

SCDAT

Richtlinien für die Suchtstoffanalytik

Vers DE 2012-11-15

Glossar

ASTRA	Bundesamt für Strassen
BSV	Bundesamt für Sozialversicherungen
CAP	College of American Pathologists
Compliance	Prüfung der Zuverlässigkeit der Einnahme von verschriebenen Medikamenten
CSCQ	Schweizerisches Zentrum für Qualitätskontrolle
Cut-off	Entscheidungsgrenze pos/neg
DC	Dünnschichtchromatographie
DIN	Deutsche Industrie-Norm
Donor	Spender
EDI	Eidgenössisches Departement des Innern
EJPD	Eidgenössisches Justiz- und Polizeidepartement
EN	Europäische Norm
fedpol	Bundesamt für Polizei
GC-MS	Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion
GC-NPD	Gaschromatographie mit Stickstoff-Phosphor-Detektion
GLP	Good Laboratory Practice
HPCE-UV	Kapillarelektrophorese mit UV-Detektion
HPLC-DAD	Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit Diodenarray-Detektion
HPLC-MS	Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion
ID	Identifikation
ISO/IEC	International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KLV	Krankenpflege-Leistungsverordnung
KVG	Krankenversicherungsgesetz
KVV	Krankenversicherungsverordnung
LSD	Lysergsäurediethylamid
MQ	Verein für Medizinische Qualitätskontrolle
MS	Massenspektrometrie
NIDA	U.S. National Institute on Drug Abuse
OECD	Organisation For Economic Co-operation and Development
On Site	Vor Ort
Peak	Ausschlag im Chromatogramm
Prodrug	Inaktive Vorstufe eines Wirkstoffs
QC	Qualitätskontrolle
QUALAB	Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor
SAMHSA	U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SAS	Schweizerische Akkreditierungsstelle
SCDAT	Swiss Guidelines Committee for Drugs of Abuse Testing
Spiker	Person, welche Compliance in einem Substitutionsprogramm vortäuscht
Spot	Spontanurin, Urinportion
SULM	Schweizerische Union für Laboratoriumsmedizin
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
UP	Urinprobe
UVEK	Eidgenössisches Departement für Umwelt, Verkehr, Energie und Kommunikation
Workplace Testing	Prüfung auf Suchtmittel am Arbeitsplatz

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Vorwort	6
1. Umfang der Richtlinien	7
2. Geltungsbereiche der Richtlinien	8
3. Probennahme, Transport und Probenbearbeitung („Chain of Custody“).....	8
4. Störeinflüsse auf die analytisch ermittelten Ergebnisse, Manipulation der UP's und anderer Probenmaterialien	10
4.1 Art der Störeinflüsse.....	10
4.1.1 Störungen durch Medikamente	10
4.1.2 Einflussfaktoren.....	10
4.2 Störeinflüsse und deren Erkennung	10
4.3 Definitionen der Manipulation gemäss SCDAT, SAMHSA und ASNZ.....	11
5. Probenmaterialien	11
5.1 Probenstabilität und Konservierung.....	12
5.1.1 Allgemeines.....	12
5.1.2 Lagerung und Verpackung der Proben.....	12
7. Immunchemische Analytik im Urin	15
7.1 Einzelstoffanalysen (E).....	15
7.1.1 Anwendungsgebiete.....	15
7.2 Stoffgruppenanalysen (G)	16
7.2.1 Anwendungsgebiete.....	16
7.3 Verlaufsuntersuchungen	17
7.4 SCDAT-empfohlene Cut-off-Konzentrationen für instrumentelle immunchemische Verfahren für Urine ohne vorgängige Hydrolyse.....	17
7.5 Enzymatischer Alkoholtest	18
8. Chromatographische Bestätigungsanalytik im Urin.....	18
8.1 Generelle Hinweise	18
8.2 Methoden	19
8.3 Anwendungsbereiche.....	19
9. Blutanalytik.....	19
9.1 Blutanalytik für die Differentialdiagnostik (A)	19
9.2 Blut-/Serum-Analytik für forensische Fragestellungen (C)	20
10. Interpretation der Resultate.....	21
10.1 Stufen der Interpretation.....	21
10.1.1 Analytische Interpretation (Laborfachpersonal)	21
10.1.2 Toxikologische Interpretation (Laborfachpersonal)	21
10.1.3 Medizinische Interpretation (Auftraggeber, Medizinalperson, Laborfachpersonal)	21
10.2 Faktoren, welche die Pharmakokinetik und das Analysenresultat beeinflussen.....	22
10.3. Aussagekraft des Resultats.....	22
10.3.1 Fragen bei immunchemischem Nachweis	22
10.3.2 Antworten.....	22
10.4 Konsequenzen des Befundes.....	23
11. Qualitätssicherung in der Suchtstoffanalytik.....	23

11.1	Metrologische Begriffe zur Verifizierung und Validierung von Prüfverfahren.....	23
11.1.1	Richtigkeit (VIM 2.14).....	24
11.1.2	Präzision (VIM 2.15).....	24
11.1.3	Genauigkeit (VIM 2.13).....	24
11.1.4	Selektivität (VIM 4.13) (Interferenzen).....	24
11.1.5	Nachweisgrenze (VIM 4.18).....	24
11.1.6	Bestimmungsgrenzen.....	24
11.1.7	Empfindlichkeit (VIM 4.12).....	24
11.1.8	Entscheidungsgrenze („Cut-off“).....	25
11.1.9	Messunsicherheit (VIM 2.26).....	25
11.1.10	Diagnostische Sensitivität.....	25
11.1.11	Analytische Spezifität.....	25
11.1.12	Diagnostische Spezifität.....	25
11.1.13	Stabilität.....	25
11.2	Qualitätssicherung.....	26
11.2.1	Interne Qualitätskontrolle.....	26
11.2.2	Externe Qualitätskontrolle.....	26
11.2.3	Anbieter externer Qualitätskontrollversuche.....	26
11.2.4	Angebote an externen Qualitätskontrollprogrammen.....	28
12.	Dokumentation der Resultate und Berichte, Archivierung.....	28
12.1	Analysenauftrag.....	28
12.1.1	Eindeutige Identifikation des Auftrages.....	29
12.1.2	Begründung und/oder klinische Angaben ²	29
12.1.3	Probanden ¹ (bei forensischen Untersuchungen ¹).....	29
12.1.4	Personendaten.....	29
12.1.5	Gewünschte Untersuchungen.....	29
12.2	Bericht.....	29
12.2.1	Material.....	29
12.2.2	Resultat.....	29
12.2.3	Administrative Daten.....	30
12.3	Archivierung.....	30
12.3.1	Aufbewahrungsdauer für Daten.....	30
13.	Dringlichkeit der Resultate.....	30
14.	Kosten, Verrechnungen.....	31
14.1	Suchtstoffanalytik im klinischen Bereich und in der Differentialdiagnostik (A).....	31
14.2	Suchtstoffanalytik der Substitutions- oder Entzugsbehandlung (B).....	31
14.3	Suchtstoffanalytik für forensische Fragestellungen (C).....	32
14.4	Suchtstoffanalytik im nichttraditionellen Bereich (D).....	32
15.	Rechtliche Gesichtspunkte, Normen, Datenschutz.....	32
15.1	Datenschutz.....	32
15.2	Ethische Aspekte.....	32
15.2.1	Allgemeines.....	32
15.2.2	Prinzipien.....	32
15.2.3	Beschaffung der Information.....	32
15.2.4	Probenentnahme.....	33

15.2.5	Durchführung der Analyse.....	33
15.2.6	Übermittlung der Resultate.....	33
15.2.7	Aufbewahrung der medizinischen Dokumente.....	33
15.2.8	Zugriff zu den medizinischen Daten der Laboratorien.....	33
15.2.9	Verwendung der Proben für andere Zwecke	33
15.2.10	Finanzielle Aspekte	33
15.3	Legitimierte Auftraggeber	33
15.4	Laboratorien mit Bewilligung für Suchtstoffanalysen.....	33
15.5	Gesetzlich notwendige Anerkennungen und Bewilligungen für Laboratorien	34
15.6	Vertraulichkeit nicht verlangter positiver Resultate	34
16.	Pharmakokinetik, Nachweisbarkeit.....	35
16.1	Alkohol (Ethanol) und Ethylglucuronid (EtG)	35
16.2	Amphetamin und Derivate	35
16.2.1	Amphetamin	35
16.2.2	Cathinon Methcathinon Methylmethcathinon (Mephedron, 4MMC)	36
16.2.3	Methamphetamin	37
16.2.4	3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA).....	40
16.3	Barbiturate	40
16.4	Benzodiazepine.....	41
16.5	Cannabis.....	44
16.6	Cocain.....	45
16.7	Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB).....	46
16.8	Ketamin.....	47
16.9	Lysergsäurediethylamid (LSD)	48
16.10	Methadon	49
16.11	Methaqualon	50
16.12	Methylphenidat.....	51
16.13	N-Benzylpiperazin und Derivate	52
16.14	Nicotin	54
16.15	Opiate	54
16.16	Psilocybin.....	56
17.	Literatur	57
17.1	Originalarbeiten	57
17.2	Handbücher, Monografien, Richtlinien.....	60
17.3	Websites	61
17.3.1	Richtlinien anderer Institutionen:	61
17.3.2	Bundesämter (Schweiz, Deutschland, USA):.....	61
17.3.3	Allgemeine Informationen über Drogen und Suchtstoffanalytik:.....	61
18.	Mitglieder der Arbeitsgruppe.....	62

Vorwort

Die vorliegenden, überarbeiteten SCDAT-Richtlinien wurden ursprünglich von der Arbeitsgruppe für Suchtstoffanalytik (AGSA) veröffentlicht. Das aus der AGSA hervorgegangene SCDAT ist eine Arbeitsgruppe, in der Vertreter folgender Institutionen mitwirken:

- Schweizerischer Apothekerverband (pharmaSuisse)
- Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC)
- Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin (SGRM)
- Schweizerischer Verband der Diagnostica- und Diagnostica-Geräte-Industrie (SVDI)
- Universität Bern.

Die vorliegenden Richtlinien sind als Empfehlungen zu verstehen. Sie haben keinen rechtlich bindenden Charakter. Eine Vereinheitlichung der Suchtstoffanalytik muss aber angestrebt werden. Die Anwendung der Suchtstoffanalytik für die verschiedenen Fragestellungen im therapeutischen und forensischen Bereich sowie an gewissen Arbeitsplätzen kann für Betroffene einschneidende Konsequenzen beruflicher und sozialer Art nach sich ziehen. Es ist daher notwendig, die grösstmögliche Sorgfalt bei der Durchführung der Analytik und der Interpretation der Resultate walten zu lassen. Die Richtlinien unterstützen die Analytischen Laboratorien bei der Einhaltung der geforderten Qualitätssicherung.

Die Richtlinien werden periodisch überarbeitet und ergänzt.

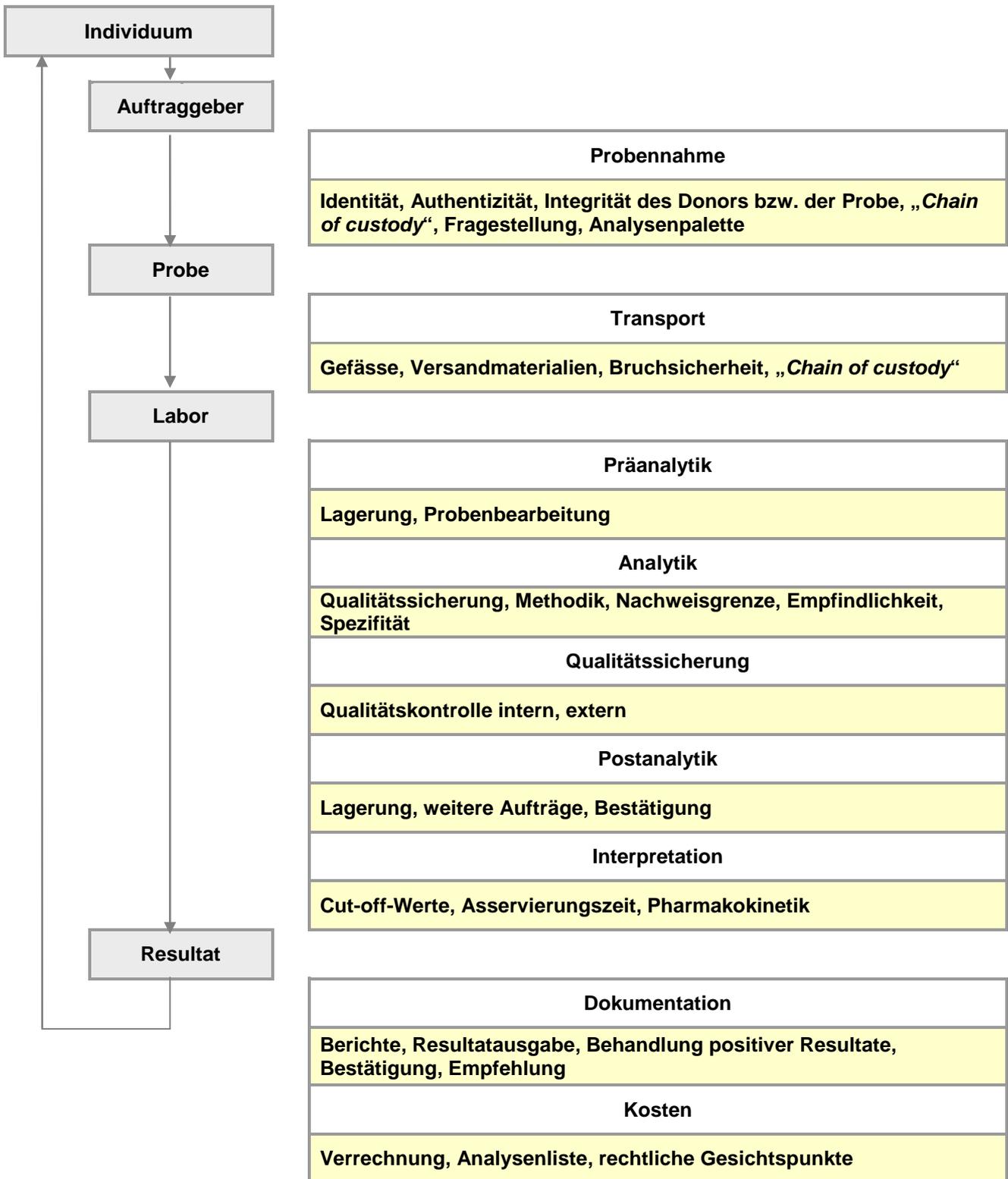
Weiterhin steht das SCDAT den Laboratorien, welche Drogentests durchführen sowie den Schweizerischen Qualitätskontrollzentren (Ringversuchszentren) für Beratungen zur Verfügung.

Obwohl das SCDAT mit aller Sorgfalt auf die Richtigkeit der in gedruckter oder elektronischer Form veröffentlichten Informationen achtet, kann hinsichtlich der inhaltlichen Richtigkeit, Genauigkeit, Aktualität, Zuverlässigkeit und Vollständigkeit dieser Informationen keine Gewährleistung übernommen werden. Das SCDAT behält sich ausdrücklich vor, jederzeit Inhalte ohne Ankündigung ganz oder teilweise zu ändern, zu löschen oder zeitweise nicht zu veröffentlichen. Haftungsansprüche gegen das SCDAT wegen Schäden materieller oder immaterieller Art, welche aus dem Zugriff oder der Nutzung bzw. Nichtnutzung der veröffentlichten Informationen, durch Missbrauch der Verbindung oder durch technische Störungen entstanden sind, werden ausgeschlossen.

1. Umfang der Richtlinien

Die nachfolgenden Richtlinien umfassen die verschiedenen Stufen der Suchtstoffanalytik vom Individuum über den Auftraggeber bis zum Resultat. Im Einzelnen sind das Probenahme, Transport, prä-, analytische und postanalytische Aspekte, Qualitätssicherung, Interpretation und Dokumentation der Analyseergebnisse sowie Kosten (siehe Abb. 1).

Abbildung 1 Umfang der Richtlinien



2. Geltungsbereiche der Richtlinien

Die Richtlinien werden für den Einsatz im klinischen, sozialmedizinischen und forensischen Bereich empfohlen (siehe Abb. 2: A-D).

Abbildung 2 Geltungsbereich der Richtlinien

A	Suchtstoffanalytik für die Differentialdiagnostik
B	Suchtstoffanalytik während der Substitutions-, heroingestützten (HeGeBe) und/oder Entzugsbehandlung
C	Suchtstoffanalytik für forensische Fragestellungen
D	Suchtstoffanalytik am Arbeits-/Ausbildungsplatz

3. Probennahme, Transport und Probenbearbeitung („Chain of Custody“)

Nachfolgend wird auf die verschiedenen Stufen der Suchtstoff-Analytik (siehe auch Abb. 1) im Detail eingegangen.

Individuum - Entnahme/Abgabe der Probe

Zielsetzungen

- Identität, Authentizität und Integrität des Individuums bzw. der Probe (Urin*, Blut, Blutserum, Schweiß, Speichel, Haare etc.) müssen gewährleistet sein.
*z.B. Abgabe von Drinks ½ h vor der Probenentnahme, die identifizierbare Marker enthalten [Gauchel 2003].
- Privatsphäre wahren.
- Medizinische, chemische und/oder physikalische Manipulationen der UP oder der Haare erkennen und verhindern (Urin endogene/exogene Verdünnung, Zusätze, Abgabe von Fremdurin Substitution eines Analyten).

Massnahmen Urin

- Identitätskontrolle¹
- Temperatur 32-38 °C innerhalb von 4 min messen¹ (Abnahmestelle)
- Konsistenz, Geruch und Farbe kontrollieren³
- Spülwasser einfärben, Lavabo, Seife und Desinfektionsmittel ausserhalb der Toilette aufbewahren³
- Sichtkontrolle³
- Instruktion und Beratung der Uringewinnung durch das Labor¹.

Massnahmen andere Probenmaterialien

- Identitätskontrolle¹
- Blut, Schweiß, Speichel, Haare etc. gemäss den Angaben des jeweiligen Prüflabors
- Instruktion und Beratung der Gewinnung durch das Labor¹.

Probe, Material

Zielsetzungen

- Identität, Authentizität und Integrität der Probe müssen gewährleistet sein.
- Chemisch und/oder physikalisch bedingte Veränderungen (Zersetzung, Kontamination, Bruch etc.), Manipulationen, Verwechslungen und/oder Verlust der Probe erkennen und verhindern.

Massnahmen

- UP: wenn möglich 30 mL oder mehr; Blut: Minimum 2.5 mL, andere Probenmaterialien: siehe entsprechende Hinweise.
- Gefäss (vom Labor geliefert) wenn möglich mit Sicherheitsverschluss², dicht, bruchfest; Etikette mit eindeutiger Identifikationsnummer¹, andere Probenmaterialien gemäss Angaben des Prüflabors.
- Auftragsformular (einfach, eindeutig): Identifikationsnummer, Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Entnahmedatum/-zeit.
- „Chain-of-custody“ einhalten.

Laboratorium

Zielsetzungen

- Identität der Probe sowie die Rückverfolgbarkeit sämtlicher Schritte im analytischen Verfahren müssen gewährleistet sein.
- Die Verarbeitung der Proben und die Qualität der Analyse muss den Forderungen der Akkreditierung gemäss SAS oder der Zertifizierung gemäss OECD (GLP) und der QUALAB entsprechen.

Massnahmen

- Limitierter und kontrollierter Laborzugang¹
- Proben-Entgegennahme nur durch autorisierte Personen¹
- UP: Farbe¹, Konsistenz¹, Geruch³, pH¹, Kreatinin¹, spez. Gewicht/Dichte³ und Refraktionsindex³ messen.
- Lagerung (unter Verschluss): + 4 °C präanalytisch, - 20 °C postanalytisch².
- Aufbewahrungsdauer: für A und B nicht festgelegt (empfehlenswert 6 Monate), für C und D mindestens 1 Jahr.

¹ *Obligatorisch für Bereiche A – D*

² *Obligatorisch für Bereiche C und D*

³ *Fakultativ*

4. Störeinflüsse auf die analytisch ermittelten Ergebnisse, Manipulation der UP's und anderer Probenmaterialien

Die Einhaltung der wichtigsten präanalytischen Schritte (siehe Kap. 3) gewährleistet ein richtiges Verhalten und kann zur Aufdeckung einer gewollten oder ungewollten Beeinflussung führen, die eine Störung einer Messung zur Folge hat und die Interpretation erschwert (siehe Kap. 10: Interpretation).

Die meisten Manipulationsarten gelten für die Urinabgabe. Die Entnahme von Blut, Speichel oder Schweiß (nur mittels kontrollierbarer „Sweat Patches“) gewährt eine völlige Integritätsprüfung, da diese Materialien durch die Mitarbeiter der auftraggebenden Institution erfolgen. Eine Manipulation ist bei diesen Proben in der Regel nicht möglich. Haare können z.B. durch intensives Waschen, Bleichen und Färben manipuliert werden.

4.1 Art der Störeinflüsse

4.1.1 Störungen durch Medikamente

- Störungen durch Medikamente, die gemäss therapeutischer Verordnung eingenommen wurden (z.B. Antidepressiva oder Neuroleptika), können teilweise einzelne Methoden beeinflussen. Diese Informationen sind nicht immer den Angaben der Reagenzienhersteller zu entnehmen.

4.1.2 Einflussfaktoren

- Physiologische Beeinflussung (in-vivo Beeinflussung des Resultates) durch z.B. exzessive Wasseraufnahme, Einnahme von opiathaltigen Nahrungsmitteln (z.B. Mohnsamen) oder Multivitaminpräparate.
- Substanzen, die zum Urin gegeben werden und eine oder mehrere Komponenten (Analyte) oder deren Prüfverfahren beeinflussen können.
- Substanzen, die das nachzuweisende Suchtmittel verändern, wodurch auch der Nachweis im Bestätigungsverfahren verunmöglicht wird.
- Austausch des Urins gegen andere suchtmittelfreie Urine, käufliche Urine oder andere gefärbte Flüssigkeiten.

4.2 Störeinflüsse und deren Erkennung

Die folgende Tabelle stellt mögliche Manipulationsarten dar und wie diese analytisch oder visuell erfasst werden können.

Tabelle 1 Störeinflüsse und deren Erkennung im Labor

Störeinflüsse bei UP	Prüfung im Labor
Verdünnung : Exzessives Trinken, Diuretika, Flüssigkeitszugabe	Kreatinin/Dichte, Farbe
Bleichlösungen (WC-Reiniger) mit Hypochlorit	pH, Check ¹ , Geruch, Farbe, Streifentests ²
Flüssigseife	Check ¹ , Schaum
Aldehyde, z.B. Glutaraldehyd	Check ¹ und Streifentests ²
Starke Säuren und Basen	pH, Check ¹
Nitrite	NO ₂ ⁻ auf Streifentests ²
Ascorbat	pH, Check ¹
Medikamente, spezielle Kräutertees	Chromatographie

Chromate	Farbtest, Streifentests ²
Peroxide + Peroxidase (Stealth)	Check ¹ , Streifentests ²
Vitamine (Multivitaminpräparate)	Chromatographie
Sonstige (Augentropfen, usw.)	Chromatographie und andere
Störeinflüsse bei Haaren	Prüfung im Labor
Spezielle Haarwaschmittel	
Dauerwellenherstellung	Konsistenz des Materials
Bleichmittel für Haare, Färben der Haare	Konsistenz des Materials
Intensive UV-Bestrahlung (Solarien)	

¹ Check = Prüfmethode speziell für das jeweilige Analysenverfahren, z.B. "Sample Check".

² Teststreifen. z.B. Adultacheck 4, 6, 10 (pH, NO₂⁻, Kreatinin, Aldehyde, Chromate, Oxidantien, spez. Gewicht, Halogene, Peroxidase/Oxidantien).

Es ist zu beachten, dass Manipulationsarten relativ schnell wechseln können und sich oft auch nach den entsprechenden Analysenverfahren richten.

