

Probleme bei der Urinanalyse mit dem CEDIA Buprenorphin Reagens in der Opiat-Substitutions-Therapie



K. Libiseller, M. Pavlic, P. Grubwieser, W. Rabl
Institut für Gerichtliche Medizin, Medizinische Universität Innsbruck
Müllerstraße 44, A-6020 Innsbruck



Neben Methadon und Morphin wird in Österreich in der Opiat-Substitutionstherapie seit 1999 auch Buprenorphin verwendet. Somit ergibt sich auch die Notwendigkeit einer schnellen Testmöglichkeit für Buprenorphin im Harn, um die Einnahme der substituierten Substanz zu kontrollieren und gegebenenfalls einen illegalen Beikonsum nachzuweisen. Microgenics hat 2004 einen CEDIA Assay für die immunologische Analyse von Buprenorphin im Harn auf den Markt gebracht, den wir in Kombination mit einem Hitachi 902B an 600 Urinproben von Patienten aus dem Drogensubstitutionsprogramm getestet haben. Auffälligerweise ergaben die Harnproben aus der Gruppe der morphinsubstituierten Patienten bei einem Cut-Off-Wert von 5 µg/l viel häufiger positive Buprenorphinergebnisse (42.2 %) als die der methadonsubstituierten Patienten (2.2 %).

Die Kreuzreaktivität des Buprenorphin-Kits mit Morphin, Morphin-3-glucuronid, Codein, Dihydrocodein und Methadon wurde systematisch getestet. Leerharn, mit dem jeweiligen Opiat auf 8 verschiedene Konzentrationen (25, 50, 100, 150, 200, 500, 1000 und 1500 mg/l) gespickt, wurde mit dem CEDIA Reagens auf einem Hitachi 902B nach Anleitung des Herstellers je sechsmal an unterschiedlichen Tagen gemessen.

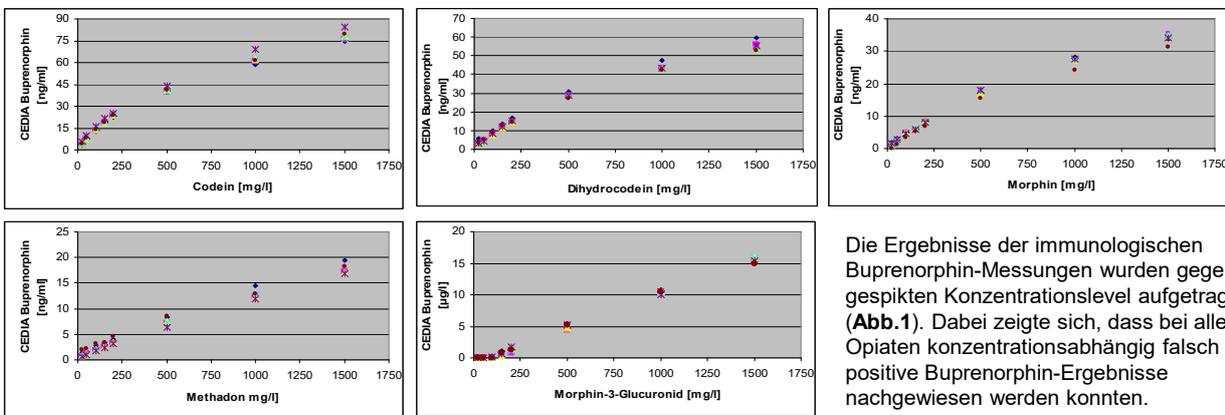


Abb. 1: Konzentrationsabhängige Kreuzreaktivität des CEDIA Buprenorphin-Kits mit Opiaten

Die Ergebnisse der immunologischen Buprenorphin-Messungen wurden gegen die gespikten Konzentrationslevel aufgetragen (**Abb. 1**). Dabei zeigte sich, dass bei allen Opiaten konzentrationsabhängig falsch positive Buprenorphin-Ergebnisse nachgewiesen werden konnten.

Unter Verwendung des vom Hersteller empfohlenen Cut-Off-Wertes von 5 µg/l ergaben sich die in **Tab. 1** dargestellten „Grenzkonzentrationen“, ab denen die Kreuzreaktion beobachtet wurde.

Substanz	Grenzkonzentration
Codein	30 mg/l
Dihydrocodein	60 mg/l
Morphin	120 mg/l
Methadon	320 mg/l
Morphin-3-Glucuronid	520 mg/l

Tab. 1: Substanzabhängige Grenzkonzentrationen

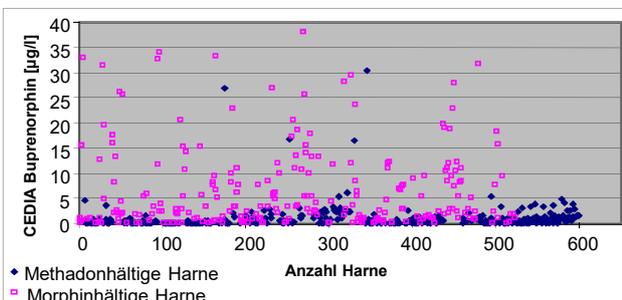


Abb. 2: Immunologische Buprenorphin-Ergebnisse für 244 morphinhaltige Patientenurine im Vergleich zu 356 methadonhaltigen Urinen.

In der Praxis spielt die Kreuzreaktivität des Buprenorphin-Kits mit Morphin wohl die größte Rolle, da retardierte Morphinpräparate in Österreich in der Substitutionstherapie verwendet werden. In diesen Patientenurinen können daher Morphinkonzentrationen von über 120 mg/l auftreten (**Abb. 2**).

Für die semiquantitative Bestimmung von freiem Morphin, Codein, Dihydrocodein und Methadon wurden 2 ml Harn mit Nalorphin als internen Standard auf SPE-ed Matrix extrahiert, mit Pentafluorpropionsäureanhydrid derivatisiert und mittels GC-MS (H5890 GC, HP 5970 MS, SIM) analysiert.

Um den CEDIA Buprenorphin-Kit auch für Harnanalysen im Drogensubstitutionsprogramm einsetzen zu können, wird die Verwendung eines zweiten Cut-Off-Wertes von 30 µg/l für opiatpositive Urinproben vorgeschlagen. Unter Berücksichtigung dieses Cut-Off-Wertes wären in der Gruppe der untersuchten Morphin-Patienten nur mehr realistische 3.7 % der Harnproben immunologisch positiv auf Buprenorphin, anstatt der anfänglichen 42.2%.