

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Opiatnachweis im Harn

Herbert Käferstein, Guido Sticht

unter Mitarbeit von:

Ad N. P. van Heijst, Marika Geldmacher-von
Mallinckrodt, Harald Schütz, Ludwig von
Meyer, Günter Machbert, Gottfried
Machata, Sabino Goenechea und Kalman
Szendrei

Mitteilung XXI
der Senatskommission
für Klinisch-Toxikologische
Analytik



Inhalt

Aufgaben und Aktivitäten der Senatskommission	XI
Vorwort	XIII
Vorbemerkung	XV
1 Klinische Fragestellung	1
1.1 Vorkommen, Wirkungscharakter, Toxizität	1
1.1.1 Vorkommen	1
1.1.1.1 Legaler Opiatverbrauch	3
1.1.1.2 Illegaler Opiatverbrauch	5
1.1.2 Wirkungscharakter	6
1.1.3 Toxizität	7
1.2 Klinische Befunde und Symptome	8
1.2.1 Akute Vergiftungen	8
1.2.2 Chronische Intoxikationen und Opiatabhängigkeit	9
1.3 Indikationen zur toxikologischen Untersuchung	12
1.3.1 Notfalluntersuchungen	12
1.3.2 Überwachung von fraglichen Drogenkonsumenten	12
1.4 Untersuchungsmaterial	13
1.4.1 Patientenvorbereitung	13
1.4.2 Art und Menge des Untersuchungsmaterials	13
1.4.3 Anzahl der Proben	14
1.4.4 Ausschluß von Manipulationen und Verfälschung	14
1.4.5 Verwahrung und Transport	14
1.4.6 Untersuchungsantrag	15
1.5 Empfehlungen zur Auswahl analytischer Methoden	16
2 Immunchemische Methoden	17
2.1 Allgemeine Grundlagen	17
2.2 Enzyme-Linked-Multiplied-Immuno-Assay (EMIT)	17
2.2.1 Grundlagen	17
2.2.2 EMIT-Single-Test (EMIT-ST)	18
2.2.2.1 Geräte	18

2.2.2.2	Reagenzien und Standardsubstanzen	18
2.2.2.3	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	18
2.2.2.4	Arbeitsschritte	19
2.2.2.5	Auswertung	19
2.2.2.6	Zuverlässigkeit der Methode	21
2.2.2.6.1	Präzision und Richtigkeit	21
2.2.2.6.2	Spezifität	21
2.2.3	EMIT dau	22
2.2.3.1	Geräte	22
2.2.3.2	Reagenzien und Standardsubstanzen	24
2.2.3.3	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	24
2.2.3.4	Arbeitsschritte/ETS	24
2.2.3.5	Arbeitsschritte/Syva-Lab-System und Syva-Auto-Lab-System	25
2.2.3.6	Auswertung	25
2.2.3.7	Zuverlässigkeit der Methode	25
2.2.3.7.1	Präzision und Richtigkeit	25
2.2.3.7.2	Spezifität	26
2.2.3.7.3	Störsubstanzen	26
2.2.4	Praktikabilität von EMIT	28
2.3	Fluoreszenz-Polarisations-Immuno-Assay (FPIA)	29
2.3.1	Grundlagen	29
2.3.2	Geräte	30
2.3.3	Reagenzien und Standardsubstanzen	30
2.3.4	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	30
2.3.5	Arbeitsweise	31
2.3.5.1	Wichtige Hinweise	31
2.3.5.2	Arbeitsschritte	31
2.3.5.2.1	Kalibrierung	31
2.3.5.2.2	Messung der Proben	31
2.3.6	Auswertung	32
2.3.7	Zuverlässigkeit der Methode	32
2.3.7.1	Präzision und Richtigkeit	32
2.3.7.2	Spezifität	32
2.3.8	Praktikabilität der Methode	36
2.4	Hämaggelutinations-Inhibition-Assay (HI)	36
2.4.1	Grundlagen	36
2.4.2	Geräte	37
2.4.3	Reagenzien und Standardsubstanzen	37
2.4.4	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	37
2.4.5	Arbeitsweise	37
2.4.5.1	Wichtige Hinweise	37

2.4.5.2	Testansatz	38
2.4.6	Auswertung	38
2.4.7	Zuverlässigkeit der Methode	38
2.4.7.1	Präzision und Richtigkeit	38
2.4.7.2	Spezifität	38
2.4.8	Praktikabilität der Methode	40
2.5	Abuscreen ONTRAK	40
2.5.1	Grundlagen	40
2.5.2	Geräte	41
2.5.3	Reagenzien und Standardsubstanzen	41
2.5.4	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	41
2.5.5	Arbeitsweise	41
2.5.5.1	Wichtige Hinweise	41
2.5.5.2	Arbeitsschritte	42
2.5.6	Auswertung	42
2.5.7	Zuverlässigkeit der Methode	42
2.5.7.1	Präzision und Richtigkeit	42
2.5.7.2	Spezifität	43
2.5.8	Praktikabilität der Methode	44
2.6	Milenia Kinetic EIA System	44
2.6.1	Grundlagen	44
2.6.2	Geräte	45
2.6.3	Reagenzien und Standardsubstanzen	45
2.6.4	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	46
2.6.5	Arbeitsweise	46
2.6.5.1	Hinweise	46
2.6.5.2	Arbeitsschritte	46
2.6.6	Auswertung	47
2.6.7	Zuverlässigkeit der Methode	47
2.6.7.1	Präzision und Richtigkeit	47
2.6.7.2	Spezifität	48
2.6.8	Praktikabilität der Methode	49
3	Chromatographische Verfahren	51
3.1	Dünnschichtchromatographie auf Fertigplatten	51
3.1.1	Grundlagen	51
3.1.2	Geräte	51
3.1.3	Reagenzien und Standardsubstanzen	52
3.1.4	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	53
3.1.5	Arbeitsweise	54
3.1.5.1	Extraktion der freien Basen	54

