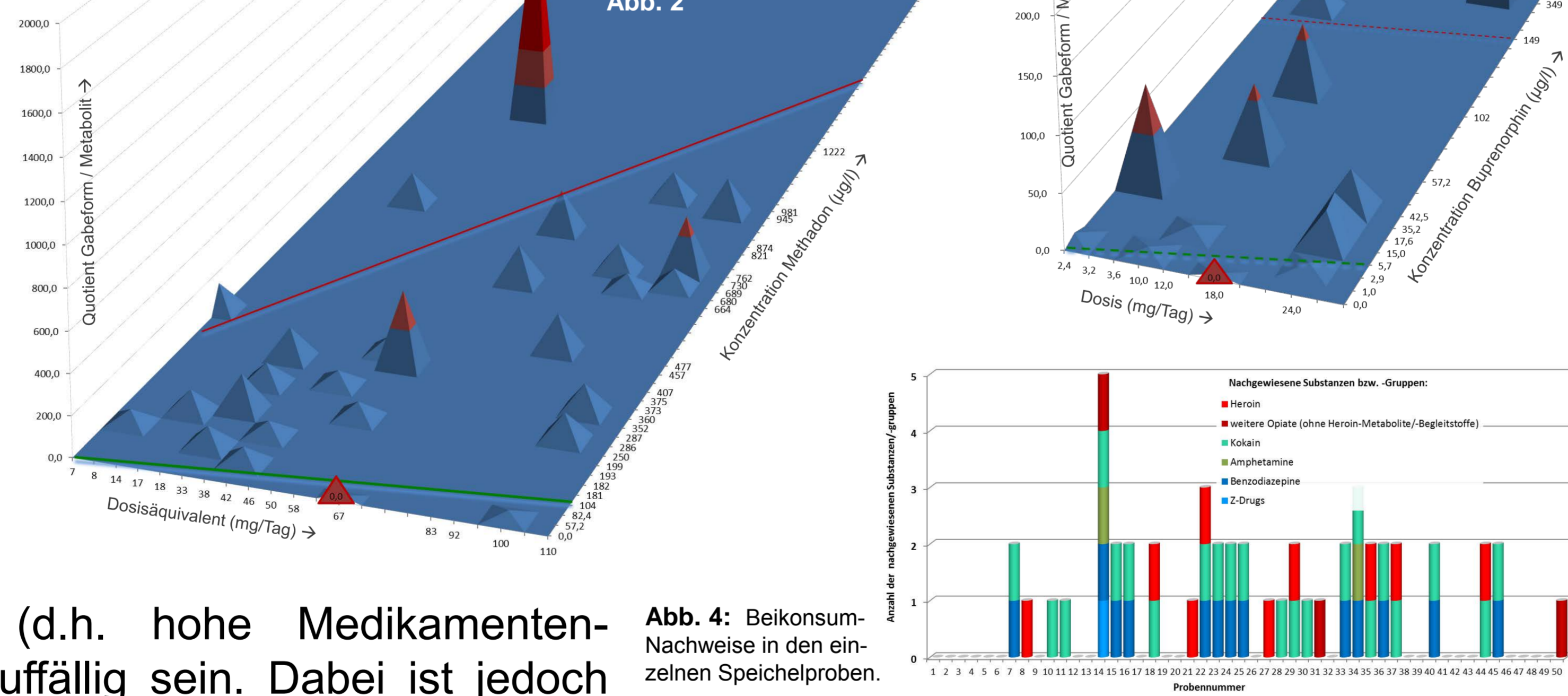


Abb. 4: Beikonsum-Nachweise in den einzelnen Speichelproben.

