

SCDAT

Richtlinien für die Suchtstoffanalytik

Vers DE 2022-12-06

Glossar

CSC	Correctional Service of Canada
Compliance	Prüfung der Zuverlässigkeit der Einnahme von verschriebenen Medikamenten
Cut-off	Entscheidungsgrenze pos/neg
Donor	Spender
EWDTs	The European Workplace Drug Testing Society
GC-MS	Gaschromatographie mit massenspektrometrischer 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
MS	Massenspektrometrie
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
SCDAT	Swiss Guidelines Committee for Drugs of Abuse Testing
Spiker vortäuscht	Person, welche Compliance in einem Substitutionsprogramm
Spot	Spontanurin, Urinportion
Workplace Testing	Prüfung auf Suchtmittel am Arbeitsplatz

Inhaltsverzeichnis

Glossar	2
Inhaltsverzeichnis	3
Vorwort	6
1. Ziel der Richtlinien	7
2. Anwendungsbereich der Richtlinien	8
3. Probenentnahme, Versand und Handhabung (Rückverfolgbarkeit)	8
3.1. Sammeln der Proben	8
3.1.1. Zielsetzung der Probenahmestrategie	8
3.1.2. Rückverfolgbarkeit.....	8
3.1.3. Spezifische Massnahmen für Urinproben	8
3.1.4. Spezifische Massnahmen für andere Probenquellen.....	9
3.2. Handhabung von Proben.....	9
3.2.1. Ziele der Probenhandhabung	9
3.2.2. Massnahmen.....	9
3.3. Handhabung der Proben im Prüflabor	10
3.3.1. Ziele der Probenhandhabung im Prüflabor	10
3.3.2. Massnahmen.....	10
4. Probenmaterialien	10
4.1. Probenstabilität und -konservierung	11
4.1.1. Allgemeine Bemerkungen	11
4.1.2. Aufbewahrung und Verpackung von Proben	11
5. Faktoren, welche die Ergebnisse der analytischen Prüfung beeinträchtigen, Manipulation von Urinproben	12
5.1. Zielsetzungen.....	12
5.2. Störfaktoren und Verfälschungen des Urin-Drogentests.....	12
5.3. Erkennung von Störfaktoren und Verfälschungen bei Urin-Drogentests	13
5.4. Nachweis der Probenverdünnung	14
6. Immunochemische Screening-Analysen in Urin	15
6.1. Einzelsubstanz-Analysen	16
6.2. Substanzgruppen-Analysen	16
6.3. Empfohlene Grenzwerte für instrumentelle Immunoassays für Urinproben ohne vorherige Hydrolyse	17
6.4. Enzymatische Alkohol-Bestimmung	17
6.5. Einsatz von nicht-instrumentellen Schnelltests	18
6.5.1. Allgemeine Hinweise	18
7. Bestätigungs- und Screening-Analysen	18
7.1. Allgemeine Hinweise	18
7.2. Analytische Plattformen.....	19
7.3. Anmerkungen zu Urinanalysen	20
7.4. Anmerkungen zu anderen Probenmaterialien.....	21
8. Interpretation der Resultate	21
8.1. Schrittweise Beurteilung	21
8.1.1. Analytische Interpretation (Laborexperthen)	21

8.1.2	Toxikologische Interpretation (Laborexperthen).....	21
8.1.3	Medizinische Interpretation (Zuweiser, Mediziner, Laborexperthen)	21
8.2	Faktoren welche die Pharmakokinetik und damit das Resultat beeinflussen	21
8.3	Signifikanz eines Ergebnisses	22
8.3.1	Fragen, welche bei der Interpretation eines Ergebnisses zu stellen sind	22
8.3.2	Antworten.....	22
8.4	Implikationen eines Ergebnisses	23
9.	Qualitätssicherung in der Suchtstoffanalytik.....	23
9.1	Messtechnische Begriffe für die Verifizierung und Validierung von Prüfverfahren	24
9.2	Qualitätskontrolle	24
9.2.1	Interne Qualitätskontrollen.....	24
9.2.2	Externe Qualitätskontrollen	24
9.2.3	Anbieter von externen Qualitätskontrollprogrammen, welche für die Suchtmittel-Analytik relevant sind.....	25
10.	Dokumentation von Aufträgen, Ergebnissen und Berichten, Archivierung.....	27
10.1	Analysenauftrag	27
10.1.1	Genau Identifikation eines Auftrages.....	27
10.1.2	Indikation und / oder klinische Angaben ²	27
10.1.3	Daten zur Probe ¹	27
10.1.4	Daten zur zu testenden Person ¹	27
10.1.5	Angeforderte Analysen.....	27
10.2	Bericht und Ergebnisse	28
10.2.1	Probenmaterial ¹	28
10.2.2	Ergebnisse	28
10.2.3	Administrative Daten	28
10.3	Archivierung	29
10.3.1	Aufbewahrungsfrist der Daten	29
11.	Rechtliche Gesichtspunkte, Normen, Datenschutz	29
11.1	Datenschutz	29
11.2	Vertraulichkeit von positiven Ergebnissen ohne Analysenauftrag.....	29
12.	Pharmakokinetik, Nachweisbarkeit.....	30
12.1	Ethanol (Alkohol).....	31
12.2	Cannabis.....	31
12.3	Kokain.....	32
12.4	Opiate	32
12.5	Methadon.....	33
12.6	Oxycodon.....	34
12.7	Fentanyl, Fentanyl-Analoga und andere synthetische Opiode	34
12.8	Benzodiazepine.....	35
12.9	Gamma-Hydroxybutyrat (GHB)	38
12.10	Pregabalin.....	38
12.11	Ketamin.....	38
12.12	Lysergsäurediethylamid (LSD)	38
12.13	Psilocybin.....	39
12.14	Amphetamine	40

12.15	Methamphetamin	41
12.16	Methylenedioxyamphetamin (Ecstasy)	42
12.17	Methylphenidat and Ethylphenidat.....	42
12.18	Neue psychoaktive Substanzen	43
12.18.1	Synthetische Cathinone	43
12.18.2	Synthetic cannabinoids	45
12.18.3	Piperazine	45
12.18.4	Andere NPS	45
13.	Literatur	47
13.1	Originalarbeiten.....	47
13.2	Handbücher, Monographien, Richtlinien.....	51
13.3	Internet-Quellen	52
13.3.1	Richtlinien anderer Institutionen	52
14.	Mitglieder der Arbeitsgruppe.....	53
Annex 1	: Messtechnische Begriffe zur Verifizierung, Validierung und Qualifizierung von Prüfverfahren.....	54

Vorwort

Die SCDAT-Richtlinien wurden ursprünglich von der Arbeitsgruppe für Suchtstofftestung (AGSA) veröffentlicht. Die SCDAT, Nachfolgerin der AGSA, war eine Arbeitsgruppe, die sich aus Mitgliedern der folgenden Institutionen zusammensetzte: Schweizerischer Apothekerverband (pharmaSuisse), Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC), Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin (SGRM), Schweizerischer Verband der diagnostischen Geräte- und Produkteindustrie (SVDI) und Universität Bern.

Seit 2014 ist die Verantwortung für die SCDAT-Leitlinien an die SGKC übertragen worden. Die vorliegende Version der Leitlinien ist das Ergebnis einer Überarbeitung, die bei der Arbeitsgruppe "Medikamente" der SGKC in Auftrag gegeben wurde.

Diese Richtlinien sind als Empfehlungen für die klinischen Laboratorien und nicht im rechtlichen Bereich tätigen Institutionen gedacht, die Urin- und Blutproben auf Suchtstoffmissbrauch untersuchen. Sie haben keinen rechtsverbindlichen Charakter. Das Ziel der Guideline ist eine Harmonisierung der Suchtstoffanalysen.

Proben welche im Rahmen der Rechtsprechung gewonnen werden, müssen von einem forensischen Prüflabor analysiert werden. Proben, die zur Beurteilung der Fahreignung verwendet werden, müssen von einem Prüflabor mit gültiger Akkreditierung durch das ASTRA analysiert werden.

Der Einsatz der Suchtstoffanalytik für die verschiedenen Fragestellungen in den therapeutischen Bereichen sowie an bestimmten Arbeitsplätzen kann für die Betroffenen weitreichende Konsequenzen beruflicher und sozialer Art haben. Aus diesem Grund muss bei der Durchführung der Analysen und der Interpretation der Ergebnisse grösstmögliche Sorgfalt walten gelassen werden. Diese Richtlinien unterstützen die medizinischen Laboratorien bei der Einhaltung der erforderlichen Qualitätssicherungsmassnahmen.

Obwohl die SGKC mit grösstmöglicher Sorgfalt auf die Richtigkeit der Angaben in gedruckter oder elektronischer Form achtet, übernimmt sie keine Gewähr hinsichtlich der inhaltlichen Richtigkeit, Genauigkeit, Aktualität, Zuverlässigkeit und Vollständigkeit dieser Angaben. Die SGKC behält sich ausdrücklich vor, jederzeit Inhalte ohne Ankündigung ganz oder teilweise zu ändern, zu löschen oder zeitweise nicht zu veröffentlichen. Haftungsansprüche gegen die SGKC 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. Ziel der Richtlinien

Die folgenden Richtlinien beschreiben die verschiedenen Stadien der Suchtstoffanalysen, von der zu untersuchenden Person über den Auftraggeber bis hin zum Ergebnis. Die Richtlinien befassen sich insbesondere mit der Probenahme, dem Versand, den präanalytischen, analytischen und postanalytischen Aspekten, der Qualitätssicherung, Interpretation und Dokumentation der Analysenergebnisse sowie den Kosten (Abb. 1).

Abbildung 1 Ziel der Richtlinien

Präanalytik

Ort der Probennahme

Probennahme	
Identität, Authentizität, Integrität der zu testenden Person und/oder der Probe, Rückverfolgbarkeit, Befragung, Analysenspektrum	Kap 3,4
Versand	
Behälter, Versandmaterialien, Schutz vor Beschädigung, Rückverfolgbarkeit	Kap 3, 10.1

Testlabor

Lagerung, Probenverarbeitung	Kap 4.1
------------------------------	---------

Analytik

Analytik	
Qualitätsmanagement, Methodik, Nachweisgrenze, Empfindlichkeit, Spezifität, Interferenzen und Verfälschungen	Kap 5, 6, 7
Qualitätssicherung	
Interne und externe Qualitätskontrolle	Kap 9

Postanalytik

Postanalytik	
Lagerung, Nachverordnungen, Bestätigung	Kap 7
Interpretation	
Grenzwerte, Zeitpunkt der Probenentnahme, Pharmakokinetik, Bedeutung eines Ergebnisses	Kap 6.3, 8, 12
Dokumentation	
Berichte, Freigabe von Ergebnissen, Umgang mit positiven Ergebnissen, Bestätigung, Empfehlung	Kap 10

2. Anwendungsbereich der Richtlinien

Die Richtlinien werden für den Einsatz im klinischen und sozialmedizinischen Bereich empfohlen.

Tabelle 1 Anwendungsbereich der Richtlinien

A	Testen auf Drogenmissbrauch im Rahmen der medizinischen Differentialdiagnose
B	Testen auf Drogenmissbrauch während einer Substitutionstherapie, einer heroingestützten Therapie und/oder einer Entzugsbehandlung, Bildungseinrichtungen

3. Probenentnahme, Versand und Handhabung (Rückverfolgbarkeit)

3.1. Sammeln der Proben

3.1.1. Zielsetzung der Probenahmestrategie

Die Identität der Person und die Authentizität und Unversehrtheit der von der Person entnommenen Proben muss jederzeit gewährleistet sein. Die Probenahme-Strategie sollte angemessene Massnahmen zur Identifizierung und Verhinderung jeglicher medizinischen, chemischen oder physischeren Manipulation der gesammelten Proben beinhalten.

Die Urinprobenentnahme muss die Würde der Person respektieren und gleichzeitig sicherstellen, dass die entnommene Probe frisch entleert wird.

3.1.2 Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeit muss während der gesamten Probenahme, des Transports und der Analyse gewährleistet sein. Es sollten Standardarbeitsanweisungen vorhanden sein, um einen dokumentierten Probenahmeprozess zu gewährleisten, der von benanntem und qualifiziertem Personal durchgeführt wird. Am Ort der Probenahme sollte ein Rückverfolgbarkeits-Formular verwendet werden, das den Probenahmeprozess begleitet. Dieses Formular kann am Ort der Probenahme verbleiben, während die entnommene Probe vom Auftragsformular (Anforderungsformular) begleitet wird. Die Probenentnahmestelle ist für die korrekte Kennzeichnung des Probenröhrchens und des Auftragsformulars verantwortlich.

3.1.3 Spezifische Massnahmen für Urinproben

Urinproben, die für Screening-Zwecke verwendet werden, sind bekanntermassen Ziel von Verfälschungsversuchen. Zu den medizinischen, chemischen oder physikalischen Manipulationen an gesammelten Proben gehören endogene oder exogene Verdünnung, Zusätze, Einreichen einer fremden Urinprobe oder künstlichen Urins sowie die Substitution eines Analyten.

Die Verdünnung, die Zugabe von Zusatzstoffen und die Verwendung von künstlichem Urin kann durch verschiedene Laborverfahren kontrolliert werden (siehe unten); die Abgabe einer fremden Urinprobe oder die Substitution eines Analyten kann durch den Nachweis der Körperpassage der erhaltenen Probe kontrolliert werden.

Um das Risiko einer Probenverfälschung während des Entnahmeprozesses zu minimieren, müssen Massnahmen getroffen werden, um zu vermeiden, dass Gegenstände oder Substanzen, die geeignet sein könnten, die Urinprobe zu verfälschen, versteckt in die Entnahmestelle mitgebracht werden (z. B. Mäntel oder Jacken ausziehen, Taschen kontrollieren, Portemonnaies in der Kleidung lassen). Zusätzlich sollte auch der Ort der Probenentnahme in ähnlicher Weise vorbereitet werden.

Kontrollieren Sie z. B. den Zugang zu Leitungswasser, verwenden Sie gefärbtes Toilettenwasser, und entfernen Sie Seife und andere Flüssigkeiten.

Um die Würde der Person beim Urinieren zu respektieren, ist eine beobachtete Entnahme nicht notwendig, wenn die genannten Vorsichtsmassnahmen getroffen werden und kein dringender Verdacht auf eine Probenverfälschung besteht und keine verfälschte Probe bei einer früheren Entnahme vorgelegt wurde. Eine Massnahme, die ergriffen werden kann, um die Körperpassage des gesammelten Urins zu gewährleisten, ist die Verwendung geeigneter Marker-Substanzen, die in angemessener Menge und zeitlichem Abstand vor der Urinprobe eingenommen werden.

Vor der Urinprobenentnahme:

- Weisen Sie die zu testende Person an, übermässiges Trinken zu vermeiden. 2-3 Stunden vor der Probenentnahme sollten nicht mehr als 200 mL Flüssigkeit pro Stunde aufgenommen werden.
- Geben Sie eine mündliche oder schriftliche Anweisung zum Entnahmeverfahren, die die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Massnahmen beinhalten kann.

Urinprobenentnahme:

- Stellen Sie beschriftete und saubere Probenbehälter für die Urinprobenentnahme und den Urintransport bereit. Stellen Sie sicher, dass alle Behälter eindeutig identifizierbar sind (z. B. durch Verwendung von Strichcodes oder Identifikations-Nummern). Stellen Sie sicher, dass die zu testende Person über die Identität der Primär- und Sekundärprobenkennzeichnung informiert ist.
- Wenn beim ersten Urinieren nicht genügend Probenvolumen (10 mL) gesammelt wird, kann eine zweite Sammlung nach zusätzlicher Flüssigkeitsaufnahme (max. 250 mL) vorgenommen werden. Die Proben sollten nicht zusammengegossen werden.

Nach der Urinprobenentnahme:

- Wenn möglich sollte eine Urintemperaturmessung an der Entnahmestelle durchgeführt werden. Zeitrahmen: bis zu 4 min nach der Entnahme; akzeptabler Temperaturbereich: 32-38 °C.
- Prüfen Sie Aussehen und Farbe. Notieren Sie alle ungewöhnlichen Befunde auf dem Rückverfolgbarkeits-Formular und übertragen Sie diese auf das Auftragsformular.
- Transferieren Sie den Urin vom primären in den sekundären Probenahme-Behälter. Teilen Sie den Urin wenn möglich in zwei oder mehrere eindeutig identifizierte Portionen auf. Stellen Sie den Versand gemäss den Angaben des Untersuchungslabors sicher.

3.1.4 Spezifische Massnahmen für andere Probenquellen

Generell muss jede Probenahme und jeder Versand in Übereinstimmung mit den Angaben des Testlabors erfolgen. Insbesondere bei Haaren und Speichel, wo die Untersuchung sehr empfindliche Methoden erfordert, sind sehr spezifische präanalytische Massnahmen notwendig, um erfolgreiche und korrekte Analysen zu gewährleisten.

3.2 Handhabung von Proben

3.2.1 Ziele der Probenhandhabung

Die Rückverfolgbarkeit muss über den gesamten Analyseprozess gewährleistet sein. Die Identität, Authentizität und Integrität jeder Probe muss zu jedem Zeitpunkt von der Probenahme bis zur Analyse sichergestellt werden. Daher müssen Probenahme, Versand und Lagerung jeder Probe mit den Anweisungen des Prüflabors übereinstimmen. Jeder Hinweis auf Manipulation, Verwechslung, Beschädigung und/oder Verlust der Probe muss aufgezeichnet werden und es müssen Massnahmen ergriffen werden, um das Risiko solcher Vorfälle zu minimieren.

3.2.2 Massnahmen

Wann immer möglich, sollten 10 ml Urin entnommen und in mindestens zwei getrennte Teilproben aufgeteilt werden, um bei Bedarf völlig unabhängige Sekundär-/Bestätigungstests zu ermöglichen.

Dies ist insbesondere bei Probensammlungen mit vermutetem oder bekanntem rechtlichem Hintergrund notwendig. Das minimale Urinvolumen, das für Screening- und Bestätigungstests eingeschickt werden muss, beträgt 5 mL.

Blutproben sollten als zwei unabhängige Proben in Primärröhrchen gesammelt werden, wenn ein legaler Hintergrund angenommen werden muss. Für alle anderen Proben sind die spezifischen Angaben des Testlabors zu beachten.

