

tiefen BLICK

Evaluierung eines Schnelltests zum Nachweis von Pregabalin im Urin

Pregabalin, ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antiepileptika, wird zur Behandlung der Epilepsie, neuropathischer Schmerzen und der generalisierten Angststörung eingesetzt. Die Effekte beruhen auf der Senkung der neuronalen Erregbarkeit.

Neben den obigen Indikationen wird Pregabalin aufgrund seiner entspannenden, euphorisierenden und sedierenden Wirkung zunehmend missbräuchlich verwendet. Dabei scheint ein Zusammenhang zwischen der nicht bestimmungsgemäßen Einnahme von Pregabalin und der Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen zu bestehen.

Vor allem die Einnahme von Opioiden und Sedativa gilt als Risikofaktor^{1,7}.

Eine stark zunehmende Anzahl von Verordnungen und die mittlerweile gute Verfügbarkeit auf dem Schwarzmarkt legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die neben der Opioidsubstitution zusätzlich Pregabalin konsumieren, hoch ist.

Da die üblicherweise eingesetzten Drogenschnelltests Pregabalin nicht nachweisen können, bleibt der Pregabalin-Begebrauch meist unentdeckt.

Vor diesem Hintergrund wollten wir in dieser Studie klären, welche Rolle der Gebrauch von Pregabalin bei Patienten, die in Substitutionstherapie stehen, spielt. Gleichzeitig sollte ein neuer Schnelltest zum Nachweis von Pregabalin im Urin evaluiert werden.

Einleitung:

Pregabalin, ein Analogon des natürlichen Neurotransmitters Gammaaminobuttersäure (GABA), senkt - anders als GABA - die neuronale Erregbarkeit nicht durch Bindung an die GABA-Rezeptoren. Studien zeigen, dass die klinischen Effekte von Pregabalin auf direkter und selektiver Wechselwirkung mit $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten der spannungsgesteuerten Calciumkanäle beruhen.

Pregabalin drosselt so das Einströmen von Calcium in die Nervenendigungen und damit die Freisetzung der erregenden Neurotransmitter Glutaminsäure und Noradrenalin sowie der schmerzvermittelnden Substanz P³.

Pregabalin wird bei nüchternen Patienten rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit ist über 90 % und dosisunabhängig.

Nach wiederholter Anwendung wird ein Steady state innerhalb von 24 – 48 Stunden erreicht. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Pregabalin beträgt 6,3 Stunden. Es wird zumeist unverändert, hauptsächlich renal ausgeschieden.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Pregabalin gehen auf dessen zentral dämpfende Eigenschaft zurück.

Die unerwünschten Wirkungen betreffen die kognitiven Fähigkeiten (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Konzentrations- und Sprechstörungen), die emotionale Verfassung (unvorhersehbare Stimmungsveränderungen, Wahnvorstellungen und Ähnliches) sowie die Motorik (Gangunsicherheiten, Zittern etc.)⁴.

Unter Hochdosiseinnahme von Pregabalin kann es zu vitalen Gefährdungen kommen, insbesondere bei fehlender Toleranzbildung und bei Mischkonsum mit Opiaten, Alkohol und Benzodiazepinen ⁷.

Methode:

In einer Substitutionsambulanz wurde innerhalb einer Woche (22.03.2017 - 28.03.2017) bei allen Patienten unangekündigt ein Urinscreening durchgeführt. Vor Ort wurden die Urine mit einem Schnelltest der Firma LFM-Diagnostika zum Nachweis von Pregabalin überprüft (Cut-off 500 ng/ml). Die Ergebnisse wurden mittels Excel Tabelle zusammen mit den Urinen an das Labor LADR Geesthacht übermittelt. Die Proben wurden dort mittels LC/MS/MS untersucht, der Messbereich lag zwischen 200 ng/ml und 100.000 ng/ml. Insgesamt wurden so 111 Urine überprüft und ausgewertet.

Ergebnisse:

In der Gesamtgruppe erhielten 36 Patienten (32,4 %) als Substitutionsmittel D-L-Methadon, 23 (20,7 %) L-Methadon, 42 (37,8 %) Buprenorphin, 7 (6,3 %) Buprenorphin + Naloxon und 3 Patienten (2,7 %) SR-Morphine.

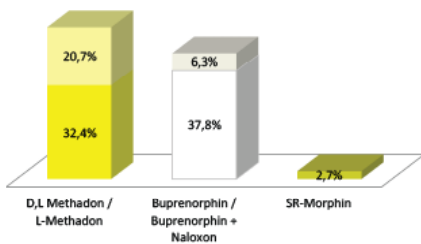


Abbildung 1: Verteilung der Substitutionsmittel in der Gesamtgruppe (n=111)

76 (68,5 %) der 111 Patienten waren männlich, 35 (31,5 %) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 41,7 Jahre.