4.3 Definitionen der Manipulation gemäss SCDAT, SAMHSA und ASNZ

- Gemäss SCDAT und ASNZ [Australien/New Zealand Standard™ 2008] gilt ein Urin als verdünnt (nicht als manipuliert definierbar, keine Sanktionen möglich), wenn: Kreatinin <1.8 mmol/L (SCDAT) bzw. <20 mg/dL (ASZN), aber >0.4 mmol/L (SCDAT) bzw. >5.0 mg/dL (ASZN)*.
- Gemäss SCDAT und ASNZ gilt ein Urin als manipuliert, gemäss SAMHSA als verdünnt, wenn: Kreatinin <0.4 mmol/L (SCDAT) bzw. <5.0 mg/dL (ASZN, SAMHSA [SAMHSA 2008])*.
- Gemäss SCDAT und SAMHSA gilt ein Urin als manipuliert, wenn:
 - Die Nitrit-Konzentration >500 mg/L ist
 - Der pH Wert <3 oder >11 ist
 - Exogene Stoffe nachweisbar sind, die zu Störungen führen (siehe Kap. 4.2)
 - Endogene Stoffe in nicht-physiologischen Konzentrationen nachweisbar sind.

*Diese Konzentrationen basieren auf neuen, gut dokumentierten Studien, welche tiefere Referenzwerte für Kreatinin empfehlen [Arndt 2007a, Arndt 2007b, Arndt 2009]. Dies gilt sowohl für die Erkennung von Urinmanipulationen im medizinisch-klinischen, als auch im Drogentest-Bereich.

5. Probenmaterialien

Als Probenmaterialien werden vor allem Urin, Serum und Plasma in dieser Richtlinie abgehandelt. Der Vollständigkeit halber werden weitere Materialien aufgeführt.

Tabelle 2: Probenmaterialien in unterschiedlichen Anwendungsbereichen

Probenmaterial	Anwendungsbereich			
	A	B	C	D
Urin (UP)	X	X	X	X
Serum, Plasma	X	X	X	X
Vollblut	X	-	X	-
Schweiss	-	X	X	X
Post mortem Blut	-	-	X	-
Speichel	X	X	X	X
Mageninhalt	X	-	X	-
Punktate und Sekrete	X	-	X	-
Dialysat	X	-	-	-
Gewebeproben	-	-	X	-
Haare	-	X	X	X
Stoffproben	X	-	X	X

5.1 Probenstabilität und Konservierung

5.1.1 Allgemeines

Für qualitative Analysen ist eine geringfügige Abnahme der Stabilität kaum von Bedeutung. Allgemein sollten für quantitative Bestimmungen, z.B. in der Forensik, restriktivere Bedingungen eingehalten und die entsprechende Literatur geprüft werden. Je nach Substanz sind eigene Validierungen durchzuführen, da in der Literatur nur spärliche Angaben zu finden sind.

5.1.2 Lagerung und Verpackung der Proben

Praktisch alle gängigen Suchstoffe und deren Metabolite sind im Urin bei 4 °C und im Dunkeln aufbewahrt bis 7 Tage stabil. In der Literatur [Baselt 2011] ist eine Zunahme von GHB in forensischen Proben beschrieben, die zu falschen Interpretationen führen kann, da dann der endogene Gehalt überschritten wird und somit eine exogene Aufnahme vorgetäuscht wird. Dieses Phänomen konnte allerdings von verschiedenen Labors, die GHB bestimmen und die Urinproben bei -20 °C aufbewahren, nicht bestätigt werden.

Für weiterführende Angaben siehe die entsprechenden Richtlinien [NCCLS 1999; USP 1990] und Tabelle 3.

Für die Entnahme und Aufbewahrung der Proben sind Kunststoffmaterialien (Polypropylen, Polycarbonat, Polyethylen) zu empfehlen. Andere Kunststoffe adsorbieren Analyten (z.B. THC) und einzelne Metabolite und sollten deshalb nicht verwendet werden [Roth 1996].

Die Stabilität von Standardproben, die nicht in lyophilisierter Form und mit Stabilitätsdeklaration versehen kommerziell erworben werden können, sollte jeweils überprüft werden.

Empfehlenswert ist, den pH des Urins nach dem Auftauen für die Analyse auf 5-7 einzustellen [USP 1990]. Achtung: Urine nach dem Auftauen sehr gut mischen!

Tabelle 3 Stabilität und Aufbewahrung von UPs

Substanz oder Substanzgruppe	Stabilität im Urin (≤ 6 Monate = sicher 6 Monate)
Alkohol / Ethylglucuronid (EtG)	5 Tage bei +4 °C
Amphetamine inkl. MDMA	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Barbiturate	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Benzodiazepine	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Buprenorphin	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
THC-Carbonsäure (Cannabis)	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate; Achtung: Stabilität abhängt vom Aufbewahrungsgefäß
Cocain + Metabolite	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Codein	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Ethanol	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate, in gasdichten Gefäßen aufbewahren
GHB	Bei < -20 °C mehrere Monate (≤ 6)
LSD	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Methadon	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Methadon-Metabolit (EDDP)	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Methaqualon	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Nicotin, Cotinin	2 Tage bei +4 °C, -20 °C, 2 Monate
Opiate	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
6-Acetylmorphin	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Phencyclidin (PCP)	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate
Psilocybin/Psilocin	7 Tage bei +4 °C, -20 °C, ≤ 6 Monate

6. Einsatz von nichtinstrumentellen Schnelltests - Neue Technologien

Mit wenigen Ausnahmen (siehe 6.3) sind "Schnelltests" für den Suchstoffnachweis in Urin, Speichel und Schweiß nichtinstrumentelle und nicht für Serienuntersuchungen geeignete Immunoassays (siehe Kap. 7), die auch ausserhalb des Labors ("onsite") rasch (5 - 10 min) einen Ja/Nein-Entscheid ermöglichen. Speichel- und Schweißtests werden vor allem bei forensischen Fragestellungen verwendet.

6.1 Generelle Hinweise

- Nichtinstrumentelle Immunoassays haben wie die instrumentellen Immunoassays nur Hinweis- und nicht Beweischarakter. Auf diese Tatsache wird in allen Gebrauchsanweisungen der Hersteller hingewiesen, was aber von vielen Anwendern nicht oder kaum beachtet wird.
- Trotz der Einfachheit und Geräteunabhängigkeit sollten die nichtinstrumentellen Immunoassays sowie die instrumentellen onsite Tests nur von geschultem Personal, das auch die Resultate und allfällige Störungen zu interpretieren weiss, durchgeführt werden.
- Im Falle eines positiven Resultates darf die Probe nicht verworfen, sondern muss für eine allfällige Bestätigungsanalyse aufbewahrt werden. Bei speziellen forensischen Fragestellungen kann nach einem positiven Speicheltest zusätzlich eine Speichelprobe asserviert werden, wobei dann die dafür vorgesehenen Entnahmegefässe (z.B. Salivetten) zu verwenden sind.
- Die meisten dieser Analysensysteme enthalten ein Testfeld, das eine Störung der Reaktionsfolge anzeigt. Trotzdem sind Störungen möglich, die nicht mit internen Kontrollen angezeigt werden (bei Urintests z.B. gewisse Manipulationsverfahren, Interferenzen bei einzelnen Testfeldern oder Störungen durch Medikamente). Beim Einsatz von Speicheltests ist zu beachten, dass trotz der stetigen Weiterentwicklung durch die Testanbieter die Testergebnisse immer noch zu häufig falsch negative oder falsch positive Ergebnisse liefern. Eine Bestätigungsanalyse z.B. im Blut ist darum bei forensischen Fragestellungen unbedingt notwendig.
- Da die Qualitätskontrollproben, die generell für die Überprüfung der Qualität der Screeningtests verwendet werden, artifiziell sind, können beim Vergleich von Ergebnissen einzelner, von verschiedenen Herstellern verwendeter Testfelder, Divergenzen festgestellt werden (z.B. verschiedene Kreuzreaktivitäten mit optischen Isomeren, vor allem Amphetamine). Es können auch falsch negative Resultate durch Antigen-Überschuss resultieren (High-Dose Hook Effect).

6.2 Anwendungsbereiche

- A:** Vor allem in Notfallstationen, wobei aber instrumentelle Immunoassays auf gemäss SCDAT-Richtlinien kalibrierten Geräten vorzuziehen sind. Je nach Auftrag sind Differential- und Bestätigungsanalysen notwendig. Es ist zu beachten, dass qualitative Ergebnisse zu falschen Differentialdiagnosen führen können und eine Quantifizierung zusätzlich nötig ist.
- B:** Vor allem in Arztpraxen und Apotheken zur Überprüfung von Patientenaussagen oder Compliance-Monitoring (Methadon). Empfehlenswert ist eine Durchführung des Schnelltests in Anwesenheit des Patienten. Ein Resultat, das vom Patienten bestritten wird, muss mit einer Methode, die auf einem anderen Analysenprinzip beruht, verifiziert werden.
- C:** Nichtinstrumentelle Immunoassays für Speichel- und Urinuntersuchungen werden bei forensischen Fragestellungen in der Regel vor allem durch die Polizei, z.B. im Rahmen von Strassenverkehrskontrollen eingesetzt. Dabei sind für die Speicheltests die unter Kap. 6.1 aufgeführten Hinweise unbedingt zu beachten. Bei anderen forensischen Fragestellungen sollte auf nichtinstrumentelle Immunoassays verzichtet werden. Schweisstests werden in seltenen Fällen zur Langzeitüberprüfung von Personen, bei denen der Verdacht auf einen Suchstoffkonsum vorliegt, eingesetzt.
- D:** Nichtinstrumentelle Immunoassays werden nur als Screening- Tests eingesetzt. Instrumentelle Immunoassays auf, gemäss SCDAT-Richtlinien kalibrierten, Geräten sind vorzuziehen. Im Falle von Urinkontrollen (Screening) am Arbeitsplatz (Workplace-Testing) müssen positive Befunde bestätigt werden.

6.3 Neue Technologien

Neue Technologien sind vor allem bei den Auswertetechniken (Detektion) bereits etablierter Immunoassays zu finden. Für die instrumentellen Immunoassays ist hier die Technik der Spotanalytik mit Biolumineszenzmarkern zu erwähnen.

Bei den onsite Methoden sind transportable Auswertesysteme auf dem Markt, welche eine semiquantitative Bestimmung der spezifischen Tests wie THC-Carbonsäure oder sogar quantitative Messungen nach Kalibration mittels Standardkurven, erlauben. Letztere basieren auf optischen Messungen (photometrische Auswertung der Farbbanden) auf Plättchen oder

Teststreifen. Andere Methoden unterliegen der Messung einer Fluoreszenz nach Reaktion in einem Fluoreszenzimmunoassay auf Plättchen.

Auswertesysteme von immunchemischen Reaktionen mittels Elektroden (Chip-Technologie) haben sich, im Gegensatz zu analytischen Verfahren in der klinischen Chemie, nicht bewährt. Zukunftsträchtig sind Methoden, die nach Reaktion von Nanopartikel-Farbstoffen mit der jeweils zu analysierenden Substanz photometrisch auf Mikrotiterplatten oder in einem Mikroarray-System ausgewertet werden. Diese Technologie ist noch auf dem Prüfstand, erlaubt jedoch die einzelnen Substanzen ohne Antigen-Antikörper Reaktion zu bestimmen, dies auf Grund eines spezifischen Shifts des optischen Ausgangsspektrums eines bestimmten Nanopartikel-Farbstoffes nach Reaktion. Damit sollen tausende Substanzen spezifisch gemessen werden können (vorläufig nur als pos/neg Ergebnisse von Substanzen in wässriger Lösung).

7. Immunchemische Analytik im Urin

Unter diesem Begriff sind alle Varianten von analytischen Systemen zu verstehen, die eine Antigen-Antikörperreaktion beinhalten, unabhängig vom jeweiligen Detektionssystem.

7.1 Einzelstoffanalysen (E)

Die Immunoassays auf Einzelstoffe sind auf die Erfassung eines Stoffes und/oder seiner Metaboliten ausgerichtet.

Beispiele für Einzelstoffanalysen sind: Cannabis (THC-Carbonsäure), Cocain-Metabolit (Benzoylecgonin), Methadon, 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP, Metabolit des Methadons), LSD, Methaqualon, 6-Acetylmorphin (6-AM), Buprenorphin, Ethylglucuronid (EtG) und Cotinin.

7.1.1 Anwendungsgebiete

Einzelstoffanalysen mittels Immunoassays sind je nach Anwendungsbereich empfohlen (siehe Tabelle 4). Besonders im Falle des Methadons muss vorsichtig interpretiert werden.

Tabelle 4: Einzelstoffanalysen in unterschiedlichen Anwendungsbereichen

Klasse		A	B	C	D
E	Buprenorphin	X	X	X ²	-
	THC-Carbonsäure (Cannabis)	X	X	X ²	X
	Benzoylecgonin (Cocain)	X	X	X ²	X
	LSD	X	-	X ²	X
	Methadon	X ¹	X ¹	X ²	-
	EDDP (Methadon)	X ¹	X ¹	X ²	-
	Methaqualon	X	X	X ²	-
	6-Acetylmorphin (6-AM, Heroin)	X	X	X ²	X
	Ethylglucuronid (EtG)	-	X	X ²	X
	Cotinin (Nicotin, Tabak)	-	X	X ²	X

X *Empfohlenes Anwendungsgebiet*

¹ Negative Resultate sind nicht immer aussagekräftig, da die meisten Verfahren nur Methadon selbst und nicht den Hauptmetaboliten EDDP erfassen. Ist nur EDDP allein im Urin, kann dies durch schnelle Metabolisierung („Fast Metabolizers“) oder durch Enzyminduktion der metabolisierenden Enzyme (Interaktion mit z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, u.a.) bedingt sein. In diesen Situationen ist die Bestimmung des EDDP hilfreich.

² Nur als Screeningtest anwendbar.

7.2 Stoffgruppenanalysen (G)

Stoffgruppenanalysen mittels Immunoassays erfassen eine Reihe (jedoch nicht alle) strukturverwandter Stoffe in einem Analysendurchgang.

Die Antikörper reagieren mit einer mehr oder weniger grossen Anzahl strukturverwandter Stoffe oder Metaboliten (siehe Kap. 8). Die Aussage der Resultate ist in jedem Fall nur qualitativ (eine bis mehrere mit dem Antikörper reagierende Substanzen sind nachweisbar oder nicht). Die Kalibration der Analysensysteme für Stoffgruppen kann je nach Hersteller durch verschiedene Standardsubstanzen erfolgen, was zu unterschiedlicher Aussagekraft der Resultate führt.

Beispiele solcher Stoffgruppenanalysen sind Methoden zum Nachweis auf Benzodiazepine, Opiate, Amphetamine, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva.

Je nach Methode dürfen Urine, die hohe Konzentrationen aufweisen (> Messbereich) nicht verdünnt werden. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Affinität zum Antikörper und der Konzentration der Substanz.

7.2.1 Anwendungsgebiete

Stoffgruppenanalysen mittels Immunoassays sind je nach Anwendungsbereich empfohlen (siehe Tabelle 5) und müssen kritisch interpretiert werden.

Tabelle 5: Stoffgruppenanalysen in unterschiedlichen Anwendungsbereichen

Stoffgruppe		A	B	C	D
G	Amphetamine	X ^{1,2}	X ²	X ³	X ²
	Barbiturate	X ^{1,2}	X ²	X ³	X ²
	Benzodiazepine	X ^{1,2}	X ²	X ³	X ²
	Opiate	X ¹	X	X ³	X
	Trizyklische Antidepressiva	X ^{1,2}	-	X ³	-

X Empfohlenes Anwendungsgebiet.

¹ Probleme aufgrund unterschiedlicher Reaktivität der Antikörper mit einzelnen Vertretern innerhalb einer Stoffklasse. Quantitative Angaben sind deshalb nicht möglich.

² Negative Resultate müssen nicht immer aussagekräftig sein, weil je nach Methode einzelne Vertreter der Stoffklasse oder deren Metabolite nicht reagieren. Dies gilt in Bezug auf die Metaboliten eines Stoffes auch bei allen Einzeltests (z.B. Methadon).

³ Nur als Screeningtest anwendbar.

Kommentar zu den Immunoassays:

In jedem Fall ist eine chromatographische Methode aussagekräftiger als die meisten Immunoassays. Letztere sind aber die Methoden der Wahl für schnelle Resultate, da chromatographische Analysen meistens nur mit grossem Aufwand betrieben werden können. Die Anwendung der immunchemischen Gruppentests ist dann indiziert, wenn schnell ein Hinweis über eine mögliche Einnahme von Stoffen einer bestimmten Stoffgruppe, die viele Vertreter umfassen kann, verlangt wird und für Serienuntersuchungen. Zu beachten bleibt die Möglichkeit von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen.

Vor allem bei der Anwesenheit zahlreicher Metaboliten ist die Empfindlichkeit der Immunoassays besser als die einzelner chromatographischer Verfahren (z.B. HPLC), da die Metaboliten beim

Immunoassay kumuliert, beim chromatographischen Verfahren dagegen als einzelne Peaks gemessen werden.

Weil Immunoassays in der Regel zum Nachweis mit Entscheidungsgrenzen „Ja/Nein“ benutzt werden, müssen Resultate je nach Anwendung besonders kritisch interpretiert und allenfalls zusätzliche Messungen angeordnet werden (siehe Kap. 11).

7.3 Verlaufsuntersuchungen

Soll gemäss Auftrag die Ausscheidung eines bestimmten Suchtmittels überwacht werden, so kann dies am einfachsten durch Vergleich der Kreatininquotienten erfolgen.

Die Kreatininquotienten der einzelnen Suchtmittel werden wie in Abbildung 3 dargestellt berechnet.

Abbildung 3: Kreatininquotient

$\frac{\text{Konzentration des Suchstoffes im Urin } (\mu\text{g/L})}{\text{Konzentration des Kreatinins im gleichen Urin } (\text{mmol/L})}$	=	$\frac{\text{Suchtstoff } (\mu\text{g})}{\text{Kreatinin } (\text{mmol})}$
---	---	--

Dieser Quotient kann einen zwischenzeitlichen Konsum (Quotient Probe 1 → Konsum → Quotient Probe 2) beweisen oder die Eliminationsrate eines einmaligen Konsums darstellen. Diese Quotienten dürfen nur mittels chromatographisch bestimmter Analyten (z.B. THC-Carbonsäure, Oxazepam nach Entglucuronidierung, Lorazepam nach Entglucuronidierung etc.) berechnet werden.

Im Falle der THC-Carbonsäure darf die Entnahme der beiden Urinproben erst nach mindestens 24 h und maximal nach 7 Tagen erfolgen. Für die Interpretation gilt: $Q_2 / Q_1 \geq 1.5$ = erneuter Konsum wahrscheinlich [Huestis & Cone 1998].

7.4 SCDAT-empfohlene Cut-off-Konzentrationen für instrumentelle immunchemische Verfahren für Urine ohne vorgängige Hydrolyse

Aus Tabelle 6 können die je nach Anwendungsbereich variierenden Cut-off-Konzentrationen für Einzelstoffe und Stoffgruppen entnommen werden. Sie gelten für Urine bei Einsatz instrumenteller immunchemischer Methoden ohne Hydrolyse.

Tabelle 6: SCDAT-empfohlene Cut-off-Konzentrationen für instrumentelle immunchemische Verfahren für Urine ohne vorgängige Hydrolyse

Einzelstoffe		A	B	C	D ¹
E	Buprenorphin (µg/L)	N	10	X	-
	THC-Carbonsäure (Cannabis) (µg/L)	N	50	X	50
	Cocain oder Cocain-Metabolit (Benzoylecgonin) (µg/L)	N	300	X	150
	GHB (mg/L)	5 ²	5 ²	5 ²	-
	LSD (µg/L)	N	0.5	X	-
	Methadon (µg/L)	N	300	X	-
	EDDP (Methadon) (µg/L)	N	100	X	-
	Methaqualon (µg/L)	N	300	X	-
	6-Acetylmorphin (6-AM) (µg/L)	N	10	X	-
	Ethylglucuronid (EtG)	X	X	X	X

	Cotinin (Nicotin)	X	X	X	X
Stoffgruppen					
G	Amphetamine (µg/L)	N	500	X	500
	Barbiturate (µg/l)	N	300	X	-
	Benzodiazepine (µg/L)	N	100	X	-
	Opiate (µg/L)	N	300	X	2000

N *Nachweisgrenze*

X *Keine Empfehlung*

¹ *Cut-off-Konzentration gemäss NIDA / SAMHSA.*

² *Die endogene GHB-Konzentration im Urin liegt < 5 mg/L.*

Für nichtinstrumentelle Immunoassays können keine Cut-off-Konzentrationen empfohlen werden, weil diese von den Herstellern festgelegt und unveränderlich sind.

Eine Hydrolyse des Urins vor der Analytik erlaubt die indirekte Bestimmung der konjugierten Metaboliten (z.B. Morphinglucuronide, Benzodiazepinglucuronide), was die Möglichkeiten für einen positiven Nachweis verbessert.

7.5 Enzymatischer Alkoholtest

In den klinischen Laboratorien wird der Alkohol (Ethanol) mit enzymatischen Tests bestimmt. Diese Tests setzen den Alkohol mit der Alkoholdehydrogenase (ADH) um, was bedeutet, dass ausser Alkohol auch andere Alkohole mitbestimmt werden, die über die Alkoholdehydrogenase abgebaut werden können, so z.B. Isopropylalkohol, oder Ethylenglykol. Diese Alkohole finden sich aber nur im Fall einer Intoxikation mit diesen Lösungsmitteln in Mengen im Urin, die detektiert werden können. Wenn Alkohol im Urin nachgewiesen wird, muss beachtet werden, dass Konzentrationen <3 mmol/L auch nachgewiesen werden können, ohne das Ethanol konsumiert worden ist, da der Konsum von reifen Früchten zu solchen Resultaten führen kann.

8. Chromatographische Bestätigungsanalytik im Urin

Bei Bestätigungsanalysen in der Suchtstoffanalytik handelt es sich um chromatographische Methoden, meist mit spektroskopischer Detektion, zur Bestimmung eines oder mehrerer Einzelstoffe, die zum Zweck der zweimethodischen Absicherung eines immunchemischen Resultates durchgeführt werden.

8.1 Generelle Hinweise

Bestätigungsanalysen müssen überall dort eingesetzt werden, wo ein immunchemisches Prüfverfahren nicht spezifisch genug ist und wo aufgrund des Befundes Konsequenzen für die untersuchte Person zu erwarten sind. Dabei muss zwingend eine zweite, auf einem anderen Analysenprinzip beruhende Methode zur Bestätigung des Resultates einer Voruntersuchung eingesetzt werden. Die Verwendung eines anderen immunchemischen Prüfverfahrens zur Bestätigung ist nicht zulässig.

8.2 Methoden

Es sind die folgenden Methoden geeignet:

- | | |
|--|----------|
| • Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (alle Stoffe) | GC/MS |
| • Gaschromatographie mit Stickstoff-Phosphor-Detektion (z.B. Methadon, Cotinin) | GC-NPD |
| • Kapillarelektrophorese mit UV-Detektion | HPCE-UV |
| • Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit Diodenarray-Detektion (z.B. Benzodiazepine) | HPLC-DAD |
| • Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (alle Stoffe) | HPLC-MS |
| • Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion (Headspace, Alkohol) | GC-FID |

Die mit Massenspektrometrie gekoppelte Gaschromatographie (GC-MS) und Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-MS) sind die heute etablierten Methoden zur Bestätigungsanalyse. Sie liefern bei richtiger Anwendung bezüglich Nachweisgrenze, Empfindlichkeit und Spezifität die sichersten Resultate. In der Gaschromatografie (GC, GC/MS) werden viele Suchtstoffe bzw. –Metabolite als Derivate analysiert. Mit dem Einsatz von deuterierten internen Standards können bei dieser Analysenmethode auch variable Extraktionsausbeuten weitgehend kompensiert werden. Die heute zur Verfügung stehenden Referenzspektren-Bibliotheken erleichtern die Auswertung in grossem Masse. Die Methode darf aber nur von entsprechend geschultem Personal angewendet werden, da sonst sehr schnell Fehlinterpretationen auftreten können.

Die HPLC-MS liefert eine gute Alternative zur GC-MS-Bestätigung, da hier die Suchtstoffe ohne Derivatisierung inklusive ihrer polaren Metaboliten erfasst werden können.

Mit dem Diodenarray und dem Massenspektrometer (MS) stehen Detektionssysteme zur Verfügung, die eine verbesserte Sicherheit in der Peakidentifikation liefern, wobei der MS eine deutliche höhere Spezifität aufweist.