Die Probenahmegefäße müssen den Vorschriften des Testlabors entsprechen. Der Verschluss muss unzerbrechlich und auslaufsicher sein. Manipulationssichere Verschlüsse (z.B. durch Anbringen eines Klebebandes) sind nicht zwingend erforderlich. Alle Teilproben müssen eine lesbare Identifikationsnummer tragen. Die Proben müssen vor dem Versand an das Prüflabor an einem gesicherten Ort gelagert werden.

Auftragsformulare müssen entsprechend den Regeln des Prüflabors ausgefüllt werden. Neben dem bestellten Test sollte das Auftragsformular mindestens folgende Informationen enthalten: Probenidentifikationsnummer, Nachname, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht der zu testenden Person sowie Datum/Uhrzeit der Probenahme (siehe Kapitel 10.1 für weitere Details).

3.3 Handhabung der Proben im Prüflabor

3.3.1 Ziele der Probenhandhabung im Prüflabor

Die Rückverfolgbarkeit muss auch am Analyseort gewährleistet sein. Die Rückverfolgbarkeit aller Schritte des Analyseverfahrens ist zwingend erforderlich.

Die Probenhandhabung und die Qualität der Analysemethoden müssen den schriftlichen Anforderungen entsprechen. Alle Prüfverfahren müssen mindestens die QUALAB-Anforderungen einhalten. Eine Akkreditierung des Prüflabors (ISO17025, ISO15189) ist nicht zwingend erforderlich, wird aber dringend empfohlen. Liegt eine solche Akkreditierung nicht vor, müssen die weiter unten genannten Mindestanforderungen in geeigneter Weise dokumentiert werden.

3.3.2 Massnahmen

Minimale Anforderungen an die Kompetenz des Prüflabors:

- Eingeschränkter und kontrollierter Zugang zum Prüflabor.
- Entgegennahme und Analyse der Proben nur durch autorisiertes Personal.
- Geeignete Probenlagerungsmöglichkeiten: +2 bis +8 °C präanalytisch, unter -18 °C postanalytisch. Die postanalytische Lagerung und die Lagerung von Überschussproben sollte mindestens 6 Monate betragen.

4. Probenmaterialien

Urin ist die am häufigsten verwendete Probenmatrix für Suchtmitteltests, da die Suchtmittelkonzentrationen im Urin in der Regel höher sind als in anderen Matrices und Urin eine einfach zu bearbeitende Matrix darstellt. Blut ist ebenfalls eine häufig verwendete Matrix, insbesondere wenn Urin nicht verfügbar ist.

Alternative Probenmaterialien wie Speichel und Haare werden zunehmend für Suchtmitteltests verwendet. Diese Materialien bieten viele Vorteile gegenüber Blut und Urin, wie z. B. eine einfache Probenentnahme, ohne dass eine spezielle Entnahmeeinrichtung oder Personal erforderlich ist, weniger Eingriff in die Privatsphäre während der Probenentnahme und ein geringeres Potenzial für Probenverfälschungen. Trotz dieser Vorteile stellen alternative Probenquellen spezielle analytische und interpretative Herausforderungen dar.

4.1 Probenstabilität und -konservierung

4.1.1 Allgemeine Bemerkungen

Eine vernachlässigbare Abnahme der Stabilität ist für qualitative Tests von geringer Bedeutung. Im Allgemeinen sollten für quantitative Bestimmungen restriktivere Bedingungen eingehalten werden, wobei die einschlägige Literatur zu prüfen ist. Je nach Substanz muss das Prüflabor eigene Validierungen durchführen, wenn in der Literatur nur wenig Daten vorhanden sind.

4.1.2 Aufbewahrung und Verpackung von Proben

Praktisch alle gebräuchlichen Suchtmittel und ihre Metaboliten sind im Urin 7 Tage lang bei 4 °C stabil, wenn sie dunkel (d.h. lichtgeschützt) aufbewahrt werden.

Weitere Informationen finden Sie in den einschlägigen Richtlinien, in der Literatur und auf Websites [z. B. CLSI. Toxicology and Drug Testing in the Medical Laboratory; EWDTS, www.ewdts.org ; SAMHSA, www.samhsa.gov, Gonzales E. et. al. 2013, Dasgupta A. 2019] und Tabelle 2.

Für die Probenentnahme und -lagerung werden handelsübliche Kunststoffmaterialien empfohlen, die von verschiedenen Anbietern getestet und bereitgestellt werden. Einige Kunststoffmaterialien können Analyten und dazugehörige Metaboliten adsorbieren und sollten daher vor der Verwendung getestet werden, wenn sie nicht vom Lieferanten freigegeben sind.

Die Stabilität von Standards, welche nicht im Handel erhältlich sind, sollte zusammen mit einer Stabilitätserklärung regelmässig überprüft werden.

Tabelle 2 Stabilität und Lagerung von Urin-Proben

Substanz oder Substanzgruppe	Stabilität im Urin (≤ 6 Monate = gesichert bis 6 Monate)
6-Acetylmorphin	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Amphetamine, inkl. MDMA	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Barbiturate	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Benzodiazepine	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Buprenorphin	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Cocain und Metabolite	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Codein	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Ethanol	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate; In gasdichten Behältern aufzubewahren.
Ethylglucuronoid (EtG)	7 Tage bei +4 bis +8 °C (bakterienarmer Urin), < -18 °C: ≤ 6 Monate
GHB	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
LSD	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Methadon	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Methadonmetabolit (EDDP)	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Nikotin, Cotinin	2 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 2 Monate
Opiate	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Phencyclidin (PCP)	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate
Psilocybin / Psilocin	< -18 °C: ≤ 6 Monate
THC-COOH (Cannabis)	7 Tage bei +4 bis +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 Monate

5. Faktoren, welche die Ergebnisse der analytischen Prüfung beeinträchtigen, Manipulation von Urinproben

5.1 Zielsetzungen

Unrichtige Resultate, welche die Interpretation der Testergebnisse erschweren (siehe Kapitel 8 Interpretation), können durch Substanzen verursacht werden, die die Testverfahren beeinflussen. Die zugrundeliegende Ursache für solche Störungen kann absichtlich (Verfälschung der Probe) oder unabsichtlich (endogene oder exogene Störungen) sein.

Bei den meisten Formen der Verfälschung handelt es sich um eine Manipulation der Urinprobe am Ort der Probenentnahme. Andere Probenmaterialien (z. B. Blut, Haare, Schweiß) werden von geschultem Personal der Institution, die den Test in Auftrag gibt oder die Analysen durchführt, entnommen, während bei der Urinprobenentnahme eine direkte Handhabung der Probe durch die zu testende Person erfolgt.

Es darf nicht übersehen werden, dass in manchen Fällen biologische Effekte als Manipulationsversuche fehlinterpretiert werden können. Dies ist insbesondere bei der Urinverdünnung der Fall, die in der Regel durch den Surrogatmarker Kreatinin im Urin bestimmt wird, der unter bestimmten medizinischen Bedingungen eine niedrige Konzentration aufweisen kann.

5.2 Störfaktoren und Verfälschungen des Urin-Drogentests

Störfaktoren verändern ein Testergebnis so, dass der wahre Testwert nicht bestimmt werden kann. Interferenzen können zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen führen.

Interferenzen treten in vivo auf und stehen oft im Zusammenhang mit der kürzlichen Aufnahme von Nahrungsmitteln / Nahrungsergänzungsmitteln oder therapeutisch eingesetzten Medikamenten. Bei ernährungsbedingten Ursachen kann z. B. die Einnahme von Mohnsamen (die Spuren von Opiaten enthalten können) in seltenen Fällen zu falsch positiven Ergebnissen bei Opiat-Screening-Tests im Urin führen. Bei Arzneimitteln, die zu therapeutischen Zwecken eingenommen werden, können Muttersubstanzen oder Metaboliten mit immunchemischen Screening-Methoden interferieren. Der Trazodon-Metabolit m-CPP kann z. B. zu falsch-positiven Ergebnissen in Urin-Amphetamin-Screening-Tests führen. Es ist zu beachten, dass die Angaben der Reagenzien-Hersteller oft nicht alle möglichen Interferenzen abdecken können und dass sich die Angaben aus der Literatur möglicherweise nicht auf die eingesetzten Assay-Designs beziehen.

Eine Verfälschung liegt vor, wenn die abgegebene Urinprobe absichtlich mit Substanzen / Substanzcocktails (Xenobiotika) angereichert oder durch natürliche oder künstliche Matrices ersetzt oder vermischt wird. Die Verfälschung einer Probe hat in der Regel das Ziel, falsch negative Testergebnisse zu liefern. In bestimmten Situationen können auch positive Ergebnisse auftreten, z. B. wenn ein Patient unter Substitutionstherapie einer entleerten Urinprobe, die frei von der Droge ist, die Substitutionsdroge (z. B. Methadon) beimischt.

- Zu den Verfälschungen durch Xenobiotika gehören die Ansäuerung des Urins oder der Zusatz von Bleich- oder Reinigungsmitteln. Ausserdem können Substanzen (z. B. Enzyme) zugesetzt werden, die das nachzuweisende Suchtmittel modifizieren und so den Nachweis des Suchtmittels mit einem Bestätigungstest verhindern.
- Das Mischen oder Ersetzen der Probe umfasst den Austausch mit einer drogenfreien Urinprobe einer anderen Person oder handelsüblichem Urin sowie die Verdünnung mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten, denen Farbstoffe zugesetzt wurden oder die eine ähnliche Färbung wie Urin aufweisen (z. B. Apfelsaft).

5.3 Erkennung von Störfaktoren und Verfälschungen bei Urin-Drogentests

Der Schlüssel zur Erkennung von Störfaktoren oder Probenverfälschungen ist die ununterbrochene Überwachungskette und Rückführbarkeit.

Es liegt immer in der Verantwortung des Prüflabors, häufige Ursachen für Störfaktoren und Probenverfälschungen zu erkennen und über geeignete Gegenmassnahmen zu informieren. Wenn darauf geachtet wird, dass die Probe nach der Probenentnahme nicht manipuliert, beschädigt oder falsch transportiert / gelagert wurde, kann jedes verdächtige Prüfergebnis mit dem Prozess der Probenentnahme in Verbindung gebracht werden. Bei Verdacht auf Probenverfälschung bei der Probenentnahme, siehe Kapitel 3.

Besteht bei Screening-Ergebnissen der Verdacht auf eine Beeinflussung durch Therapeutika, Nahrungsergänzungsmittel oder Nahrungsmittel, muss der Kunde informiert werden, um weitere anamnestische Angaben zu machen, z. B. über die Einnahme von Medikamenten bis zu zwei Wochen vor der Untersuchung. Darüber hinaus müssen geeignete Massnahmen ergriffen werden, um die Kontaminationsquelle zu identifizieren und falsch positive Ergebnisse auszuschliessen, z. B. durch Bestätigungstests.

Um Probenverfälschungen durch Zugabe von Substanzen, die das Testprinzip stören, zu erkennen, wird dringend empfohlen, entweder Screening-Assays zu verwenden, die aufgrund eines kompetitiven Assay-Designs bei Probenverfälschungen stark positive Testergebnisse liefern, oder zusätzliche Reaktionskontrolltests einzusetzen (z. B. das "Sample Check"-Prinzip der CEDIA-Assays).

Stehen solche Tests nicht zur Verfügung, kann die Integrität der Urinprobe durch Urinteststreifentests überprüft werden, die z. B. den pH-Wert (Test auf Übersäuerung / Basenbildung), das spezifische Gewicht (Test auf Urinverdünnung), Nitrit (Zusatz als Verfälschung), "Leukozyten" (das Messprinzip - Esteraseaktivität - kann positive Ergebnisse liefern, wenn Esterasen anderer Herkunft (z. B. Fruchtsaft) vorhanden sind oder bei der Anwesenheit von starken Oxidationsmitteln / Formaldehyd), "Erythrozyten" (das Messprinzip - Peroxidase-Aktivität - kann bei Anwesenheit von starken Oxidationsmitteln zu positiven Ergebnissen führen), Glutaraldehyd.

Die Messung von Kreatinin im Urin, pH-Wert und spezifischem Gewicht ist obligatorisch, wenn keine anderen Massnahmen zur Prüfung der Probenintegrität ergriffen werden. Zur Interpretation der Messergebnisse von Kreatinin und spezifischem Gewicht siehe Kapitel 5.4.

Eine Probe wird als verfälscht definiert ("Probenvalidität nicht bestanden"), wenn die Leistung des Screening-Tests gemäss der Testanleitung beeinträchtigt ist und/oder wenn zusätzliche Integritätsprüfungen ein Integritätsproblem anzeigen (Tabelle 3).

Tabelle 3 Kriterien für Probenverfälschung auf der Grundlage von Labortests und visueller Probenprüfung

Parameter	Eine Probe wird als verfälscht definiert ("Probe nicht valide"), wenn...
Optische Prüfung	... ein körperfremder Stoff nachweisbar ist, der auf eine Verfälschung hinweist (z.B. Schaumbildung aus Flüssigseife).
Substanzspezifische Urintests	.. beliebige körpereigene Substanzen (z. B. Kreatinin, Glukose) in grob unphysiologischen Konzentrationen nachweisbar sind, ohne dass ein medizinischer Hinweis auf eine zugrunde liegende Ursache vorliegt.
Kontrollreaktion des Drogentests	... die Kontrollreaktion gemäss der Testanleitung zu einer Warnung führt.
pH	< 3 oder > 10
Spezifisches Gewicht	ausserhalb 1.001 – 1.020
Nitrit	> 500 mg/L

5.4 Nachweis der Probenverdünnung

Der Urin-Kreatinin Test ist ein obligatorischer Bestandteil der Urin-Drogentests. Bei der Interpretation der Konzentration des Urin-Kreatinins müssen eine Reihe von Faktoren verstanden und berücksichtigt werden. Die Kreatinin- Konzentration im Urin hängt stark von der Muskelmasse, dem Gewicht und dem Geschlecht einer Person ab. Aufgrund des Wasserhaushaltes des Körpers führt vermehrtes Trinken zu einer erhöhten Wasserausscheidung, was niedrigere Kreatininkonzentrationen zur Folge hat, aber auch die Konzentrationen von Drogenmetaboliten im Urin verdünnt. Daher muss übermäßiges Trinken vor einer Urinuntersuchung auf Drogen vermieden werden (siehe oben).

Referenzbereiche für das urin-Kreatinin, die von Assay-Herstellern angegeben werden, sind oft für einen bestimmten Urin (z. B. erster/zweiter Morgenurin), aber selten für eine zeitunabhängige Stichprobe definiert. Patienten aus der Notfall- oder Intensivstation oder pädiatrische Patienten können ohne Verfälschung niedrigere Kreatininwerte aufweisen. Daher dürfen diese Referenz-Bereiche bei Drogentests nicht angewendet werden, um die Gültigkeit einer Urinprobe zu beurteilen. Die folgenden Entscheidungsgrenzen definieren erniedrigte Kreatininwerte als Verfälschungsversuch und sind in Tabelle 4 zusammengefasst:

- Proben mit einem Kreatininwert von mehr als 2.0 mmol/L gelten als akzeptabel für den Drogentest.
- Proben mit einem Kreatininwert von weniger oder gleich 2.0 mmol/L, aber über 0.5 mmol/L, müssen einer zusätzlichen Prüfung der spezifischen Dichte unterzogen werden. Akzeptable Dichtewerte, um eine Probe für Drogentests zu akzeptieren, liegen zwischen 1.001 und 1.020.
- Proben mit Kreatininwerten im Bereich von 0.5 mmol/L bis 2.0 mmol/L und akzeptablem spezifischem Gewicht: Die Ergebnisse sollten als verdünnt gemeldet werden. Da solche Proben zu falsch negativen Ergebnissen führen können, sollte ein Kommentar zu negativen Drogenergebnissen hinzugefügt werden. In solchen Fällen wird ein bestätigender Reflextest empfohlen. Positive Ergebnisse werden nicht kommentiert.
- Proben mit Kreatininwerten im Bereich von 0.5 mmol/L bis 2.0 mmol/L und nicht akzeptabler spezifischer Dichte: Die Ergebnisse werden genauso behandelt wie Proben mit Kreatininwerten kleiner oder gleich 0.5 mmol/L.
- Proben mit Kreatininwerten kleiner oder gleich 0.5 mmol/L und / oder Ergebnissen für die spezifische Dichte ausserhalb des oben angegebenen Bereichs können für die Analyse ungeeignet sein und sollten als "Probe nicht valide" gemeldet werden. Wenn solche Proben im Screening-Test dennoch positiv sind, muss ein bestätigender Reflextest empfohlen werden. Negative Ergebnisse dürfen nicht gemeldet werden.

Wenn keine Messungen der spezifischen Dichte verfügbar sind, müssen Urinproben innerhalb des Bereichs von 0.5 mmol/L bis 2.0 mmol/L Kreatinin so behandelt werden, als ob der Test der spezifischen Dichte fehlgeschlagen wäre.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Urin-Kreatinin Grenzwerte für die Erkennung von Verdünnungs-Fälschungen

Kreatinin [mmol/L]	Status der Probe	Spezifisches Gewicht	Mitteilung von Resultaten	Kommentar zu den Resultaten
>2.0	Akzeptabel für die Drogentestung	Nicht notwendig	Alle Resultate werden mitgeteilt	Keine
>0.5 - ≤2.0	verdünnt, weiterführende Prüfung des spezifischen Gewichts	1.001 - 1.020	Alle Resultate werden mitgeteilt	Kommentar zu negativen Ergebnissen: Verdünnung kann zu falsch negativen Ergebnissen führen, daher wird ein bestätigender Reflex-Test empfohlen.
>0.5 - ≤2.0	verdünnt, weiterführende Prüfung des spezifischen Gewichts	< 1.001 > 1.020	Negative Ergebnisse dürfen nicht mitgeteilt werden. Bei positiven Ergebnissen ist ein bestätigender Reflex-Test zu empfehlen	Kommentar zu allen Ergebnissen: Probe nicht valide
≤0.5		Jeglicher Wert	Negative Ergebnisse dürfen nicht mitgeteilt werden. Bei positiven Ergebnissen ist ein bestätigender Reflex-Test zu empfehlen	Kommentar zu allen Ergebnissen: Probe nicht valide

6. Immunochemische Screening-Analysen in Urin

Screening-Analysen erlauben in der Regel nur qualitative Ergebnisse. Je nach Konsequenz der qualitativen Screening-Ergebnisse sollten daher Bestätigungsanalysen durchgeführt werden, da ein chromatographisches Testverfahren generell aussagekräftiger ist als die meisten Immunoassays. Letztere sind jedoch die Methoden der Wahl für zeitnahe Testungen, da chromatographische Verfahren meist arbeits- und zeitintensiv sind. Immunochemische Gruppentests sind dann angezeigt, wenn ein schneller Nachweis von vermutlich aufgenommenen Substanzen innerhalb einer bestimmten Substanzklasse (welche eine grosse Anzahl von Substanzen umfassen kann) und Serienanalysen erforderlich sind. Seien Sie sich dabei bewusst, dass es eine erhebliche Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Ergebnisse gibt.

