

# LFM Diagnostika

Damit Sie die Kontrolle behalten. Jederzeit.

Newsletter August 2008

## Methadoneinnahme unter Buprenorphinsubstitution

Nach dem Drogen- und Suchtbericht der Drogenbeauftragten der Bundesregierung waren zum 1. Juli 2007 in Deutschland 68800 Patienten im Substitutionsregister des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet. 12796 (18,6%) dieser Patienten wurden mit Buprenorphin behandelt.

Buprenorphin, ein halbsynthetisches Opioid, wirkt am  $\mu$ -Opiatrezeptor als Partialagonist mit einer im Vergleich zu Morphin 20-fach höheren Rezeptoraffinität. Am  $\kappa$ -Opiatrezeptor wirkt es als Antagonist.

2002 berichtete Clark et. al. (3) von einem Patienten, der die laufende Buprenorphinsubstitution ohne Wissen der behandelten Ärzte unterbrach, um Heroin zu konsumieren. Nach einiger Zeit entschied er, die Substitution mit Buprenorphin selbstständig wieder aufzunehmen. Der Patient führte dazu initial 40 mg Buprenorphin zu und steigerte nach dem Auftreten der Entzugssymptomatik (Agitiertheit, Schwindel, Durchfall, abdominelle Krämpfe) die Dosis auf 88 mg. Diese Symptomatik konnte auch in der Klinik mit Buprenorphin nicht beendet werden.

Aus eigener Erfahrung kann ich von zwei Patienten berichten, die die Substitution mit Buprenorphin unbemerkt beendeten. Nach 3 bzw. 5 Tagen wurde die Substitution selbstständig wieder begonnen, zwischenzeitlich war Methadon in Tagesdosen bis zu 50 mg eingenommen worden. Aufgrund der hohen Affinität am Opiatrezeptor und der geringen intrinsischen Aktivität von Buprenorphin kam es dann zu einer schwerer Entzugssymptomatik, die durch die lange Halbwertszeit von Methadon noch kompliziert wurde.

In der Substitutionstherapie wird Buprenorphin als Sublingualtablette verabreicht. In der Praxis ist es deshalb oft schwierig, die korrekte und vollständige Einnahme zu kontrollieren. Außerdem erhält gerade in der Substitutionstherapie mit Buprenorphin eine große Anzahl der Patienten eine Take-Home-Verordnung.

Die Patienten sollten deshalb über die oben geschilderten Zusammenhänge aufgeklärt werden. Außerdem scheint es sinnvoll, regelmäßige Urinkontrollen nicht nur auf Buprenorphin und Opiate sondern auch auf Methadon (EDDP) durchzuführen.

## Nachweis des chronischen Alkoholmissbrauchs mittels Haaranalyse

Die Haaranalytik hat sich in den letzten Jahren als wichtige Ergänzung zu Blut- und Urinuntersuchungen beim Nachweis vom illegalen Drogenkonsum etabliert. Das Nachweisfenster zur retrospektiven Einschätzung der Konsumdauer ist dabei abhängig von der Haarlänge: Bei einer durchschnittlichen Wachstumsrate von ca. 13 mm pro Monat kann das Konsumverhalten über viele Monate verfolgt werden. Für die zeitliche Bewertung von Befunden von Haarproben spielt neben der Wachstumsgeschwindigkeit der Einlagerungsmechanismus (Blut, Schweiß, Talg und

Kontamination) eine entscheidende Rolle. Findet die Einlagerung hauptsächlich über das Blutgefäßsystem statt (Drogen und Pharmaka), ist, durch eine segmentalen Untersuchung der Haarprobe, eine zeitaufgelöste Interpretation der Ergebnisse möglich(2).

Analog der Analytik beim Drogenkonsum kann mittlerweile auch der chronische Missbrauch von Alkohol mittels Haaranalyse nachgewiesen werden.