8.3 Anwendungsbereiche

- A:** Je nach Auftrag sind Differential- und Bestätigungsanalysen notwendig (Quantifizierung nur in Serum oder Plasma).
- B:** Bestätigungsanalysen sind nur dann notwendig, wenn das immunchemische Resultat vom Patienten bestritten wird.
- C:** Bestätigungsanalysen sind bei allen positiven Immunotests notwendig. Je nach Fall sind auch negative Befunde zu bestätigen (z. B. Urinproben von Drogenkurieren).
- D:** Positive Befunde müssen immer bestätigt werden.

9. Blutanalytik

Blutuntersuchungen werden im Allgemeinen nur in den Geltungsbereichen A und C, nicht aber in den Bereichen B und D durchgeführt.

9.1 Blutanalytik für die Differentialdiagnostik (A)

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, unter welchen Umständen immunologische Differenzialanalysen für die Bestimmung von Suchtstoffen und –stoffgruppen in Blut, Serum und Plasma (Li-, Ammonium-, Natriumheparinat-Plasma) empfohlen werden.

Tabelle 7: SCDAT-Empfehlung für die Verwendung immunologischer Tests im Serum oder Plasma

Stoffe, Stoffgruppen	Probenmaterial im Originalverfahren	Probenmaterial	Probenvorbereitung	Resultat	Cut-off ¹ µg/L
Amphetamine	Urin	Serum oder Plasma	nötig	pos/neg	Nachweisgrenze
Barbiturate	Serum ² , Urin	Serum oder Plasma	keine (nur bei Vollblut notwendig)	pos/neg	200 - 300 (je nach Test)
Benzodiazepine	Serum ² , Urin	Serum oder Plasma	keine (nur bei Vollblut notwendig)	pos/neg	15 - 300
Cocain (Benzoyllecgonin)	Urin	Serum oder Plasma	nötig	pos/neg	Nachweisgrenze
Methadon	Urin	Serum oder Plasma	keine (abhängig vom Hersteller)	pos/neg oder µg/L	Nachweisgrenze
Opiate	Urin	Serum oder Plasma	nötig	pos/neg	Nachweisgrenze
THC-Carbonsäure	Urin	Serum oder Plasma	nötig	pos/neg	Nachweisgrenze
Trizyklische Antidepressiva	Serum	Serum oder Plasma	keine (nur bei Vollblut notwendig)	pos/neg	300

¹ Methoden vom Hersteller abhängig

² Nur noch wenige Hersteller bieten Reagenzien für die Analyse dieses Parameters im Serum an.

Wenige Hersteller von Reagenzien zur Bestimmung von Suchtstoffen offerieren auch Reagenzien für den Nachweis von Barbituraten, Benzodiazepinen und trizyklischen Antidepressiva im Serum/Plasma.

Die anderen Stoffe oder Stoffgruppen können nach spezieller Probenvorbereitung mittels der Urinbestimmungsmethoden auch aus Serum nachgewiesen werden.

Es sei aber darauf hingewiesen, dass mit diesen Urintests im Allgemeinen die Hauptmetaboliten im Urin bestimmt werden, die nicht unbedingt auch im Serum in hohen Konzentrationen vorhanden sind. Eine Anwendung dieser Methoden ist grundsätzlich nur möglich, wenn sie für diese Verwendung sorgfältig validiert werden.

Die Probleme, welche im Kapitel 7 für die immunologischen Analysenmethoden diskutiert werden, gelten auch für die meisten Serum-/Plasma-Bestimmungen (von Hersteller zu Hersteller verschiedene Kreuzreaktivität der Antikörper in den Gruppentests, verschiedene Kalibrations-substanzen).

Die Ergebnisse liefern nur einen Hinweis auf das Vorhandensein eines Stoffes oder einer Stoffgruppe und erlauben keine Konzentrationsbestimmungen. Eine Differenzierung des positiven Resultates in „Vorliegen einer therapeutischen Konzentration“ beziehungsweise „Vorliegen einer toxischen Konzentration“ kann im Allgemeinen nicht gemacht werden!

9.1.1 Alkoholbestimmung

Für klinische Fragestellungen wird der Alkohol (Ethanol) mittels enzymatischer Methoden bestimmt, die meist 24 h zur Verfügung stehen. Es muss beachtet werden, dass mit dieser Methode alle Alkohole erfasst werden, die Substrate der Alkoholdehydrogenase darstellen. Dies gilt insbesondere auch für den Isopropylalkohol (Isopropanol), der in vielen Desinfektionsmitteln enthalten ist. Bei Blutentnahmen für eine Bestimmung von Ethanol müssen deshalb unbedingt Desinfektionsmittel verwendet werden, die wässrige Lösungen von Iod oder Chlorhexidin darstellen.

9.2 Blut-/Serum-Analytik für forensische Fragestellungen (C)

Bei forensischen Fragestellungen genügt eine Suchtstoffanalyse im Urin mittels Immunoassay in der Regel nicht. Um z.B. bei Strassenverkehrs- oder sonstigen Delikten die aktuelle Beeinträchtigung der betroffenen Personen, bzw. bei Todesfällen die Todesursache, abklären zu

können, muss im Anschluss an die qualitative Urinanalyse eine quantitative Bestimmung der Suchtstoffe im Blut/Serum erfolgen. Die dafür empfohlenen Methoden gehen aus Tabelle 8 hervor.

Tabelle 8: Empfehlungen für die quantitative Analytik in der Forensik

Stoffe, Stoffgruppen	Analysenmethode
Opiate und Opioide	GC-MS oder HPLC-MS
Cocain und Metabolite	GC-MS, HPLC-MS
THC und THC-Metabolite	GC-MS, HPLC-MS
Methadon und Metabolit	GC-MS, GC-NPD, HPLC-DAD, HPLC-MS
Amphetamine und Designer Drogen	GC-MS, HPLC-DAD, HPLC-MS
Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon	GC-MS, GC-ECD, HPLC-DAD, HPLC-MS
Barbiturate	GC-MS, GC-NPD, HPLC-DAD
GHB	GC-MS
Alkohol / Ethylglucuronid (EtG)	GC-FID, ADH / GC-MS/MS, HPLC-MS
Cotinin (Nicotin)	GC-MS, GC-ECD, HPLC-DAD, HPLC-MS

Im Falle von GC-MS und HPLC-MS wird die Benutzung deuterierter interner Standards empfohlen. Immunchemische Verfahren dürfen für Blutproben, in der Regel nach spezieller Probenvorbereitung, bei forensischen Fragestellungen nur zur Orientierung, nicht aber zur Quantifizierung verwendet werden. Dabei können keine Cut-off-Konzentrationen empfohlen werden.

10. Interpretation der Resultate

Analysenresultate sollten analytisch, toxikologisch und medizinisch interpretiert werden. Dabei müssen pharmakokinetische Faktoren sowie Aussagekraft und Konsequenzen des Befundes berücksichtigt werden.

10.1 Stufen der Interpretation

10.1.1 Analytische Interpretation (Laborfachpersonal)

- Verifizierung und Interpretation der Resultate unter allfälliger Berücksichtigung von präanalytischen Begebenheiten, „Chain of Custody“-Belegen, Qualitätssicherungsdaten, Ausreisser und Methodenspezifikationen (Empfindlichkeit, Spezifität, Cut-off, Kreuzreaktivität etc.).

10.1.2 Toxikologische Interpretation (Laborfachpersonal)

- Unter allfälliger Berücksichtigung von Dosis, Konsumhäufigkeit, Applikationsweg, Interaktionen, interindividueller Variabilität, Toleranz, Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und Plausibilität (siehe Abb. 4).

10.1.3 Medizinische Interpretation (Auftraggeber, Medizinalperson, Laborfachpersonal)

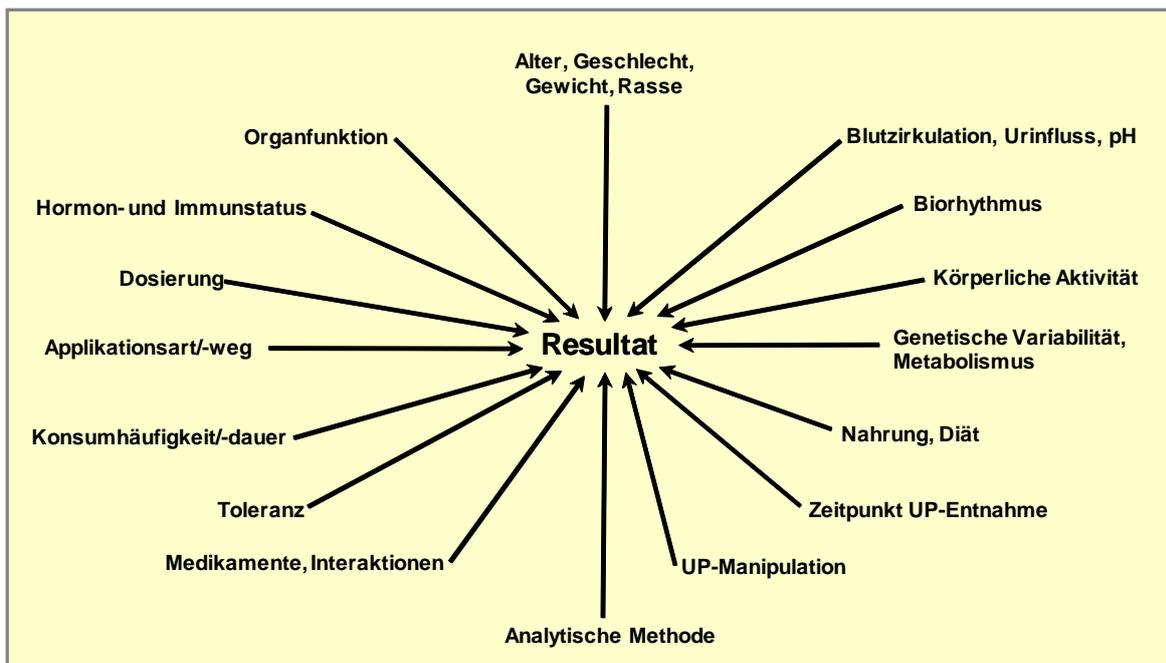
- Berücksichtigung der Krankengeschichte des Patienten, z.B. existierende Krankheiten (Organfunktion, Enzymmangel, Stoffwechselstörungen, Alter)
- Zeichen eines Suchtmittleinflusses zum Zeitpunkt der UP-Abgabe

- Ärztliche Verschreibung? Selbstmedikation? Nahrungsmittel?
- Plausibilitätskontrolle.

10.2 Faktoren, welche die Pharmakokinetik und das Analysenresultat beeinflussen

Abbildung 4 zeigt, welche exogene und endogene Faktoren die Pharmakokinetik, den Metabolismus und die Analytik und damit letztendlich das Untersuchungsergebnis beeinflussen.

Abbildung 4: Pharmakokinetik und das Analysenresultat beeinflussende Faktoren



10.3. Aussagekraft des Resultats

10.3.1 Fragen bei immunchemischem Nachweis

Bei negativem Befund:

- Liegt bis jetzt kein Konsum vor?
- Liegt kein aktueller, aber ein gelegentlicher Konsum vor?
- Konsumverzicht wegen angekündigter Probennahme?
- UP-Manipulation?

Bei positivem Befund:

- Bestätigung mittels physikalisch-chemischer Methoden?
- Chronischer oder gelegentlicher Konsum?
- Passivinhalaion (Cannabis, Cocain)?
- Kreuzreaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln?

10.3.2 Antworten

Immunchemischer Nachweis negativ, d.h., mit den benutzten Methoden sind keine Suchtstoffe und/oder deren Metaboliten nachweisbar:

- Das Individuum konsumiert keine mit dieser Methode detektierbaren Suchtstoffe.
- Das Individuum konsumiert möglicherweise Suchtstoffe, die aber nicht nachweisbar sind.

Mögliche Gründe:

- Probenverwechslung
- Zu niedrige Konzentration
- Zu niedrige Konsumfrequenz
- Falscher Zeitpunkt der Probennahme

- UP-Manipulation
- Zu wenig empfindliche Methode, falsches Reagenz, fehlerhafte Analytik
- Falsche Untersuchung angefordert.

Immunchemischer Nachweis positiv:

- Hinweis auf Vorliegen von Suchtstoffen und/oder deren Metaboliten in Mengen über der Cut-off-Konzentration. Beweisend ist ausschliesslich eine Bestätigungsanalyse.
- Keine Rückschlüsse möglich bezüglich des physischen und psychischen Zustandes und Verhaltens zum Zeitpunkt des Ereignisses.

Bestätigungsanalyse positiv:

- Beweis für mindestens einmaligen Suchtstoff-Konsum.
- Beweis für chronischen Suchtstoff-Konsum nur im Falle eines Langzeit-Monitorings möglich (Mehrfach-Probennahme und wiederholt positives Resultat, klinische und soziale Fakten berücksichtigen).

Immunchemischer Nachweis negativ – Bestätigungsanalyse positiv:

- Die bei der Bestätigungsanalyse gemessene Suchtstoff-Konzentration liegt unter dem Cut-off des entsprechenden Immunotests.
- Das Ergebnis des Immunotests ist durch andere Komponenten gestört und darum falsch negativ.
- Die Bestätigungsanalyse wurde nicht korrekt durchgeführt, die Analyse ist zu wiederholen.

10.4 Konsequenzen des Befundes

Befunde von Suchtmittelanalysen können juristische, ökonomische, soziale und medizinische Folgen haben. Jedes getestete Individuum hat Anrecht auf eine korrekte Untersuchung:

- Die Qualität der Analytik und die Sicherheit des Resultates sind nicht nur im forensischen, sondern auch im sozio-medizinischen Bereich unerlässlich.
- Kritische Interpretation des Resultates durch Labor, Qualitätssicherung einbeziehen.
- Kritische Interpretation des Resultats durch Auftraggeber (siehe Kap. 12.1.3).

11. Qualitätssicherung in der Suchtstoffanalytik

Suchtstoffanalytik sollte in akkreditierten Laboratorien durchgeführt werden. Die dazu geltenden Normen sind ISO 15189 und ISO 17025. Alle Messserien sind mit internen Qualitätskontrollen durchzuführen. Das Analysenspektrum muss externe Qualitätskontrollen abgedeckt werden (siehe Tab. 10-11). Diese müssen gemäss der Richtlinien der QUALAB durchgeführt werden [www.qualab.ch/CQI_d.htm und www.qualab.ch/EQK.htm]. Im Falle eines Methodenvergleichs sollten eine adäquate Anzahl der Probenwerte auch nahe bei der Cut-off-Konzentration liegen.

11.1 Metrologische Begriffe zur Verifizierung und Validierung von Prüfverfahren

Das SCDAT stützt sich in den Definitionen der Begriffe hauptsächlich auf das internationale Wörterbuch der Metrologie (VIM 2010) den Leitfadens zur Validierung chemisch-physikalischer Prüfverfahren und zur Abschätzung der Messunsicherheit (GUM 2008) und auf die Richtlinien und Empfehlungen der GTFCh [www.gtfch.org; Peters 2006].

Grundsätzlich ist zu sagen, dass für Laborarbeiten eingesetzte Geräte regelmässig gewartet und in funktionstüchtigem Zustand gehalten werden müssen. Die Betriebsanweisungen der Hersteller sind zu beachten. Weiterhin müssen die Laboratorien Gewähr dafür bieten, dass Analysen nach dem aktuellen und anerkannten Stand der Analysetechnik ausgeführt werden.

Die folgenden Parameter sind auch als Qualitätskriterien für die eingesetzten Methoden/Tests zu verstehen. Sie dienen der Dokumentation der Eignung von Analysenverfahren für ihren Bestimmungszweck.

11.1.1 Richtigkeit (VIM 2.14)

Die Richtigkeit beschreibt das Ausmass der Annäherung des Mittelwerts einer grossen Anzahl Messwerte an einen Referenzwert. Die Richtigkeit der Resultate der in diesen Richtlinien aufgeführten immunchemischen Methoden wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst:

- Biologische Matrix
- Interferenzen (dokumentiert als „Selektivität“)
- Kreuz-Reaktivitäten (dokumentiert als „Spezifität“)
- Und im Falle von Stoffgruppentests durch unterschiedliche Reaktivitäten in Abhängigkeit von Konzentration und Affinität zum Antikörper.

11.1.2 Präzision (VIM 2.15)

Die Präzision beschreibt die zufällige Abweichung von Messwerten um ihren Mittelwert. Die Präzision wird gewöhnlich in Form der „Impräzision“ ausgedrückt und als eine Standardabweichung der Messergebnisse berechnet. Höhere Impräzision wird durch eine grössere Standardabweichung ausgedrückt. Man unterscheidet zwischen Wiederhol-, Labor- und Vergleichspräzision.

Die *Wiederholpräzision* (in der Serie) beschreibt das Ausmass der Übereinstimmung der Ergebnisse wiederholter Messungen derselben Messgrösse, ausgeführt unter denselben Messbedingungen. Sie ist ein Mass für die zufällige Fehlerkomponente eines quantitativen Analysenverfahrens.

Die *Laborpräzision* ergibt sich aus der Bestimmung derselben Probe innerhalb eines Labors bei bewusster Änderung eines Parameters (z.B. Person, Gerät oder Zeit; interne Qualitätskontrolle von Tag zu Tag).

Die *Vergleichspräzision* beschreibt die Präzision unter Bedingungen, bei denen Messergebnisse mit derselben Methode mit identischem Probenmaterial in verschiedenen Laboratorien von verschiedenen Personen mit verschiedenen Geräten erhalten werden (externe Qualitätskontrolle).

11.1.3 Genauigkeit (VIM 2.13)

Die Genauigkeit (Messgenauigkeit) beschreibt das Ausmass der Annäherung eines Messwerts an den wahren Wert einer Messgrösse. Sie wird durch einen systematischen (Richtigkeit) und zufälligen (Präzision) Fehler eingeschränkt.

11.1.4 Selektivität (VIM 4.13) (Interferenzen)

Selektivität ist die Fähigkeit eines Messsystems, verschiedene nebeneinander zu bestimmende Analyten ohne gegenseitige Störungen oder Störungen durch andere endogene oder exogene Substanzen (Metaboliten, Verunreinigungen, Abbauprodukte, Matrix) zu erfassen und sie somit eindeutig zu identifizieren.

11.1.5 Nachweisgrenze (VIM 4.18)

Die Nachweisgrenze ist definiert als die niedrigste Konzentration des Analyten in der Probe, bei der die vorgegebenen Wahrscheinlichkeitskriterien erfüllt sind. Ergebnisse unterhalb dieser Konzentration dürfen weder qualitativ noch quantitativ angegeben werden.

Die Nachweisgrenze ist abhängig

- Vom gesuchten Analyten
- Von der verwendeten Analysenmethode
- Von der durchgeführten Extraktion
- Von den allfälligen Matrixeffekten
- Vom Rauschen des Messinstruments.

11.1.6 Bestimmungsgrenzen

Die Bestimmungsgrenze (Lower Limit of Quantitation, LLOQ) ist die niedrigste Konzentration eines Analyten in der Probenmatrix, die mit akzeptabler Messunsicherheit (Bias- und Impräzision) bzw. mit einer vorgegebenen Ergebnisunsicherheit bestimmt werden kann. Messwerte unter der Bestimmungsgrenze können nur qualitativ interpretiert werden.

11.1.7 Empfindlichkeit (VIM 4.12)

Die Empfindlichkeit ist definiert als Quotient aus der Änderung des Signals eines Messsystems und der Änderung der Konzentration der gemessenen Substanz. Bei einer linearen Beziehung

entspricht die Empfindlichkeit der Steigung der Eichkurve. Die Empfindlichkeit kann von der Konzentration der gemessenen Substanz abhängig sein.

11.1.8 Entscheidungsgrenze („Cut-off“)

Zur Unterscheidung positiver und negativer Befunde werden so genannte Cut-off-Werte (festgelegte Entscheidungsgrenzen bzgl. des Messwertes) zugrunde gelegt. Dieser Wert bezieht sich bei Gruppentests auf die Substanz, die zur Kalibrierung des Prüfverfahrens verwendet worden ist. Um "falsch positive" Resultate zu vermeiden, liegt der Cut-off meist um ein Mehrfaches oberhalb der Nachweis- resp. Messgrenze.

11.1.9 Messunsicherheit (VIM 2.26)

Die Messunsicherheit ist ein dem Messergebnis zugeordneter Parameter, der die Streuung der Werte kennzeichnet, welche der Messgrösse zuzuordnen ist.

Sie kann die Unsicherheiten bei den verschiedenen Schritten einer Analyse beinhalten:

- Probenentnahme
- Zustand der Probe
- Probenaufbereitung
- Abmessung eines Aliquots der Probe
- Kalibrierung
- Referenzmaterialien
- Geräte und Instrumente
- Umweltbedingungen und Manipulation.

Die Schätzung der Messunsicherheit kann z.B. über Ringversuche oder anhand der aus Kontrollproben ermittelten Laborpräzision angegeben werden. Eine Standardmessunsicherheit ergibt sich aus der Standardabweichung für die Messung des Qualitätskontrollmaterials über die Messtage.

Die Messunsicherheit stellt für jedes Analysenverfahren eine wichtige Kenngrösse dar. Je geringer die Breite des Wertebereichs bei einer vom Wert her richtigen Messung ausfällt, umso leistungsfähiger ist das Analyseverfahren [DIN 13005, Eurachem-Leitfaden, Int. Wörterbuch der Metrologie].

Gemäss ISO 17025 und 15189 müssen akkreditierte Laboratorien die Messunsicherheiten zusammen mit allen Resultaten im Prüfbericht mitteilen. [ISO/IEC 17025:2005, ISO 15189:2003]

11.1.10 Diagnostische Sensitivität

Die diagnostische Sensitivität ist eine statistische Grösse (Trefferquote), die besagt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein tatsächlich positiver Sachverhalt als positives Testergebnis erkannt wird.

$$\text{Diagnostische Sensitivität} = \text{Anzahl (richtig positive)} / (\text{richtig positive} + \text{falsch negative})$$

11.1.11 Analytische Spezifität

Spezifität ist die Fähigkeit einer Methode, einen Analyten oder eine Substanzklasse ohne Verfälschung durch andere in der Probe vorhandene Komponenten zu erfassen und sie somit eindeutig zu identifizieren.

Je nach Technologie können strukturähnliche Stoffe erfasst werden, die dann ein positives Ergebnis vortäuschen. Die untere Bestimmungsgrenze einer quantitativen Bestätigungsmethode sollte deshalb kleiner als diejenige der Voruntersuchung (Screeningtest) sein.

11.1.12 Diagnostische Spezifität

Die diagnostische Spezifität ist eine statistische Grösse (Trefferquote), die besagt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein tatsächlich negativer Sachverhalt als negatives Testergebnis erkannt wird.

$$\text{Diagnostische Spezifität} = \text{Anzahl (richtig negative)} / (\text{richtig negative} + \text{falsch positive})$$

11.1.13 Stabilität

Die chemische Stabilität eines Analyten in einer gegebenen Matrix unter bestimmten Bedingungen sollte vom Zeitpunkt der Probennahme bis zum Abschluss der Analyse gewährleistet sein.

Die Stabilität während der Lagerung und während eventuell wiederholtem Einfrieren und Auftauen ist methodenunabhängig, so dass entsprechende Stabilitätsdaten aus der Literatur übernommen werden können. Sind solche nicht vorhanden, sind sie im Rahmen der Methodvalidierung zu erheben.

11.2 Qualitätssicherung

Tabelle 9: Je nach Anwendungsbereich empfohlene Qualitätssicherung

	A	B	C	D
Interne und externe Qualitätskontrolle	X	X	X	X
Behandlung des Prüflabors gemäss Konzept QUALAB, Eidg. Analysenliste, KVG, KVV und KLV	X	X	-	(X)
In jedem Fall Bestätigungsanalytik positiver Proben	-	-	X	X
Je nach Anforderung Bestätigungsanalytik (v.a. bei positiven Proben)	X	X	-	-

11.2.1 Interne Qualitätskontrolle

Für alle medizinischen Laboranalysen, muss regelmässig eine interne Qualitätskontrolle nach den Vorgaben der QUALAB durchgeführt werden, sobald diese nach der eidg. Analysenliste oder als Teil einer Fallpauschale gemäss KVG abgerechnet werden.

Bei der internen Qualitätskontrolle muss eine Kontrollprobe analysiert werden. Dies muss mit den gleichen Reagenzien und Sensoren, die auch für Untersuchungen der Patientenproben verwendet werden, geschehen.