Antikörper, welche in Immunoassays verwendet werden, können mit mehr als einer einzelnen Substanz kreuzreagieren (mit der Zielsubstanz und zuzüglich einigen ihrer Metaboliten oder mit einer Reihe von strukturell ähnlichen Substanzen der gleichen Substanzklasse). Die Stärke der Kreuzreaktivität ist für die detektierbaren Substanzen nicht einheitlich. Das resultierende Signal ist daher ein kumulativer Wert aus allen kreuzreagierenden Substanzen. Bezogen auf eine vordefinierte Grenzwert Konzentration kann dies in einigen Fällen bei immunologischen Screening-Assays zu positiven Ergebnissen führen, die durch chromatographische Methoden (z. B. LC-MS/MS) nicht bestätigt werden können. Die chromatographischen Methoden detektieren und quantifizieren zwar einzelnen Substanzen mit höherer individueller Selektivität, erfassen aber nicht notwendigerweise alle Metaboliten einer bestimmten Droge oder gar alle möglichen Drogen einer Klasse erfassen, da es sich um zielgerichtete Methoden handelt. Sie weisen auch alle Substanzen einzeln nach und summieren die Konzentrationen aller detektierten Substanzen nicht auf. Auch bei vergleichbarer Nachweisgrenze der chromatographischen Methoden mit den Immunoassays, muss die Konzentration jeder der nachgewiesenen Substanzen oberhalb dieser Grenze liegen, da sich diese nicht aufaddieren.

Negative Immunoassays können, in der gleichen Argumentation, auf das Vorhandensein einer nur wenig kreuzreagierenden Substanz zurückzuführen sein, sodass die tatsächliche Konzentration unterschätzt wird.

Da der Nachweis mit Immunoassays in der Regel "ja/nein" Resultate bezüglich eines definierten Grenzwertes liefert, müssen die Ergebnisse kritisch interpretiert werden und je nach Fall sind zusätzliche Bestätigungsmessungen erforderlich (Kapitel 7).

Viele Immunoassays können semiquantitative Ergebnisse liefern, aber diese Werte sollten im Urin aufgrund des bereits beschriebenen kumulativen Effekts der Kreuzreaktivität mehrerer Substanzen mit Vorsicht interpretiert werden. Daher dürfen solche semiquantitativen Ergebnisse im Urin nicht verwendet werden um Rückschlüsse auf den Einnahmezeitpunkt oder die aufgenommene Stoffmenge der überwachten Droge zu ziehen.

6.1 Einzelsubstanz-Analysen

Immunoassays von Einzelsubstanzen dienen dem Nachweis einer Substanz und/oder eines ihrer nachweisbaren Metaboliten.

Beispiele für Einzelsubstanzenanalysen sind:

Detektierter Analyt	Nachweis des Vorhandenseins von
6-Acetylmorphin (6-AM) = 6-Monoacetylmorphin (6-MAM)	Heroin
Benzoyllecgonin	Cocain
Buprenorphin	Buprenorphin
Cotinin	Nikotin
Ethylglucuronid (EtG)	Ethanol
LSD	LSD
Methadon und / oder EDDP	Methadon
THC-Carbonsäure (THC-COOH)	THC

6.2 Substanzgruppen-Analysen

Substanzgruppenanalysen mit Immunoassays weisen eine Reihe von (aber meist nicht alle) strukturell verwandten Substanzen oder Metaboliten als Gruppe in einem einzigen analytischen Verfahren nach.

Je nach Hersteller erfolgt die Kalibrierung der Analysensysteme für Substanzgruppentests auf Basis einer anderen Standardsubstanz, was zu einer unterschiedlichen Spezifität der Ergebnisse führt. Die Ergebnisse sind jeweils nur qualitativ, da die Reaktivität der verwendeten Antikörper mit einzelnen Substanzen innerhalb einer Substanzklasse sehr unterschiedlich ist. Darüber hinaus bleibt unbekannt, ob eine oder mehrere Substanzen das positive Ergebnis hervorrufen.

Negative Ergebnisse sind nicht unbedingt immer aussagekräftig, da je nach verwendetem Antikörper einzelne Substanzen der Substanzklasse oder deren Metaboliten aufgrund ihrer geringen Kreuzreaktivität mit dem diagnostischen Antikörper nicht ausreichend reagieren.

Beispiele für solche Stoffgruppenanalysen sind:

- Amphetamine
- Barbiturate
- Benzodiazepine
- Opiate
- Trizyklische Antidepressiva

Urinproben, die hohe Konzentrationen des Analyten aufweisen (oberhalb des Messbereichs), sollten nicht verdünnt werden, da es keine direkte Korrelation zwischen der Antikörperaffinität und der Konzentration der Substanz gibt.

6.3 Empfohlene Grenzwerte für instrumentelle Immunoassays für Urinproben ohne vorherige Hydrolyse

Tabelle 5 zeigt Grenzwerte für Einzelsubstanzen und Substanzgruppen aus verschiedenen Datenquellen. Diese Grenzwerte gelten für instrumentelle Immunoassays für Urinproben, die keiner vorherigen Hydrolyse unterzogen wurden.

Tabelle 5: Empfohlene Screening Grenzwerte für instrumentelle Immunoassays für Urinproben ohne vorherige Hydrolyse (X: keine Empfehlung)

Einzelsubstanzen		SCDAT (2020)	EWDTs (2015)	SAMHSA (2012)	CSC (2019)
Einzel	6-Acetylmorphin (6-AM) [µg/L]	10	X	10	10
	Buprenorphin [µg/L]	10	5	X	X
	Cocain oder Cocain-Metabolit (Benzoyllecgonin) [µg/L]	300	150	150	150
	Cotinin (Nikotin) [µg/L]	50	X	X	X
	EDDP (Methadon) [µg/L]	100	100	X	100
	Ethylglucuronid (EtG) [mg/L]	0.5 ¹	X	X	X
	GHB [mg/L]	5 ²	X	X	X
	LSD [µg/L]	0.5	1.0	X	0.2
	Methadon [µg/L]	300	300	X	X
	THC Carbonsäure (Cannabis) [µg/L]	50	50	50	50
Substanzgruppen					
Gruppe	Amphetamine [µg/L]	500	500	500	500
	Barbiturate [µg/L]	300	200	X	X
	Benzodiazepine [µg/L]	100	200	X	100
	Opiate [µg/L]	300	300	2000	300

¹ Ein Cut-off-Wert von 0.1 mg/L kann geeignet sein, um eine Abstinenz festzustellen. Zu testende Personen müssen darüber aufgeklärt werden, dass gewisse Lebensmittel in seltenen Fällen zu positiven Ergebnissen führen könnten.

² Die endogene GHB-Konzentration im Urin ist in den meisten Fällen < 5 mg/L.

Bei nicht-instrumentellen Immunoassay ("Schnelltests") werden die Grenzwerte von den Herstellern festgelegt und sind daher konstant. Bei der Auswahl eines nicht-instrumentellen Immunoassays muss daher die anzuwendende Grenzwert-Konzentration berücksichtigt werden (siehe Tabelle 5).

Eine Hydrolyse des Urins vor der Analyse ermöglicht die indirekte Bestimmung von konjugierten Metaboliten (z. B. Morphin-Glucuronide, Benzodiazepin-Glucuronide) und erhöht damit die Wahrscheinlichkeit, den Konsum nachzuweisen.

6.4 Enzymatische Alkohol-Bestimmung

Im klinischen Umfeld wird Alkohol (Ethanol) durch enzymatische Tests bestimmt, bei welchen Ethanol durch Alkoholdehydrogenase (ADH) umgesetzt wird. Andere Alkohole wie Isopropylalkohol (Isopropanol, Bestandteil vieler Desinfektionsmittel) werden ebenfalls durch ADH umgewandelt und somit nachgewiesen. Diese Alkohole können nur bei einer Intoxikation mit diesen Verbindungen im Urin nachgewiesen werden. Es ist zu beachten, dass nach dem Verzehr von Alkohol aus reifen Früchten Konzentrationen von bis zu <3 mmol/L im Urin gefunden werden können.

Im Falle einer Blutentnahme für die Analyse von Alkohol sollten Desinfektionsmittel ohne Ethanol oder Isopropanol verwendet werden (z. B. wässrige Lösungen von Jod oder Chlorhexidin).

Aufgrund der längeren Nachweisfenster im Vergleich zur Ausgangsdroge werden insbesondere für Urinproben andere Biomarker der Ethanolaufnahme wie z.B. Ethylglucuronid empfohlen.

6.5 Einsatz von nicht-instrumentellen Schnelltests

Mit wenigen Ausnahmen sind "Schnelltests" für das Drogenscreening in Urin, Speichel und Schweiß nicht-instrumentelle Immunoassays, welche schnelle (innerhalb von 5-10 min) Ja/Nein-Entscheidungen ausserhalb des Labors ("vor Ort") ermöglichen. Der Einsatz von Speichel- und Schweißtests erfolgt vor allem bei forensischen Fragestellungen. Nicht-instrumentelle Immunoassays dürfen nur als Screening-Tests verwendet werden.

6.5.1 Allgemeine Hinweise

- Wie bei instrumentellen Immunoassays haben auch Ergebnisse aus nicht-instrumentellen Immunoassays lediglich hinweisenden und nicht beweisenden Charakter. Alle Hersteller weisen in ihren Gebrauchsanweisungen auf diese Tatsache hin, aber viele Anwender beachten sie nicht oder kaum.
- Trotz ihrer Einfachheit und der fehlenden Abhängigkeit von einem Gerät sollten diese nicht-instrumentellen Immunoassays ebenso wie die instrumentellen Vor-Ort-Tests nur von geschultem Personal durchgeführt werden, das in der Interpretation der Ergebnisse und eventueller Unregelmässigkeiten geübt ist.
- Im Falle eines positiven Ergebnisses darf die Probe nicht verworfen werden. Sie muss für eine eventuell erforderliche Bestätigungsanalyse aufbewahrt werden.
- Die meisten dieser Analysensysteme verfügen über ein Testfeld, welches jede Unregelmässigkeit im Reaktionsablauf anzeigt. Dennoch können Unregelmässigkeiten auftreten, die nicht durch diese interne Kontrolle angezeigt werden (z. B. bestimmte Methoden der Manipulation, Interferenzen mit einem der Testfelder oder Unregelmässigkeiten, die durch Medikamente verursacht werden).
- Qualitätskontrollproben, die im Allgemeinen zur Überprüfung der Qualität von Screening-Tests verwendet werden, werden künstlich hergestellt. Daher kann es beim Vergleich der Ergebnisse einzelner Testfelder verschiedener Hersteller zu Diskrepanzen kommen (z. B. unterschiedliche Kreuzreaktionen mit optischen Isomeren, hauptsächlich Amphetaminen). Falsch negative Ergebnisse können auch aufgrund eines Antigenüberschusses auftreten (High-Dose-Hook-Effekt).

7. Bestätigungs- und Screening-Analysen

7.1 Allgemeine Hinweise

Immunchemische Analysen können nur vorläufige Ergebnisse liefern. Wegen des Risikos falsch-positiver Ergebnisse muss eine Bestätigung positiver Ergebnisse in den Fällen erfolgen, in denen aufgrund der erzielten Ergebnisse Sanktionen gegen die betreffende Person verhängt werden können. In allen anderen Situationen wird sie dringend empfohlen. Immunchemische Analysen können auch falsch-negative Ergebnisse liefern, z. B. aufgrund einer schlechten Kreuzreaktivität der Substanz in der Probe mit dem eingesetzten Nachweisantikörper. Wenn die klinische Situation nicht mit dem negativen Ergebnis übereinstimmt, sollten auch Proben mit negativen Ergebnissen einer Bestätigungsanalyse unterzogen werden.

Die Bestätigung muss durch eine chromatographische Analyseplattform mit einem substanzspezifischen Nachweis erfolgen. Es darf für diesen Zweck kein Immunoassay verwendet werden.

Die immunchemische Testung umfasst nur wenige Substanzen oder Substanzklassen. Viele andere Substanzklassen können für das Suchtmittelscreening von Interesse sein. Zum Beispiel sind neue psychoaktive Substanzen (psychoaktive Verbindungen, die in vielen Fällen über das Internet verkauft werden) in den meisten Fällen mit dem "klassischen" immunchemischen Test nicht nachweisbar. Die Anwendung einer chromatographischen Screening-Analyse ermöglicht den Nachweis eines viel breiteren Spektrums von Medikamenten und Suchtmitteln. Im Gegensatz zu einer Bestätigungsanalytik, die nur das Ergebnis eines immunchemischen Tests bestätigt, indem sie

die gleichen Substanzen wie der immunchemische Test nachweist, ermöglicht eine chromatographische Screening-Analyse den Nachweis von zusätzlichen Substanzen und Substanzklassen, die mit immunchemischen Assays möglicherweise nicht nachweisbar sind.

Es ist von grösster Wichtigkeit, Proben, die einer Bestätigungs- oder chromatographischen Screening-Analyse unterzogen werden, über einen längeren Zeitraum aufzubewahren, um eine mögliche erneute Untersuchung z. B. durch ein forensisches Labor zu ermöglichen. Wir empfehlen eine Lagerung für mindestens 6 Monate bei unter -18°C .

7.2 Analytische Plattformen

Die folgenden analytischen Plattformen werden für Bestätigungstests empfohlen:

- Flüssigkeitschromatographie gekoppelt an Massenspektrometrie (LC-MS)
- Gaschromatographie gekoppelt an Massenspektrometrie (GC-MS)

Beide analytischen Plattformen sind in der klinischen Routine gut etabliert und liefern zuverlässige Ergebnisse, wenn ein sorgfältiger Methodvalidierungsprozess durchgeführt wurde. Wir empfehlen für die Bestätigungsanalytik oder das chromatographische Screening die Verwendung einer analytischen Plattform mit entweder mehrfacher Überwachung der Reaktionswege (multiple reaction monitoring, MRM) oder einer bibliotheksbasierten Analyseplattform.

Analytische Plattformen mit MRM basierter Detektion sollten mindestens zwei Übergänge pro Verbindung erfassen. Um eine Verbindung in einer Probe zu identifizieren, suchen bibliotheksbasierte Analyseplattformen nach der besten Übereinstimmung zwischen dem Massenspektrum dieser Verbindung - erfasst nach einem Fragmentierungsschritt ("molekularer Fingerabdruck") - und den Spektren von in der Bibliothek gespeicherten Referenzsubstanzen. Wir empfehlen die Einbeziehung weiterer Identifikations-Punkte wie z. B. der Retentionszeit. Je mehr Identifikations-Punkte verwendet werden, desto höher ist die Spezifität der Identifikation.

Sowohl GC-MS als auch LC-MS sind technisch anspruchsvoll und sollten nur von gut geschultem Personal bedient werden. Analytische Plattformen müssen validiert sein und das Prüflabor sollte nach ISO 17025 oder ISO 15189 akkreditiert sein. Geeignete interne und externe Qualitätskontrollmassnahmen sind obligatorisch, um die Leistung der analytischen Plattformen zu überwachen. Bei der Interpretation der mit chromatographischen Bestätigungs- oder Screening-Analyseplattformen erhaltenen Ergebnisse müssen verschiedene Fallstricke berücksichtigt werden. Kompetentes Personal muss die Interpretation der Ergebnisse vornehmen.

Diese chromatographischen Bestätigungs- und Screening-Analyseplattformen haben auch Einschränkungen:

- Es können nur Substanzen identifiziert werden, die in der analytischen Plattform enthalten sind. Der sich schnell entwickelnde Markt für Designerdrogen zwingt daher dazu, die analytische Plattform und die Referenzbibliotheken kontinuierlich zu aktualisieren.
- Analytischen Plattformen zur Bestätigung und zum chromatographischen Screening weisen Nachweislücken auf. Eine Kontaktaufnahme mit dem ausführenden Testlabor wird dringend empfohlen, wenn die klinische Situation nicht mit einem negativen Ergebnis übereinstimmt.
- Strukturell ähnliche Moleküle oder Metaboliten können ähnliche/identische Massenspektren und Fragmentierungsmuster erzeugen. Eine sorgfältige Bestätigung und Interpretation muss gewährleistet sein.
- Die höhere Antwortzeit im Vergleich zu immunchemischen Analyseplattformen (in der Regel mehrere Stunden) muss berücksichtigt werden. Ausser an Tertiärzentren ist die Verfügbarkeit in der Regel nicht an 7 Tagen in der Woche gegeben.
- Es gelten weiterhin pharmako- und toxikokinetische Aspekte: Wenn eine Substanz oder ihr Metabolit vollständig aus dem Körper eliminiert wird, können Bestätigungs- und chromatographische Screening-Analyseplattformen die Verbindung nicht im Blut oder Urin nachweisen. Zum Beispiel wird GHB sehr schnell aus dem Körper eliminiert.

Eine Liste mit Laboratorien, die Bestätigungs- und chromatographische Screening-Analysen durchführen, finden Sie auf der Website der [Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie](#).

Die Ergebnisse von Bestätigungs- und chromatographischen Screening-Analysen sind in der Regel qualitativ. Empfehlungen für Nachweisgrenzen für verschiedene Analyten werden von verschiedenen wissenschaftlichen Gesellschaften veröffentlicht (Tabelle 6).

Tabelle 6: Empfohlene Nachweisgrenzen [$\mu\text{g/L}$] für die Bestätigungsanalyse im Urin.