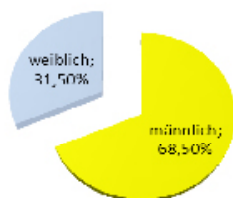


Abbildung 2: Geschlechtsaufteilung der Gesamtgruppe (n=111)

Bei 15 Patienten (13,5 %) konnte mittels LC/MS/MS Pregabalin im Urin nachgewiesen werden. Davon waren 10 männliche (66,7 %) und 5 (33,3 %) weibliche Patienten. 12 (80 %) nahmen als Substitutionsmittel

D-L-Methadon oder L-Methadon, 3 Patienten (20%) Buprenorphin oder Buprenorphin+Naloxon.

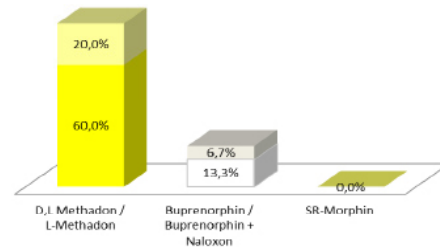


Abbildung 3: Verteilung der Substitutionsmittel in der Gruppe der „Pregabalin Positiven“ (n=15)

Die Pregabalin-Konzentrationen in den Urinproben lagen zwischen 2.500 bis > 100.000 ng/ml. Aufgrund des Endes des linearen Bereichs der Messung konnte diese nur bis zu einem Wert von 100.000 ng/ml bestimmt werden. Deshalb sind zu den maximalen Urinkonzentrationen und zum Median keine konkreten Aussagen möglich.

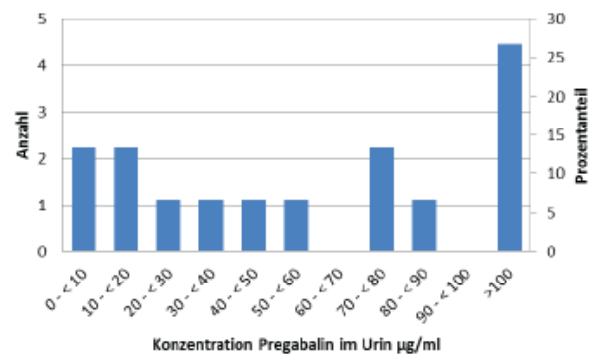


Abbildung 4: Verteilung der gemessenen Pregabalin-Konzentrationen im Urin (n=15). LC/MS/MS-Ergebnisse Labor LADR Geesthacht

Diese Ergebnisse wurden mit dem Vor-Ort Ergebnis des Pregabalin Schnelltests verglichen. Alle Test waren gültig. Dies wurde durch die Kontrolllinie bestätigt. Zur Überprüfung der analytischen Effizienz des Schnelltests berechneten wir Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und Genauigkeit. Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

	Ergebnisse Schnelltest
Anzahl von richtig Positiven (TP)	15
Anzahl von richtig negativen (TN)	93
Anzahl von falsch Positiven (FP)	3
Anzahl von falsch negativen (FN)	0
Sensitivität (= TP / [TP + FN]) %	100
Spezifität (= TN / [TN + FP]) %	96,87
Positiv prädiktiver Wert (= TP / [TP + FP]) %	83,33
Negativ prädiktiver Wert (= TN / [TN + FN]) %	100
Genauigkeit (= [TP + TN] / alle Tests) %	97,30

Tabelle 1: Ergebnisse des Pregabalin Schnelltests im Vergleich zu den LC/MS/MS Ergebnissen (n = 111)

Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Rolle des Pregabalin-Gebrauchs bei Substitutionspatienten zu beschreiben und einen Schnelltest zum Nachweis von Pregabalin im Urin zu evaluieren.

In getesteten 111 Urinproben konnte bei 15 Patienten mittels LC/MS/MS Pregabalin nachgewiesen werden. Drei Patienten bekamen Pregabalin wegen einer generalisierten Angststörung ärztlich verordnet. Somit gebrauchten 12 der Patienten (10,81 %) Pregabalin nicht bestimmungsgemäß. Vergleichbare Zahlen zum Pregabalin-Beigebrauch bei Substitutionspatienten wurden 2013 von Grosshanns veröffentlicht⁵. Da Pregabalin bislang nicht Teil des routinemäßigen Urinscreenings ist, scheint es als Ausweichsubstanz während Substitutions- und Entgiftungsbehandlungen attraktiv zu sein⁷.

Das Geschlecht der Patienten hatte keinen Einfluß beim Missbrauch von Pregabalin (Gesamtgruppe: männlich 68,5 %, weiblich 31,5 %; Gruppe „Pregabalin Positiv“: männlich 66,66 %, weiblich 33,33 %).

In der Gruppe der „Pregabalin-Positiven“ war der Anteil der Patienten, die D,L-Methadon oder L-Methadon als Substitutionsmittel einnahmen, mit 80 % sehr hoch (Gesamtgruppe 53,1 %). Dies könnte darauf hinweisen, dass zwischen Methadon und Pregabalin stärkere psychotrope Wechselwirkungen bestehen als zwischen Buprenorphin und Pregabalin.