[Richtlinie zur internen Qualitätskontrolle, Anhang zum Konzept für Qualitätssicherung im medizinischen Labor (Konzept QUALAB), Interne Qualitätskontrolle]

11.2.2 Externe Qualitätskontrolle

Wenn ein Labor Analysen gemäss Kapitel 3 und 4.1.1 der „QUALAB-Richtlinie Externe obligatorische Qualitätskontrolle“ durchführt, muss es sich für die erforderliche Zahl Ringversuche bei einem von der QUALAB anerkannten Qualitätskontrollzentrum anmelden. Für alle Parameter der Grundversorgung (siehe eidgenössische Analysenliste) werden nur schweizerische Qualitätskontrollzentren anerkannt. Für alle anderen Parameter können auf Antrag der Fachgesellschaften auch ausländische Qualitätskontrollzentren anerkannt werden.

Für die obligatorischen externen Qualitätskontrollen (Ringversuche) empfiehlt das SCDAT folgende Entscheidungsgrenzen für Urine:

Cannabis	50 µg/L	(bezogen auf THC-Carbonsäure)
Cocain (Metabolit)	300 µg/L	(bezogen auf Benzoylcegonin)
Barbiturate	300 µg/L	(bezogen auf Secobarbital)
Benzodiazepine	100 µg/L	(bezogen auf Nordiazepam)
Amphetamine	1000 µg/L	(bezogen auf Amphetamin oder Methamphetamin)
Opiate	300 µg/L	(bezogen auf Morphin)
Methadon	300 µg/L	(bezogen auf Methadon)

11.2.3 Anbieter externer Qualitätskontrollversuche

In Tabelle 10 sind in- und ausländische Institutionen aufgeführt, welche Qualitätskontrollprogramme anbieten.

Tabelle 10: Anbieter Externer Qualitätskontrollprogrammen

Land	Adresse	Bereich	Web-Link
Schweiz CH-1	Schweizerisches Zentrum für Qualitätskontrolle (CSCQ) 2 Chemin du Petit Bel-Air, CH - 1225 Chêne-Bourg	TDM Suchtstoffe Forensik Toxikologie	http://www.cscq.ch
Schweiz CH-2	MQ Verein für medizinische Qualitätskontrolle Universitätsspital Zürich, CH - 8091 Zürich	Suchtstoffe	http://www.mqnet.ch
Deutschland DE-1	Arvecon GmbH Kiefernweg 4 D-69190 Walldorf	TDM Forensik Toxikologie	http://www.pts-gtfch.de
Deutschland DE-2	Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium e.V. (INSTAND) Uwierstrasse 20, Postfach 250211, D - 40223 Düsseldorf	TDM	http://www.instandev.de
Deutschland DE-3	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.V. (DGKL) Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) Im Mühlenbach 52a, D – 53127 Bonn	TDM, Suchtstoffe	http://www.dgkl-rfb.de
Finnland FI	Labquality Ltd Ratamestarinkatu 11A, FI - 00520 Helsinki	TDM, Suchtstoffe	http://www.labquality.fi
Frankreich FR	Centre Lyonnais pour la Promotion de la Biologie et du contrôle de Qualité (ProBioqual) 9 rue Professeur Florence, F-69003 Lyon	TDM, Suchtstoffe	http://www.probioqual.com
Niederlande NL	Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddel-analyse en Toxicologie (KKGt) P.O. Bos 43100, NL - 2504 AC Den Haag	TDM, Suchtstoffe	http://www.kkgt.nl/programm.htm
United Kingdom GB	Cardiff Bioanalytical Services Ltd. 16, Mount Stuart Square, , UK Cardiff CF10 5DP , Wales	TDM, Suchtstoffe	http://www.heathcontrol.com
United States US	College American of Pathologists (CAP) Laboratory Accreditation program 325 Waukegan Road, Northfield, IL 60093-2750 / USA	TDM, Suchtstoffe	http://www.cap.org

11.2.4 Angebote an externen Qualitätskontrollprogrammen

In Tabelle 11 sind die Testparameter und Matrices der verschiedenen Qualitätskontrollprogramme zusammengefasst.

Tabelle 11: Angebot an externen Qualitätskontrollprogrammen (Stand 2010)

Suchtstoffe	CH-1	CH-2	DE-1	DE-2	DE-3	FI	FR	NL	GB	US
Alkohol	B		S		S	B			B	B
Amphetamine	BSU ¹	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	BSU
Barbiturate	BSU	U	BU	SU	U	U	U	SU	U	SU
Benzodiazepine	BSU	U	BSU	SU	U	U	SU	SU	U	SU
Buprenorphin	U		SU		U	U				
Cannabis	BSU	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	SU
Cocain, -Metaboliten	BSU	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	BSU
EDDP	U		SU							
Ethanol	BSU	U	BSU	SU	SU	BS	S	SU	BSU	SU
Ketamin										BSU
LSD	U	U	SU	U	U				U	BSU
Methadon	BSU	U	SU	U	U	U	U	U	U	BSU
Methaqualon	BSU	U		U	U			SU	U	BSU
Opiate	BSU	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	SU
Weitere										
Flüchtige Substanzen ²	BS		(S)	S	S					
CDT ³	S		S	SU	S					
Toxische Substanzen ⁴	S		BSU		BSU		SU	SU	BSU	BSU

¹ S: Serum / Plasma; B: Vollblut; U: Urin.

² Acetaldehyd, Aceton, Ethanol, Isopropanol, Methanol.

³ CDT Marker zur Erkennung von Alkoholmissbrauch.

⁴ Inkl. spezieller Drogen und Medikamente.

12. Dokumentation der Resultate und Berichte, Archivierung

Die Dokumentation dient der Information unter Einhaltung der Sicherheit und Vertraulichkeit in der Garantiekette („Chain-of-Custody“). Elektronische Datenträger sind für Information und Archivierung dem Papier gleichwertig.

12.1 Analysenauftrag

Der Analysenauftrag wird mit dem vom Laboratorium zur Verfügung gestellten Formular erteilt, aus dem die durchzuführenden Analysen klar hervorgehen sollen. Der Auftrag muss folgende Angaben enthalten:

12.1.1 Eindeutige Identifikation des Auftrages

- Name des Auftraggebers²
- Datum des Auftrages¹ oder des Auftragseingangs
- Visum des Auftraggebers¹.

12.1.2 Begründung und/oder klinische Angaben²

- Vergiftung
- Substitution- oder Entzugsbehandlung
- Forensik (z.B. Strassenverkehr)
- Überwachung am Arbeitsplatz, personalärztliche Untersuchung
- Physiologische Faktoren (z.B. Schwangerschaft, Leber- oder Nierenleiden)
- Biologische Individualität (z.B. N-Acetyltransferase)
- Verordnete und/oder konsumierte Suchstoffe, Medikamente oder andere relevante Substanzen
- Andere klinische Angaben (z.B. klinischer Zustand, Dialyse, Allergien).

12.1.3 Probanden¹ (bei forensischen Untersuchungen¹)

- Datum und Uhrzeit der Probennahme (Asservierung)
- Probenmaterial
- Art der Probe (Spot, Sammelurin)
- Besondere Massnahmen (Notfall).

12.1.4 Personendaten

- Eindeutige Identifikation (Name, Vorname, Geburtsdatum oder Code¹)
- Adresse²
- Probenidentifikation beim Auftraggeber²
- Geschlecht¹
- Grösse und Gewicht¹.

12.1.5 Gewünschte Untersuchungen

- Korrekte Angabe der zu analysierenden Stoffe bzw. Stoffgruppe¹
- Zusätzliche Angaben wie z.B. Bestätigungsanalytik².

¹ *Obligatorische Angabe*

² *Fakultative Angabe*

12.2 Bericht

Der Eingang nicht konformer Aufträge ist auf dem Bericht angemessen zu dokumentieren.

12.2.1 Material

- Art des Probenmaterials¹
- Beschreibung des Materials vor und nach der Analyse².

12.2.2 Resultat

Nachweis mit immunchemischen Methoden:

- Name des Einzelstoffes oder der Stoffgruppe¹
- Interpretation¹
- Name des Referenzstoffes²
- Cut-off für den Referenzstoff²
- Messwert²
- Angabe der gesuchten, jedoch nicht gefundenen Substanzen¹
- Angabe der nachgewiesenen, jedoch nicht im Auftrag aufgeführten Substanzen².

Bestätigungsanalysen (chromatographische Methoden):

- Name der gefundenen Einzelstoffe¹

- Messwert²
- Nachweisgrenzen², Cut-off²
- Angaben zur Messunsicherheit²
- Befund (siehe Kap.10)²
- Angabe der nachgewiesenen, jedoch nicht im Auftrag aufgeführten Substanzen².

12.2.3 Administrative Daten

- Datum der Probennahme und/oder des Auftragseingangs¹
- Datum des Berichtes (Übermittlungsdatum)¹
- Datum der Analyse²
- Visum der für die Freigabe des Berichts (auch in elektronischer Form) verantwortlichen Person¹
- Übermittlungsart (z.B. Telefon, Fax, eMail)²
- Vermerk betreffend Kopien¹
- Vermerk betreffend Fakturierung²
- Laboradresse (Adresse für Rückfragen)¹.

¹ *Obligatorische Angabe*

² *Fakultative Angabe*

12.3 Archivierung

Sämtliche unter Kap. 12.1 und 12.2 aufgeführten Daten müssen vom Auftraggeber (Kap. 12.1, Analysenauftrag) und vom Labor (Kap. 12.2, Bericht) archiviert werden.

Die Daten (Aufträge, Auszüge des Qualitätshandbuches, Messprotokolle, Qualitätskontrollen, Kalibrierungen, Berichte) müssen so archiviert werden, dass es jederzeit möglich ist, eine Kopie eines Analysenberichtes anzufertigen. Elektronische Datenträger (z.B. CD-ROM oder magnetische Datenträger) sind den klassischen Archiven (Papier) vorzuziehen.

12.3.1 Aufbewahrungsdauer für Daten

Daten von ausschliesslich klinischem Charakter sind mindestens 5 Jahre aufzubewahren (wenn nicht anders angeordnet). Im Übrigen gelten die Angaben der QUALAB und des Datenschutzes (siehe Kap. 15).

Daten mit forensischem Charakter sind mindestens 10 Jahre aufzubewahren, dies falls keine anderen ausdrücklichen Direktiven einer amtlichen Stelle für eine vorzeitige Vernichtung oder Anonymisierung der Akten bestehen.

13. Dringlichkeit der Resultate

Die Dringlichkeit für das Vorliegen des Resultates ist aus Tabelle 12 ersichtlich. Sie umfasst 3 Stufen.

Tabelle 12: Dringlichkeit der Resultate

Stufe	Aktion	A	B	C	D
I	Resultat sollte nach maximal 3 Stunden vorliegen	X	-	-	-
II	Resultat sollte nach maximal 24 Stunden vorliegen	X	-	-	-
III	Resultat sollte innerhalb weniger Tage vorliegen	-	X	X	X

Beispiele:

- I Proben aus Notfallaufnahme Stationen. Bei Vergiftungsfällen ist es wichtig, ohne Zeitverlust die toxischen Substanzen nachzuweisen (Notfallsituation).
- II In Ausnahmefällen ist es für Therapeuten wichtig, ein Ergebnis, das zu einer Änderung des therapeutischen Settings führt, rasch zur Verfügung zu haben.
- III Für Therapeuten und Patienten in Substitutionsprogrammen ist es wichtig, dass innerhalb nützlicher Frist ein allfälliger Begleitkonsum nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann.

14. Kosten, Verrechnungen

Bei Abrechnung über Krankenversicherungen muss bei Suchtmittelanalysen die Analysenliste mit Tarif zur Anwendung kommen. Diese wird vom Eidgenössischen Departement des Innern herausgegeben (siehe Anhang 3 der Krankenpflege-Leistungs-Verordnung, KLV; [www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/index.html?lang=de]).

Die Analysenliste stellt eine Positivliste dar, d. h., einzig die darin aufgeführten Analysen müssen von der Krankenversicherung vergütet werden (Art. 34 Abs. 1 KVG).

Laboranalysen werden nur dann von den Krankenversicherern vergütet, wenn das durchführende Labor an den im KVG vorgeschriebenen Qualitätssicherungsmassnahmen teilnimmt. Die Modalitäten der Durchführung der Qualitätssicherung sind in einem Vertrag mit den Krankenversicherern festzuhalten (Art. 58 KVG und Art. 77 KVV). Zuständig für deren Umsetzung ist die Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor (QUALAB).

14.1 Suchtstoffanalytik im klinischen Bereich und in der Differentialdiagnostik (A)

Handelt es sich beim Kostenträger um eine Sozialversicherung, ist die Anwendung der Eidg. Analysenliste mit Tarif obligatorisch. Inbegriffen in dieser Tarifierung ist eine vom untersuchenden Labor nachzuweisende Qualitätssicherung gemäss der Richtlinien, die von der QUALAB erarbeitet worden sind. Voraussetzung hierzu ist die Anerkennung des ausführenden Labors als medizinisches Laboratorium durch den Kanton und das BSV sowie die Unterzeichnung der Qualitätssicherungsverträge zwischen Kostenträgern und Leistungserbringern oder die Mitgliedschaft des Labors oder Laborleiters bei einer Organisation, die diese Verträge kollektiv unterzeichnet hat. Die Verrechnung erfolgt entweder an den Patienten oder das Spital, in dem der Patient stationär hospitalisiert ist.

14.2 Suchtstoffanalytik der Substitutions- oder Entzugsbehandlung (B)

Handelt es sich beim Kostenträger um eine Sozialversicherung, ist die Anwendung der Eidg. Analysenliste mit Tarif obligatorisch (analog Kap. 14.2.). Die Verrechnung erfolgt an den Patienten oder die behandelnde Institution (Fallpauschale).

Sofern der Kostenträger keine Sozialversicherung ist, sind individuelle Tarifgestaltungen tolerierbar.

Eine Vergütung sollte diese Punkte beinhalten:

- Die Annahme, Kontrolle, Kennzeichnung und Identifikation des Probenmaterials
- Allenfalls Lagerung der Probe
- Die Probenvorbereitung
- Die eigentliche Analytik inkl. sämtliche Kosten für Apparate, Material und Personal
- Die Validierung und Interpretation der Resultate
- Die Massnahmen zur internen und externen Qualitätssicherung.

Beurteilungen oder Interpretationen der Analysenresultate sind daher darin eingerechnet. Die Anwendung eines Spezialtarifes bedarf einer vertraglichen Regelung. Die Verrechnung erfolgt an den Auftraggeber oder die Trägerschaft der auftraggebenden Institution sowie eventuell an staatliche Stellen.

14.3 Suchtstoffanalytik für forensische Fragestellungen (C)

Die forensisch-toxikologischen Laboratorien rechnen über die Tarif- oder Gebührenordnungen ihres Instituts für Rechtsmedizin bzw. in Ausnahmefällen einer anderen Institution ab, die von den jeweiligen Kantonen bzw. Universitäten zu genehmigen sind. Die Verrechnung erfolgt an den Auftraggeber.

14.4 Suchtstoffanalytik im nichttraditionellen Bereich (D)

Die Verrechnung der Analysen sollte gemäss der eidgenössischen Analysenliste erfolgen.

15. Rechtliche Gesichtspunkte, Normen, Datenschutz

Generelle Voraussetzungen sind:

- Der Auftraggeber einer Untersuchung auf Suchtstoffe muss eindeutig identifizierbar sein.
- Seine Legitimation zur Anordnung der Untersuchungen muss bekannt sein.
- Das ausführende Labor muss über entsprechende Qualifikationen und Bewilligungen verfügen
- Die Rückverfolgbarkeit der Resultate muss gewährleistet sein.
- Die Qualität der Resultate muss belegbar sein.
- Befunde dürfen nur dem untersuchten Individuum respektive den von ihm legitimierten oder gesetzlich berechtigten Personen bekanntgemacht werden.
- Das ausführende Labor muss dem Auftraggeber eventuelle Unterauftraggeber bekanntgeben.

15.1 Datenschutz

Der Schutz der Daten (Rohdaten und Resultate, Patientendaten) ist zu gewährleisten. Grundlage hierzu ist das Datenschutzgesetz sowie das Krankenversicherungsgesetz (KVG).

Folgende Gesetze und Normen sind allgemein zu berücksichtigen:

- Die ärztliche Schweigepflicht gemäss KVG
- Das Datenschutzgesetz
- Strafrecht und Amtsgeheimnis.

15.2 Ethische Aspekte

Die ethischen Aspekte stützen sich im Wesentlichen auf den Anhang C der Norm ISO 15189 und die "Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, 1997-04-04".

15.2.1 Allgemeines

Das Labor legt die von ihm zu erbringende Leistungen in einer Weisung oder im Qualitätshandbuch (akkreditierte gemäss ISO 15189) fest.

15.2.2 Prinzipien

Das allgemeine Prinzip der medizinischen Ethik ist in erster Linie das Wohlergehen des Patienten. Das Labor behandelt alle Proben gleich und ohne Diskriminierung.

15.2.3 Beschaffung der Information

Das Labor holt genügend Information ein um die Patienten- und Probenidentifikation sowie die Analyse und die Interpretation der Resultate sicherzustellen. Es darf keine Informationen einholen, welche zur Durchführung des Auftrags nicht notwendig sind (z.B. Religion, politische Partei,

soziale Stellung des Probanden). Der Proband wird über den Grund und den Umfang der gesammelten Informationen in Kenntnis gesetzt.

15.2.4 Probenentnahme

Alle Eingriffe am Probanden erfolgen mit seinem Einverständnis.

15.2.5 Durchführung der Analyse

Das Labor führt nur Analysen durch, für welche es kompetent ist. Für Parameter welche nicht im Kompetenzbereich des Labors figurieren, kann das Labor, mit Zustimmung des Auftraggebers, Unteraufträge an ein kompetentes Labor vergeben. Das Labor, welches die Analyse durchführt hat die Verantwortung für die Qualität und Interpretation der Resultate seiner erbrachten Leistung.

15.2.6 Übermittlung der Resultate

Die Laboratorien verfügen über ein schriftlich niedergelegtes Verfahren aus dem hervorgeht, wie die Resultate übermittelt werden und wie der Zugang zu den Resultaten durch den Probanden gewährleistet ist.

15.2.7 Aufbewahrung der medizinischen Dokumente

Eine Weisung (Standard Operation Procedure, SOP) oder das Qualitätshandbuch gibt Auskunft über die Dauer der Archivierung der Dokumente und den Schutz der Daten vor Verlust, Veränderung und Zugriff von nicht autorisierten Personen.

15.2.8 Zugriff zu den medizinischen Daten der Laboratorien

Das Archiv muss für autorisierte Personen leicht zugänglich sein. Der Proband hat in der Regel Zugang zu seinen Daten via den Auftraggeber oder eine andere autorisierte Person. Falls im Auftrag vermerkt, wird dem Probanden auch direkten Zugang zu seinen Daten gegeben.

15.2.9 Verwendung der Proben für andere Zwecke

Wird eine Probe zu einem anderen als dem vom Auftraggeber verlangten Zweck und ohne vorgängige Zustimmung des Probanden verwendet, muss sie anonymisiert werden.

15.2.10 Finanzielle Aspekte

Es dürfen keine finanziellen Abmachungen zwischen Labor und Auftraggeber bestehen, die darauf abzielen, zusätzliche Leistungen oder Wiederholungen zu erwirken oder weitere Konsultationen zu verursachen, welche die Unabhängigkeit der Beurteilung und gegen das Interesse des Probanden sind.

15.3 Legitimierte Auftraggeber

Aus Tabelle 13 sind die Personen und Institutionen ersichtlich, welche je nach Anwendungsbereich (A-D) berechtigt sind, Aufträge für Suchtstoffanalysen zu erteilen.

Tabelle 13 **Je nach Anwendungsbereich für Analysenaufträge legitimierte Personen und Institutionen**

A	Medizinalpersonen
B	Durch Entzugs- und Substitutionsprogramme oder als Betreuer legitimierte Personen
C	Gerichtlich legitimierte Personen oder Institutionen
D	Jedermann, der nach zivilrechtlichen Normen ein berechtigtes Interesse hat, sofern der Betroffene informiert und einverstanden ist. Die Verantwortung liegt nicht beim untersuchenden Labor.

15.4 Laboratorien mit Bewilligung für Suchtstoffanalysen

Aus Tabelle 14 sind die Institutionen ersichtlich, welche je nach Anwendungsbereich (A-D) berechtigt sind, Suchtstoffanalysen auszuführen.

Tabelle 14 Je nach Anwendungsbereich zur Durchführung von Suchtstoffanalysen legitimierte Personen und Institutionen

A	Kantonal und eidgenössisch zugelassene medizinische Laboratorien gemäss KVV und KLV
B	Wie A, zusätzlich andere behördlich autorisierte Untersuchungsstellen
C	Forensisch-toxikologische Abteilungen der Institute für Rechtsmedizin (IRM), speziell behördlich autorisierte Untersuchungsstellen
D	Wie B, wünschenswerte Zulassung gemäss A

15.5 Gesetzlich notwendige Anerkennungen und Bewilligungen für Laboratorien

Tabelle 15 zeigt die gesetzlichen Bedingungen und Bewilligungen, welche für ein Labor nötig sind.

Tabelle 15: Gesetzlich notwendige Anerkennungen und Bewilligungen für Laboratorien

	Gemäss Eidg. Analysenliste KVG	Vertraglich geregelte obligatorische Qualitätssicherung (Konzept QUALAB)	EJPD, UVEK (ASTRA) oder kantonale Gerichteinstanzen
A	X	X	-
B	X	X	-
C	-	-	X
D	-	-	-

15.6 Vertraulichkeit nicht verlangter positiver Resultate

Gemäss Artikel 10 des Übereinkommens über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997 [Europarat 1997] hat jeder Mensch das Recht auf Auskunft in Bezug auf alle über seine Gesundheit gesammelten Angaben. Alle angeforderten Resultate müssen der Person oder gegebenenfalls einer von der Rechtsordnung dafür vorgesehene Behörde, Person oder Stelle mitgeteilt werden. Dabei ist zu beachten, dass das Interesse und das Wohl des menschlichen Lebewesens Vorrang gegenüber dem blossen Interesse der Gesellschaft oder der Wissenschaft hat. Auch nicht verlangte Resultate müssen vertraulich gehandhabt werden (siehe Tab. 16).

Tabelle 16: Vertraulichkeit nicht verlangter positiver Resultate

	Routinekontrolle	Zusätzliche Resultate, die Rückschlüsse auf zusätzlichen Konsum erlauben
A	1	1
B	1	2
C	1	2
D	1	2

¹ Dem Auftraggeber mitteilen.

² Nur (behandelnden) Medizinalpersonen mitteilen.

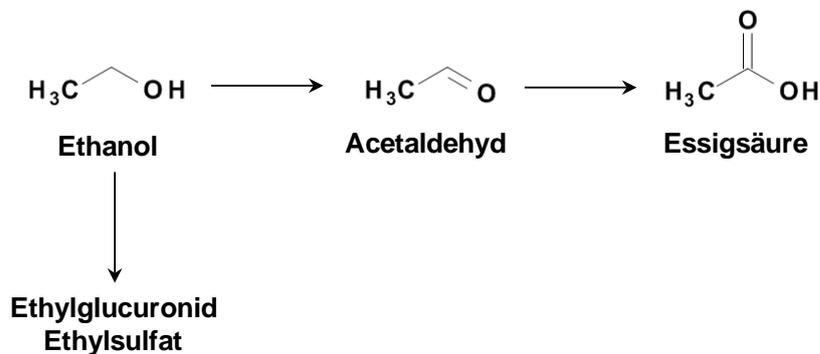
16. Pharmakokinetik, Nachweisbarkeit

Die Nachweisbarkeit ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich, falls nichts anderes vermerkt ist, auf die Nachweisbarkeit mittels immunchemischer Methoden.

16.1 Alkohol (Ethanol) und Ethylglucuronid (EtG)

Szenename:	Alk.
Resorption:	20 min bis 2 h (Werte für Berechnungen bei Strassenverkehrsdelikten).
Elimination:	0.1 g/kg (Gewichts-Promille) bis 0.2 g/kg pro Stunde (Normwerte).
Nachweisbarkeit:	Alkohol: abhängig von der aufgenommenen Dosis. Ethylglucuronid: 2 - 3 Tage im Urin, bis 1 Tag im Blut.
Metabolismus:	Ethanol wird zu Acetaldehyd und Essigsäure metabolisiert (Abb. 5). Durch Glucuronidierung und Sulfatierung werden die Konjugate Ethylglucuronid (spezifischer Biomarker für Alkoholkonsum) und Ethylsulfat (Nebenprodukt in geringer Konzentration) gebildet [Baselt 2011, Alt 1997, Abbott Laborlexikon].
T _{1/2} *:	2 - 14 h. * Nachfolgend ist dabei immer die Eliminationshalbwertszeit gemeint.