Analyte	SCDAT (2020)	GTFCH (2011)	CSC (2019)	SAMSHA (2012)	EWDTs (2015)
THC-COOH	10	10 ¹	10 ¹	15	15
Amphetamin	200	200	250	250	200
Methamphetamin	200	200	250	250	200
MDMA	200	200	250	250	200
MDA	200	200	250	250	200
MDEA	200	200			200
Benzoyllecgonin	30	30	100	100	100
Buprenorphin oder -metabolit	2.0				2.0
Methadon	200	200	100		250
EDDP	75	200			75
6-Acetylmorphin	10	10	10	10	10
Morphin	25 ¹	25 ¹	300	2000	300
Codein	25 ¹	25 ¹	300	2000	300
Oxycodon	100		10	100	100
Alprazolam	50 ¹		50		100
Bromazepam	50 ¹		50		100
Clonazepam	50 ¹		50		100
Diazepam	50 ¹		50		100
Flunitrazepam	50 ¹				100
Flurazepam	50 ¹		50		100
Lorazepam	50 ¹		50		100
Midazolam	50 ¹				100
Nitrazepam	50 ¹		50		100
Nordiazepam	50 ¹		50		100
Oxazepam	50 ¹		50		100
Temazepam	50 ¹		50		100
LSD	0.1		0.1		1
Ethylglucuronid (EtG)	100				

¹ nach Hydrolyse

7.3. Anmerkungen zu Urinalysen

Die Konzentrationen für viele Substanzen sind im Urin höher als im Blut, was - zusammen mit der Speicherfunktion der Blase – vorteilhaft ist für längere Nachweisfenster. Da jedoch nur Substanzen im Blut als pharmakologisch aktiv sind, spiegelt der Nachweis im Urin nicht unbedingt den aktuellen Zustand des Patienten wider. Insgesamt ist Urin die bevorzugte Matrix z. B. für die Abstinenzüberwachung, nicht aber für die Beurteilung einer akuten Intoxikation, bei der eine Substanz möglicherweise bereits aus dem Blut eliminiert wurde und im Urin noch vorhanden ist. Darüber hinaus müssen analytische Verfahren für Urin in der Lage sein, Drogenmetaboliten nachzuweisen, da die meisten Substanzen als Metaboliten im Urin ausgeschieden werden. Bei einigen Substanzklassen erfordert die Interpretation des Metabolitenmusters besondere Aufmerksamkeit, da mehrere Ausgangssubstanzen gleiche oder ähnliche Metaboliten aufweisen.

7.4 Anmerkungen zu anderen Probenmaterialien

Für andere Probenmaterialien (z. B. Blut) ist eine chromatographische Screening-Plattform auf Basis von GC-MS oder LC-MS die bevorzugte analytische Plattform.

8. Interpretation der Resultate

Die Ergebnisse aller Analysen bedürfen der Interpretation im Hinblick auf analytische, toxikologische und medizinische Überlegungen. Dabei sind pharmakokinetische Faktoren, wie Bedeutung und Konsequenzen der Befunde, zu berücksichtigen.

8.1 Schrittweise Beurteilung

8.1.1 Analytische Interpretation (Laborexperthen)

- Verifizierung und Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung von präanalytischen Ereignissen, Qualitätssicherungsdaten, Ausreißern und Spezifikationen der analytischen Plattform (Sensitivität, Spezifität, Cut-off, Kreuzreaktivität, etc.).

8.1.2 Toxikologische Interpretation (Laborexperthen)

- Dosis, Häufigkeit der Einnahme, Applikationsweg, Wechselwirkungen, interindividuelle Variabilität, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und Plausibilität werden berücksichtigt.

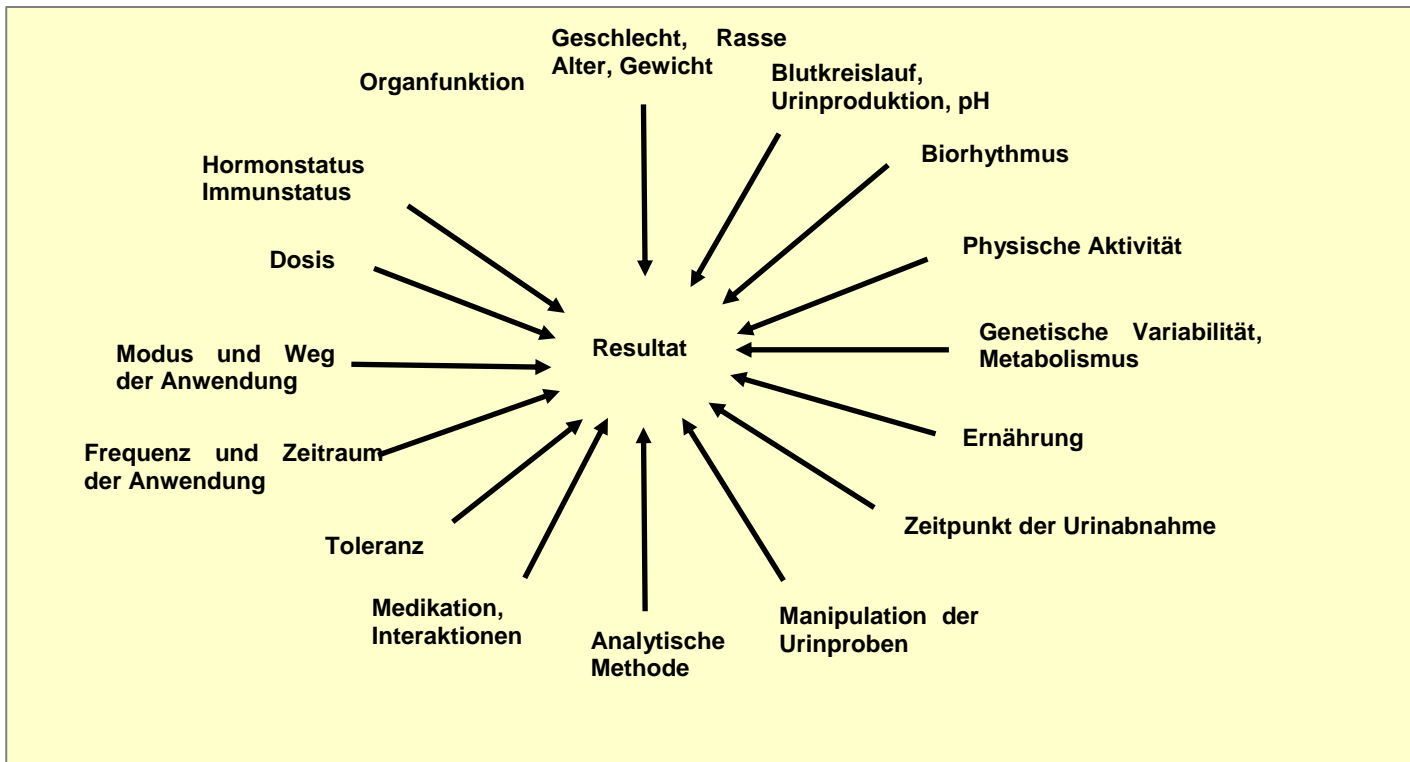
8.1.3 Medizinische Interpretation (Zuweiser, Mediziner, Laborexperthen)

- Berücksichtigung der Krankengeschichte des Patienten, z. B. eventuelle Vorerkrankungen (Organfunktion, Enzymmangel, Stoffwechselstörungen, Alter).
- Hinweise auf Drogeneinfluss zum Zeitpunkt der Urinprobenentnahme.
- Ärztliche Verschreibung? Selbstmedikation? Lebensmittel?
- Plausibilitätsprüfung.

8.2 Faktoren welche die Pharmakokinetik und damit das Resultat beeinflussen

Abbildung 2 zeigt die exogenen und endogenen Faktoren, welche die Pharmakokinetik, den Metabolismus und das analytische Verfahren und letztendlich das Ergebnis der Analyse beeinflussen.

Abbildung 2: Faktoren welche die Pharmakokinetik und damit das Resultat beeinflussen



8.3 Signifikanz eines Ergebnisses

8.3.1 Fragen, welche bei der Interpretation eines Ergebnisses zu stellen sind

Negativer Befund:

- Hat es bisher keinen Konsum gegeben?
- Hat es keinen erneuten oder nur gelegentlichen Konsum gegeben?
- Kein Konsum aufgrund einer angekündigten Testung?
- Manipulation der Urinprobe?

Positiver Befund:

- Notwendigkeit der Bestätigung mit chromatographischen Methoden?
- Chronischer oder gelegentlicher Konsum?
- Passive Inhalation (Cannabis, Kokain)?
- Kreuzreaktionen mit Medikamenten oder Nahrungsmitteln?

8.3.2 Antworten

Der immunchemische Test ist negativ, d. h. die ausgewählten Suchtmittel und/oder deren Metaboliten sind mit der angewandten Methode nicht nachweisbar:

- Die Person konsumiert keine Suchtmittel, die mit der angewandten Methode nachweisbar sind.
- Die Person konsumiert möglicherweise Suchtmittel, die nicht nachweisbar sind.
 Weitere mögliche Erklärungen:
 - Die Konzentrationen der missbräuchlichen Suchtmittel und/oder ihrer Metaboliten sind zu niedrig:
 - Häufigkeit des Konsums zu gering
 - Falscher Zeitpunkt für die Probenahme
 - Manipulation der Urinprobe oder Trinken von zu viel Flüssigkeit (z. B. Verdünnung des Urins)
- Das analytische Verfahren wurde nicht korrekt durchgeführt:
 - Verwechslung der Probe
 - Methode nicht empfindlich genug
 - Falsches Reagenz

- Fehlerhafte Analysemethode
- Falscher Test angefordert

Der immunchemische Test ist positiv, d. h. die ausgewählten Suchtmittel und/oder deren Metaboliten sind mit den angewandten Methoden nachweisbar:

- Die Person konsumiert möglicherweise Suchtmittel, die mit der angewandten Methode nachweisbar sind.
- Die Person konsumiert möglicherweise eine andere Substanz, die mit der angewandten Methode kreuzreagiert.
Nächste Schritte:
 - Bestätigung der positiven Ergebnisse mit einer chromatographischen Methode
- Das analytische Verfahren wurde nicht korrekt durchgeführt:
 - Verwechslung der Probe

Positiver immunchemischer Test – Positive Bestätigungsanalyse:

- Nachweis eines mindestens einmaligen Drogenkonsums.
- Nachweis eines chronischen Drogenkonsums nur bei Langzeitüberwachung möglich (mehrfache Probenahme und wiederholte positive Ergebnisse).

Positiver immunchemischer Test – Negative Bestätigungsanalyse:

- Das Ergebnis des immunchemischen Tests ist auf andere Probenbestandteile zurückzuführen und ist daher falsch positiv.
- Konzentration jeder einzelnen Verbindung unterhalb der Nachweisgrenze der Bestätigungsmethode, aber die Summe aller Metaboliten erzeugt ein positives Ergebnis im Immunoassay.

Negativer immunchemischer Test – Positive Bestätigungsanalyse:

- Die in der Bestätigungsanalyse ermittelte Konzentration der Suchtmittel liegt unter dem Cut-off-Wert des entsprechenden immunchemischen Tests.
- Das Ergebnis des immunchemischen Tests wird durch andere Probenbestandteile verfälscht und ist daher falsch negativ.
- Die Bestätigungsanalyse wurde nicht korrekt durchgeführt; die Analyse muss wiederholt werden.

8.4 Implikationen eines Ergebnisses

Die aus Analysen auf Drogenmissbrauch gewonnenen Erkenntnisse können rechtliche, finanzielle, soziale und medizinische Auswirkungen haben. Jede Person hat das Recht, ordnungsgemäss getestet zu werden:

- Die Qualität der Analyse und die Zuverlässigkeit des Ergebnisses sind nicht nur in der Forensik, sondern auch im klinischen und sozialmedizinischen Bereich unerlässlich.
- Die kritische Interpretation des Ergebnisses durch das Testlabor und die Qualitätssicherung müssen einbezogen werden.

9. Qualitätssicherung in der Suchstoffanalytik

Jedes Labor, das Tests auf Suchtmittel-Missbrauch durchführt, sei es mit einfachen oder mit komplexeren Tests (z. B. chromatographischen Analyseplattformen), sollte minimale Qualitätsstandards einhalten. Obwohl eine formale Akkreditierung nicht zwingend erforderlich ist, wird sie für Labore, welche komplexere Tests durchführen, dringend empfohlen. Die entsprechenden anwendbaren Normen sind ISO 15189 und ISO 17025. Die Anwendung geeigneter Qualitätssicherungsregeln stellt sicher, dass Analysemethoden robust validiert oder verifiziert sind, dass Qualitätsmetriken und -kriterien definiert und befolgt werden und dass der gesamte Prozess zwischen Probenentnahme und Ergebnislieferung unter Kontrolle ist.

Typischerweise sollte eine Reihe von Spezifikationen dokumentiert werden, um die Leistung eines Tests zu beschreiben. Dazu gehören eine untere Nachweis- oder Quantifizierungsgrenze, ein Linearitätsbereich, der Variationskoeffizient der Methode bei einer bestimmten Konzentration.

Richtigkeit und Präzision der Methoden können mit Hilfe von internen Qualitätskontrollen für jede Messreihe und durch die Teilnahme an externen Qualitätskontrollen, wie sie von den Anbietern externer Qualitätskontrollprogramme angeboten werden, beurteilt und verfolgt werden (Tabelle 7 und 8). Für eine Reihe von Tests sind in den QUALAB-Richtlinien [<http://www.qualab.swiss/Aktuelle-Richtlinien.htm>] und [<http://www.qualab.swiss/Aktuelle-Externe-Qualitaetskontrolle.htm>] spezifische Kriterien definiert. Diese müssen für die entsprechenden Tests eingehalten werden, damit sie von den Krankenkassen erstattet werden können.

9.1 Messtechnische Begriffe für die Verifizierung und Validierung von Prüfverfahren

Im Zuge der Einführung eines Tests müssen eine Reihe von Messungen durchgeführt und beurteilt werden. Die Kriterien für die Akzeptanz eines Tests müssen dokumentiert und angewendet werden.

Es gibt Richtlinien, die bei diesem Prozess helfen. Empfehlenswert sind z. B. die Richtlinien der GTFCh, der CLSI und der FDA. Alle diese Richtlinien verwenden spezifische metrologische Begriffe, die verstanden werden müssen. In Anhang 1 ist eine Liste solcher Begriffe zusammengestellt, die sich auf das International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology [JCGM 200:2012], die Guidelines for the Validation of Physicochemical Testing Procedures and for the Determination of Measurement Uncertainty [JCGM 100:2008] und die Guidelines and Recommendations der GTFCh [www.gtfch.ch; Peters 2007] stützt.

9.2 Qualitätskontrolle

Jedes Prüflaboratorium muss die Qualität der in seinem Verantwortungsbereich durchgeführten Analysen gewährleisten. Daher müssen besondere Massnahmen ergriffen werden, um die Anforderungen zu erfüllen.

Generell müssen Geräte, die für Laboranalysen verwendet werden, routinemässig gewartet und stets in einem guten Betriebszustand gehalten werden. Die Anweisungen des Herstellers müssen beachtet werden. Darüber hinaus müssen die Laboratorien gewährleisten, dass ihre Analysen nach dem aktuellen, anerkannten Stand der Analysetechnik durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Qualitätskontrollen muss das Prüflaboratorium Verfahren etablieren, um die erwarteten Ergebnisse mittels interner Qualitätskontrollen zu verifizieren und seine Ergebnisse durch externe Qualitätskontrollen mit anderen Laboratorien zu vergleichen.

9.2.1 Interne Qualitätskontrollen

Gemäss den QUALAB-Richtlinien muss für alle Analysen des medizinischen Prüflabors, die in der eidg. Analysenliste enthalten sind oder im Rahmen einer Fallpauschale nach KVG abgerechnet werden können, regelmässig eine interne Qualitätskontrolle durchgeführt werden.

Kontrollproben müssen im Rahmen der internen Qualitätskontrolle analysiert werden. Sie müssen mit denselben Reagenzien und Geräten analysiert werden, die auch für die Analyse der Patientenproben verwendet werden.

9.2.2 Externe Qualitätskontrollen

Gemäss den QUALAB-Richtlinien müssen alle Laboratorien, die von den Krankenkassen Rückvergütungen erhalten, an einem externen Qualitätskontrollprogramm teilnehmen. Da die Suchmittel-Immunoassays teilweise Teil der Liste der obligatorischen externen Qualitätskontrolle sind, müssen die Prüflaboratorien an Ringversuchen eines Schweizer Anbieters für externe Qualitätskontrollen teilnehmen. Für die Bestätigungs- und chromatographischen Screening-Analysen wird eine Teilnahme an einem Schema eines internationalen Anbieters für externe Qualitätskontrollen dringend empfohlen.

Es wird auch empfohlen, dass Prüflaboratorien, die nicht von den Krankenkassen Rückvergütungen erhalten, an einem externen Qualitätskontrollprogramm teilnehmen.

Tabelle 7: SCDAT empfiehlt folgende Cut-off-Werte im Urin für die obligatorischen externen Qualitätskontrollen

Cannabis	50 µg/L	bezogen auf THC-Carbonsäure
Cocain (Metabolit)	300 µg/L	bezogen auf Benzoylecgonin
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
EDDP	300 µg/L	bezogen auf EDDP

9.2.3 Anbieter von externen Qualitätskontrollprogrammen, welche für die Suchtmittel-Analytik relevant sind

Tabelle 8 enthält eine nicht abschliessende Liste von nationalen und internationalen Organisationen, welche externe Qualitätskontrollprogramme anbieten.

Tabelle 8: Anbieter Externer Qualitätskontrollprogramme

Land	Adresse	Web Link	QUALAB Anerkennung für die Suchtmittel-Analytik
Schweiz	CSCQ Centre Suisse de Contrôle de Qualité Chemin du Petit-Bel-Air 2 CH – 1225 Chêne-Bourg	http://www.cscq.ch	Schweizer Zentrum für externe Qualitätskontrolle
Schweiz	MQ Verein für medizinische Qualitätskontrolle c/o Institut für klinische Chemie Universitätsspital Zürich CH – 8091 Zürich	http://www.mqzh.ch	Schweizer Zentrum für externe Qualitätskontrolle
Vereinigtes Königreich	UK NEQAS UK NEQAS Central Office Northern General Hospital Herries Road Sheffield, S5 7AU UK	https://ukneqas.org.uk/	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen
Deutschland	Arvecon GmbH Kiefernweg 4 D-69190 Walldorf	http://www.pts-gtfch.de	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen
Deutschland	INSTAND Gesellschaft zur Förderung der Qualitäts-sicherung in medizinischen Laboratorien e.V. Uwierstrasse 20 D-40223 Düsseldorf	https://www.instand-ev.de	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen
Deutschland	Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) Friesdorfer Strasse 153 53175 Bonn	https://www.rfb.bio	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen
Frankreich	Centre Lyonnais pour la Promotion de la Biologie et du contrôle de Qualité (ProBioqual) 9 rue Professeur Florence F-69003 Lyon	http://www.probioqual.com	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen
Niederlande	Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddel-analyse en Toxicologie (KKGt) P.O. Bos 43100, NL – 2504 AC Den Haag	http://skml.nl	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen
Vereinigte Staaten von Amerika	American College of Pathologists (CAP) Laboratory Accreditation program 325 Waukegan Road, Northfield, IL 60093-2750 / USA	http://www.cap.org	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen
Deutschland	LGC Standards GmbH Mercatorstrasse 51 46485 Wesel Germany	https://www.lgcstandards.com	Nicht anwendbar für obligatorische Kontrollen

10. Dokumentation von Aufträgen, Ergebnissen und Berichten, Archivierung

Die Dokumentation dient der Information und Nachvollziehbarkeit unter Wahrung der Sicherheit und Vertraulichkeit in der Nachweiskette. Elektronische Datenträger sind für Zwecke der Information und Archivierung Papierkopien gleichgestellt.