Alle positiven Pregabalin Befunde wurden mit dem Schnelltest erkannt. Die Sensitivität und Spezifität war mit 100% bzw. 96,68% sehr gut. Allerdings fanden sich drei falsch positive Befunde. Gabapentin wurde als Ursache für einen falsch positiven Befund detektiert. Bei den zwei weiteren falsch positiven Befunde ergaben sich Hinweise auf eine Interferenz mit Duloxetin (Zymbalta). Der PPV ist mit 83,33 % im Rahmen, der NPV mit 100% sehr gut. Die Pregabalin Urin-Konzentrationen lagen zwischen 2.500 ng/ml und >100.000 ng/ml, der Cut-off des Tests ist mit 500 ng/ml zweckmäßig gewählt.

Zusammenfassung:

Der Konsum und die mögliche Abhängigkeit von verschiedenen psychotropen Substanzen gehören bei vielen Opiatabhängigen zumindest zu Beginn einer Substitutionsbehandlung zum Alltag.

Den Beigebrauch psychotroper Substanzen nicht zu erkennen, gefährdet nicht nur den Behandlungserfolg, sondern auch die Patienten. Die Suchtmittelanalytik ist deshalb ein wichtiger und unverzichtbarer Teil der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger.

Die in der Literatur beschriebenen und von uns bestätigten Zahlen zum Pregabalin-Beigebrauch bei Substitutionspatienten zeigen, dass regelmäßige

suchtmittelanalytische Überprüfungen auch auf Pregabalin nötig sind.

Der Einsatz von Drogenschnelltests als Screeningmethode ist mittlerweile weit verbreitet. Die meisten Substanzen lassen sich mit ausreichender Sicherheit nachweisen. Drogenschnelltests überzeugen durch Kosteneffizienz und sofort verfügbare Ergebnisse, die umgehend in diagnostische und therapeutische Konsequenzen einfließen.

Der hier überprüfte Schnelltest zum Nachweis von Pregabalin im Urin konnte alle positiven Befunde detektieren (diagnostische Sensitivität = 100%, negativ prädiktive Wert = 100%). Die diagnostische Spezifität und der PPV waren mit 96, 68% und 83,33% akzeptabel. Der Cut-off ist mit 500 ng/ml mehr als ausreichend gewählt.

Als Screeningverfahren ist der Einsatz des evaluierten Pregabalin-Schnelltests bei Opioidabhängigen sinnvoll und empfehlenswert.

Literatur:

1. **Baird CRW, Fox P, Colvin LA:** Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers, *Eur Addict Res* 20: 115-118 (2014)
2. **Gajraj NM:** Pregabalin: its pharmacology and use in pain management, *Anesth Analg* 105: 1805-1815 (2007)
3. **Gelbe Liste Pharmaindex:** Pregabalin, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/pregabalin_48440
4. **Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, Wagner X, Kiefer F, Hermann D:** Pregabalin abuse among opiate addicted patients, *Eur J Clin Pharmacol* 69: 2021-2025 (2013)
5. **Pfizer Pharma GmbH:** Fachinformation „Lyrica®Hartkapseln“. Stand: August 2013
6. **Barbara Richter, Leopold Hermle:** Lyrica® (Pregabalin) – Das neue Suchtmittel Das Wichtigste für die Praxis im Überblick. https://www.aerztekammer-bw.de/news/2012/2012_10/lyrica/lyrica.pdf
7. **BRENDAN SNELGROVE:** Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin (Lyrica®) unter Konsumenten illegaler Drogen. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Autor: Franz Lukas

neue herausforderungen

Alkoholabhängigkeit
Evaluierung Synthetische Halluzinogene
Lyrica Cathinone **Substitol**
Aktive
Rausch Badesalz Metaboliten Nicht
Abhängig- **Neue** nachweisbar
keit
Legal? illegal? **Psychoaktive**
Substitution legal? **Substanzen**
Highs Crystal Kath BtmVW **Neuroenhancement**
Gehirndoping Überdosis Chemical
Fentanyl Research **MDPV** Dämon
John W. Huffman Lagerung Sucht-ver- Schwarzmarkt
Nachweis Mephedron **Betäubungsmittel**
grenzen Beikonsum **Ritalin-**
Spice Transdermale säure
Designerdrogen Patch

neue drogenschnelltests

Pregabalin 500 ng/ml

6-Monoacetylmorphin 10 ng/ml

Ethylglucuronid 500 ng/ml

Methylenedioxypropyvaleron 500 ng/ml

Methylphenidat 100 ng/ml

Fentanyl 20 ng/ml

Synthetische Cannabinoide 30 ng/ml

LFM-Diagnostika oHG • Spessartstraße 9 • D-97082 Würzburg
Gesellschafter: Martina Fels, Franz Lukas • HRA 6468 Amtsgericht Würzburg

Fon: + 49 (0) 931 - 4 60 74 27
Fax: + 49 (0) 800 - 2 71 13 33
eMail: info@lfm-diagnostika.de
Internet: www.lfm-diagnostika.de