Abbildung 5: Metabolismus des Alkohols (Ethanol)

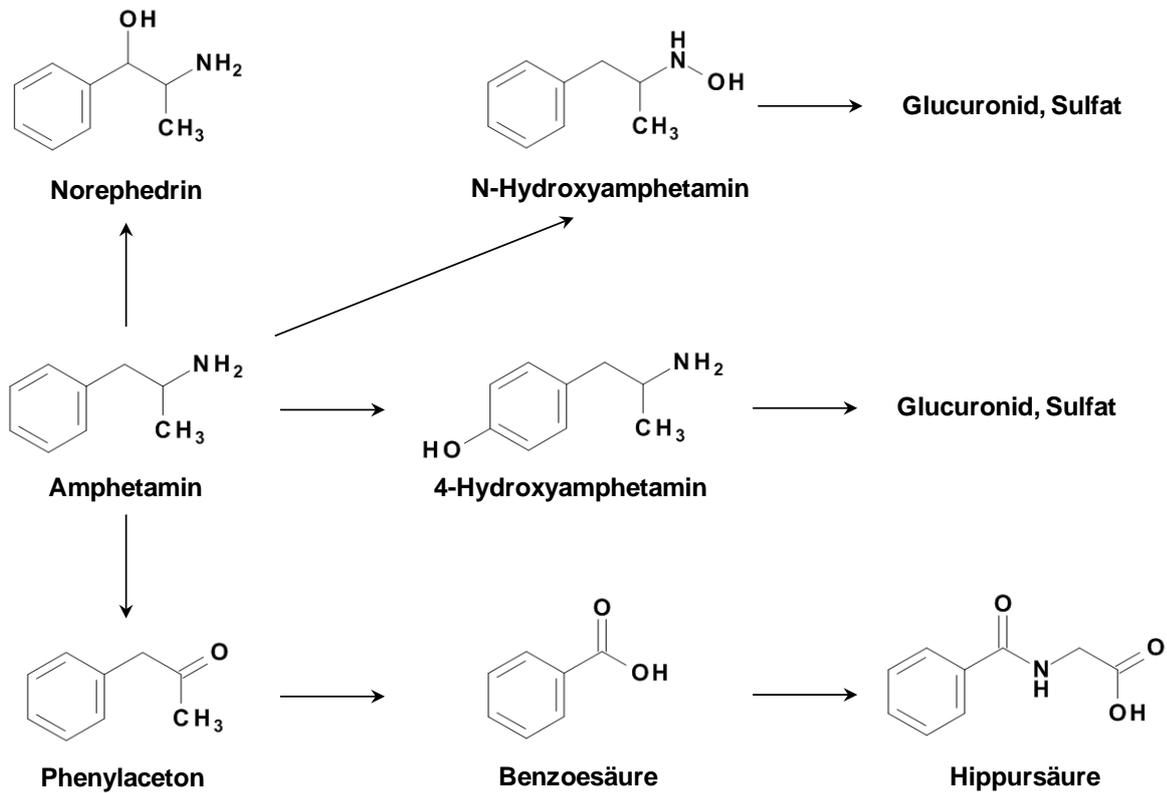


16.2 Amphetamin und Derivate

16.2.1 Amphetamin

Szenename:	Speed.
Metabolismus:	Die Metabolisierungs- (Abb. 6) und Exkretionsraten sind pH-abhängig: saurer pH (z.B. nach Einnahme von Ascorbinsäure oder sauren Fruchtsäften) erhöht (bis 78% / 24 h, 68% unverändert), alkalischer pH senkt die Ausscheidung im Urin (45% / 24 h, 2% unverändert). Zu beachten ist, dass gewisse Medikamente (z.B. Appetithemmer) zu Amphetamin metabolisieren (Abb. 9).
T _{1/2} :	7 - 34 h, abhängig Urin-pH [Baselt 2011]. Amphetamin erscheint innerhalb von 20 min nach der Applikation im Urin.
Nachweisbarkeit:	-72 h, abhängig Dosis und Konsumfrequenz.

Abbildung 6: Metabolismus des Amphetamins



16.2.2 Cathinon, Methcathinon, Methylnormcathinon (Mephedron, 4MMC)

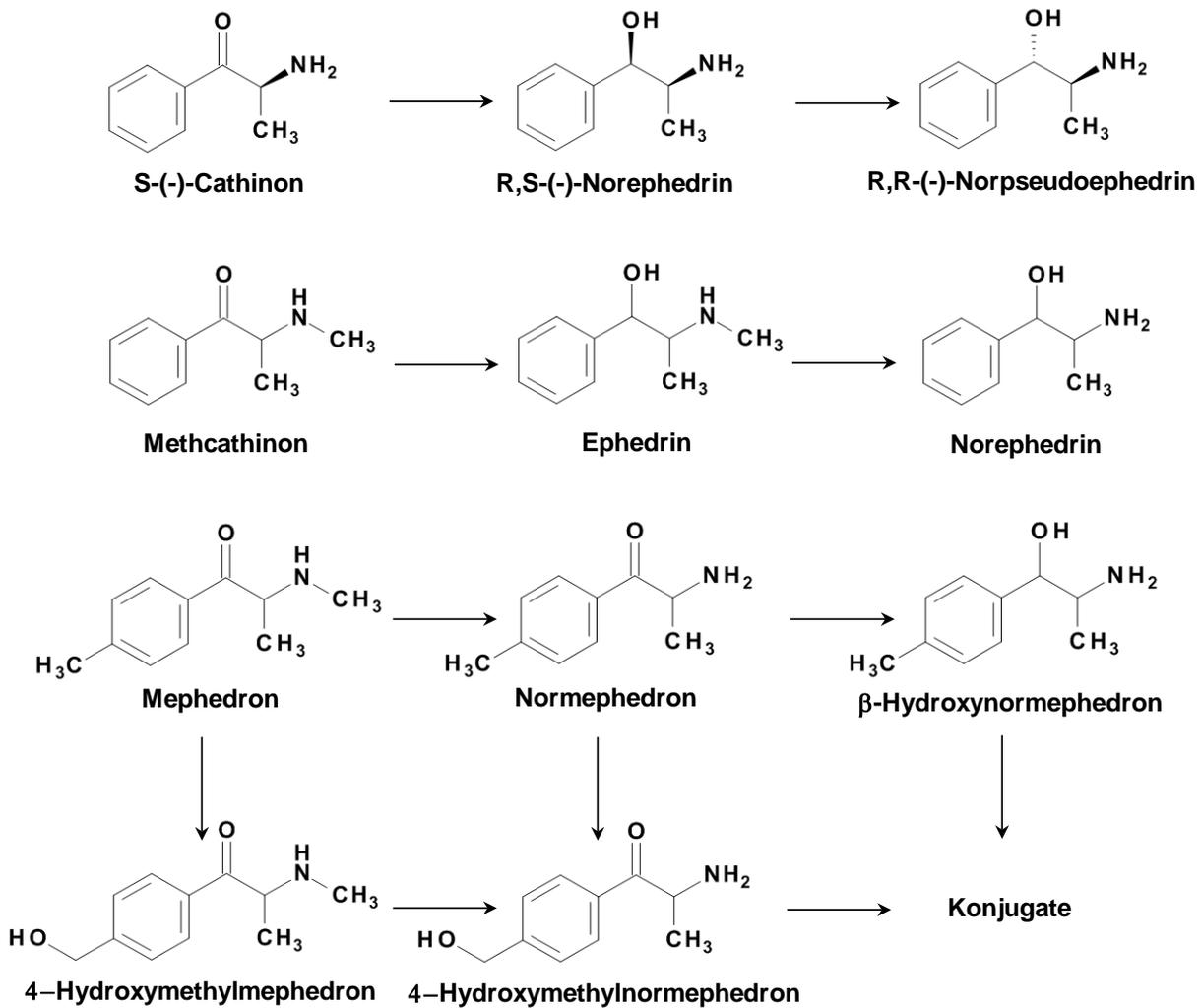
Szenenamen: Cat (Methcathinon); M-Cat, Meouw (Methylnormcathinon).

Metabolismus: Cathinon wird rasch durch Reduktion metabolisiert (Abb. 7). Nach einer Einzeldosis wurden im 24 h-Urin 2.4% unverändert, 28% als Norephedrin und 3.8% als Norpseudoephedrin ausgeschieden [Brenneisen 1986]. Ephedrin und Pseudoephedrin sind die Hauptmetaboliten von Methcathinon [Paul 2001]. Methylnormcathinon (Mephedron) wird durch Demethylierung, Reduktion und Hydroxylierung u.a. zu Normephedron (Methcathinon), Hydroxymethylmephedron und Hydroxynormephedron metabolisiert [Meyer 2010]. Die hydroxylierten Metaboliten werden primär als Konjugate eliminiert.

T_{1/2}: Cathinon: 2.7 - 6 h.

Nachweisbarkeit: Cathinon: 4 - 8 h. Cathinon ist der spezifische Urinmarker für den Nachweis des Khatkonsums.

Abbildung 7: Metabolismus des Cathinons, Methcathinons und Methylmethcathinons



16.2.3 Methamphetamin

Szenenamen: Meth, Crystal, Crystal Meth, Ice, Crank, Jaba.

Metabolismus: Unter normalen Bedingungen wird Methamphetamin bis zu 43% / 24 h unverändert, 4 - 7% als Amphetamin und 15% als 4-Hydroxymethamphetamin (frei oder konjugiert) ausgeschieden (Abb. 8). In saurem Urin werden innerhalb 24 h bis zu 76% unverändert und 7% als Amphetamin ausgeschieden. Alkalischer Urin senkt die Ausscheidung auf 2% bzw. <0.1% [Baselt 2011]. Auch hier ist zu beachten, dass gewisse Medikamente zu Methamphetamin metabolisieren (Abb. 9).

T_{1/2}: 6 - 15 h, abhängig Urin-pH. Methamphetamin erscheint innerhalb von 20 min nach der Applikation im Urin.

Nachweisbarkeit: -65 h, abhängig Dosis und Konsumfrequenz [Huestis 2007].

Abbildung 8: Metabolismus des Methamphetamins

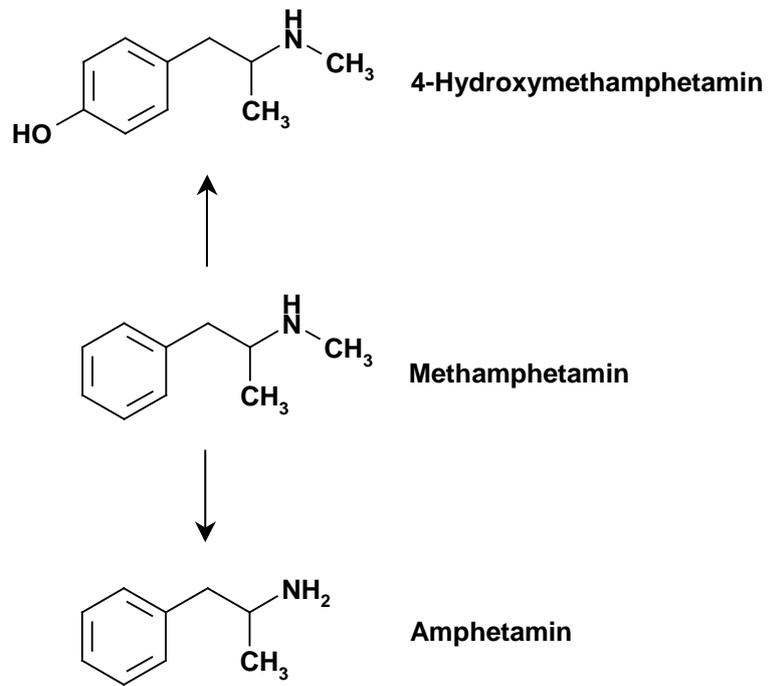
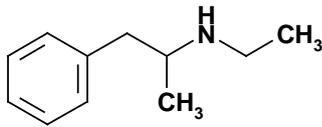
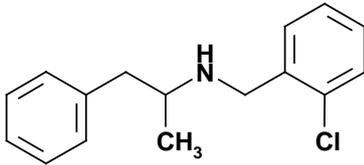


Abbildung 9: Medikamente mit Amphetamin oder Methamphetamin als Metabolit

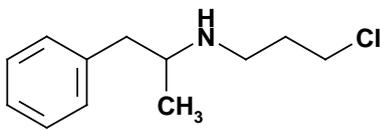
Amphetamin als Metabolit



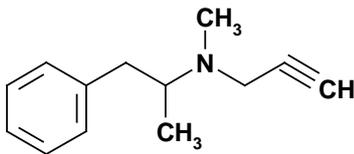
Ethylamphetamin



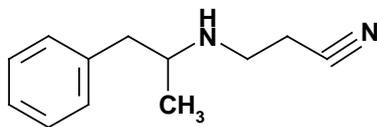
Clobenzorex



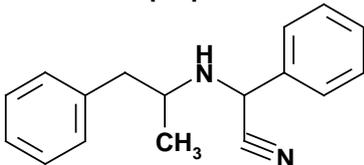
Mefenorex



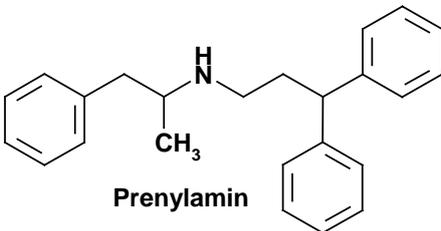
Selegilin



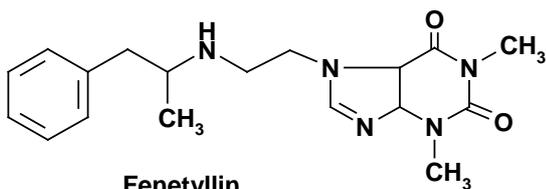
Fenproporex



Amfetaminil

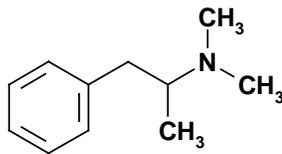


Prenylamin

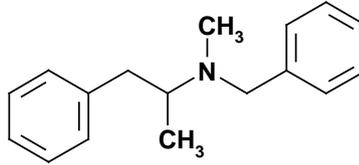


Fenetyllin

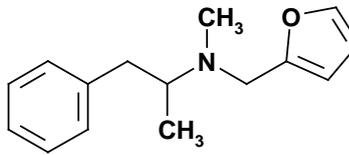
Methamphetamin als Metabolit



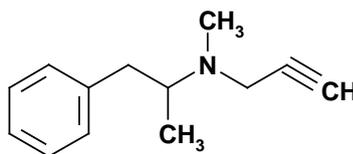
Dimethylamphetamin



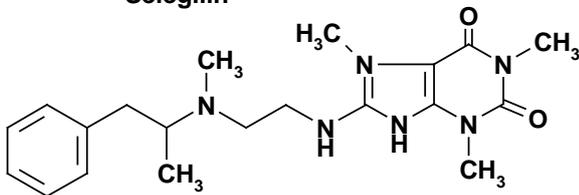
Benzphetamin



Furfenorex



Selegilin



Fencamin

16.2.4 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA)

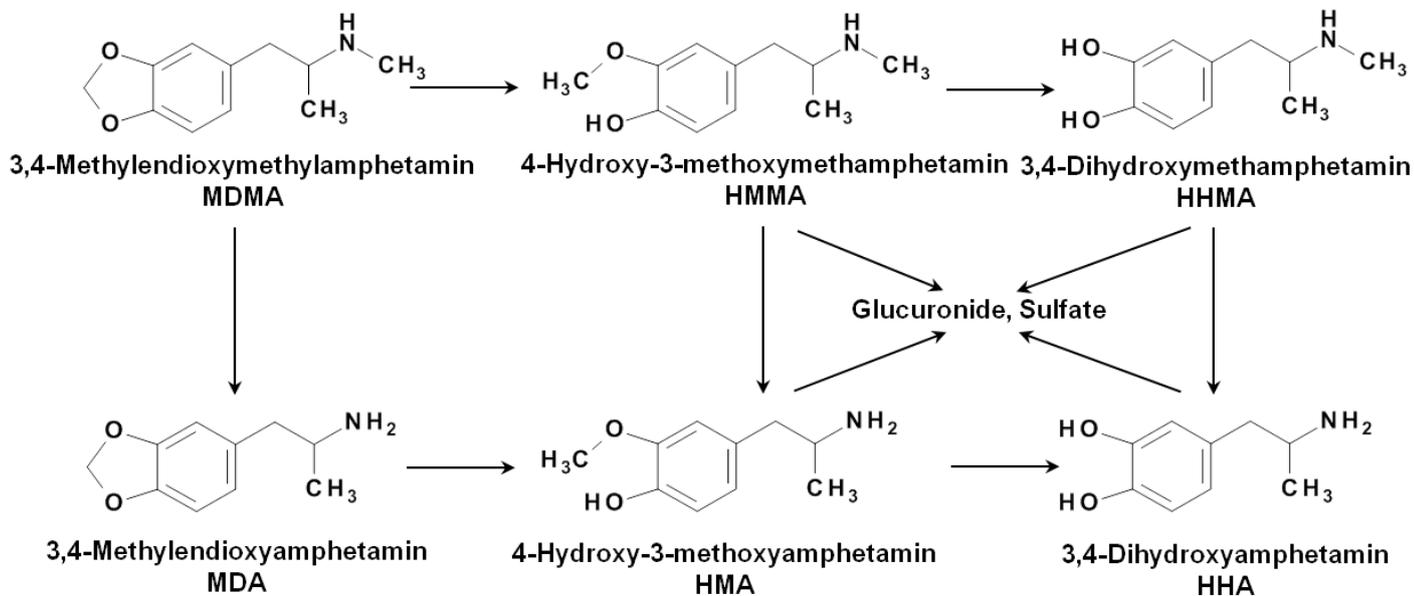
Szenenamen: Ecstasy, Exstasy, XTC.

Metabolismus: MDMA wird vorwiegend unverändert ausgeschieden. Metaboliten (Abb.10) entstehen durch N-Demethylierung, oxydativer Ringöffnung, Methylierung und Glucuronidierung. Hauptmetabolit im Urin ist das 4-Hydroxy-3-methoxymethamphetamin (HMMA), welches vor allem in glucuronidierter Form ausgeschieden wird [Helmlin 1996, Maurer 1996]. Nach oraler Applikation von 100-125 mg MDMA werden innerhalb von 24 h 26% der Dosis unverändert, 23% als HMMA, 20% als 3,4-Dihydroxymethamphetamin, 1% als MDA sowie 0.9% als 3-Hydroxymethamphetamin ausgeschieden. 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA) wird weitgehend unverändert eliminiert. 3,4-Methylenedioxyethylamphetamin (MDE, „Eve“) wird durch Ringöffnung, Konjugation, N-Deethylierung und Deaminierung abgebaut.

T_{1/2}: 5 - 9 h.

Nachweisbarkeit: 1 - 4 Tage.

Abbildung 10: Metabolismus des 3,4-Methylenedioxyamphetamins



16.3 Barbiturate

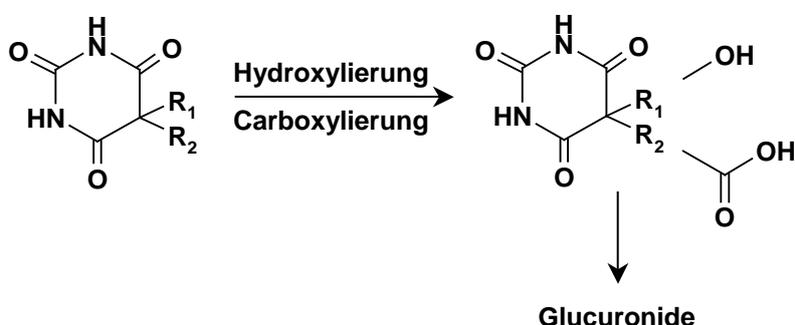
Szenenamen: Barbs, Barbies, Downers.

Metabolismus: Phenobarbital (Barbital), Pentobarbital, Cyclobarbital etc. werden durch Oxidation der Substituenten R_1 und/oder R_2 hydroxyliert und carboxyliert, gefolgt durch Konjugatbildung (v.a. Glucuronide) (Abb. 11). Phenobarbital wird zu 25%, Pentobarbital zu 50% unverändert ausgeschieden. Thiobarbiturate werden durch Desulfurierung am S-2 metabolisiert. Methylphenobarbital wird primär N-demethyliert.

$T_{1/2}$: 15 - 48 h (Pentobarbital), 48 - 120 h (Phenobarbital) 15 - 40 h (Secobarbital).

Nachweisbarkeit: Bis 5 Tage (Pentobarbital), Phenobarbital bis 8 Tage.

Abbildung 11: Metabolismus der Barbiturate



16.4 Benzodiazepine

Szenenamen: Benzos, Downers; Rophies, Roofies, R2 (Flunitrazepam).

Metabolismus: 1,4-Benzodiazepine (Diazepam, Chlordiazepoxid etc.): Durch Desalkylierung, Oxydation und Hydroxylierung entstehen die Hauptmetaboliten Nordiazepam und Oxazepam, die nach 3-Hydroxylierung als Glucuronide renal eliminiert werden (Abb. 12).

7-Nitrobenzodiazepine (Flunitrazepam, Nitrazepam etc.): Metabolisierung durch Reduktion zu 7-Aminoverbindungen, N-Acetylierung, N-Demethylierung, 3-Hydroxylierung und -Glucuronidierung (Abb. 13).

Flunitrazepam wird zu weniger als 1% unverändert ausgeschieden.

Triazolobenzodiazepine: 1- und 4-Hydroxylierung, durch Ringspaltung auch Bildung von Benzophenonen (Alprazolam) (Abb. 14).

$T_{1/2}$: 20 - 40 h (Diazepam), 40 - 100 h (Nordiazepam), 10 - 30 h (Flunitrazepam, 8-20 h Bromazepam), 1-30 h (Triazolam).

Nachweisbarkeit: Tage bis Monate (nach Langzeitkonsum).