10.1 Analysenauftrag

Das Prüflabor muss einen Katalog zur Verfügung stellen, der die Analysen auflistet, die präanalytischen Bedingungen (Bestellmedium, Probe, Probenentnahme, Probenkonservierung, Versandinformationen) angibt, Informationen zur Analytik (Methodik) und Informationen zur Postanalytik (Berichtswesen, Preisgestaltung) liefert.

Die Beauftragung einer Analyse erfolgt über das vom Prüflabor zur Verfügung gestellte Formular. Das Formular sollte die durchzuführenden Analysen eindeutig dokumentieren. Das Formular kann auf Papier oder elektronisch sein. Die Probe(n) müssen identifizierbar und eindeutig dem Formular zugeordnet sein. Der Auftrag muss die folgenden Daten enthalten:

10.1.1 Genaue Identifikation eines Auftrages

- Name und Anschrift des Auftraggebers (Auftraggeber ist die Einrichtung/Institution, die den Auftrag erteilt)
- Datum des Auftrags¹ oder Datum des Eingangs
- Bezeichnung des Prüflabors (wenn der Auftrag nicht über das Prüflaborformular erteilt wird)¹

10.1.2 Indikation und / oder klinische Angaben²

Die folgende Liste ist nicht erschöpfend und enthält Beispiele für mögliche Indikationen und/oder klinische Details, die für die analytische und/oder postanalytische Behandlung einer Probe nützlich sein können.

- Vergiftung
- Substitutionsprogramm oder Entzugsbehandlung
- Physiologische Faktoren (z. B. Schwangerschaft, Leber- oder Nierenleiden)
- Biologische Individualität (z. B. N-Acetyltransferase)
- Verordnete und/oder konsumierte Suchtmittel, Therapeutika oder andere relevante Substanzen
- Sonstige klinische Daten (z. B. klinischer Status, Dialyse, Allergien).

10.1.3 Daten zur Probe¹

- Datum und Uhrzeit der Probenentnahme
- Herkunft der Probe
- Art der Probe
- Besondere Massnahmen (Notfall).

10.1.4 Daten zur zu testenden Person¹

- Genaue Identifikation (Nachname, Vorname, Geburtsdatum oder Identifikations-Code¹)
- Adresse²
- Probenidentifikation durch den Auftraggeber²
- Geschlecht²
- Grösse und Gewicht²

10.1.5 Angeforderte Analysen

- Korrekte Bezeichnung des zu analysierenden Stoffes oder der Stoffgruppe¹
- Zusätzliche Informationen, z.B. Bestätigungsanalyse².

¹ *Obligatorische Angaben*

² *Optionale Angaben*

Das Prüflabor verifiziert den Inhalt des Auftrags, der das Formular und die zugehörige(n) Probe(n) umfasst. Für den Fall, dass der Auftrag eine Nichtkonformität enthält, muss das Prüflabor über ein Verfahren verfügen, um damit umzugehen (d. h. die fehlenden oder nicht konformen Informationen sammeln und dokumentieren, den Kunden kontaktieren, um die beobachtete Nichtkonformität zu vervollständigen oder zu korrigieren, entscheiden, mit der Analyse fortzufahren oder nicht).

10.2 Bericht und Ergebnisse

Das Prüflabor muss sicherstellen, dass der Bericht ausreichend relevante Informationen enthält, um die Ergebnisse zu kommunizieren und zu begleiten. Dies beinhaltet:

- Kommentare zum Probenzustand, welcher die Qualität der Ergebnisse verändern könnte.
- Kommentare zu Probenzustand und / oder zur Beauftragung, welche zu einer Zurückweisung der Probe führen können.
- Kritische Ergebnisse.
- Kommentare zur Interpretation, falls zutreffend. Dies kann ein Verifizierungs-/Wiederholungsstatus sein, ein Kommentar zu einer kürzlich geänderten Methode, usw.

Der Bericht muss folgende Daten und Metadaten enthalten:

10.2.1 Probenmaterial¹

- Angaben zur Herkunft der Proben¹
- Beschreibung der Probe vor und nach der Analyse².

10.2.2 Ergebnisse

In allen Fällen, für alle angeforderten Analyten

- Name der angeforderten Einzelsubstanz(en) oder Stoffgruppe¹
- Identifizierung aller Analysen, die von einem Unterauftragnehmer durchgeführt wurden¹
- Analysemethode (im Bericht oder Verweis auf eine externe Quelle, wie z.B. ein Vademecum oder einen Analysenkatalog)¹
- Quantitative Werte mit Einheiten; qualitative Ergebnisse mit eindeutiger Interpretation¹
- Referenzintervalle oder Cut-off-Werte (Entscheidungsgrenzen)²
- Interpretationskommentare, falls zutreffend²
- Informationen zur Probeneignung und zu möglichen Vorsichtsmaßnahmen, die bei allen Proben mit veränderten Bedingungen, die einen Messwert beeinflussen können, zu beachten sind (alternative Probenmaterial, unzureichendes Volumen, Probenlagerung vor Analyse, störende Lipidämie, Hämolyse, Ikterie, ...) ¹

Zusätzlich bei Nachweis durch immunchemische Methoden:

- Interpretation: Eindeutige Beschreibung, ob der Test positiv oder negativ war¹
- Name der Referenzsubstanz²
- Cut-off für die Referenzsubstanz²
- Details über Substanzen, nach denen gesucht, aber nicht gefunden wurde, im Falle einer nicht expliziten Liste von zu screenenden Substanzen¹
- Details über nachgewiesene, aber nicht auf dem Auftragsformular aufgeführte Substanzen² (oder auf einer externen Quelle, die im Falle einer Substanzgruppe alle gescreenten Analyten auflistet).

Zusätzlich im Falle von Bestätigungsanalysen (chromatographische Methoden):

- Nachweisgrenzen², Angaben zur Messungenauigkeiten²

10.2.3 Administrative Daten

- Identifikation der zu testenden Person
- Identifikation des Auftraggebers
- Datum der Probenentnahme und/oder des Auftragseingangs¹
- Datum des Berichts (Datum bei Übermittlung)¹
- Datum der Analyse²
- Unterschrift der Person, die für die Freigabe des Berichts verantwortlich ist (kann auch in elektronischer Form erfolgen)¹

- Art der Berichtsübermittlung (z. B. per Telefon, Fax, E-Mail, elektronisches Patientenaktensystem)²
- Hinweis auf eventuelle Kopien¹
- Verweis auf die Rechnungsstellung²
- Identifikation und Adresse des Prüflabors (Adresse für Rückfragen)¹.
- Angabe, ob es sich um einen Zwischen- oder Teilbericht handelt¹

¹ *Obligatorische Angaben*

² *Optionale Angaben*

10.3 Archivierung

Das Prüflaboratorium muss über ein dokumentiertes Verfahren verfügen, um alle Dokumente, die sich auf einen Auftrag, auf die präanalytische, analytische und postanalytische Phase des Probenprozesses sowie auf die Berichtsphase beziehen, zu identifizieren, zu sammeln, zu indizieren, zugänglich zu machen, zu konservieren, zu aktualisieren, zu ändern und zu entsorgen.

Insbesondere müssen alle Daten, die unter den Abschnitten 11.1 und 11.2 genannt werden vom Prüflaboratorium archiviert werden.

Die Daten (Auftragsformulare, Auszüge aus dem Qualitätshandbuch, Messprotokolle, Rohdaten, Qualitätskontrollen, Kalibrierungen, Berichte) müssen so archiviert werden, dass es jederzeit möglich ist, eine Kopie des Analysenberichts während der von der KBMAL festgelegten Aufbewahrungsfrist zu erhalten.

10.3.1 Aufbewahrungsfrist der Daten

Die Labordaten mit ausschliesslich klinischem Charakter müssen mindestens 5 Jahre aufbewahrt werden (sofern nicht anders angegeben). Darüber hinaus gelten die Datenschutzkriterien und die von QUALAB herausgegebenen Anweisungen

11. Rechtliche Gesichtspunkte, Normen, Datenschutz

Allgemeine Voraussetzungen sind:

- Der Auftraggeber der Suchtmitteluntersuchung muss eindeutig identifizierbar sein.
- Die Legitimation des Auftraggebers zur Beauftragung der Suchtmittelanalyse muss bekannt sein.
- Das Prüflabor, das die Suchtmittelanalyse durchführt, muss über die entsprechenden Qualifikationen und gegebenenfalls Genehmigungen verfügen.
- Die Rückverfolgbarkeit der Ergebnisse muss gewährleistet sein.
- Die Qualität der Ergebnisse muss nachweisbar sein.
- Die Ergebnisse dürfen nur der Person bekannt gegeben werden, die die Analyse angefordert hat

11.1 Datenschutz

Der Datenschutz (Rohdaten und Ergebnisse, Patientendaten) ist auf der Grundlage des Datenschutzgesetzes (DSG) sowie des Krankenversicherungsgesetzes (KVG) zu gewährleisten.

Insgesamt sind die folgenden Gesetze und Normen zu berücksichtigen:

- Berufsgeheimnis der Medizinalberufe gemäss KVG
- Datenschutzgesetz gemäss DSG

11.2 Vertraulichkeit von positiven Ergebnissen ohne Analysenauftrag

Gemäss Artikel 10 des „Übereinkommens zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997 [Europäischer Rat 1997]“ hat jeder Mensch das Recht auf Auskunft über alle über seine Gesundheit erhobenen Daten. Alle angeforderten Ergebnisse müssen an die von der Rechtsordnung vorgesehene Person, bzw. Behörde, übermittelt werden. Dabei ist zu beachten, dass das Interesse und Wohl des lebenden Menschen Vorrang vor dem blossen Interesse der Gesellschaft oder der Wissenschaft hat. Auch Ergebnisse, die nicht angefordert wurden, müssen vertraulich behandelt werden.

12. Pharmakokinetik, Nachweisbarkeit

Die Nachweisbarkeit von Suchtmitteln (drugs of abuse, DOA) hängt von zahlreichen Faktoren ab, u. a. von der Substanzaufnahme, dem Verabreichungsweg, der gleichzeitigen Einnahme anderer Drogen oder Medikamente, individuellen genotypischen und phänotypischen Merkmalen sowie den Konsumgewohnheiten. Die Nachweisbarkeit wird auch von der Empfindlichkeit der Nachweismethode und vom definierten Cutoff für Positivität beeinflusst. Die hier genannten Nachweisfenster für DOAs sollten daher als Schätzwerte betrachtet werden.

Tabelle 9: Substanzen, die in diesem Kapitel besprochen werden

Substanz	Substanzen mit Hinweisen zur Nachweisbarkeit
Ethanol	Ethanol Ethyl-Glucuronid (EtG) Phosphatidyl-Ethanol (PEth)
Cannabis	Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) 11-Hydroxy- Δ 9-tetrahydro-cannabinol (11-OH-THC) 11-Nor-9-carboxy- Δ 9-tetrahydro-cannabinol (THC-COOH)
Cocain	Cocain Benzoylcegonin Ecgonin-Methylester
Opiate	Heroin 6-Acetylmorphin (6-MAM) Morphin Codein
Methadon	Methadon EDDP
Oxycodon	Oxycodon Noroxycodon Oxymorphon Noroxymorphon
Fentanyl	Fentanyl Norfentanyl
Benzodiazepine	
Gamma-Hydroxybutyrat (GHB)	GHB
Pregabalin	Pregabalin
Ketamin	Ketamin Norketamin
Lysergsäure- Diethylamid (LSD)	LSD 2-Oxo-3-hydroxy-LSD
Psilocybin	Psilocin
Amphetamin	Amphetamin
Methamphetamin	Methamphetamin Amphetamin
Methylenedioxyamphetamin (MDMA)	MDMA Methylenedioxyamphetamin (MDA) 4-Hydroxy-3-methoxy-methamphetamin (HMMA)
Methylphenidat	Methylphenidat
Synthetische Cathinone	Mephedron
Synthetische Cannabinoide	JWH-018
Piperazine	N-Benzylpiperazin (BZP) 3'-Hydroxy-BZP 4'-Hydroxy-BZP 1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine (TFMPP) 4-Hydroxy-TFMPP

12.1 Ethanol (Alkohol)

Pharmakokinetik: Die Absorption über den Gastrointestinaltrakt erfolgt schnell, wobei die maximale Blutkonzentration zwischen 30 und 90 Minuten nach der Einnahme auf leeren Magen erreicht wird. In Gegenwart von Nahrung sind sowohl die absolute resorbierte Menge als auch die Geschwindigkeit der Absorption reduziert und die Spitzenkonzentration von Ethanol im Blut kann um bis zu 70 % sinken. Ethanol wird hauptsächlich über den Alkohol-Dehydrogenase-Weg in Acetaldehyd und Essigsäure metabolisiert. Kleinere nicht-oxidative Stoffwechselwege führen zur Bildung verschiedener Konjugate: Ethylglucuronid (EtG), Ethylsulfat, freie Fettsäureethylester (FAAEs), Phosphatidylethanol (PEth).

$T_{1/2}^*$: Ethanol: 2-14 h.

Die Eliminationsrate variiert zwischen Individuen um etwa den Faktor 3 (0,1-0,3 g/L/h), abhängig von genetischen Faktoren sowie Konsumgewohnheiten [Winek 1984; Jones 2011].

** Im Folgenden immer als Eliminationshalbwertszeit definiert.*

Nachweisbarkeit: Ethanol im Blut: einige Stunden. Die Ethanolkonzentration im Blut, gemessen durch automatisierte enzymatische Assays oder Gaschromatographie, ist der primäre Marker für eine akute Alkoholintoxikation im klinischen Umfeld. Atemanalysemethoden werden hauptsächlich bei Strassenkontrollen eingesetzt.

EtG, FAAEs, PEth sind direkte Marker des Alkoholkonsums, die zur Erkennung von Alkoholmissbrauch oder zur Kontrolle der Abstinenz in der Sucht- und Rechtsmedizin eingesetzt werden. EtG: bis zu 1 Tag im Blut, bis zu 4 Tage im Urin, bis zu 6 Monate im Haar; PEth: 2 bis 4 Wochen im Blut [Angulo Aguilar A 2019].

12.2 Cannabis

Pharmakokinetik: 9-Tetrahydrocannabinol (THC) ist der Hauptwirkstoff. Die Oxidation von C-11 führt zur Bildung von 11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydro-cannabinol (11-OH-THC; aktiv) und 11-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydro-cannabinol (THC-COOH; inaktiv) Metaboliten, die hauptsächlich als Glucuronide ausgeschieden werden. Darüber hinaus wurden Fettsäurekonjugate identifiziert, die über einen längeren Zeitraum im Körper verbleiben. Etwa ein Drittel der absorbierten THC-Dosis wird über den Urin und zwei Drittel über die Fäzes ausgeschieden [Huestis 1999; Iversen 2000; McGilveray 2005; Musshoff 2006].

Die $T_{1/2}$ von THC und seinen Metaboliten sind schwer zu bestimmen, da die in der Literatur angegebenen Werte nicht konsistent sind [Verstraete 2004; Musshoff 2006; Baselt 2017]. Die hier angegebenen Werte sind daher Schätzungen: THC: 20-36 h, 11-OH-THC: 12-36 h, THC-COOH: 25-55 h. Für regelmässige Konsumenten wurden $T_{1/2}$ von bis zu 13 Tagen sowohl für THC als auch für THC-COOH berichtet.

Nachweisbarkeit: THC-COOH ist der primäre Urinmarker für den Nachweis von Cannabiskonsum. Dies ist der Zielanalyt von Urin-Screening-Immunoassays. Die Nachweisbarkeit ist sehr variabel:

- Einmalige Verabreichung (Rauchen): im Durchschnitt 30 h, bis zu 4 Tage;
- einmalige Einnahme (orale Einnahme): bis zu 6 Tage;
- gelegentlicher Konsum (ein- oder zweimal pro Woche): bis zu 30 Tage;
- regelmässiger Konsum: bis zu 3 Monate.

Im Blut ist THC-COOH bei gelegentlichem Konsum 12 bis 48 Stunden und bei chronischem Konsum bis zu 1 Monat nachweisbar. Das lange Nachweisfenster von THC-COOH ist in erster Linie auf die Multikompartiment-Kinetik, die Mehrphasenverteilung und die Mehrphasenelimination sowie die hohe Affinität der THC-Verbindungen zum Fettgewebe zurückzuführen.

THC und 11-OH-THC sollten anstelle von THC-COOH als Zielanalyten verwendet werden, um kürzlichen Cannabiskonsum nachzuweisen [Manno 2001; Brenneisen 2010]. Das Nachweisenfenster von 11-OH-THC ist kürzer als das von THC, ausser im Falle einer oralen Aufnahme.

Nachweisbarkeit von THC bei gelegentlichem Konsum [Niedbala 2001]:

- im Blut: 3 bis 12 h;
- in oraler Flüssigkeit: 8 bis 16 h.

Chronische Konsumenten weisen längere Nachweisenfenster auf [Karschner 2009]: im Blut, THC bis zu 12 Tage und 11-OH-THC bis zu 3 Tage.

12.3 Kokain

Pharmakokinetik: Die Hauptmetaboliten von Kokain sind Benzoyllecgonin und Ecgonin-Methylester (Methylecgonin). Sie werden durch enzymatische (Pseudo-Cholinesterase) oder spontane Hydrolyse gebildet. Anhydroecgoninmethylester ist ein spezifischer Marker für "Crack"-Konsum, während Cocaethylen nach gleichzeitigem Konsum von Alkohol nachweisbar ist.