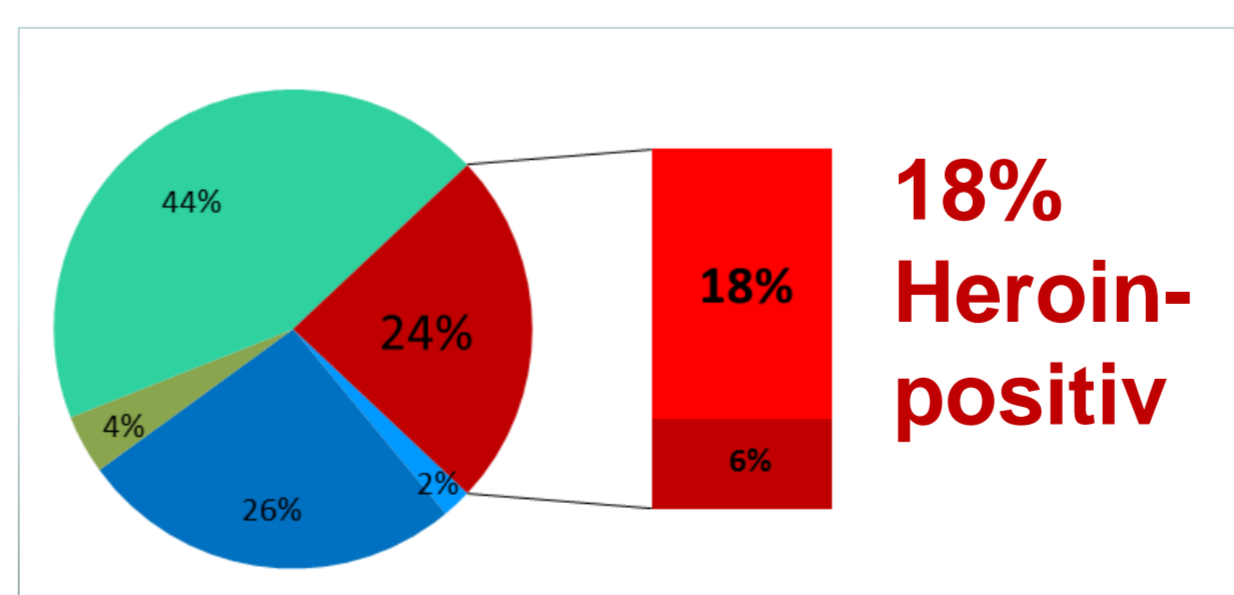


Abb. 5: Anteile der verschiedenen Drogenklassen an den Positivnachweisen im Speichel.

**Fazit: Speichel ist ein geeignetes Material zur Kontrolle der Methadon- bzw. Buprenorphin-Therapie und eine Alternative zu Urin.**

Die Messwerte belegen eine Einnahme oder ggf. Nicht-Einnahme und lassen so Schlüsse auf die Therapietreue zu (vergl. Tab. 1), insbesondere wenn Informationen wie die verordnete Dosis und die Zeit seit der letzten oralen Einnahme vorliegen.

Selbst wenn Dosisangaben dem Labor nicht bekannt sind, gilt: Die Ergebnisse sind in Bezug auf die Therapietreue interpretierbar, sofern das Verhältnis von Gabeform zu Metabolit bestimmt wird\*.

\*: Drogen-Immunoassays für Speichel bestimmen nie Gabeform und Metabolit einer Substanz separat und sind daher zur Therapiekontrolle im Speichel ungeeignet.

**Interesse an Kooperation?** Wir suchen Kooperationspartner zur weiteren Erprobung und Anwendung von Speichel-Drogentests.

Tabelle 1: Zusammenfassung: Beigebruch & Medikation im Speichel  $\rightarrow$  Therapietreue:

Nr.	Opiate	Kokain	Amphetamine	Benzodiazepine	Z-Drugs u.a.	Medikation MTD - Quotient k.A.	Therapietreue
1	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\checkmark$
2	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\checkmark$
3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\checkmark$
4	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\checkmark$
5	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU- Quotient	$\otimes$ Quotient erhöht (vergl. Abb. 3), zugleich $\otimes$ Täuschungsversuch: Buprenorphin-Zugabe zum Urin $\rightarrow$ Hinweis auf Weiterverkauf statt Einnahme der Medikation
6	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\checkmark$
7	negativ	Kokain	negativ	Diazepam, Nordazepam, Clonazepam und Metabolite	negativ	BU $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
8	6-MAM	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ (k.A.)	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Täuschungsversuch: Methadon-Zugabe zum Urin $\rightarrow$ Hinweis auf Verkauf statt Einnahme der Medikation
9	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\checkmark$
10	negativ	Kokain	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
11	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	negativ	negativ	BU- Quotient	$\otimes$ Versuch eine Nichteinnahme zu verbergen (Quotient sehr hoch, vergl. Abb. 3) $\otimes$ Beikonsum
12	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU- Quotient	$\otimes$ Versuch eine Nichteinnahme zu verbergen (Quotient sehr hoch, vergl. Abb. 3) $\otimes$ Beikonsum
13	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	BU $\checkmark$	$\checkmark$
14	Codain, Dihydrocodon	Kokain und Metabolite	Amphetamin	Diazepam, Nordazepam, Clonazepam-Metabolit	Zopiclon	BU- Konkordanz	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Polytoxikomanie inkl. Opiat/Opioid, $\otimes$ BU-Konzentration zugleich extrem gering
15	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Diazepam und Nordazepam	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
16	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Diazepam und Nordazepam	negativ	MTD $\checkmark$	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Beikonsum $\otimes$ Quotient erhöht (vergl. Abb. 2), zugleich $\otimes$ Täuschungsversuch: Methadon-Zugabe zum Urin $\rightarrow$ Hinweis auf Verkauf statt Einnahme der Medikation
17	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD- Quotient	$\otimes$ Beikonsum
18	Morphin, 6-MAM, Codain	Kokain- Metabolit	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung, Polytoxikomanie
19	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung
20	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\checkmark$
21	Morphin, 6-MAM, Codain	negativ	negativ	negativ	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung
22	Morphin, 6-MAM, Codain	Kokain- Metabolit	negativ	Clonazepam- Metabolit	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung, Polytoxikomanie
23	negativ	Kokain	negativ	Nordazepam	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
24	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Diazepam, Nordazepam, Clonazepam- Metabolit	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
25	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Clonazepam- Metabolit	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
26	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\checkmark$
27	Morphin, 6-MAM, Codain	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung
28	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	negativ	negativ	(L-MTD)	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Beikonsum; $\otimes$ Täuschungsversuch: Methadon-Zugabe zum Urin
29	Morphin, 6-MAM, Codain	Kokain und Metabolit	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung, Polytoxikomanie
30	negativ	Kokain	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
31	Codain	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	$\otimes$ Medikament negativ unter Therapie I $\otimes$ Opiat-Beikonsum
32	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\checkmark$
33	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Diazepam und Nordazepam	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
34	negativ	Kokain und Metabolite	Amphetamin	Diazepam und Nordazepam	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\otimes$ Polytoxikomanie / Beikonsum
35	Morphin, 6-MAM, Codain	Kokain und Metabolite	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung
36	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Clonazepam- Metabolit	negativ	MTD- Quotient	$\otimes$ Versuch eine Nichteinnahme zu verbergen (Quotient sehr hoch, vergl. Abb. 2) $\otimes$ Beikonsum
37	Morphin, 6-MAM, Codain	Kokain und Metabolite	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung
38	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	(MTD)	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Täuschungsversuch: MTD-Zugabe zum Urin, $\rightarrow$ Hinweis auf Verkauf statt Einnahme der Medikation
39	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\checkmark$
40	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Clonazepam- Metabolit	negativ	MTD $\checkmark$	kurze Spitzzeit bei Speichelprobengewinnung (gemäß Amylase Messwert): Hinweis darauf, dass etwas zu verbergen ist. $\otimes$ Beikonsum
41	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\checkmark$
42	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\checkmark$
43	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	k.A.	$\checkmark$
44	Morphin, 6-MAM, Codain	Kokain und Metabolite	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\otimes$ Nachweis eines Heroin-Konsums durch Speicheluntersuchung
45	negativ	Kokain und Metabolite	negativ	Clonazepam- Metabolite	negativ	MTD $\checkmark$	$\otimes$ Beikonsum
46	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD- Quotient	$\otimes$ Versuch eine Nichteinnahme zu verbergen (Quotient sehr hoch, vergl. Abb. 2) $\otimes$ Beikonsum
47	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	L-MTD $\checkmark$	$\checkmark$
48	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\checkmark$
49	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	MTD $\checkmark$	$\checkmark$
50	Morphin	negativ	negativ	negativ	negativ	keine	$\otimes$ Spuren von Morphin, erklärbar durch Verzehr von Mohnkuchen