Abbildung 12: Metabolismus der 1,4-Benzodiazepine

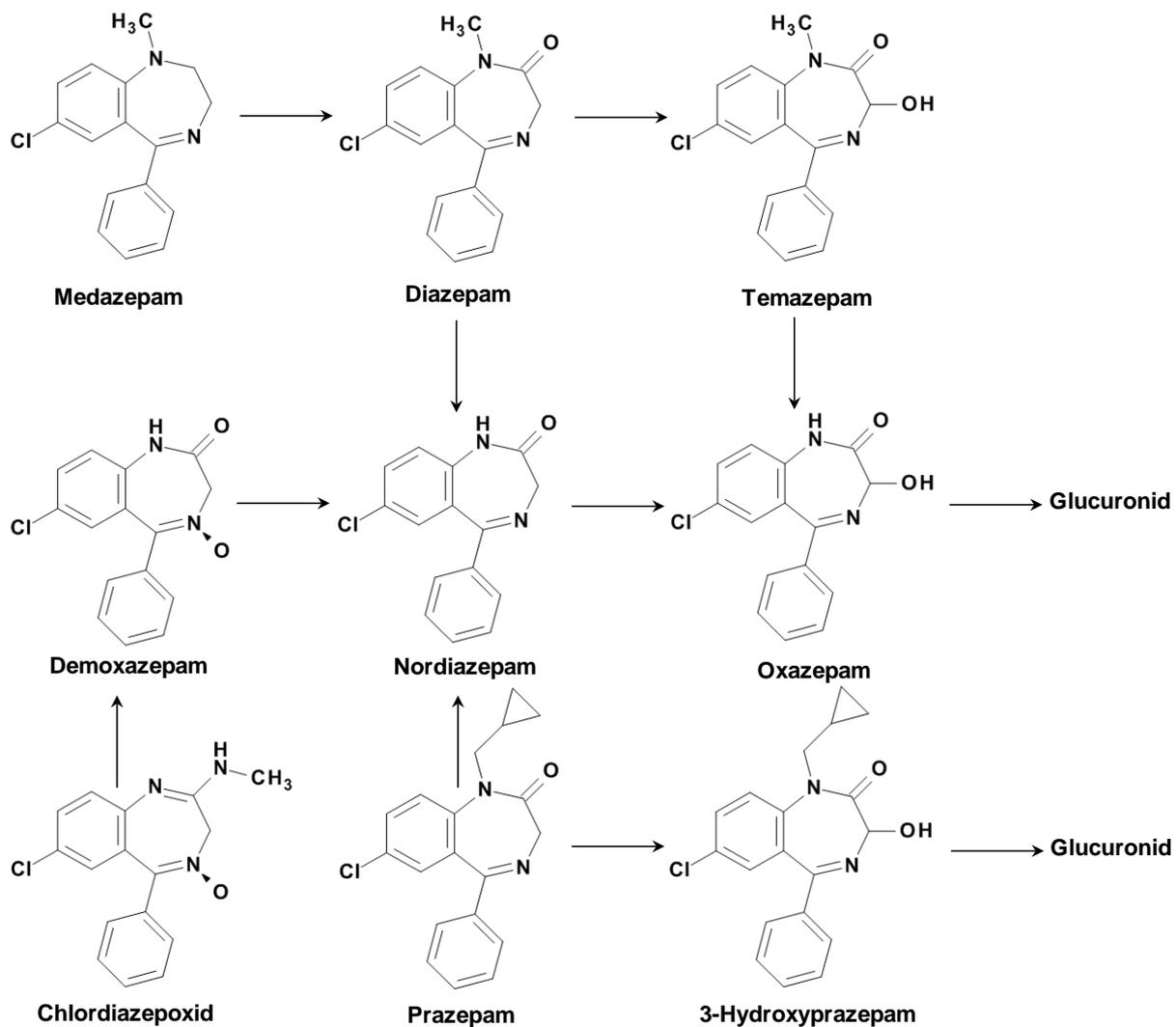
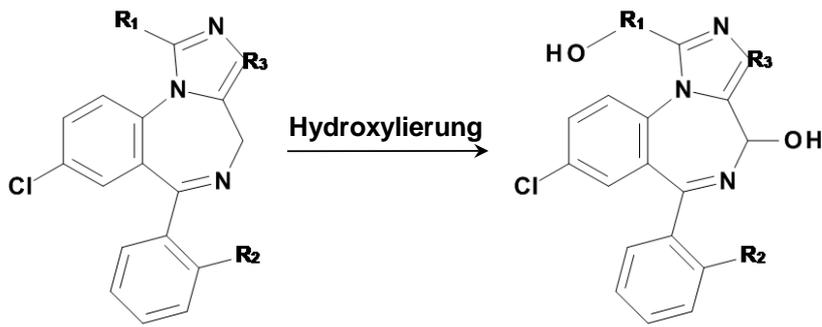


Abbildung 14: Metabolismus der Triazolobenzodiazepine



Alprazolam	R₁ : CH₃	R₂ : H	R₃ : N
Brotizolam	: CH₃	: Cl	: N
Midazolam	: CH₃	: F	: CH
Triazolam	: CH₃	: Cl	: N

16.5 Cannabis

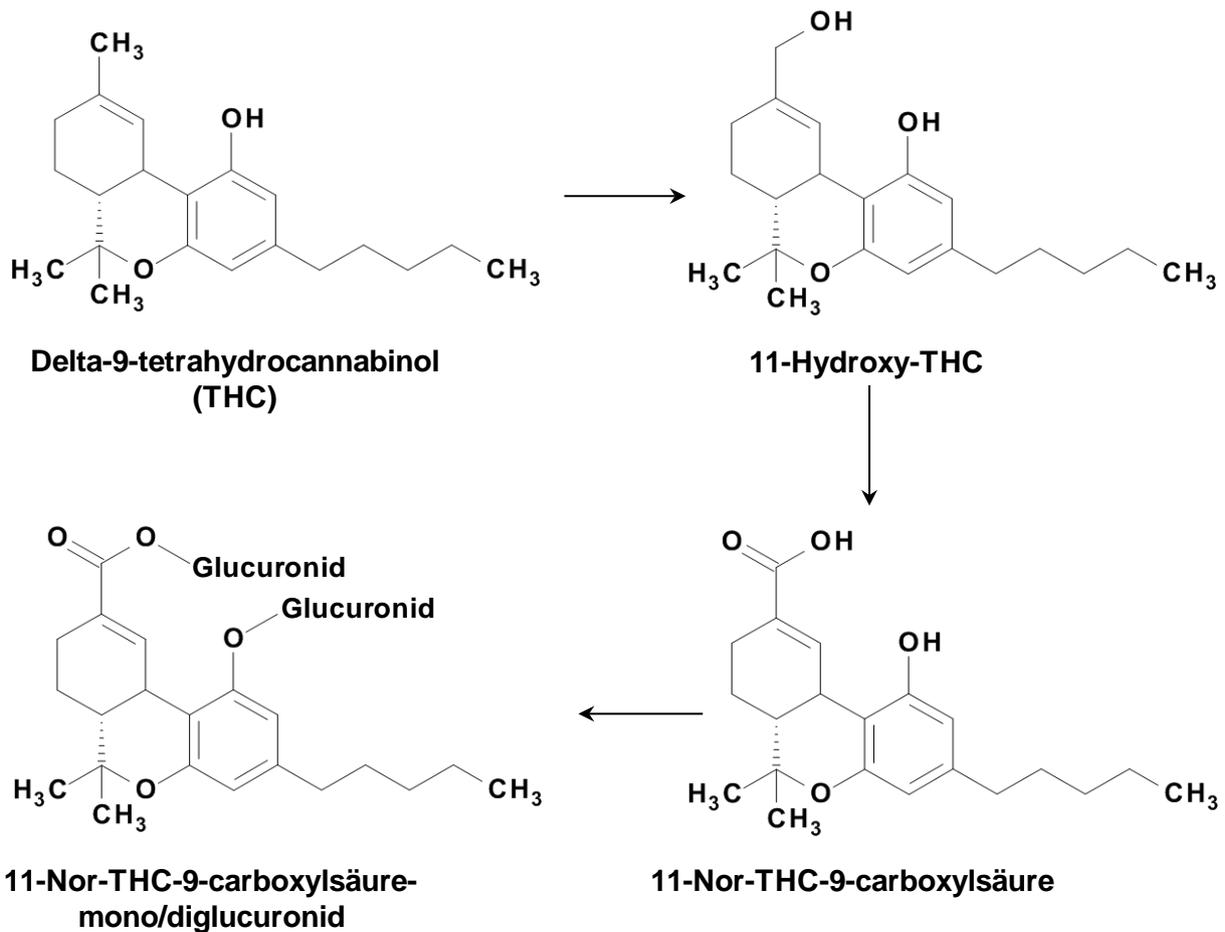
Szenenamen: Marijuana, Marihuana, Pot, Gras, Grass, Bhang (Cannabiskraut, -blüten); Hasch, Piece (Cannabisharz).

Metabolismus: Durch Oxydation an C-11 (und auch in der Seitenkette) resultieren Hydroxy- und Carboxy-Metaboliten, die vorwiegend als Glucuronide ausgeschieden werden (Abb. 15). Zusätzlich wurden Fettsäure-Konjugate nachgewiesen, die über längere Zeit im Körper verbleiben. Rund 1/3 der absorbierten THC-Dosis wird mit dem Urin, 2/3 via Faeces ausgeschieden [Huestis 1999, McGilveray 2005, Musshoff 2006, Iversen 2000].

T_{1/2}: THC: 20 - 57 h (unregelmässiger Konsum), 3 - 13 Tage (regelmässiger Konsum); 11-Nor-THC-9-Carbonsäure: 1 - 3 Tage.

Nachweisbarkeit: Bis zu 3 Tagen (Einmalkonsum), bis zu 30 Tagen (gelegentlicher Konsum, 1 mal pro Woche), bis zu 80 Tagen (Dauerkonsum). Das weite Urin-Detektionsfenster ist vor allem auf Multikompartiment-Kinetik, Multiphasen-Distribution und -Elimination sowie auf hohe Affinität des THC für Fettgewebe zurückzuführen. THC und 11-Hydroxy-THC sollten anstelle der 11-Nor-THC-9-Carbonsäure als Urin-Zielanalyten für den Nachweis kürzlich erfolgten Konsums verwendet werden [Manno 2001, Brenneisen 2010]. Dies gilt allerdings nur im Falle von gelegentlichem Konsum. Chronische Konsumenten zeigen ein entsprechend erweitertes Nachweisfenster [Karschner 2009].

Abbildung 15: Metabolismus des Delta-9-Tetrahydrocannabinols (THC)



16.6 Cocain

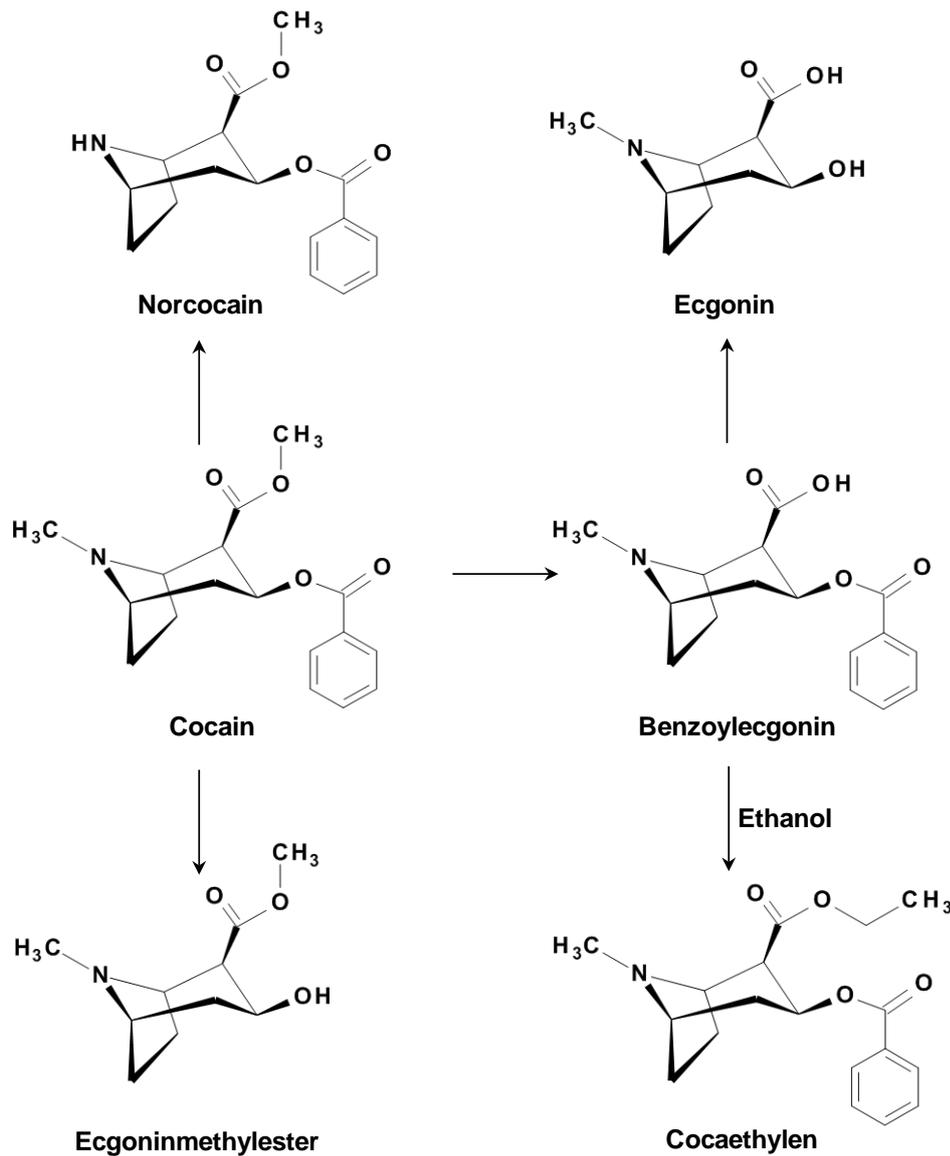
Szenenamen: Koks, Coci, Schnee, Charlie, Crack.

Metabolismus: Die Hauptmetaboliten des Cocains sind Benzoyllecgonin und Ecgoninmethylester (Methylecgonin) (Abb. 16). Sie entstehen durch enzymatische (Pseudocholinesterase) oder spontane Hydrolyse. Anhydroecgoninmethylester ist ein spezifischer Marker für „Crack“ Konsum, während Cocaethylen nach gleichzeitigem Konsum von Alkohol nachweisbar ist.

T_{1/2}: 0.5 - 1.5 h (Cocain), 3.5 - 8 h (Benzoyllecgonin), 3.5-6 h (Ecgoninmethylester).

Nachweisbarkeit: 4 - 12 h (Cocain), 1 - 4 Tage (Benzoyllecgonin), bis 5 Tage (Benzoyllecgonin, Langzeitkonsum).

Abbildung 16: Metabolismus des Cocains



16.7 Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB)

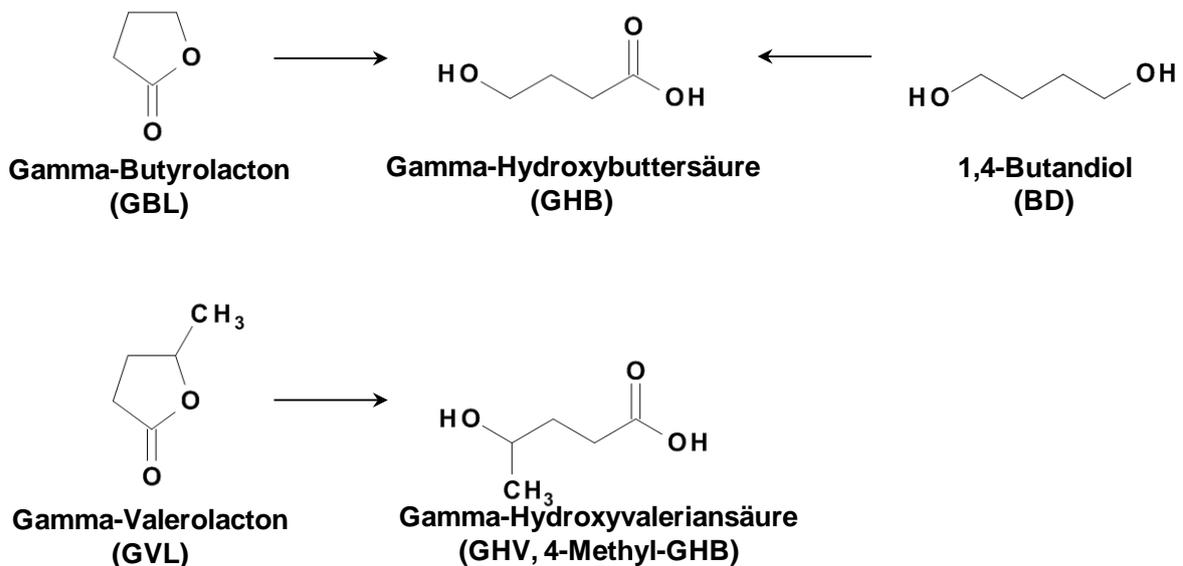
Szenenamen: GHB: Fantasy, G, K.O.-Tropfen, Liquid Ecstasy, Natriumoxybat, Salty Water, Soap.
 GBL: Renewtrient, Blue Nitro, Gamma G; BD: Borametz, BVM, Promusol, Thunder Nectar.

Metabolismus: GHB wird durch Alkoholdehydrogenase praktisch vollständig zu Wasser und Kohlenstoffdioxid metabolisiert (Abb. 17). Es sind keine spezifischen Metaboliten bekannt. In der Regel werden weniger als 5% der GHB-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden (z.B. nur rund 1% nach 25 mg/kg GHB). Gamma-Butyrolacton (GBL) und 1,4-Butandiol (BD) sind Stoffe die oral aufgenommen schnell bis sehr schnell (GBL) im Körper in GHB umgewandelt werden (GBL durch eine Lactonase, BD über die Alkoholdehydrogenase/Aldehyddehydrogenase). Die Wirkung des GBL und des BD beruht auf ihrer Umwandlung zu GHB. Gamma-Valerolacton (GVL) wird zu Gamma-Hydroxyvaleriansäure (GHV, 4-Methyl-GHB) umgewandelt.

T_{1/2}: GHB 20 - 60 min.

Nachweisbarkeit: Nach einer oralen Dosis von 25 mg GHB pro kg liessen sich rund 1-5% der Dosis im Urin wiederfinden, woraus ein Detektionsfenster bis höchstens 12 h resultierte (Serum d 6 h) [Brenneisen 2004, Baselt 2011].
Hinweis zur Analytik: Die Bestimmung aus Urin oder Plasma erfolgt mittels enzymatischer Tests [Sciotti et al 2010, Hasan 2011], GC-MS [Brenneisen 2004], HPLC-MS/MS oder HPCE-UV/MS [Baldacci 2003].

Abbildung 17: Metabolismus des Gamma-Butyrolactons (GBL) und Gamma-Valerolactons (GVL)



16.8 Ketamin

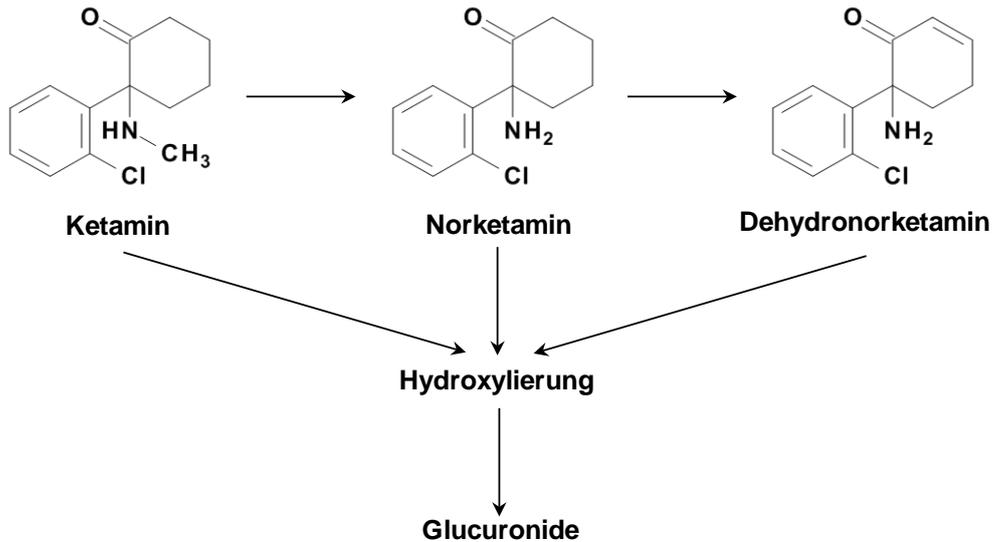
Szenenamen: K, Kate, Barbara, Ket, Kitty, Kiti, Special K, Multiketamin, Fiction, Keta.

Metabolismus: Ketamin wird in der Leber vor allem über N-Demethylierung und Hydroxylierung sowie anschliessender Konjugation metabolisiert (Abb. 18). Der wichtigste Weg beinhaltet die N-Demethylierung durch Cytochrom P₄₅₀ zu Norketamin, einem aktiven Metaboliten mit einem Drittel der anästhetischen Potenz des Ketamins [Baselt 2011].

T_{1/2}: 3 - 4 h (Ketamin), 240 min (Norketamin).

Nachweisbarkeit: 1 Tag.
Hinweis zur Analytik: es sind bis jetzt keine immunologischen Methoden verfügbar. Der Ketaminkonsum im Urin oder Blut ist deshalb nur mit GC-MS oder HPLC-MS nachweisbar [Baselt 2011].

Abbildung 18: Metabolismus des Ketamins



16.9 Lysergsäurediethylamid (LSD)

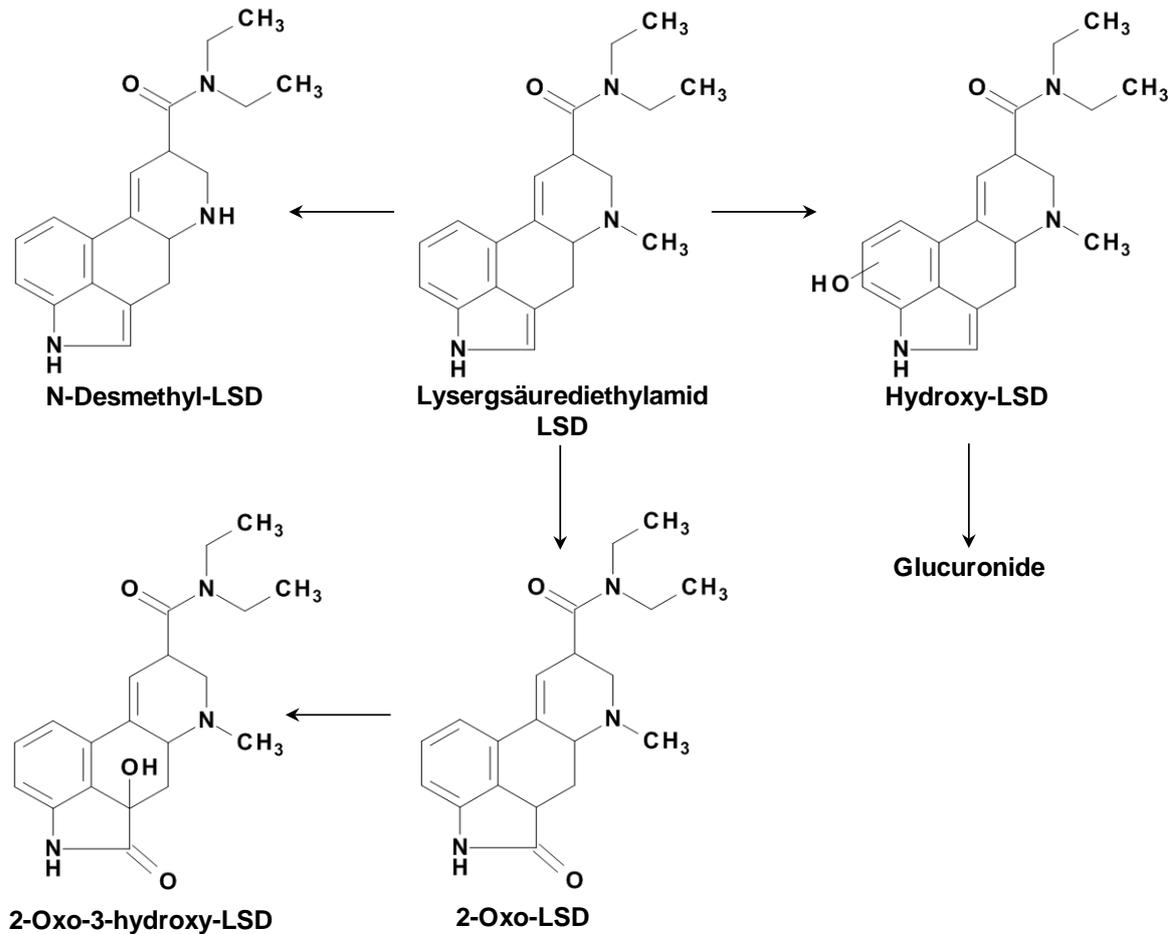
Szenenamen: Trips, Mikros, Filzli, Acid.

Metabolismus: N-Demethylierung, N-Deethylierung, Hydroxylierung und Glucuronidbildung sind die wichtigsten Metabolisierungsschritte (Abb. 19). Die Hauptmetaboliten im Urin sind 2-Oxo-3-hydroxy-LSD und Nor-LSD. Weitere Metaboliten sind Nor-iso-LSD, Lysergsäureethylamid, Trihydroxy-LSD, Lysergsäure-ethyl-2-hydroxy-ethylamid sowie 13-/14-Hydroxy-LSD und deren Glucuronide [Canezin 2001].

T_½: 3 - 4 h.

Nachweisbarkeit: 1 - 2 Tage.

Abbildung 19: Metabolismus des Lysergsäurediethylamids (LSD)



16.10 Methadon

Szenenamen: Dolly, Doll, Red Rock.

Metabolismus: Methadon wird durch Mono-, Di-N-De-methylierung und folgende spontane Zyklisierung zu 2-Ethyliden-1,5-Dimethyl-3,3-Diphenylpyrrolidin (EDDP) und 2-Ethyl-5-Methyl-3,3-Diphenylpyrrolin (EMDP) metabolisiert (Abb. 20). Anschliessend erfolgt die Glukuronidierung. Hauptmetabolit ist EDDP [Baselt 2011].

T_{1/2}: 15 - 55 h.