$T_{1/2}$: Kokain: 0,5-1,5 h (bis zu 4h bei chronischen Konsumenten); Benzoyllecgonin: 3,5-8 h; Ecgoninmethylester: 3.5-6 h

Nachweisbarkeit: Im Urin:
- Kokain: bis zu 12 h (Einzelgabe);
- Benzoyllecgonin: 1 bis 3 Tage (Einzelgabe), bis zu 3 Wochen (chronischer Anwender);
- Ecgonin-Methylester: 24 bis 48 h (Einzelgabe).

Im Blut:
- Kokain: 4 bis 12 h (Einzelgabe);
- Benzoyllecgonin: 1 bis 2 Tage (Einzelgabe), bis zu 8 Tage (chronischer Anwender).

In oraler Flüssigkeit:
- Kokain: 5 bis 12 h (Einzelgabe);
- Benzoyllecgonin: 12 bis 24 h (Einzelgabe), bis zu 10 Tage (chronischer Konsument).

[Verstraete 2004; Baselt 2017]

12.4 Opiate

Pharmakokinetik: Diacetylmorphin (Heroin) wird durch Esterasen zu 6-Acetylmorphin (6-MAM) und dann zu Morphin metabolisiert. Morphin wird hauptsächlich als 3-O- und 6-O-Glucuronid ausgeschieden. Ein untergeordneter Stoffwechselweg führt zur Bildung von Normorphin und Hydromorphon.

Codein wird über den CYP2D6-Weg zu Morphin metabolisiert. Die Rate der Morphinbildung aus Codein wird daher durch den CYP2D6-Genotyp beeinflusst. Zwei weitere wichtige Stoffwechselwege sind die Bildung von Norcodein (CYP3A4) und die Glucuronokonjugation zu Codein-6-glucuronid. Ein kleinerer Weg führt zur Bildung von Hydrocodon, das wiederum in Norhydrocodon, Hydromorphon und Dihydrocodein umgewandelt wird [Cervinski 2019].

$T_{1/2}$: Heroin: 2-7 min; 6-Acetylmorphin: 6-25 min; Morphin: 2-3 h; Codein: 1,5-3,5 h.

Nachweisbarkeit: Im Urin:
- 6-Acetylmorphin: 2 bis 4,5 h (Einzelgabe), bis zu 35 h (chronischer Anwender);
- Morphin: 10 bis 55 h (Einzelgabe), bis zu 11 Tage (chronischer Anwender);
- Codein: bis zu 30h (Einzelgabe).

Im Blut:
- Heroin: < 10 min (Einzelgabe);
- 6-Acetylmorphin: 1 bis 2 h (Einzelgabe);
- Morphin: 12 bis 24 h (Einzelgabe), bis zu 5 Tage (chronischer Anwender);
- Codein: 6 bis 16h (Einzelgabe).

In oraler Flüssigkeit

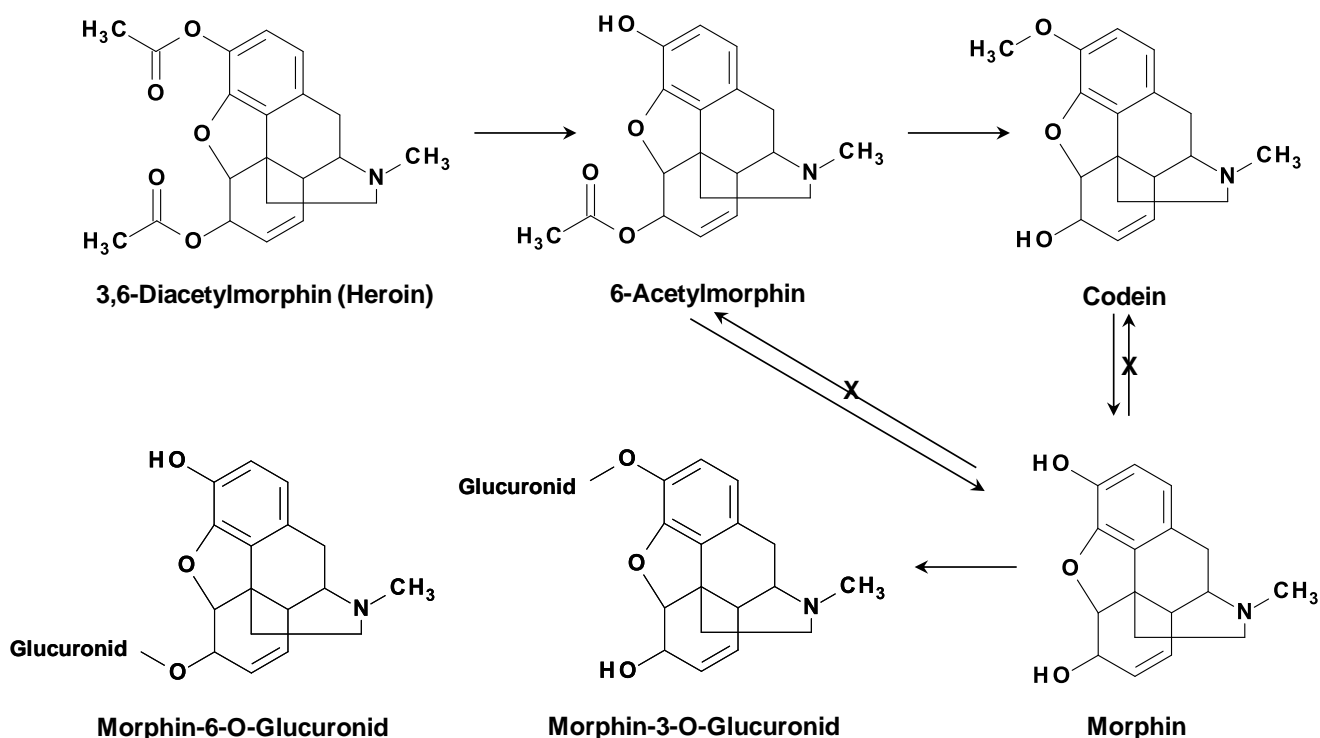
- 6-Acetylmorphin: < 1 Stunde (Einzelgabe)
- Morphin: 12 bis 24 h (Einzelgabe)

[Verstraete 2004; Baselt 2017]

Differenzierung des Opiatkonsums: Die Feststellung, ob eine Testperson Heroin oder ein verschreibungspflichtiges codeinhaltiges Medikament eingenommen hat, ist schwierig, da beide Verbindungen zu Morphin metabolisiert werden. Darüber hinaus enthalten illegale Heroinpräparate als Verunreinigungen Codein und Acetylcodein, das zu Codein deacetyliert wird. Ein Nachweis des Heroinkonsums ist daher nur über die Bestimmung des spezifischen Metaboliten 6-Acetylmorphin möglich. Da 6-Acetylmorphin jedoch eine kurze Halbwertszeit hat, ist sein Nachweisfenster im Blut eng. Im Falle von 6-Acetylmorphin-negativen Proben wurde vorgeschlagen, das Morphin/Codein-Verhältnis zu verwenden: ein Verhältnis M/C > 1 in Plasma, Serum oder Vollblut ist indikativ für Heroin-Konsum [Ceder 2001]. Allerdings unterliegt der Metabolismus von Codein zu Morphin einer hohen interindividuellen Variabilität und Morphin/Codein-Verhältnisse müssen mit Vorsicht interpretiert werden.

Heroingestützte Behandlung: Der parallele Konsum von Strassenheroin kann nur durch den Nachweis des spezifischen Markers 6-Acetylcodein, der bei der Zubereitung von Heroin aus Rohopium gebildet wird, zuverlässig bestätigt werden [Staub 2001; Brenneisen 2002]. Das Vorhandensein von Alkaloiden aus Papaver somniferum, wie z. B. Thebain, Noscapin und Papaverin, deutet auf den Konsum von illegalem Heroin hin, kann aber nicht als eindeutiger Beweis gewertet werden [Trafkowski 2006].

Abbildung 3: **Metabolismus des Diacetylmorphins (Heroin)**



12.5 Methadon

Pharmakokinetik: Methadon wird durch Mono-, Di-N-Demethylierung und anschließende spontane Zyklisierung zu 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP) und 2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolin (EMDP) mit anschließender Glucuronidierung metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist EDDP [Baselt 2017].

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

Nachweisbarkeit: Im Urin:
- Methadon: 1.5 bis 3 Tage,
- EDDP: 3 bis 4 Tage.

Die zusätzliche Bestimmung von EDDP wird für Compliance-Tests empfohlen, da der Metabolismus von Methadon durch Wechselwirkungen mit anderen eingenommenen Medikamenten sowie bei schnellen Metabolisierern stark beschleunigt sein kann. Dies ermöglicht auch die Erkennung von Urinverfälschungen durch Zugabe von Methadon:

- Methadon und EDDP negativ: kein Methadonkonsum,
- Methadon und EDDP positiv: Methadonkonsum,
- Methadon negativ, EDDP positiv: Methadonkonsum (schneller Metabolisierer, Wechselwirkung mit Co-Medikation),
- Methadon positiv, EDDP negativ: gespickter Urin.

12.6 Oxycodon

Pharmakokinetik: Der Hauptmetabolisierungsweg von Oxycodon ist die N-Demethylierung zur Bildung von Noroxycodon. In geringerem Ausmass wird auch Oxymorphon über O-Demethylierung gebildet. Beide Metaboliten werden dann in Noroxymorphon umgewandelt. Nur 10 % der Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

$T_{1/2}$: Oxycodon: 3,2-5,6 h (sofort freisetzende Formulierungen), 4,5-8 h (kontrolliert freisetzende Formulierungen); Noroxycodon: 5,8 h; Oxymorphon: 8,8 h; Noroxymorphon: 9 h [Cone 2015].

Nachweisbarkeit: Im Urin (einmalige Verabreichung) [Cone 2013]:

- Oxycodon: 24 bis 36 h,
- Noroxycodon: 32 bis 52 h,
- Oxymorphon: bis zu 28 h,
- Noroxymorphon: bis 36 h.

Im Blut (einmalige Verabreichung):

- Oxycodon: 12 bis 14 h,
- Noroxycodon: 10 bis 32 h.

In oraler Flüssigkeit (Einzelgabe) [Cone 2015]:

- Oxycodon: 14 bis 36 h,
- Noroxycodon: 8 bis 24 h.

12.7 Fentanyl, Fentanyl-Analoga und andere synthetische Opiode

Pharmakokinetik: Der Hauptweg des Metabolismus von Fentanyl ist die N-Dealkylierung zu Norfentanyl, einem inaktiven Metaboliten. Andere kleinere Stoffwechselwege machen weniger als 1 % des Metabolisierungsprozesses aus. Weniger als 10 % der Dosis werden unverändert mit dem Urin oder den Fäzes ausgeschieden. Es gibt mehr als 30 Fentanyl-Analoga. Sufentanyl (Sufenta®), Alfentanyl (Rapifen®) und Remifentanil (Ultiva®) werden klinisch verwendet. Alle anderen sind illegale Drogen. Alle diese Substanzen zeichnen sich durch ihre hochpotente Wirkung aus (Carfentanyl: 10'000-fache Potenz von Morphin). Die Hauptmetaboliten von Sufentanyl sind N-Desalkylsufentanyl und O-Desmethylfentanyl. Etwa 80 % einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden, wobei nur 2 % als unveränderter Wirkstoff verbleiben. Carfentanyl wird hauptsächlich durch N-Dealkylierung und Monohydroxylierung des Piperidinrings metabolisiert.

U-47700 ist ein synthetisches Opioid auf Nicht-Fentanyl-Basis. Es wird hauptsächlich in N-Desmethyl-U-47700 und N,N-Didesmethyl-U-47700 metabolisiert.

$T_{1/2}$: Fentanyl (sehr variabel je nach Verabreichungsweg): i.v.: 2-4 h; transdermal: 13-22 h; Nasenspray: 15-25 h, oral: 3-36 h (Einzeldosis), 11-45 h (Mehrfachdosis); Sufentanyl: i.v.: 2,7 h, sublingual 7-12 h; Carfentanyl: 5,7 h, Norcarfentanyl: 11,8 h.
[Baselt 2017; Krotulski 2018; Jannetto 2019]

Nachweisbarkeit: Im Urin (Einzelgabe) [Silverstein 1993]:
- Fentanyl: 12 bis 48 h;
- Norfentanyl: 2 bis 4 Tage.

12.8 Benzodiazepine

Hinweis: Neben den etablierten zugelassenen Benzodiazepinen sind in den letzten Jahren in Europa eine Reihe neuer Benzodiazepine aufgetaucht. Sie werden im Internet oder auf dem illegalen Drogenmarkt als Ersatz für verschriebene Medikamente oder als gefälschte Versionen von legalen Medikamenten verkauft. Die 2017 in Europa am häufigsten beschlagnahmten Substanzen waren Etizolam, Clonazolam, Norfludiazepam, Diclazepam, Phenazepam [EMCDDA - EU Drug Markets Report 2019].

Pharmakokinetik: Die Stoffwechselwege der Benzodiazepine variieren in Abhängigkeit von der Molekülstruktur. Chlordiazepoxid (Librax®, Limbitrol®, Libricol®), Clorazepat (Tranxilium®), Diazepam (Valium®), Ketazolam (Solatran®), Prazepam (Demetrim®), Temazepam (Normison®) werden durch Desalkylierung, Oxydation und Hydroxylierung zu Nordiazepam und/oder Oxazepam (Anxiolit®, Seresta®) metabolisiert. Die Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden, hauptsächlich als Glucuronide.
Clonazepam (Rivotril®), Flunitrazepam (Rohypnol®), Nitrazepam (Mogadon®) werden durch Reduktion zu 7-Amino-Derivaten, N-Acetylierung, N-Demethylierung, 3-Hydroxylierung und Glucuronidierung metabolisiert.
Bromazepam (Lexotanil®) wird durch 3-Hydroxylierung und Spaltung des 7-gliedrigen Rings mit anschließender Hydroxylierung metabolisiert. Beide hydroxylierten Metaboliten werden an Glucuronsäure konjugiert.
Clobazam (Urbanyl®) wird hauptsächlich durch N-Demethylierung zu Desmethylclobazam metabolisiert.
Alprazolam (Xanax®) und Triazolam (Halcion®) werden durch 1- und 4-Hydroxylierung und Konjugation metabolisiert. Alprazolam führt auch zur Bildung von Benzophenonen durch Ringspaltung.
Flurazepam (Dalmadorm®) wird durch Oxidation, N-Deethylierung und Konjugation metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Urin ist konjugiertes N-1-Hydroxyethylflurazepam.
Midazolam (Dormicum®, Buccocalm®) wird hauptsächlich durch CYP450 zu 1-Hydroxymidazolam metabolisiert.
Lorazepam (Temesta®, Sedazin®, Somnium®) und Lormetazepam (Noctamid®, Loramet®) werden hauptsächlich durch Glucurono-Konjugation metabolisiert.
Etizolam wird weitgehend durch Hydroxylierung an der α - und 1'-Position metabolisiert. Die α -OH- und 1'-OH-Metaboliten werden dann konjugiert.
 $T_{1/2}$: 1-30 h (Triazolam), 8-20 h (Bromazepam), 10-30 h (Flunitrazepam), 20-40 h (Diazepam), 40-100 h (Nordiazepam).

Nachweisbarkeit: Tage bis Monate (nach Langzeitkonsum).