95-98% des aufgenommenen Alkohols werden beim Menschen oxidativ metabolisiert. Daneben existieren einige nicht-oxidative Seitenwege (2). Zwei Metaboliten des nicht-oxidativen Abbaus von Alkohol – Ethylglucuronid und Fettsäureethylester – besitzen derzeit die größte Bedeutung als direkte Alkoholmarker im Haar.

**Ethylglucuronid (EtG)** entsteht im Endoplasmatischem Reticulum der Leberzellen durch Reaktion von Ethanol mit aktivierter Glucuronsäure. Es werden < 0,1 % des aufgenommenen Alkohols in EtG umgewandelt(4).

Der Einlagerungsmechanismus von EtG ins Haar konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Neben der Einlagerung über das Blutsystem erfolgt der Einbau wahrscheinlich größtenteils über den Schweiß. Als Folge ist eine zeitaufgelöste Interpretation der Analyseergebnisse bei segmentweiser Untersuchung einer Haarprobe nicht möglich.

Die Haare werden mittels GC-MS-NCI oder LC-MS-MS untersucht. Unter Alkoholabstinenz ist EtG nicht nachweisbar. Im Unterschied zu einigen Drogen wird die Konzentration von EtG nicht von der Haarfarbe beeinflusst (1).

Ein weiterer Vorteil von EtG liegt in der fehlenden Möglichkeit eines durch äußere Kontamination bedingten falsch positiven Ergebnisse. Falsch negative Befunde ergeben sich jedoch durch häufiges Waschen der Haare (2).

Die EtG-Konzentration im Haar nimmt von proximal nach distal ab und ist in dem Segment 0-3 cm am höchsten. Bei Normaltrinkern (bis 40 g Alkohol täglich) ist eine Konzentration von < 25 pg/ml zu erwarten. Konzentrationen von mehr als 25 pg/ml zeigen eine Alkoholmissbrauch an (7).

Zusammenfassend kann beim gegenwärtigen Stand der Wissenschaft ab einer Konzentration von > 25 pg/mg im Haar mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem chronischen Alkoholmissbrauch ausgegangen werden während ein fehlender Nachweis von EtG im Haar diesen nicht sicher ausschließt (7).

**Fettsäureethylester (FSEE)** entstehen in Anwesenheit von Ethanol aus freien Fettsäuren, Triglyceriden, Lipoproteinen oder Phospholipiden sowohl unter der Wirkung spezifischer zytosolischer oder mikrosomaler FSEE-Synthasen als auch vermittelt unspezifischer Enzyme wie der Carboxylesterase, der Lipoproteinlipase, der Carboxylesterlipase oder der Cholesterolesterase im Blut und in nahezu allen menschlichen Geweben(2). Mehr als 20 Ethylester wurden bisher im Haar nachgewiesen, Bedeutung für die Haaranalyse haben

Ethylmyristat, Ethylpalmitat, Ethylstearat, und Ethyloleat (2),

Die Einlagerung der FSEE in die Haare erfolgt über das Sebum (2). Deshalb ist - wie bei EtG - bei segmentweiser Untersuchung von Haarproben keine zeitliche Zuordnung von Trink- oder Abstinenzphasen möglich.

Der Einsatz der HS-SPME in Verbindung mit GC-MS erlaubt die empfindliche und quantitative Bestimmung.

Die Konzentration der FSEE nimmt von proximal nach distal zu und ist im Segment 0-6 cm am höchsten. Deshalb sollte – falls möglich – eine standardisierte Länge von 6 cm untersucht werden (7). Unter diesen Bedingungen ergeben sich folgende Konzentrationen von FSEE (Summe von Ethylmyristat, Ethylpalmitat, Ethylstearat, und Ethyloleat) für

Moderate Normaltrinker: < 0,5 ng/mg  
(ca.5 g Alkohol)  
Alkoholmissbrauch: > 0,5 ng/mg