Nachweisbarkeit: Methadon 1.5 - 3 Tage, EDDP 3 - 4 Tage.
Da die Metabolisierung des Methadons durch Interaktion mit Begleitmedikamenten sowie bei schneller Metabolisierung (siehe Kap. 10) stark beschleunigt ist, wird für Compliance-Prüfungen die zusätzliche Bestimmung des EDDP empfohlen. Mit dieser Massnahme werden auch Methadonzusätze im Urin in manipulativer Absicht (Verkauf des restlichen Methadons/Spikers) erfasst:

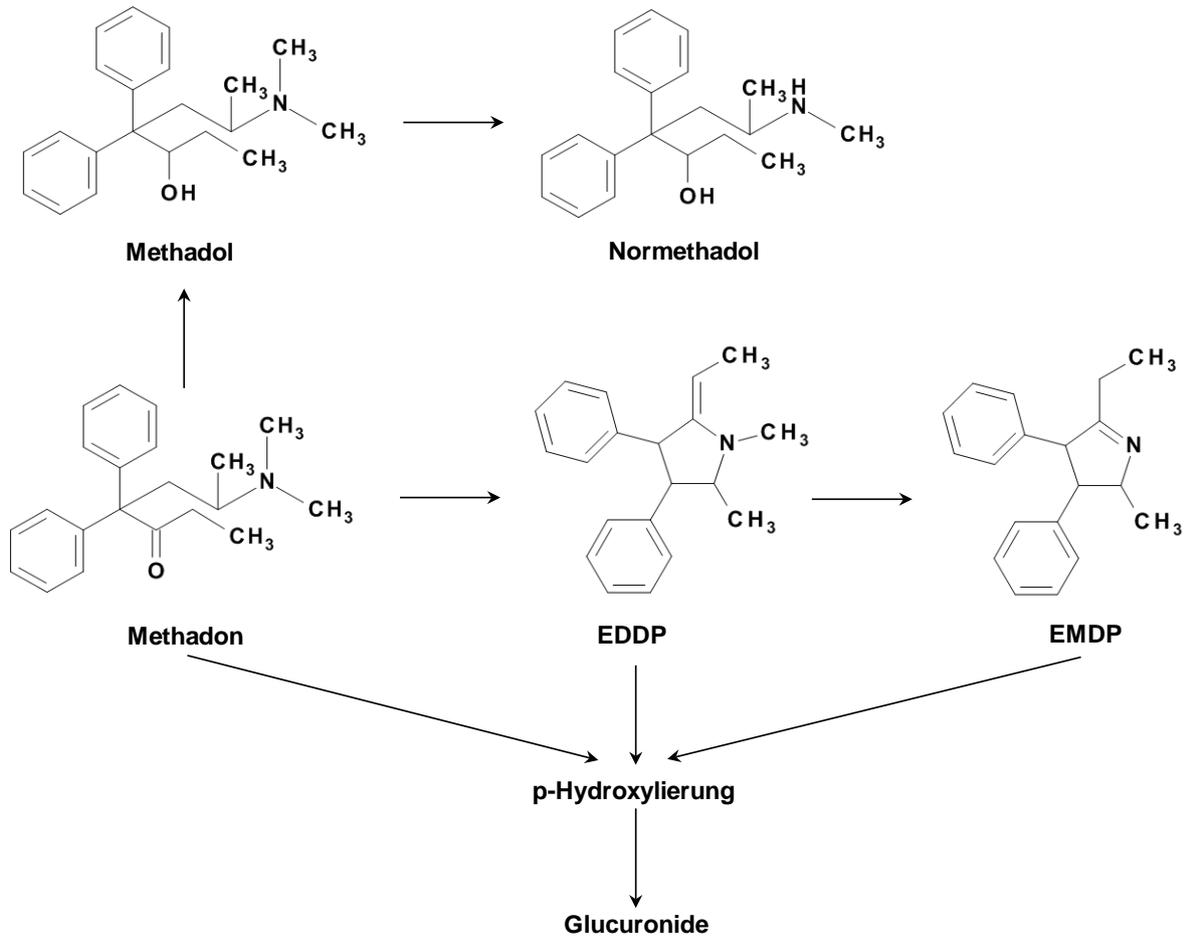
Methadon und EDDP negativ: keine Methadoneinnahme.

Methadon und EDDP positiv: Methadoneinnahme.

Methadon negativ, EDDP positiv: schnelle Metabolisierung, Medikamenten-Interaktion.

Methadon positiv, EDDP negativ: Spiker.

Abbildung 20: Metabolismus des Methadons



16.11 Methaqualon

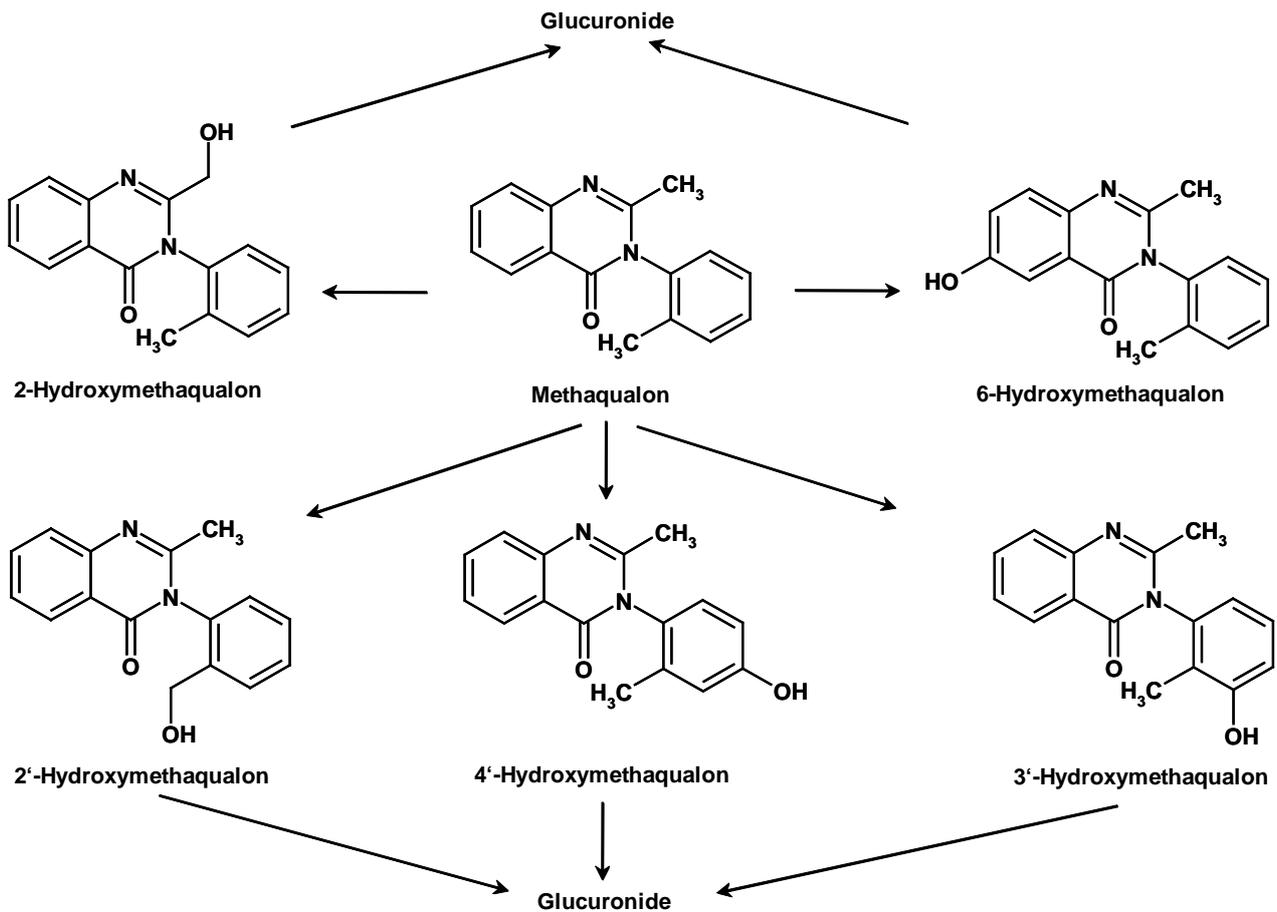
Szenenamen: Seven-one-fours, Seventeen, Lemmon 714, Mandrax.

Metabolismus: Methaqualon wird durch Hydroxylierung an verschiedenen Stellen metabolisiert (Abb. 21). Dabei entstehen zahlreiche Metaboliten inklusiv ein Dihydroxy- und ein N-oxidiertes Derivat [Brenner 1996]. Hauptmetabolite sind Methaqualon-N-Oxid, 4'-Hydroxymethaqualon-Glucuronid, 2'-Hydroxymethylmethaqualon-Glucuronid, 3-Hydroxymethaqualon, 2-Hydroxymethylmethaqualon-Glucuronid, 6-Hydroxymethaqualon-Glucuronid.

T_{1/2}: 20 - 60 h.

Nachweisbarkeit: 3 - 4 Tage.

Abbildung 21: Metabolismus des Methaqualons



16.12 Methylphenidat

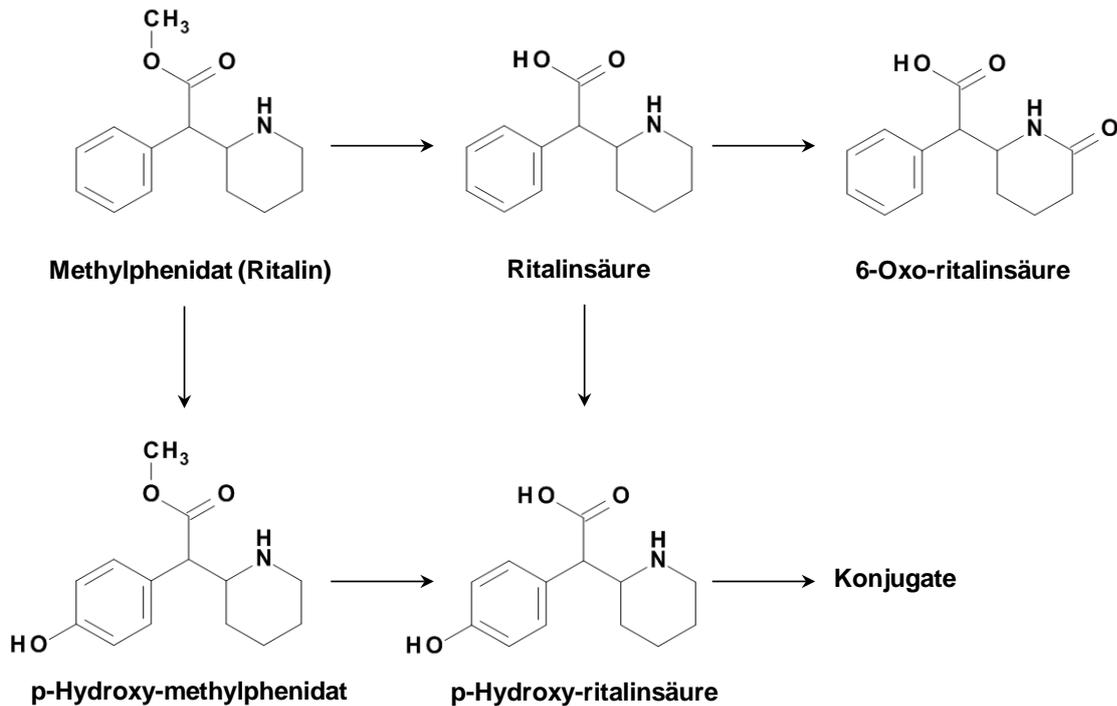
Szenenamen: Ritas, Pep.

Metabolismus: Methylphenidat (Ritalin) wird rasch zur inaktiven Ritalinsäure metabolisiert (Abb. 22). Weitere Metaboliten entstehen durch Hydroxylierung, Methylierung, Oxydation sowie Konjugation. Nach gleichzeitigem Konsum von Ethanol ist Ethylpheniat nachweisbar. Im Urin werden innerhalb 24 h 80% einer Methylphenidat-Dosis ausgeschieden, davon 60-81% als Ritalinsäure und 5-12% als 6-Oxo-ritalinsäure [Baselt 2011]. Weniger als 1% wird unverändert eliminiert, wobei dieser Anteil bei saurem Urin-pH höher sein kann.

T_{1/2}: 1.4 - 4.2 h.

Nachweisbarkeit: Bis mindestens 24 h (20 mg oral, therapeutische Dosis [Solans 1994]). Hinweis zur Analytik: Da Methylphenidat mittels Amphetamin- und Methamphetamin-Immunoassays nicht nachweisbar ist [Taylor 2004], wird der Einsatz von spezifischer ELISA, GC/MS oder HPLC-MS/MS gefordert [Solans 1994, Eichhorst 2004, Paterson 2012].

Abbildung 22: Metabolismus des Methylphenidats



16.13 N-Benzylpiperazin und Derivate

Szenenamen: A2, BZP.

Metabolismus: N-Benzylpiperazin (BZP) wird vor allem durch Hydroxylierung, N-Desalkylierung, O-Methylierung und Konjugation metabolisiert (Abb. 23 und 24) [Balmelli 2001, Staack 2002, Antia 2009, Baselt 2011]. Ca. 6% der BZP-Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden, die beiden Metaboliten 3'-Hydroxy-BZP und 4'-Hydroxy-BZP nur in kleinsten Mengen (0.11%). Bis jetzt sind keine anderen Ausscheidungswege bekannt, so dass eine tiefe Bioverfügbarkeit angenommen werden kann (ca. 12.5%) [Antia 2009].
Andere Piperazinderivate sind 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-piperazin (MDBP), 1-(4-Methoxyphenyl)-piperazin (MeOPP), 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-piperazin (TFMPP) und 1-(3-Chlorophenyl)-piperazin (mCPP). TFMPP wird durch Hydroxylierung, Spaltung des Piperazinsrings und Konjugation metabolisiert. Der Urin-Hauptmetabolit ist 4-Hydroxy-TFMPP [Staack 2003].

T_{1/2}: 4 - 6 h.

Nachweisbarkeit: 24 - 48 h.
Hinweis zur Analytik: bis jetzt sind keine immunologischen Methoden verfügbar. Der Konsumnachweis kann deshalb nur mittels chromatographischer Methoden, z.B. HPLC-DAD, HPLC-MS oder GC-MS, erfolgen [Tsutsumi 2005, Moreno 2011].

Abbildung 23: Metabolismus des N-Benzylpiperazins (BZP)

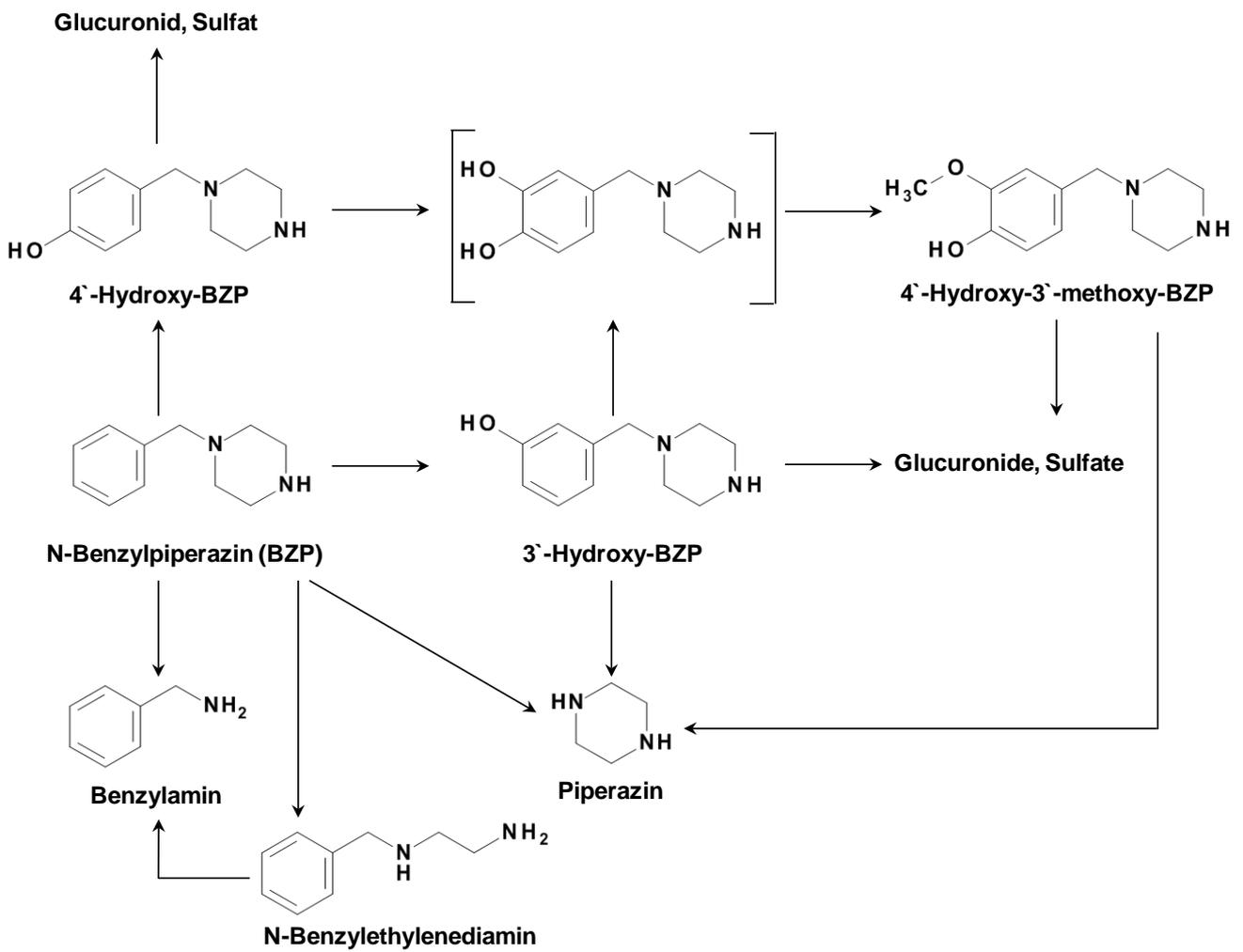
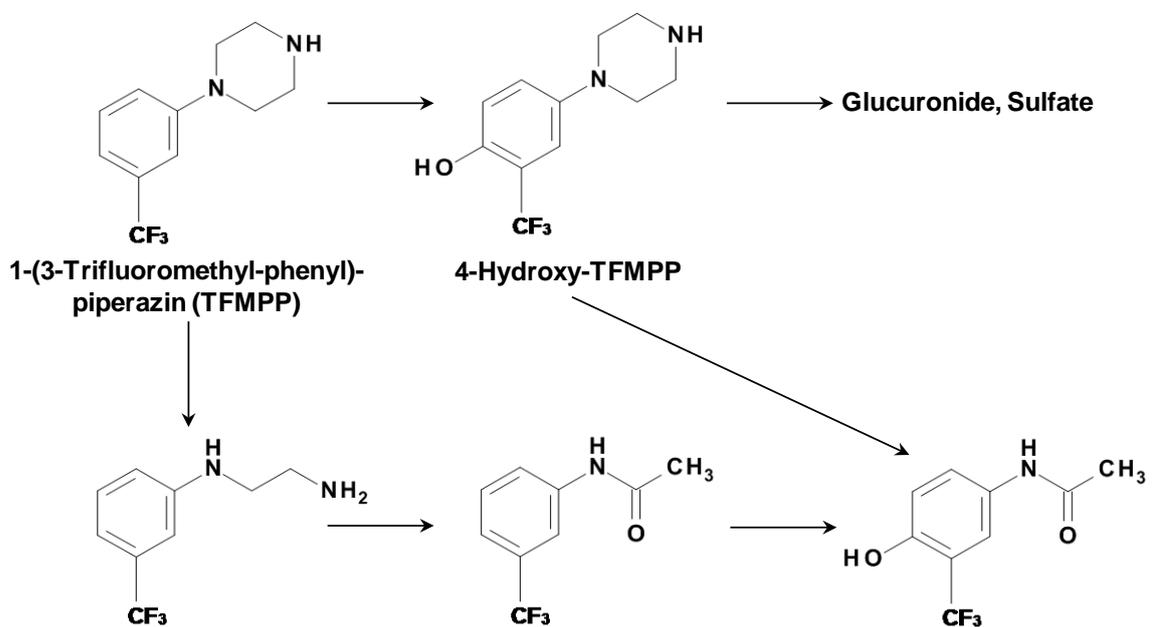


Abbildung 24: Metabolismus des 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-piperazins (TFMPP)



16.14 Nicotin

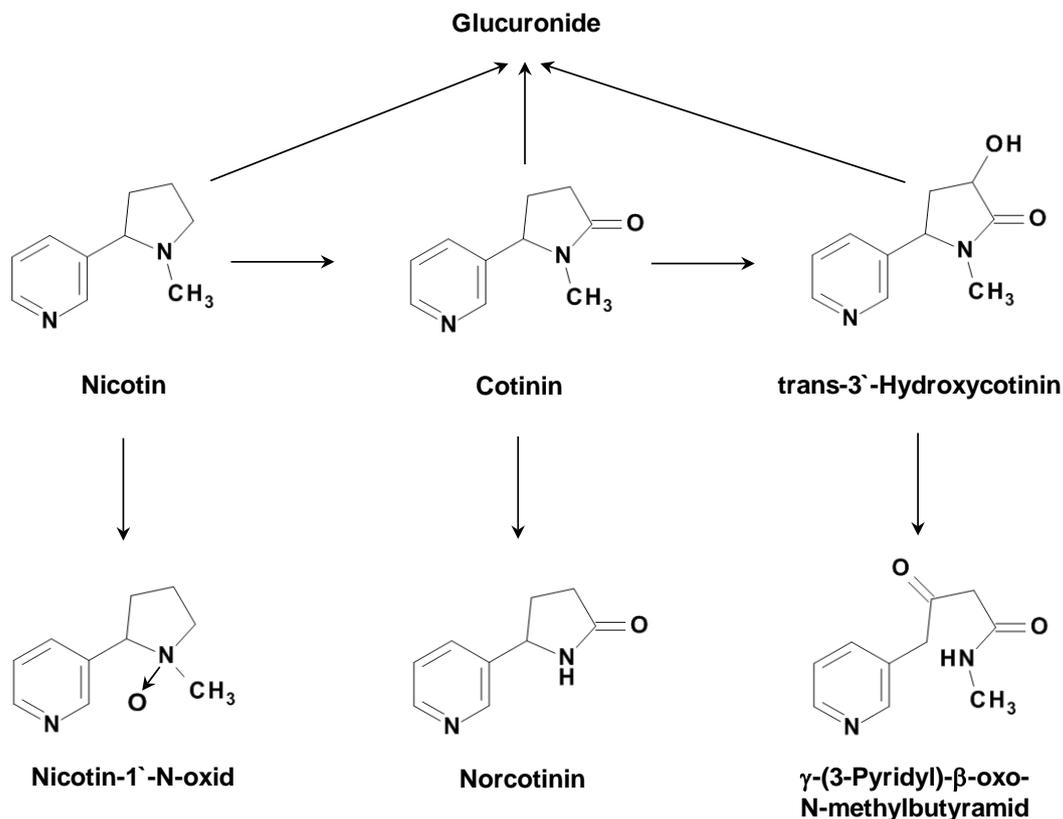
Szenenamen: --

Metabolismus: Nicotin wird durch Oxydation, Ringspaltung, Hydroxylierung und Glucuronidierung fast vollständig zu zahlreichen, inaktiven Metaboliten abgebaut (Abb. 25). Im 24 h-Urin werden 35% als trans-3'-Hydroxycotinin, 10% als Cotinin, 4% als Nicotin-1'-N-oxid und nur rund 5% unverändert ausgeschieden.

T_{1/2}: Nicotin: 24 - 84 min (pH-abhängig); Cotinin: 19 h.

Nachweisbarkeit: 8 - 48 h (pH-abhängig).
Die Bestimmung von Cotinin, dem Hauptmetaboliten des Nicotins, dient dazu, aktiven Tabakkonsum nachzuweisen und somit zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu unterscheiden. Passivraucher, sowie Gelegenheitsraucher werden nicht erfasst. Eine Dauerbelastung, z.B. auch durch Passivrauchen, lässt sich am besten durch eine Nicotinbestimmung im Haar nachweisen.

Abbildung 25: Metabolismus des Nicotins



16.15 Opiate

Szenenamen: Brown Sugar, Gift, H, Stoff.