Abbildung 4: Metabolismus der 1,4-Benzodiazepine

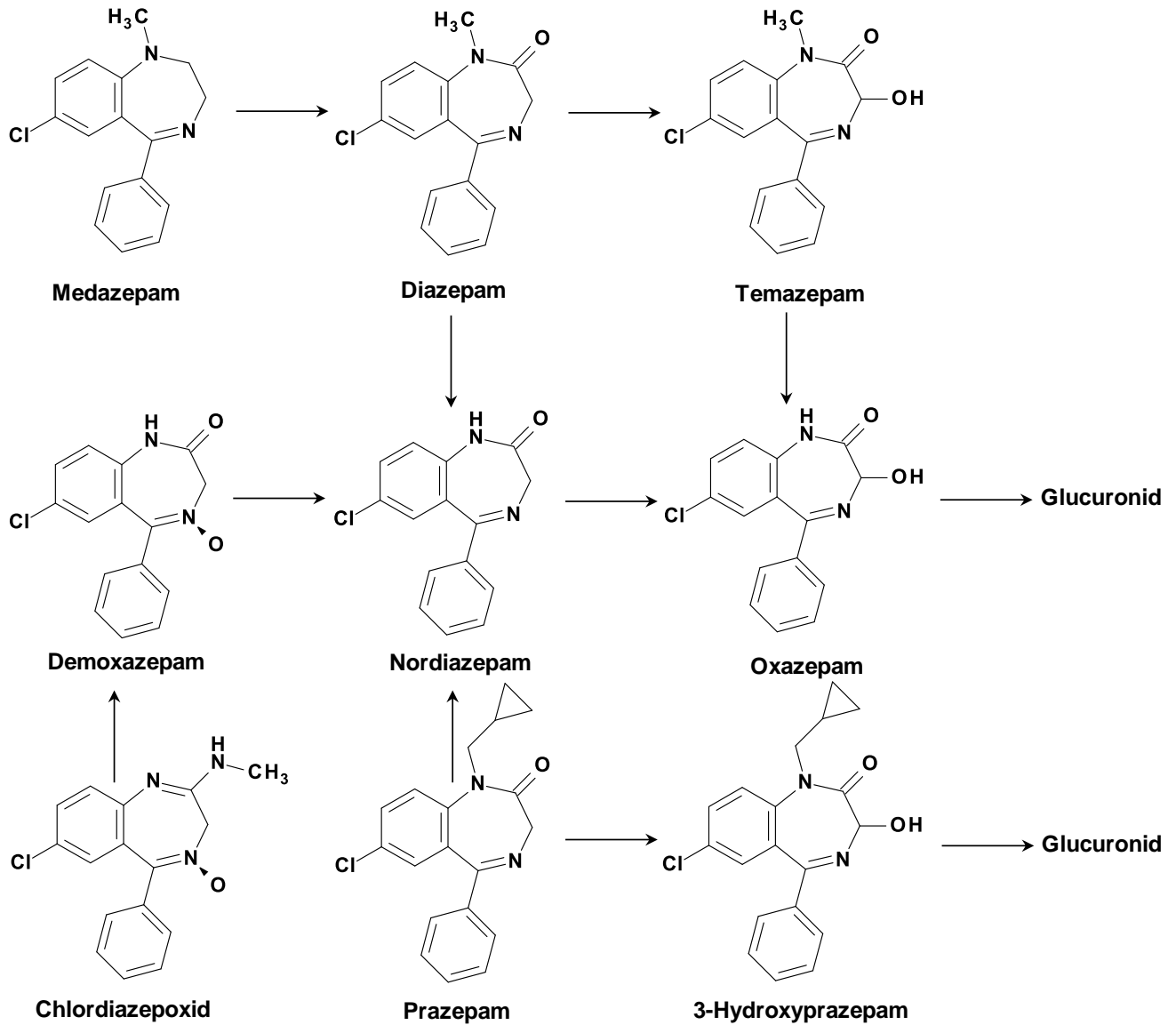


Abbildung 5: Metabolismus der 7-Nitrobenzodiazepine

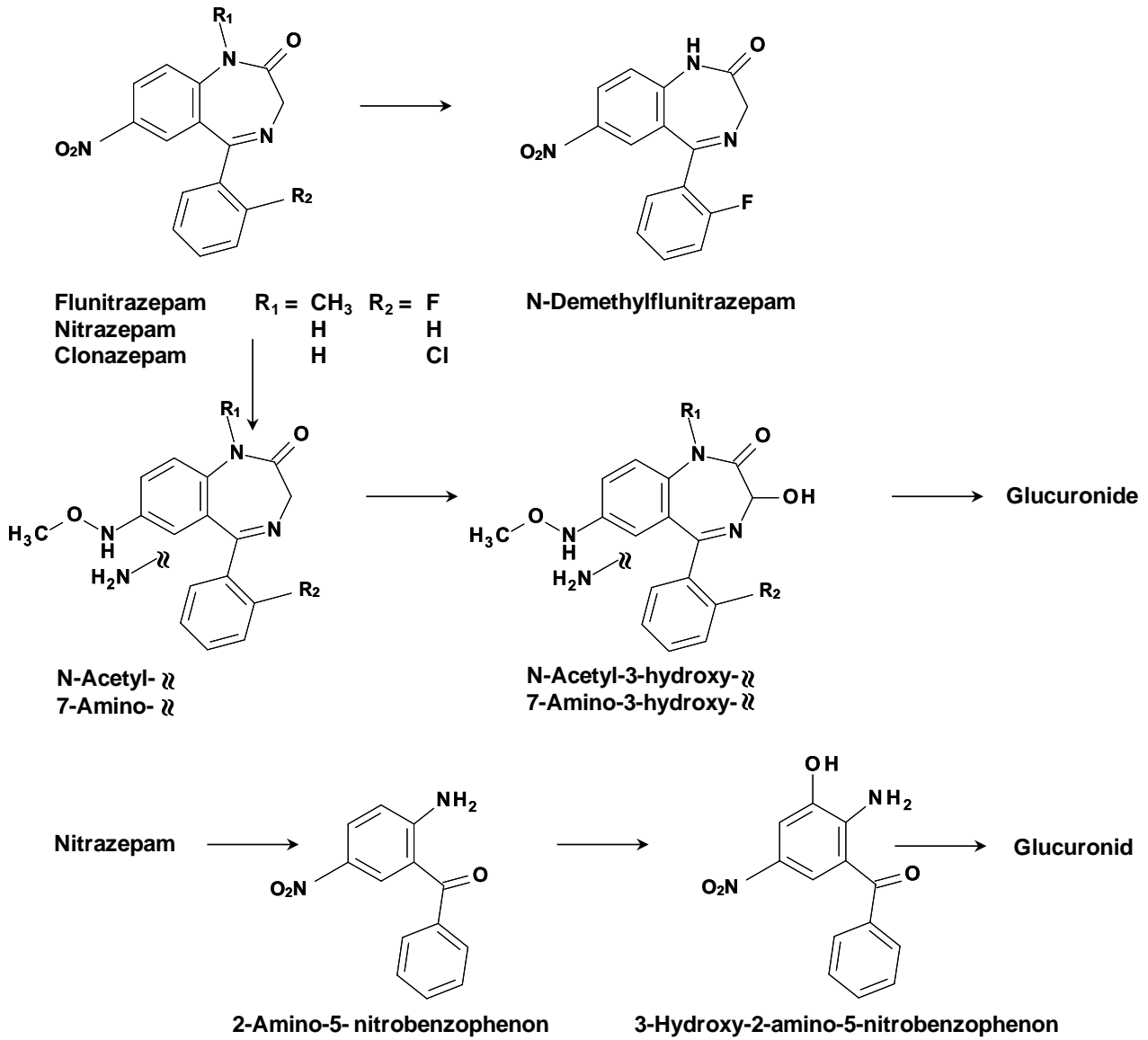
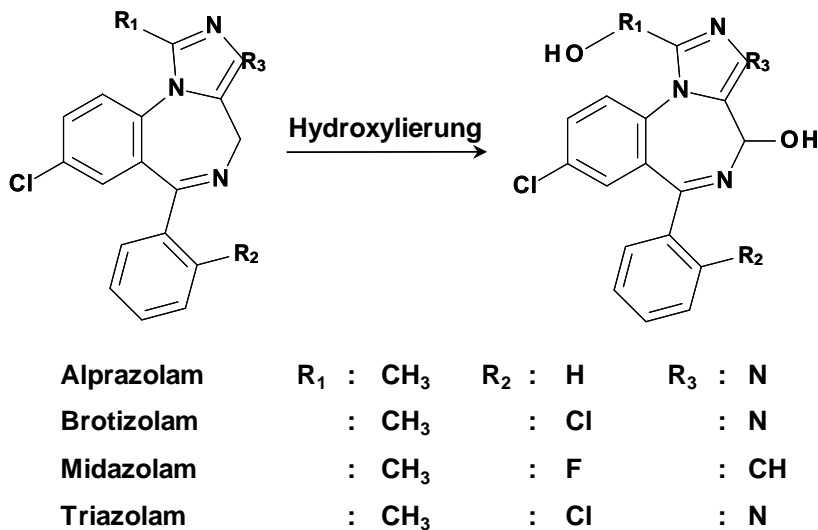


Abbildung 6 Metabolismus der Triazolobenzodiazepine



12.9 Gamma-Hydroxybutyrat (GHB)

Pharmakokinetik: GHB wird fast vollständig über den Alkohol-Dehydrogenase-Weg zu Succinat metabolisiert. Weniger als 2 % einer GHB-Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden [Baselt 2017].

Gamma-Butyrolacton (GBL) und 1,4-Butandiol (BD) sind Substanzen, die nach oraler Einnahme schnell zu GHB metabolisiert werden. Die psychoaktiven Wirkungen von GBL und BD beruhen auf deren Umwandlung in GHB. Gamma-Valerolacton (GVL) wird zu Gamma-Hydroxy-Valeriansäure (GHV, 4-Methyl-GHB) metabolisiert.

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

Nachweisbarkeit: Im Urin:

- 6 bis 12h

Anmerkung: Die im Urin gesunder Probanden gefundenen endogenen GHB-Konzentrationen reichten von 0.1 bis 6.6 mg/L.

Im Blut:

- bis zu 6 h

In Mundflüssigkeit:

- bis zu 6 h

[Brenneisen 2004; Haller 2006; Baselt 2017]

12.10 Pregabalin

Pharmakokinetik: Pregabalin wird überwiegend unverändert im Urin ausgeschieden (90 % der Dosis). Der Hauptmetabolit, N-Methylpregabalin, macht weniger als 1 % der Dosis aus [Baselt 2017].

T_{1/2}: Pregabalin 4.6-6.8 h [Bockbrader 2010].

Nachweisbarkeit: Im Urin (Einzelgabe) [Spigset 2013]:

- Pregabalin: 2.5-4 Tage;

Im Blut (Einzelgabe) [Bockbrader 2010]:

- Pregabalin: 36-48 h;

12.11 Ketamin

Pharmakokinetik: Ketamin wird in der Leber durch N-Demethylierung zu Norketamin metabolisiert, gefolgt von einer anschliessenden Hydroxylierung zu Dehydronorketamin und Konjugation. Norketamin ist ein aktiver Metabolit mit einem Drittel der anästhetischen Potenz von Ketamin.

T_{1/2}: Ketamin 2-4 h (i.v.) [Dinis-Oliveira 2017].

Nachweisbarkeit: Im Urin (Einzelgabe) [Adamowicz 2005]:

- Ketamin: 1 bis 4 Tage;

- Norketamin: 1 bis 5 Tage.

12.12 Lysergsäurediethylamid (LSD)

Pharmakokinetik: N-Dealkylierung, Hydroxylierung und Glucuronidierung sind die wichtigsten LSD-Stoffwechselwege. Der vorherrschende Metabolit im Urin ist 2-Oxo-3-Hydroxy-LSD. Weitere Metaboliten sind nor-LSD, Lysergsäureethylamid, trioxyliertes-LSD, Lysergsäureethyl-2-hydroxyethylamid und 13-/14-Hydroxy-LSD sowie deren Glucuronide [Canezin 2001].

T_{1/2} LSD: 2.2-3.4 h [Dolder 2017].

Nachweisbarkeit: Im Urin (Einzelgabe) [Verstraete 2004]:

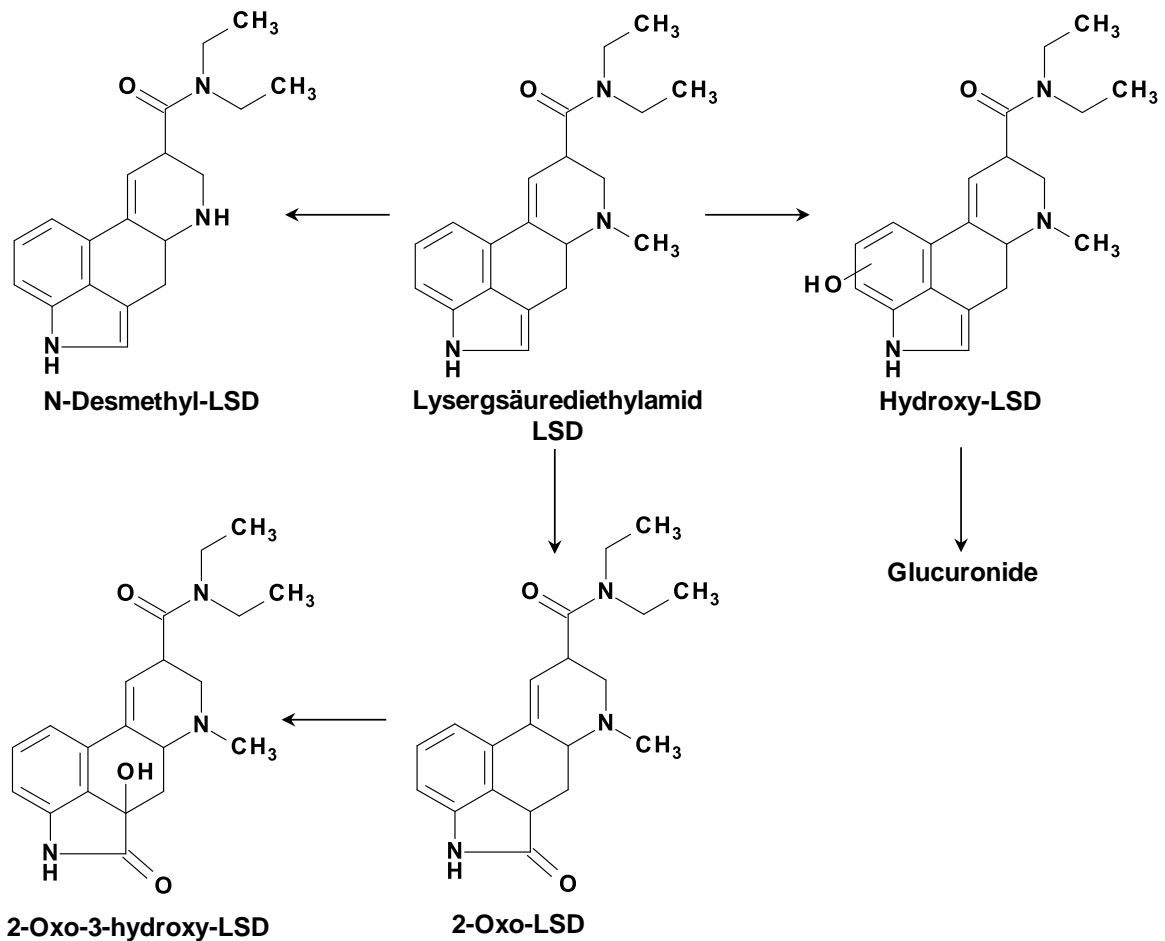
- LSD: 24 bis 36 h;

- 2-oxo-3-hydroxy-LSD: bis zu 96 h.

Im Blut (Einzelgabe) [Passie 2008; Dolder 2016]:

- LSD: 6 bis 16 h.

Abbildung 7: Metabolismus des Lysergsäurediethylamids (LSD)



12.13 Psilocybin

Metabolismus: Psilocybin ist ein Alkaloid, das in vielen Psilocybe-Arten vorkommt, z. B. in *P. mexicana*, *P. cubensis* und *P. semilanceata* ("Magic Mushrooms"). Es ist ein Phosphatderivat von N,N-Dimethyltryptamin (DMT) [Hofmann 1959]. Psilocybin wirkt als Prodrug und wird durch intestinale Esterasen schnell in Psilocin umgewandelt, welches die pharmakologisch aktive Substanz ist. Psilocin wird dann in einen inaktiven Metaboliten, 4-Hydroxyindol-3-yl-essigsäure (HIAA), umgewandelt. HIAA ist der dominierende Metabolit im Urin. Psilocin unterliegt auch einer Glucurono-Konjugation. Innerhalb von 24 h werden nur 3 % der Dosis als freies Psilocin ausgeschieden.
 $T_{1/2}$: Psilocin: 1.8- 4.5 h, HIAA: 1-4 h [Hasler 1997]

Nachweisbarkeit: Im Urin (Einzelgabe) [Hasler 2002]:
 - Psilocin: 24 h
 Im Blut (Einzelgabe) [Hasler 1997]:
 - Psilocin: 7 h.

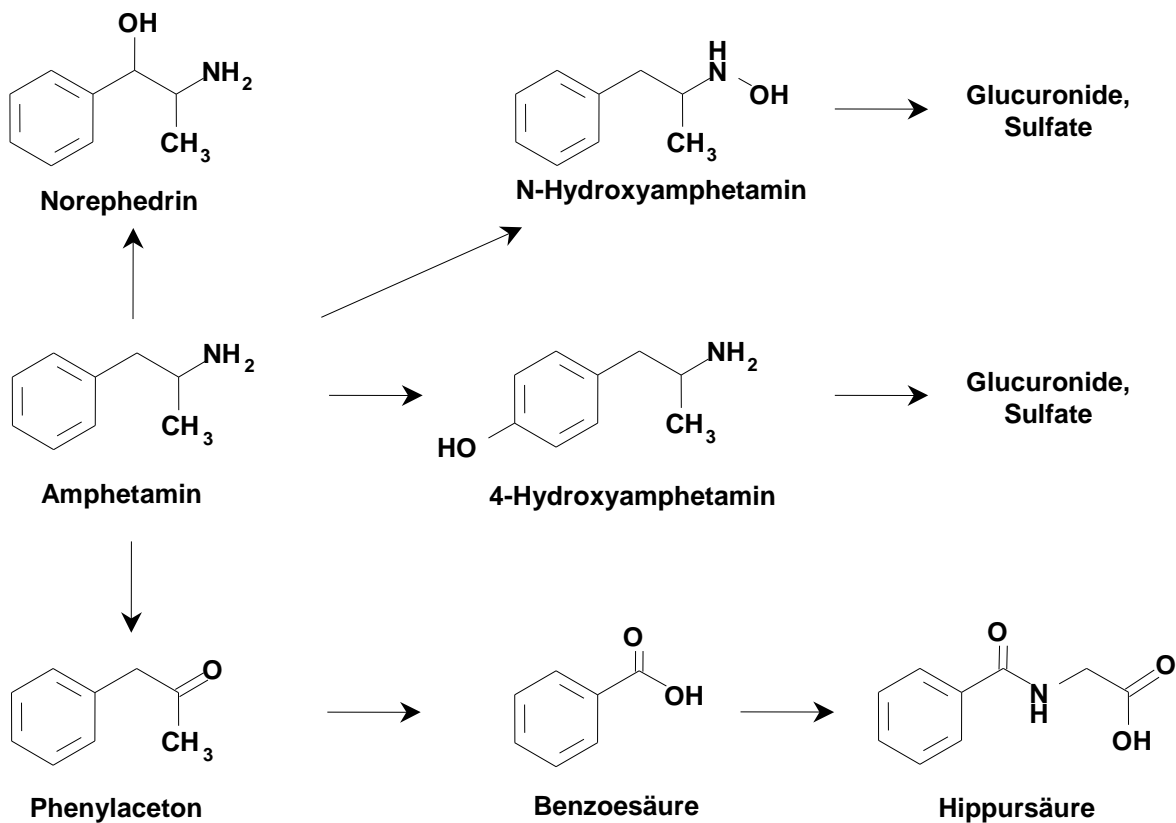
12.14 Amphetamine

Pharmakokinetik: Amphetamin wird über mehrere oxidative Wege verstoffwechselt, welche zu verschiedenen Metaboliten führen (Phenylaceton, Benzoesäure, Hippursäure, Norephedrin, p-Hydroxynorephedrin, p-Hydroxyamphetamin), gefolgt von Konjugation. Die Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Die Metabolisierungs- und Ausscheidungsrate hängt vom Urin-pH-Wert ab: 30-40% des eingenommenen Amphetamins werden bei normalem Urin-pH-Wert unverändert ausgeschieden, aber ein saurer pH-Wert erhöht die Ausscheidung (bis zu 78% / 24 h, 68% unverändert), während ein alkalischer pH-Wert die Ausscheidung verringert (45% / 24 h, 2% unverändert).
 $T_{1/2}$: 7-14 h [Baselt 2017].