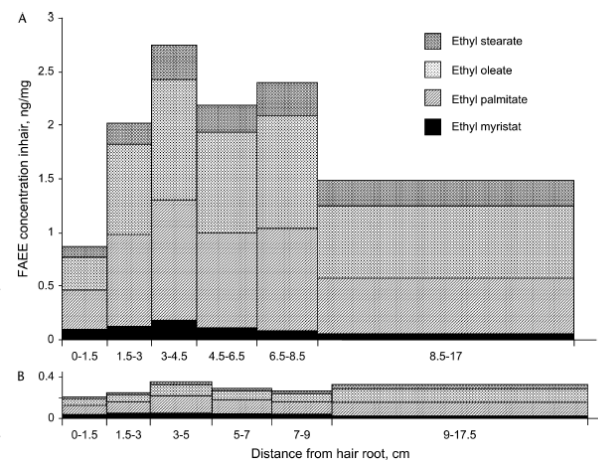


Abb. 1: Typische FSEE Konzentrationen in den Haarsegmenten A Patient in Entzugsbehandlung, 240 g Alkohol über einen langen Zeitraum B moderater Normaltrinker (3-5 g Alkohol am Tag) aus **Pragst** (7)

Geringe FSEE Konzentrationen wurden auch im Haar von Abstinenzlern gefunden. Da sich die Werte nicht wesentlich von moderaten Normaltrinkern unterscheiden lässt sich eine absolute Abstinenz durch Bestimmung der FSEE nicht beweisen (7). Allerdings ist unter oben beschriebenen standardisierten Bedingungen eine Unterscheidung zwischen moderaten Normaltrinkern und Alkoholmissbrauch möglich. Die Sensitivität und Spezifität beträgt beim obigen Cut-off von 0,5 ng/mg und standardisierter Haarlänge von 6 cm 90 Prozent (7).

Allerdings können bei regelmäßiger Anwendung alkoholhaltiger Haarpflegemittel erhöhte Werte, bei gestörter Sebumproduktion oder verminderter Lipid-Aufnahmekapazität der Haare dagegen erniedrigte Werte auftreten(2).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den letzten Jahren bei der Analyse der direkten Alkoholmarker Fettsäureethylester und Ethylglucuronid im Haar große Fortschritte erzielt wurden. Beide Parameter werden auf

unterschiedliche Weise ins Haar eingebaut. Deshalb korrelieren die quantitativen Ergebnisse für FSEE und EtG im Haar nicht miteinander (8). Trotzdem – oder gerade deshalb - hat sich die kombinierte Bestimmung als besonders aussagefähig erwiesen. Sowohl absolute Alkoholabstinenz als auch Alkoholmissbrauch lassen sich mit relativ hoher Sicherheit aufdecken.

## Literaturliste:


1. **Appenzeller B.**, Schumann M., Yegles M., Wennig E. and R.: Ethylglucuronide concentration in hair is not influenced by pigmentation. Alcohol & Alcoholism 2007; Vol 42, No. 4 326-327
2. **Auwärter V.**: Fettsäureethylester als Marker exzessiven Alkoholkonsums – Analytische Bestimmung im Haar und in Hautoberflächenlipiden mittels Headspace-Festphasenmikroextraktion und Gaschromatographie-Massenspektrometrie. Dissertation Humboldt-Universität Berlin
3. **Clark, NC.**, Severe opiate withdrawal in a heroin user precipitated by a massive buprenorphine dose. MJA 2002; 176; 167-168
4. **Dahl H.**, Stephanson N, Beck O, Helander A: Comparison of urinary excretion characteristics of ethanol and ethyl glucuronide. J Anal Toxicol 2002; 26:201-204
5. **Hartwig S.**, Auwärter V. and Pragst F.: Effect of hair care and hair cosmetics on the concentration of fatty acid ethyl esters in hair as markers of chronically elevated alcohol consumption. Forensic Sci Int 2003a; 131: 90-97
6. **Foti R.S.**, Fisher M.B., Assessment of UDP-glucuronosyltransferase catalyzed formation of ethyl glucuronide in human liver microsomes and recombinant UGTs. Forensic Sci.Int. 2005; 153: 109-116
7. **Pragst F.**, Yegles M.: Determination of fatty acid ethyl esters (faee) and ethylglucuronide in hair: a promising way for retrospective detection of alcohol abuse during pregnancy? Ther Drug Monit 2008; 30:255-263
8. **Yegles M.**, Labarthe A., Kiessling B., Dyes C.: Comparison of ethylglucuronide and fatty acid ethyl esters concentrations in hair of alcoholics, social drinkers and teetotalers. Forensic Sci Int 2004; 143:77-86

