



Quantitativer Nachweis von Methadon und Buprenorphin im Speichel substituierter Patienten im Rahmen des "Multi-Target-Drogenscreenings"

Nicky Günther, Stefan Lierheimer, Michael Böttcher
MVZ Labor Dessau GmbH



Einleitung

Der Nachweis eines kürzlichen Drogen-/Medikamentenmissbrauchs erfolgt im Rahmen einer suchtmmedizinischen Therapie zunehmend auch aus Speichelproben und mit chromatographischen Verfahren. Bei niedrigen Entscheidungsgrenzen in der Speichelanalytik (Cutoffs ca. 1 ng/mL) sind die Positivitäten für die einzelnen missbrauchsrelevanten Substanzen mit denen des immunchemischen Urinscreenings vergleichbar und z. T. sogar deutlich höher (Amphetamine). Speichelproben können problemlos unter Sichtkontrolle gewonnen werden, so dass die Abgabe einer „Freundprobe“ leicht auszuschließen ist. Ein negativer Nachweis des entsprechenden Substituts belegt somit die Nichteinnahme des Medikamentes durch den Patienten. Analytisch bedingt falsch negative Befunde müssen vom Labor daher unbedingt durch die Wahl eines adäquat niedrigen Cutoffs ausgeschlossen werden. In dieser Arbeit wird anhand der Proben von Substitutionspatienten mit bekannter Dosierung von Methadon, Polamidon oder Buprenorphin unser momentaner Cutoff von 1 ng/mL retrospektiv validiert. Ferner wird untersucht, ob eine Korrelation zwischen Substitutdosierung und Speichelkonzentration besteht, so dass ggf. Abweichungen vom „steady-state“ (z.B. „Buprenorphin-pausen“, Abdosieren etc.) im Rahmen einer Complianceprüfung erkennbar werden.

Methoden + Patienten

Für den semiquantitativen Nachweis von 48 Drogen und Medikamenten aus Speichelproben wurde eine UPLC-MS/MS-Methode nach alkalischer Flüssigextraktion entwickelt, die zusätzlich auch die quantitative Bestimmung von Buprenorphin und Methadon ermöglicht. Der Cutoff für jede Substanz wurde auf 1 ng/mL Speichel gesetzt. Für Methadon erfolgte die Kalibration von 0.5 bis 500 ng/mL und für Buprenorphin von 0.5 bis 20 ng/mL. Die Proben wurden mit den korrespondierenden deuterierten Standards (0.5 ng/mL) versetzt. Die Speichelproben wurden mit dem Sammelsystem SCS pH 4.2 (Greiner Bio-One, vgl. Abb.) gewonnen. Die Speichelkonzentration und die Amylaseaktivität (Roche Diagnostics) als Authentizitätsmarker (Roche Diagnostics) wurden auf einem Olympus AU 680 bestimmt. Es wurden insgesamt 3637 Speichelproben von 1264 Substitutionspatienten (922 m, 342 w) mit bekannter Dosierung aus einem Zeitraum von 3 Monaten ausgewertet (Buprenorphin 276 Pat., Methadon 487 Pat., Polamidon 501 Pat.).

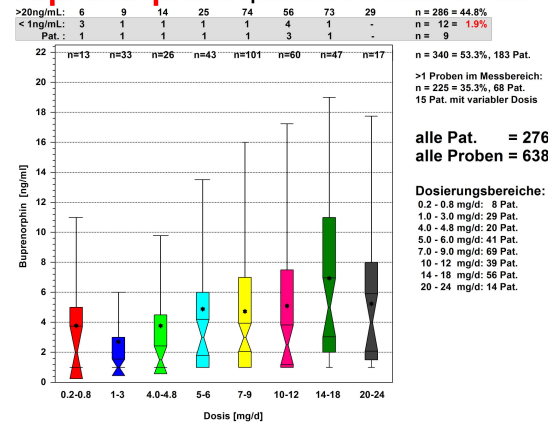
Speichel-Sammel- u. Quantifizierungssystem SCS pH 4.2 (Greiner Bio-One)

- (1) Speichelsammelflüssigkeit für 2 Minuten im Mundraum behalten
- (2) Speichel-Puffer-Gemisch in Becher spucken
- (3) Probe in evakuiertes Probenröhrchen aufziehen
- (4) Labor: Probenvolumen ablesen, Speichelanteil [%] und Amylase [U/L] messen

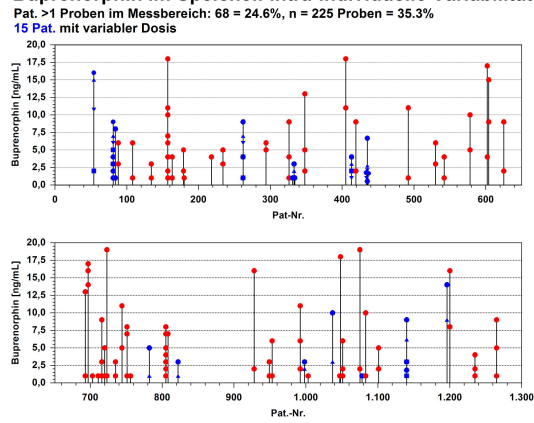


Ergebnisse:

Buprenorphin: Speichelkonzentration u. Dosis



Buprenorphin im Speichel: intra-individuelle Variabilität

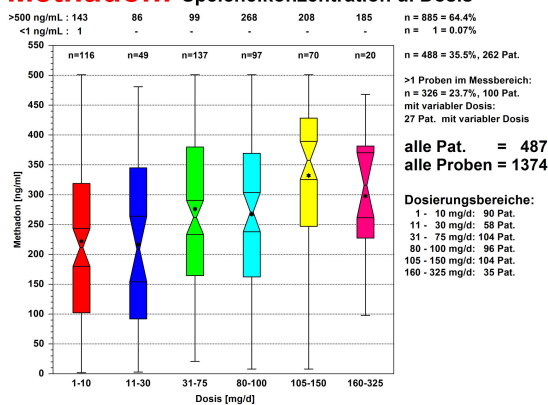


--Von den 276 Buprenorphin-Pat. sind 12 Proben (1.9%) unterhalb des Cutoffs von 1 ng/mL. Diese kommen von 9 Patienten aus 7 Dosierungsbereichen. Es ist daher bei einigen Pat. von einer mangelhaften Compliance auszugehen. Dennoch soll zukünftig der Cutoff auf 0.1 ng/mL abgesenkt werden.

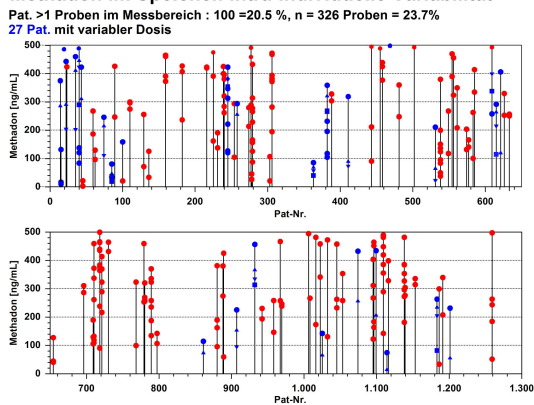
--Nur 53.3% der Proben (von 183 Pat.) waren im Messbereich. Zur Unterscheidung von oraler Kontamination und physiologischen Konzentration muss daher der Messbereich vergrößert werden.

--Es ergibt sich eine nur sehr geringe Korrelation von Dosis und Speichelkonzentration. Bei den 53 Pat. mit gleichbleibender Dosis sind auch die intra-individuellen Schwankungen der Spiegel sehr groß. Die quantitative Bestimmung von Buprenorphin lässt somit keine Rückschlüsse auf ein etwaiges Abdosieren des Substituts zu.

Methadon: Speichelkonzentration u. Dosis



Methadon im Speichel: intra-individuelle Variabilität

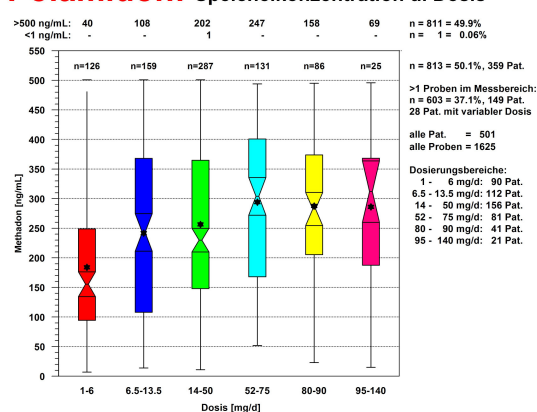


--Von den 487 Methadon-Pat. ist nur eine Probe unterhalb des Cutoffs von 1 ng/mL. Falsch negative Speichelproben auf Grund eines zu hohen Cutoffs können somit ausgeschlossen werden.

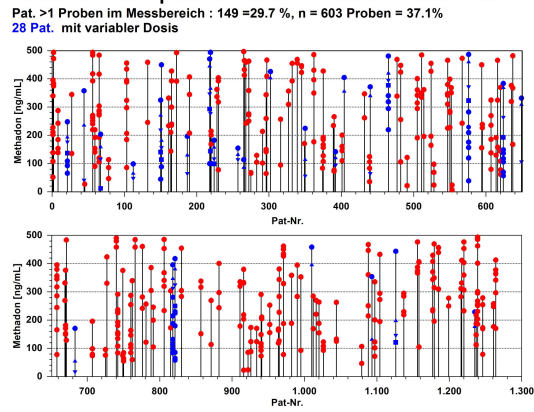
--Nur 35.5% der Proben (von 262 Pat.) waren im Messbereich. Zur Unterscheidung von oraler Kontamination und physiologischen Konzentration muss daher der Messbereich vergrößert werden.

--Es ergibt sich eine nur sehr geringe Korrelation von Dosis und Speichelkonzentration. Bei den 73 Pat. mit gleichbleibender Dosis sind auch die intra-individuellen Schwankungen der Spiegel sehr groß. Die quantitative Bestimmung von Methadon lässt somit keine Rückschlüsse auf ein etwaiges Abdosieren des Substituts zu.

Polamidon: Speichelkonzentration u. Dosis



Polamidon im Speichel: intra-individuelle Variabilität



--Von den 501 Polamidon-Pat. ist nur eine Probe unterhalb des Cutoffs von 1 ng/mL. Falsch negative Speichelproben auf Grund eines zu hohen Cutoffs können somit ausgeschlossen werden.

--Nur 50.1% der Proben (von 359 Pat.) waren im Messbereich. Zur Unterscheidung von oraler Kontamination und physiologischen Konzentration muss daher der Messbereich vergrößert werden.

--Es ergibt sich eine nur sehr geringe Korrelation von Dosis u. Speichelkonzentration. Bei den 121 Pat. mit gleichbleibender Dosis sind auch die intra-individuellen Schwankungen der Spiegel sehr groß. Die quantitative Bestimmung von Methadon lässt somit keine Rückschlüsse auf ein etwaiges Abdosieren des Substituts zu.