

Buprenorphin-Therapie: Compliance-Überprüfung mittels verbessertem Drogennachweis in Urin und Speichel

Ertl, Harald und Hartleb, Jürgen

Labor Lademannbogen, Hamburg



LABOR
LADEMANNBOGEN

Ist der Urin, den Patienten abgeben, auch ihr eigener?



Wird das Substitut

wie verordnet eingenommen oder doch nur in den Urin gegeben?

- Buprenorphin ist ein Substitutionstherapeutikum mit zunehmender Verwendung.
- Zur Einnahmekontrolle bzw. Compliance-Überprüfung wird es meist im Urin gemessen, da es im Blut und im Serum nur kurz nachweisbar ist.
- Die Buprenorphin-Bestimmung im Urin hat Tücken:
 - Manche Patienten nehmen ihr Medikament nicht oder nur teilweise ein, und geben es bei Kontrollen zur Urinprobe:
 - Damit wird eine Einnahme vorgetäuscht, denn bei Verwendung eines immunologischen Buprenorphin-Tests (Schnelltests) wird diese Manipulation stets nicht erkannt.
 - Auch traditionelle GC/MS-Methoden unterscheiden nicht zwischen dem oral aufgenommenem Buprenorphin und den länger nachweisbaren, aber pharmakologisch inaktiven Glukuronid-Metaboliten: Ein Absetzen der Medikation bleibt dann unentdeckt.
- Neuerdings ist auch der Nachweis im Speichel möglich, auch zur Einnahmekontrolle.

Methoden

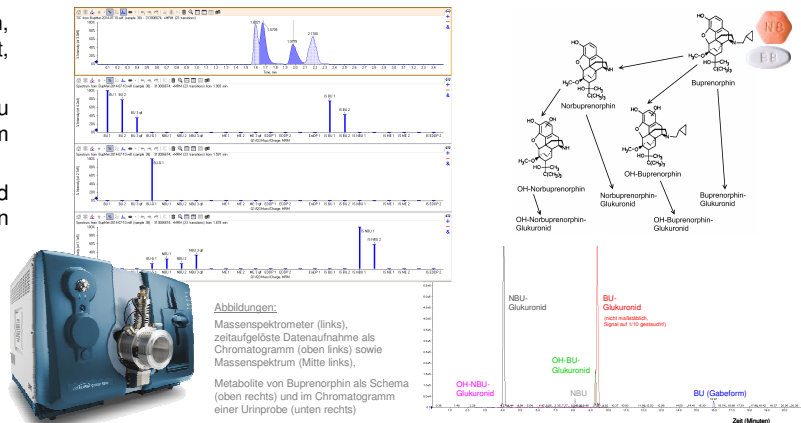
Um die Probleme bisheriger Buprenorphin-Bestimmungen zu vermeiden, wurde eine LC/MS-MS Methode für Urin, Blut/Serum und Speichel entwickelt, die Gabeform und Metabolite separat quantitativ bestimmt.

Parallel erfolgte ein immunologisches Screening im Urin. Messreihen zu einzelnen Patienten wurden über mehrere Jahre retrospektiv ausgewertet um Indikatoren für Manipulationen zu finden.

Die Proben wurden dabei sowohl auf die schon länger bekannten und zusätzlich auch auf weitere "neue" Metabolite untersucht. Ergänzend wurden bei einigen Patienten Buprenorphin und Metabolite im Speichel untersucht.

Metabolite sind diagnostisch sehr hilfreich, denn:

1. Metabolite beweisen eine biologische Umwandlung im Körper, d.h. eine Medikameneinnahme (da in der Gabeform, z.B. Tablette, nicht enthalten).
2. Metabolite sind im Urin häufig länger bzw. in höheren Konzentrationen nachweisbar als die Gabeform eines Medikamentes.



Ergebnisse

Buprenorphin-Glukuronid hat i.d.R. den größten Anteil aller Buprenorphin-Formen im Urin, gefolgt von Norbuprenorphin-Glukuronid, Hydroxy-BU-Glukuronid, NBU, BU, Hydroxy-NBU-Glukuronid und Hydroxy-BU. Hydroxy-NBU war in keiner Probe nachgeweisbar. Abkürzungen: BU = Buprenorphin NBU = Norbuprenorphin

Daher kann ein BU-Screeningtest der Glukuronide erfasst, z.B. der CEDIA®, ein Absetzen der Medikation nicht oder nicht zeitnah nachweisen.

Die retrospektive Auswertung der Routine-Werte individueller Patienten ergab, dass bei Urin die Berechnung eines quantitativen BU/NBU-Quotienten ein sensibler Marker für Einnahme- bzw. Probenmanipulationen (wie den Betrug durch Zugabe von Buprenorphin-Tablette zum Urin) ist.

Buprenorphin im Speichel:

Auch Speichel ist als Untersuchungsmaterial zur Compliance-Kontrolle der Buprenorphin-Therapie geeignet. Voraussetzung ist eine noch sensitivere Methode als bei Urin. Schnelltests bzw. Immunoassays sind ungeeignet.

Erste Daten zeigen eine gute Korrelation der quantitativen LC-MS/MS Speichel-Ergebnisse zu den quantitativen Urinmessungen. Die Interpretation der Werte ist bei Speichel anspruchsvoller als bei Urin. Von Vorteil ist, dass das Problem der Probenidentitätskontrolle bei Urin (Zuschauen!?) entfällt, denn die Speichel-Gewinnung erfolgt schnell und problemlos unter direkter Sicht.

Urin bleibt das bevorzugte Material zum Monitoring der Buprenorphin-Therapie; Die Konzentrationen sind höher und die maximale Nachweisdauer ist länger. Buprenorphin-Glukuronid hat den größten Anteil aller Buprenorphin-Formen im Urin. Speichel ist ebenfalls geeignet (siehe Kasten). Im Speichel hat Buprenorphin den größten Anteil aller Buprenorphin-Formen, aber auch Norbuprenorphin ist von Bedeutung.

Immunologische Buprenorphin-Screeningteste sind stets ungeeignet, denn sie ermitteln Summenwerte mehrerer Substanzen, die für eine wirksame Einnahmekontrolle separat bestimmt werden müssen.

Vorteile der LC-MS/MS-Methode für die Buprenorphin-Therapie:

- Die **quantitative Messung** von Buprenorphin und Metaboliten stellt sicher, dass die Zugabe einer Buprenorphin-Tablette zur Urinprobe erkannt wird (alle Buprenorphin-Screeningteste sind bei Tablettenzugabe positiv d.h. "ok", auch wenn das Medikament nicht eingenommen wurde!).
- Zudem wird verhindert, dass ein Absetzen der Medikation durch länger nachweisbare **Glukuronide** verdeckt wird (alle Buprenorphin-Screeningteste und übliche GC/MS-Methoden leisten dies nicht).
- Der **BU/NBU-Quotient** (Quotient aus Buprenorphin- und Norbuprenorphin-Konzentration) ist ein sensibler Indikator für Probenmanipulationen.