## Gelb, weiß oder doch lieber grün?

Hatten Sie auch schon die Qual der Wahl: Welcher Drogenschnelltest ist für meinen Patienten der Richtige? Womit erfasse ich alles Wichtige?

LFM-Diagnostika möchte Sie bei der Auswahl unterstützen.

Zur Erleichterung haben wir die Tests farblich in Linien sortiert. Die Farben finden Sie nicht nur auf dem Test, sondern auch auf dem Karton der Verpackung.

 **Weißer Linie:**  
für die Substitution mit Subutex / Suboxone,  
enthalten die Parameter BUP und EDDP

 **Gelbe Linie:**  
für die Substitution mit Methadon,  
enthalten den Parameter EDDP

 **Grüne Linie:**  
ohne Parameter für Substitutionsmittel.

So, jetzt wissen Sie schon, welche Linie für Ihren Patienten in Frage kommt.

Aus dieser Linie können Sie nun viel leichter wählen, weil Sie einfach den besseren Überblick haben.

Und wenn Sie mit verschiedenen Substitutionsmitteln arbeiten und daher unterschiedliche Tests für Ihre Patienten benötigen, ist das dank der Farben problemlos möglich. Verwechslungen werden einfach vermieden.

## Kreuzreaktionen bei Drogenschnelltests

Ab sofort können Sie auf unserer Webseite ([www.lfm-diagnostika.de](http://www.lfm-diagnostika.de)) im Servicebereich eine Auflistung der bisher bekannten Kreuzreaktionen von Drogenschnelltests mit Medikamenten abrufen. Die Daten sind nach Wirkstoffen geordnet.

Durch die Neuentwicklung von Medikamenten ist diese Liste natürlich einem ständigen Wandel unterzogen. Wir möchten Sie ermuntern, an der Weiterentwicklung mitzuarbeiten, und würden uns deshalb sehr freuen, wenn Sie uns Ihre Erfahrungen mitteilen würden.

Wir möchten noch darauf verweisen, dass die aufgelisteten Kreuzreaktionen ausschließlich für Drogenschnelltests, die von Inverness Medical Innovation produziert werden, Gültigkeit besitzen.

Bitte beachten Sie auch, dass bei Medizinprodukten Herstellung und Produktion zwei unterschiedliche Begriffe sind. Hersteller im Sinne des Medizinproduktegesetzes ist derjenige, der Drogenschnelltests innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes in Verkehr bringt, unabhängig davon, wer das Produkt produziert hat.

Unsere Drogentests werden ausschließlich von Inverness Medical Innovation produziert. Hersteller im Sinne des Gesetzes ist LFM-Diagnostika.

Sollten Sie nicht sicher sein, wer die von Ihnen verwendeten Tests produziert, wenden Sie sich am besten an Ihren Hersteller.



17. Kongress der Deutschen  
Gesellschaft für Suchtmedizin  
7. - 9. November 2008 in Berlin  
Ludwig Erhard Haus

**Wir freuen uns auf Ihren Besuch**



**Franz Lukas**  
LFM-Diagnostika  
Spessartstraße 9  
97082 Würzburg

[www.lfm-diagnostika.de](http://www.lfm-diagnostika.de)

**Telefon: 0931 4 60 74 27**  
**freeFax: 0800 27 11 333**  
**E-Mail: [info@lfm-diagnostika.de](mailto:info@lfm-diagnostika.de)**  
**[franz.lukas@lfm-diagnostika.de](mailto:franz.lukas@lfm-diagnostika.de)**