3.1.5.2	Hydrolyse der Konjugate und Extraktion der Gesamtopiate	55
3.1.5.3	Chromatographie	55
3.1.5.4	Detektion	56
3.1.5.4.1	UV-Licht	56
3.1.5.4.2	Dragendorff-Reagenz	56
3.1.5.4.3	Kaliumiodplatinat-Reagenz	56
3.1.5.4.4	Tauchen der Platten	56
3.1.6	Auswertung	57
3.1.7	Zuverlässigkeit der Methode	58
3.1.8	Praktikabilität der Methode	59
3.2	Kommerzielles System Toxi-Lab	60
3.2.1	Grundlagen	60
3.2.2	Geräte	60
3.2.3	Reagenzien und Standardsubstanzen	61
3.2.3.1	Chemikalien	61
3.2.3.2	Standardsubstanzen	62
3.2.4	Herstellung und Haltbarkeit der Lösungen	62
3.2.4.1	Reagenzien	62
3.2.4.2	Fließmittel	62
3.2.5	Arbeitsweise	63
3.2.5.1	Extraktion	63
3.2.5.2	Chromatographie	63
3.2.5.3	Detektion	63
3.2.6	Auswertung	64
3.2.7	Zuverlässigkeit der Methode	64
3.2.8	Praktikabilität der Methode	65
3.2.9	Toxi-Lab Opiate Procedure	65
3.2.9.1	Prinzip und Durchführung	65
3.2.9.2	Bewertung	66
4	Beurteilung der analytischen Methoden	67
4.1	Näher besprochene Methoden	67
4.1.1	Immunochemische Verfahren	67
4.1.1.1	Vergleich der Kreuzreaktivitäten	67
4.1.1.2	Vergleich der Praktikabilität	69
4.1.2	Chromatographische Methoden	71
4.2	Perspektiven der Opiatanalytik	72
4.2.1	Immunochemische Verfahren	72
4.2.2	Chromatographische Methoden	73
4.2.2.1	Hochdruckflüssigkeitschromatographie	73
4.2.2.2	Gaschromatographie-(Massenspektrometrie)	75

5	Pharmakodynamik	76
6	Pharmakokinetik	78
7	Medizinische Beurteilung	81
7.1	Plausibilitätskontrolle	81
7.1.1	Extremwertkontrolle	81
7.1.2	Konstellationskontrolle	81
7.1.3	Trendkontrolle	82
7.2	Transversale Beurteilung	82
7.3	Longitudinale Beurteilung	82
8	Klinische Interpretation	84
9	Anhang	87
9.1	Fertigarzneimittel mit Opiaten	87
9.1.1	Einzelstoffe	87
9.1.2	Kombinationspräparate	88
9.1.3	Fertigarzneimittel nach Stoffen gegliedert	92
9.2	Struktur der Opiate	97
9.3	Biotransformation der Opiate	98
9.3.1	Biotransformation von Diamorphin (Heroin) (1)	98
9.3.2	Biotransformation von Nicomorphin (Dinicotinoylmorphin DNM) (7)	100
9.3.3	Biotransformation von Morphin (4)	101
9.3.4	Biotransformation von Acetylcodein (8) und Codein (9)	102
9.3.5	Biotransformation von Ethylmorphin (12)	103
9.3.6	Biotransformation von Pholcodin (14)	104
9.3.7	Biotransformation von Dihydrocodein (16)	104
9.3.8	Biotransformation von Hydrocodon (20) und Hydromorphon (21)	105
9.3.9	Biotransformation von Thebacon (22)	107
9.3.10	Biotransformation von Thebain (23)	107
9.3.11	Biotransformation von Oxycodon (25) und Oxymorphon (26)	108
9.3.12	Biotransformation von Levallorphan (31) und Levorphanol (33)	109
9.3.13	Biotransformation von Dextromethorphan (35)	111
9.3.14	Strukturbereihungen zwischen den Opiaten	111
9.4	Verzeichnis und Daten der wichtigsten Opiate und deren Metaboliten	113
9.5	Verzeichnis und Daten von Wägeformen der Opiate	118

10	Literatur	122
	Veröffentlichungen der DFG-Senatskommission	131
	Anschriften der Autoren	133
	Anschriften der Koautoren	133
	Mitglieder der Senatskommission für klinisch-toxikologische Analytik	134
	Register	137