Metabolismus: Diacetylmorphin (Heroin) wird primär enzymatisch durch Esterasen zu 6-Acetylmorphin und Morphin metabolisiert und primär in Form von 3-O- und 6-O-Glucuroniden ausgeschieden (Abb. 26).

T_{1/2}: 3 - 20 min (Diacetylmorphin), 9 - 40 min (6-Acetylmorphin), 1 - 7 h (Morphin).

Nachweisbarkeit: Morphin-Glucuronide bis zu 48 h (in Einzelfällen bis 72 h), 6-Acetylmorphin bis zu 8 - 12 h.

Differenzierbarkeit Opiat-Konsum:
 Eine Zuordnung ist immunchemisch nur für den Heroinkonsum durch Messung des spezifischen Markers 6-Acetylmorphins möglich (siehe Kap. 10), welches wegen allfälliger Störsubstanzen ebenfalls chromatographisch bestätigt werden muss. Vor allem die Metabolisierung von Codein zu Morphin unterliegt einer hohen interindividuellen Variabilität. Codein-Morphin-Ratios sind deshalb vorsichtig zu interpretieren.

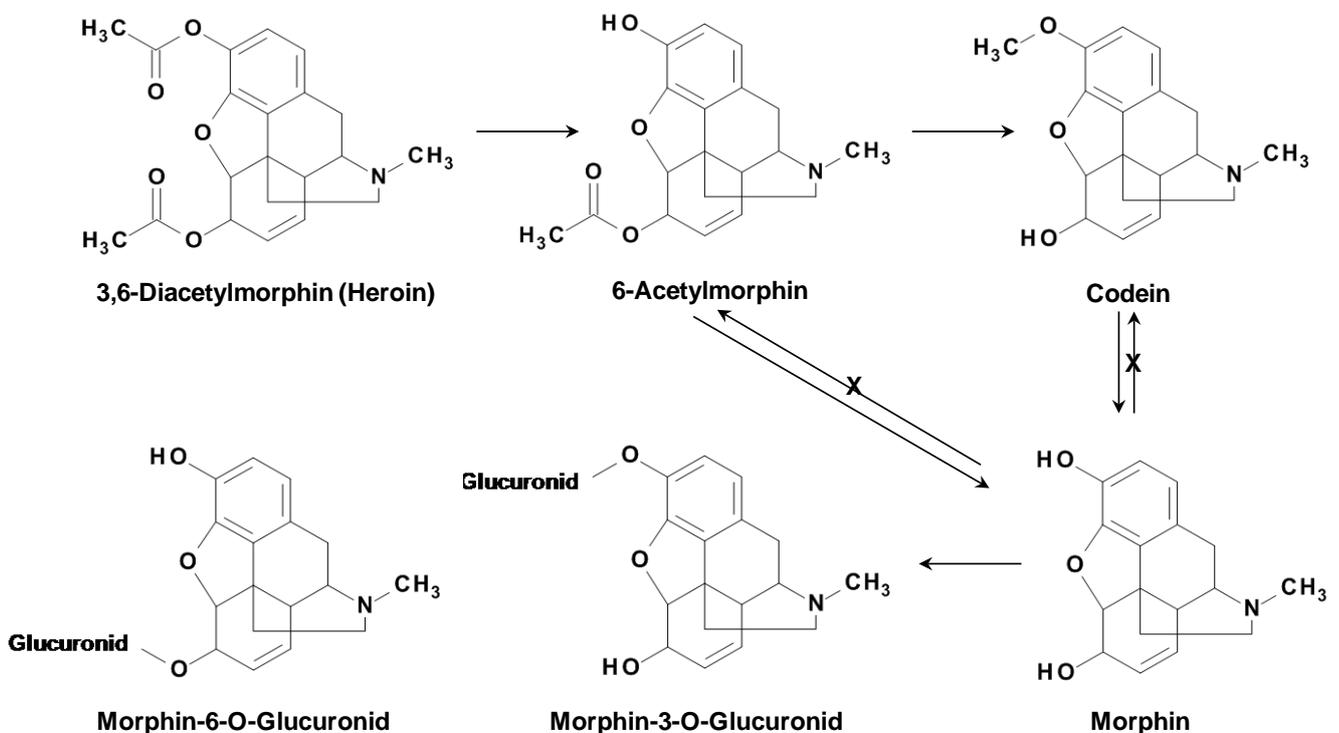
Heroin-Konsum: Tagesdosen von 20-200 mg ergeben Urinspiegel von 2 - 150 mg/L Morphin, 0,05 - 10 mg/L Codein (nur wenn Strassenheroin aufgenommen wurde, siehe unten) und 0 - 10 mg/L 6-Acetylmorphin.

Bei Aufnahme von Morphinpräparaten ist mit empfindlichen chromatographischen Methoden Codein als Verunreinigung nachweisbar (zugelassen gemäss Pharmakopöe: <0.2% Codein). Morphin metabolisiert nicht zu Codein [Baselt 2011].

Codein-Konsum: Tagesdosen von 60 - 240 mg ergeben Urinspiegel von 1 - 10 mg/L Morphin und 5 - 50 mg/L Codein. Codein-Morphin-Ratios >0.5 resultieren, wenn Morphin >0.2 mg/L (vgl. Morphin-Konsum: Codein-Morphin-Ratio <0.5, wenn Morphin >0.2 mg/L).

Heroingestützte Behandlung (HeGeBe): Die Prüfung auf Beikonsum von Strassenheroin ist nur gesichert, wenn das bei der Herstellung des Heroins aus Rohopium entstehende 6-Acetylcodein im Urin nachweisbar ist. Es ist ein spezifischer Marker für den Konsum von Strassenheroin. Dessen Detektionsfenster im Urin ist von der Empfindlichkeit der Bestimmungsmethode abhängig, z.B. mittels GC-MS bis rund 10 h nach Aufnahme [Staub 2001, Brenneisen 2002].

Abbildung 26: Metabolismus des Diacetylmorphins (Heroin)



16.16 Psilocybin

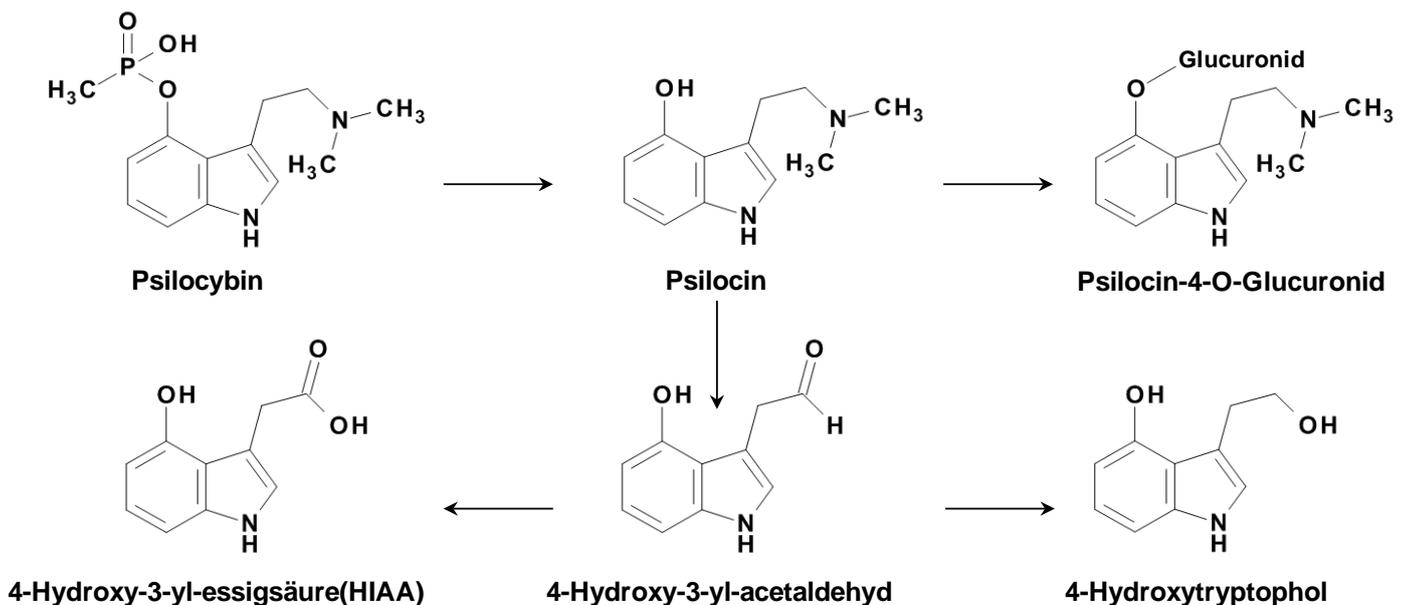
Szenenamen: Psilos, Magic Mushrooms, Zauberpilze (psilocybinhaltige Pilze).

Metabolismus: Psilocybin, ein Alkaloid, das in zahlreichen Psilocybe-Arten (z.B. *P. mexicana*, *P. cubensis*, *P. semilanceata*) vorkommt, ist ein Phosphorsäureester des Dimethyltryptamins (DMT) [Hoffmann 1959]. Es wird durch Esterasen rasch zu Psilocin, dem eigentlichen Wirkstoff umgesetzt (Entphosphorylierung). Psilocin wird über ein Zwischenprodukt (4-Hydroxyindol-3-yl-Acetaldehyd) in 4-Hydroxytryptophol und schliesslich zur inaktiven 4-Hydroxyindol-3-yl-essigsäure (HIAA) umgewandelt (Abb. 27) [Hasler 1997]. HIAA ist der im Urin dominierende Metabolit. Innerhalb von 24 h werden nur rund 3% der Dosis als freies Psilocin ausgeschieden werden.

T_{1/2}: 1.5 - 4.5 h.

Nachweisbarkeit: Ca. 12 h.
Hinweis zur Analytik: bis heute sind keine immunologischen Tests verfügbar. Zum Nachweis des Konsums psilocybinhaltiger Pilze eignen sich die HPLC-DAD oder HPLC-MS (für Psilocybin und Psilocin) bzw. GC oder GC-MS (nur für Psilocin).

Abbildung 27: **Metabolismus des Psilocybins**



17. Literatur

17.1 Originalarbeiten

Alt A., Wurst F.M., Seidl S., Evaluation of the ethylglucuronide in urine samples with the internal standard d5-ethylglucuronide. *Blutalkohol* 1997; 34: 360-365.

Antia U., Lee H.S., Kydd R.R., Tingle M.D., Russell B.R. Pharmacokinetics of 'party pill' drug N-benzylpiperazine (BZP) in healthy human participants. *Forensic Sci. Int.* 2009; 186: 63-7.

Arndt T., Urin-Kreatininkonzentrationen: Kenngrösse zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Kritische Überlegungen aus ca 25.000 Urin-Kreatininbestimmungen in einem klinisch-chemischen Labor, *Toxichem+Krimtech* 2007a; 74: 94-99.

Arndt T., Urin-Kreatininkonzentrationen: Kenngrösse zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Teil 2. Auswertung von ca. 20.000 Kreatinin-Analysen im Rahmen des Drogenscreenings. *Toxichem+Krimtech* 2007b; 74: 155-158.

Arndt T., Urine-creatinine concentration as a marker of urine dilution: Reflections using a cohort of 45,000 samples *Forens. Sci. Intern.* 2009; 186: 48-51.

Baldacci A.,Theurillat R., Caslavaska J., Pardubska H., Brenneisen R., Thormann W. Determination of γ -hydroxybutyric acid in human urine by capillary electrophoresis with indirect UV detection and confirmation with electrospray ionization ion-trap mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2003; 990: 99-110.

Balmelli C., Kupferschmidt H., Rentsch K., Schneemann M. Fatal brain oedema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazine. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001; 126: 809-81.

Brenneisen R., Geisshüsler S., Schorno X. Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986; 38: 298-300.

Brenneisen R., Hasler F., Würsch D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin. *J. Anal. Toxicol.* 2002; 26: 561-6.

Brenneisen R., Elsohly M.A., Murphy T.P., Passarelli J., Russmann S., Salamone S.J., Watson D.E. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects *J. Anal. Toxicol.* 2004; 28: 625-630.

Brenneisen R., Meyer P., Chtioui H., Saugy M., Kamber M. Plasma and urine profiles of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and its metabolites 11-hydroxy-THC and 11-nor-9-carboxy-THC after cannabis smoking by healthy volunteers to estimate recent consumption of athletes. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010; 396: 2493-2502.

Brenner C., Hui R., Passarelli J., Wu R., Brenneisen R., Bracher K., ElSohly M.A., Ghodoussi V.D., Salamone S.J. Comparison of methaqualone excretion pattern using Abuscreen ONLINE and EMIT II immunoassays and GC/MS. *Forens. Sci. Intern.* 1996; 79: 31-41.

Canezin J., Cailleux A., Turcant A., Le Bouil A., Harry P., Allain P. Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 2001; 765: 15-27.

C52-A2: Toxicology and drug testing in the clinical laboratory; approved guideline, 2nd ed. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2007.

Eichhorst J., Etter M., Lepage J., Lehotay D.C. Urinary screening for methylphenidate (Ritalin) abuse: a comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry, gas chromatography-mass spectrometry, and immunoassay methods. *Clin. Biochem.* 2004; 37: 175-183.

Europarat 1997. Übereinkommen vom 4. April 1997 zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin; Von der Bundesversammlung genehmigt am 20. März 2008, Ratifikationsurkunde von der Schweiz hinterlegt am 24. Juli 2008, In Kraft getreten für die Schweiz am 1. November 2008): www.admin.ch/ch/d/sr/i8/0.810.2.de.pdf

Gauchel G., Huppertz B., Feiertag H., Keller R. Clinical use of polyethylene glycols as marker substances and determination in urine by liquid chromatography. *J. Chromatogr. B* 2003; 787: 271-9.

Hasan L., Jermann T.M., Weber J.M., Abrahamsson L., Sciotti M.A., Bottcher M., Jochle W., Gygax D., Scholer A. An enzymatic method to determine gamma-hydroxybutyric acid in serum and urine. *Ther. Drug Monit.* 2011; 33: 757-765.

Hasler F., Bourquin D., Brenneisen R., Bär T., Vollenweider F.X. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm. Acta Helv.* 1997; 72: 175-84.

Hasler F., Bourquin D., Brenneisen R., Vollenweider F.X.. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002; 30: 331-39.

Helmlin H.J., Bracher K., Bourquin D., Styk J., Vonlanthen D., Brenneisen R. Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC/MS. *J. Anal. Toxicol.* 1996; 20: 432-440.

Hofmann A., Heim R., Brack A., Kobel H., Frey A., Ott H., Petrzilka T., Troxler F. Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helv. Chim. Acta* 1959; 42: 1557-70.

Huestis MA, Cone EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J. Anal. Toxicol.* 1998; 22: 445-54.

Huestis M. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. In: Nahas G.G., Sutin K., Harvey D., Agurell S. (eds.). *Marihuana and Medicine*. Humana Press, Totowa, NJ, 1999: 105-116.

Huestis M.A., Cone E.J. Methamphetamine disposition in oral fluid, plasma, and urine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1098: 104-121.

Iversen L.L. *The Science of Marijuana*. Oxford: Oxford University; 2000: 51.

Karschner E.L., Schilke E.W., Lowe R.H., Darwin W.D., Herning R.I., Cadet J.L., Huestis M.A. Implications of plasma delta-9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC concentrations in chronic cannabis smokers. *J. Anal. Toxicol.* 2009; 33: 469-477.

Manno J.E., Manno B.R., Kemp P.M., Alford D.D., Abukhalaf I.K., McWilliams M.E., Hagaman F.N., Fitzgerald M.J. Temporal indication of marijuana use can be estimated from plasma and urine concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. *J. Anal. Toxicol.* 2001; 25: 538-49.

Maurer H.H. On the metabolism and toxicological analysis of methylenedioxyphenyl-alkylamine designer drugs by GC-MS. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18: 465-470.

McGilveray I.J. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res. Manag.* 2005; 10: 15A-22A.

Meyer M.R., Wilhelm J., Peters F.T., Maurer H.H. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone,

and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010; 396: 1225-1233.

Moreno I.E., da Fonseca B.M., Barroso M., Costa S., Queiroz J.A., Gallardo E. Determination of piperazine-type stimulants in human urine by means of microextraction in packed sorbent and high performance liquid chromatography-diode array detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012; 61: 93-99.

Musshoff F., Madea B. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Ther. Drug Monit.* 2006; 28:155-63.

Paterson S.M., Moore G.A., Florkowski C.M., George P.M. Determination of methylphenidate and its metabolite ritalinic acid in urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2012; 881-882: 20-26.

Paul B.D., Cole K.A. Cathinone (Khat) and methcathinone (CAT) in urine specimens: A gas chromatographic-mass spectrometric detection procedure. *J. Anal. Toxicol.* 2001; 25: 525-530.

Peters F.T., Drummer O.H., Musshoff F. Validation of new methods. *J. For. Sci. Int.* 2007; 165: 216-224

Roth K.D.W., Siegel N.A., Johnson R.W., Litauszki L., Salvati L., Harrington C.A., Wray L.K. Investigation of the effects of solution composition and container material type on the loss of 11-nor-delta-9-THC-9-carboxylic acid. *J. Anal. Toxicol.* 1996; 20: 291-300.

Sciotti M.A., Hasan L., Scholer A., Jermann T.M., Weber J.M., Gyax D. Development and characterization of an enzymatic method for the rapid determination of gamma hydroxybutyric acid. *Chimia* 2010; 64: 793-798.

Solans A., Carnicero M., De La Torre R., Segura J. Simultaneous detection of methylphenidate and its main metabolite, ritalinic acid, in doping control. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 1994; 658: 380-384.

Staack R.F., Fritschi G., Maurer H.H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new designer drug N-benzylpiperazine in urine using gas chromatography – mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 2002; 773: 35-46.

Staack R., Fritschi G., Maurer H. New designer drug 1-(3- trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP): gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry studies on its phase I and II metabolism and on its toxicological detection in rat urine. *J. Mass Spectrom.* 2003; 38: 971-981.

Staub C., Marset M., Mino A., Mangin P. Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: method validation and results of a pilot study. *Clin. Chem.* 2001; 47: 301-7.

Taylor E.H., Pizzo P. Evaluation of the DrugCheck® 9 on-site immunoassay test cup according to a standard method validation protocol. *J. Anal. Toxicol.* 2004; 28: 190-197.

Tsutsumi H., Katagi M., Miki A., Shima N., Kamata T., Nishikawa M., Nakajima K., Tsuchihashi H. Development of simultaneous gas chromatography-mass spectrometric and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric determination method for the new designer drugs, N-benzylpiperazine (BZP), 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP) and their main metabolites in urine. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 819: 315-322.

United States Pharmacopeia (USP) Ed. XXII, NF XVII, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1990.

17.2 Handbücher, Monografien, Richtlinien

Australien/New Zealand Standard™. Procedures for specimen collection and detection and quantification of drugs of abuse in urine. AS/NZS4308:2008. Standards Australia/Standards New Zealand, 2008.

Baselt R.C. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 9th ed., Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2011.

Chamberlain J. The Analysis of Drugs in Biological Fluids, 2nd ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.

Drummer O.H., The Forensic Pharmacology of Drugs of Abuse, Arnold Publishers, 2001.

Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM). JCGM 100:2008; <http://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html>

Guidelines for Accreditation of the Swiss Laboratories Performing Forensic Toxicological Analyses, 26.11.2007, 315e-Guidelines rev. 01

Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM). Deutsch-Englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl 2010, DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Beuth, Berlin Wien Zürich. ISBN 978-3-410-20070-3. Englisch-Französische Version: <http://www.bipm.org/fr/publications/guides/vim.html>

ISO/IEC 17025:2005: General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=39883

ISO 15189:2007: Medical Laboratories - Particular Requirements for Quality and Competence: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=42641

Iten P.X.. Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss. Institut für Rechtsmedizin Universität Zürich, 1994.

Leitfaden für die Akkreditierung von medizinischen Laboratorien nach ISO/IEC 17025 (1999) oder nach ISO/IEC 17025 (1999) / ISO 15189 (2003) kombiniert; 322d – Leitfaden.

Liu R.H., Goldberger B.A. (eds.). Handbook of Workplace Drug Testing. AACCC Press, Washington, DC, 1995.

Society of Forensic Toxicologists (SOFT), Forensic Toxicology Laboratory Guidelines: www.soft-tox.org/docs/Guidelines_2006_Final.pdf

Schütz H. Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays, 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsabteilung, Abbott GmbH, Wiesbaden, 1999.

UN International Drug Control Programme (UNDCP). Recommended Methods for the Detection and Assay of Heroin, Cannabinoids, Cocaine, Amphetamine, Methamphetamine, and Ring-Substituted Amphetamine Derivatives, United Nations, New York, 1995.

Weisungen betreffend die Feststellung der Fahrunfähigkeit im Strassenverkehr, Bundesamt für Strassen (ASTRA), Bern, 22. Mai 2008.

Wong S.H.Y., Sunshine I. (eds.). Handbook of Analytical Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology. CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.

17.3 Websites

17.3.1 Richtlinien anderer Institutionen:

Forensic Toxicology Laboratory Guidelines, Society of Forensic Toxicologists (SOFT):
<http://www.soft-tox.org>

Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh): <http://www.gtfch.org>

Kriterien zum Betreiben von med.-analyt. Labors: <http://www.qualab.ch/KBMAL.html>

Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor (QUALAB):
<http://www.qualab.ch>

17.3.2 Bundesämter (Schweiz, Deutschland, USA):

Bundesamt für Gesundheit (BAG): <http://www.bag.admin.ch>

Bundesamt für Polizei (fedpol): <http://www.fedpol.admin.ch>

Bundesamt für Sozialversicherungen (BSV): <http://www.bsv.admin.ch>

Bund gegen Alkohol und Drogen im Strassenverkehr: <http://www.bads.de>

US National Institute on Drug Abuse (NIDA): <http://www.nida.nih.gov>

17.3.3 Allgemeine Informationen über Drogen und Suchtstoffanalytik:

Abbott Laborlexikon: www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/e/Ethylglucuronid.htm

Drogen-Wissen: <http://www.drogen-wissen.de/>

Erowid: <http://www.erowid.org>

Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA):
<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/de>

Infos Drogen und Drogenscreening: <http://www.drogenscreening.info>

Party Project: <http://www.party-project.de>

QualiMedic: <http://hausarzt.qualimed.de/drogen.html>

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC): World Drug Report 2012:
http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf

18. Mitglieder der Arbeitsgruppe

Tabelle 18 Zusammensetzung des SCDAT

Name	Funktion / Vertretung	Adresse
Binz, Pierre-Alain	Swiss Institute of Bioinformatics	CMU - 1, rue Michel Servet 1211 Geneva 4 Tel: +41 22 379 50 50 E-Mail: pierre-alain.binz@isb-sib.ch Website: www.isb-sib.ch
Bossy, Pierre-Alain	Schweizerischer Verband der Diagnostica- und Diagnostica-Geräte-Industrie (SVDI)	Thermo Fisher Scientific 2 ch. du Sacré-Coeur 1470 Estavayer-le-Lac Tel.: +41 26 663 86 70 Fax: +41 26 663 86 59 E-Mail: pierre-alain.bossy@thermofisher.com
Brenneisen, Rudolf	Universität Bern (Vorsitz)	Universität Bern Dept. Klinische Forschung Murtenstrasse 35 3010 Bern Tel: +41 31 632 8714 Fax: +41 31 632 8721 E-Mail: rudolf.brenneisen@dkf.unibe.ch Website: www.phytopharm.dkf.unibe.ch
Briellmann, Thomas	Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin (SGRM)	Institut für Rechtsmedizin Forensische Chemie und Toxikologie Pestalozzistrasse 22 4056 Basel Tel: +41 61 267 3895 Fax: +41 61 267 3907 E-Mail: thomas.briellmann@bs.ch Website: www.sgrm.ch
Deom, André (bis Ende 2012)	FAMH	224 b route de Veyrier 1255 Veyrier Tel: +41 79 797 78 07 Fax: +41 22 784 45 27 E-Mail: dedeom@gmail.com
Rentsch, Katharina M.	Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC)	Labormedizin Klinische Chemie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 4031 Basel Tel.: +41 61 265 42 36 Fax: +41 61 265 53 33 E-Mail: rentschk@uhbs.ch Website: www.sccc.ch
Scholer, André (bis Ende 2012, verstorben)	Beisitzer	