Nachweisbarkeit: Im Urin:
- Amphetamin: 1 bis 3 Tage (Einzelgabe); bis zu 9 Tage (chronische Anwender).
Im Blut:
- Amphetamin: 48 h.
In oraler Flüssigkeit
- Amphetamin: 20 bis 50 h (Einzelgabe); bis zu 6 Tage (chronische Anwender)
[Verstraete 2004; Andås 2016]

Mehrere verschreibungspflichtige Medikamente, von denen die meisten inzwischen in Europa verboten sind, werden zu Amphetamin verstoffwechselt und können in Tests positiv nachgewiesen werden [Cody 2002]: Amphetaminil (Markenname Aponeuron), Benzphetamin (Markenname Didrex), Clobenzorex (Markennamen Asenlix, Dinintel, Finedal), Dimethylamphetamin (Markenname Metrotonin), Lisprodexamphetamin, d-Amphetamin (Markenname Elvanse), Ethylamphetamin (Markennamen Apetinitil, Adiparthrol), Famprofazone (Markennamen Gewodin, Gewolen), Fenethylin (Markennamen Captagon, Biocapton, Fitton), Fenproporex (Markenname Perphoxene), Furfenorex (Markenname Frugalan), Mefenorex (Markennamen Pondinil, Rondimen), Prenylamin (Markenname Segontin), Selegilin (Markennamen Selegiline Mylan, Deprenyl).

Abbildung 8: Metabolismus des Amphetamins



12.15 Methamphetamin

Pharmakokinetik: Methamphetamin wird zu Amphetamin, dem wichtigsten aktiven Metaboliten, N-demethyliert. Unter normalen pH-Bedingungen im Urin werden bis zu 43% des Methamphetamins innerhalb von 24 h unverändert und 4-7% als Amphetamin ausgeschieden. In saurem Urin werden bis zu 76% innerhalb von 24 h unverändert und 7% als Amphetamin ausgeschieden. Im basischen Urin werden 2% des Methamphetamins innerhalb von 24 h unverändert und < 0.1% als Amphetamin ausgeschieden. Weitere Metaboliten sind p-Hydroxymethamphetamin (frei oder konjugiert) mit etwa 15% und Metaboliten des Amphetamins in geringen Mengen [Baselt 2017].
 $T_{1/2}$ Methamphetamin: 10-33 h [Baselt 2017].

Nachweisbarkeit: Im Urin:
 - Methamphetamin \pm Amphetamin: 1 bis 4 Tage (Einzelgabe), bis zu 5 Tage (chronische Anwender);
 Im Blut:
 - Methamphetamin: 48 h (Einzelgabe);
 In oraler Flüssigkeit:
 - Methamphetamin: 24 h (Einzelgabe), 36 bis 72 h (wiederholte Verabreichung), bis zu 8 Tage (chronische Anwender).
 [Verstraete 2004; Andås 2016]

Mehrere verschreibungspflichtige Medikamente, von denen die meisten inzwischen in Europa verboten sind, werden zu Methamphetamin metabolisiert und können positive Nachweisverfahren auslösen [Cody 2002]: Benzphetamin (Markenname Didrex), Dimethylamphetamin (Markenname Metrotonin), Famprofazon (Markennamen Gewodin, Gewolen), Fencamin (Markennamen Altimina, Sicoclor), Furfenorex (Markenname Frugalan), Selegilin (in Frankreich kommerzialisiert, Markenname Selegilin Mylan, Deprenyl).

12.16 Methylenedioxyamphetamin (Ecstasy)

Pharmakokinetik: Die Metabolisierung von 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA) beinhaltet eine N-Demethylierung zur Bildung von 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA) und eine oxidative Ringspaltung zur Bildung hydroxylierter Metaboliten, 4-Hydroxy-3-methoxy-methamphetamin (HMMA), 4-Hydroxy-3-methoxy-amphetamin (HMA), 3,4-Dihydroxyamphetamin und 3,4-Dihydroxyamphetamin, die dann mit Glucuronsäure konjugiert werden [Baselt 2017]. MDA ist pharmakologisch wirksam. 3,4-Methylenedioxyethylamphetamin (MDEA, "Eve") wird durch Ringspaltung, Konjugation, N-Desethylierung und Desaminierung metabolisiert. $T_{1/2}$: MDMA: 7-8 h, MDA: 11-16 h, HMMA: 10-12 h

Nachweisbarkeit: Im Urin (Einmalgabe) [Schwaninger 2011]:

- MDMA: 1 bis 5 Tage,
- MDA: 1 bis 3 Tage
- HMMA: 1 bis 4 Tage

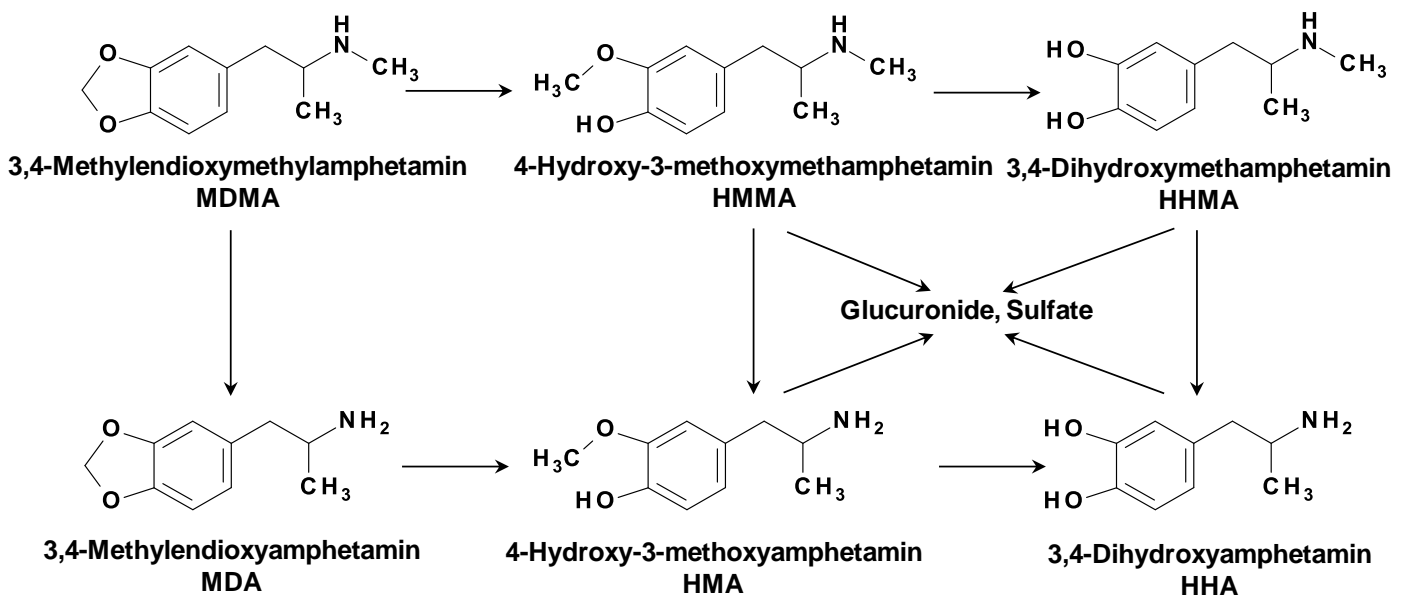
Im Blut (Einmalgabe):

- MDMA: 48 h
- MDA: 24 h

In oraler Flüssigkeit (Einmalgabe) [Barnes 2011]:

- MDMA: 1 bis 3 Tage
- MDA: 1 bis 2 Tage

Abbildung 9: Metabolismus des 3,4-Methylenedioxyamphetamins



12.17 Methylphenidat and Ethylphenidat

Pharmakokinetik: Methylphenidat (Ritalin) wird schnell zu Ritalinsäure, einem inaktiven Metaboliten, metabolisiert. Andere Metaboliten werden durch Hydroxylierung, Methylierung, Oxidation und Konjugation gebildet. Ethylphenidat kann in geringen Mengen nach Co-Konsum von Ethanol nachgewiesen werden. 80% einer Methylphenidat-Dosis werden innerhalb von 24 h ausgeschieden, 60-81% als Ritalinsäure und 5-12% als 6-Oxo-Ritalinsäure. Weniger als 1 % wird unverändert ausgeschieden; bei saurem Urin-pH kann der Anteil jedoch höher sein [Baselt 2017].

Ethylphenidat ist ein strukturell ähnliches Analogon von Methylphenidat, das auf dem Freizeitdrogenmarkt wegen seiner stimulierenden Wirkung verkauft wird. Ritalinsäure und Methylphenidat wurden *in vitro* als die Hauptmetaboliten von Ethylphenidat identifiziert [Negreira 2016].

$T_{1/2}$: Methylphenidat 2.1-3.5 h (Formulierung mit normaler Freisetzung), 3.8-5.7 h (Formulierung mit retardierter Freigabe), 3-5 h (Transdermale Abgabesysteme); Ritalinsäure: 4 h (Formulierung mit normaler Freisetzung).

Nachweisbarkeit: Im Urin, Methylphenidat und Ritalinsäure: mindestens 24 h (20 mg orale therapeutische Dosis) [Solans 1994].

12.18 Neue psychoaktive Substanzen

Neue psychoaktive Substanzen (NPS) stellen eine grosse Gruppe chemischer Verbindungen dar, die in den letzten Jahren auf dem Freizeitdrogenmarkt als legaler Ersatz für traditionelle kontrollierte Drogen erschienen sind. Seit 2008 ist der NPS-Markt durch ein beispielloses Aufkommen neuer Substanzen gekennzeichnet, wobei jedes Jahr mehrere dutzend neue Moleküle identifiziert werden [EMCDDA - EU Drug Markets Report 2019]. Der NPS-Markt zeichnet sich durch seine hohe Dynamik und ständige Veränderungen mit einem schnellen Umsatz an Substanzen aus. Dementsprechend bleiben nur wenige Substanzen über mehrere Jahre auf dem Markt. Die erste Konsequenz ist, dass für die meisten NPS keine oder nur sehr wenige Daten zu den pharmakokinetischen Eigenschaften und der Nachweisbarkeit vorliegen. Die zweite Konsequenz ist, dass der Nachweis dieser Substanzen und/oder ihrer Metaboliten eine analytische Herausforderung für klinische Laboratorien darstellt. Im Folgenden werden die Hauptkategorien von NPS mit Beispielen typischer Substanzen vorgestellt, wobei berücksichtigt wird, dass es unmöglich ist, ein genaues und umfassendes Bild des tatsächlichen Marktes an einem bestimmten Ort zu zeichnen. Beispiele für einige NPS-Kategorien (synthetische Opioide, Benzodiazepine und Ethylphenidat) wurden bereits in den spezifischen Abschnitten oben vorgestellt.

12.18.1 Synthetische Cathinone

Hinweis: Synthetische Cathinone sind Strukturanaloga von Cathinon, einer der wichtigsten psychoaktiven Substanzen von Khat (*Catha edulis*). Es wurden mehr als 130 verschiedene Moleküle beschrieben und es kommen regelmässig neue auf den Markt. Die 2017 in Europa am häufigsten beschlagnahmten Substanzen waren N-Ethylhexedron, 4-CMC/Clephedron, 4-CEC, 3-CMC, 3-CEC, Ephylon, Dibutylon/bk-MMBDB [EBDD - EU Drug Markets Report 2019]. Im Folgenden werden nur einige Beispiele für synthetische Cathinone vorgestellt.

Pharmakokinetik: Mephedron (4-Methylmethcathinon) wird durch Demethylierung, Reduktion, Hydroxylierung und Konjugation der hydroxylierten Metaboliten metabolisiert. Die Muttersubstanz, sowie Normephedron, Hydroxynormephedron, 4-Hydroxymethylmephedron und 4-Hydroxymethylnormephedron werden im Urin nachgewiesen [Baselt 2017].

3-MMC (3-Methylmethcathinon) ist strukturell mit Mephedron verwandt. Sein Metabolismus ist nicht vollständig geklärt, aber 3-Methylephedrin und 3-Methylnorephedrin wurden als wahrscheinliche Metaboliten identifiziert [Ferreira 2019].

Methcathinon wird zu Ephedrin und Pseudoephedrin metabolisiert [Paul 2001].

Methylon (3,4-Methylenedioxy-N-methylcathinon) wird in 3,4-Methylenedioxcathinon, 4-Hydroxy-3-methoxymethcathinon und 3-Hydroxy-4-methoxymethcathinon metabolisiert. Die Muttersubstanz und die Metaboliten werden im Urin als freie Verbindungen und Konjugate gefunden [Baselt 2017].

4-MEC (4-Methylethcathinon) wird durch N-Deethylierung, Reduktion, Hydroxylierung und Konjugation metabolisiert. Die Muttersubstanz und verschiedene Metaboliten, einschliesslich nor-4-MEC, werden im Urin nachgewiesen [Helfer 2015].

α -PVP (α -Pyrrolidinovalerophenon) hat einen komplexen Metabolismus, der mehrere Oxidationswege umfasst. Zu den Hauptausscheidungsprodukten im

Urin gehören α -PVP, 2'-Oxo-PVP (α -PVP-Lactam), 1-Hydroxy-N,N-bis-dealkyl- α -PVP und 1-Hydroxy-PVP [Nóbrega 2018].

MDPV (3,4-Methylendioxypropylvaleron) wird durch Demethylierung, Oxidation des Pyrrolidinrings und aromatische und Seitenketten-Hydroxylierung metabolisiert. Die Metaboliten werden sulfatiert oder glucuroniert und anschliessend mit dem Urin ausgeschieden. 4-Hydroxy-3-methoxypropylvaleron ist der Hauptmetabolit, der im Urin gefunden wird [Baumann 2017].

$T_{1/2}$: Mephedrone: 2.2 h; α -PVP: 4.3 h

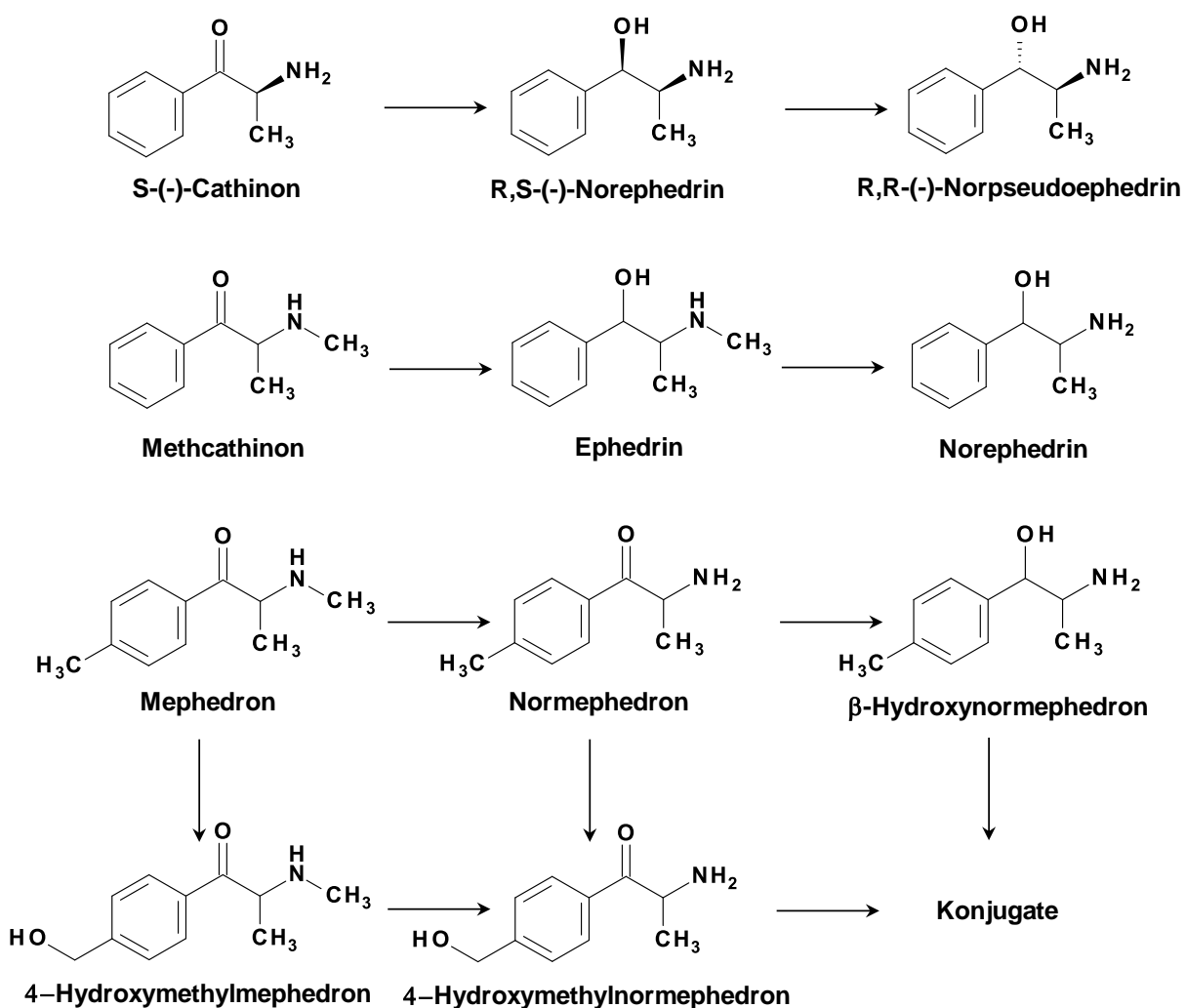
Nachweisbarkeit: Im Urin (Einzelgabe) [Olesti 2017]:

- Mephedron: 12 - 48 h

Im Blut (Einzelgabe):

- Mephedron: 8 -18 h

Abbildung 10: Metabolismus des Cathinons, Methcathinons und Methylmethcathinons



12.18.2 Synthetic cannabinoids

- Hinweis:** Synthetische Cannabinoide sind Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten, die die Wirkung von natürlichem Cannabis imitieren. Sie werden in der Regel gespritzt oder mit pflanzlichen Produkten gemischt, um als Joint geraucht zu werden, können aber auch als Pulver erhältlich sein. Derzeit sind mehr als 190 verschiedene Moleküle beschrieben worden, und es kommen regelmässig neue auf den Markt. Die im Jahr 2017 auf dem europäischen Markt am häufigsten gefundenen Substanzen waren 5F-MDMB-PINACA/5F-ADB, MDMB-CHMICA, AMB-FUBINACA, AB-CHMINACA, ADB-FUBINACA, CUMYL-PeGACLONE, CUMYL-4CN-BINACA und JWH-018 [EMCDDA - EU Drug Markets Report 2019].
- Pharmakokinetik:** Synthetische Cannabinoide durchlaufen häufig umfangreiche Biotransformationsprozesse, bei denen zahlreiche Metaboliten entstehen (≥ 13 Metaboliten für JWH-018, ≥ 15 für AB-CHMINACA oder MDMB-CHMICA). $T_{1/2}$: Für diese Verbindungen wurde eine grosse Bandbreite an Eliminationshalbwertszeiten beobachtet, die von wenigen Stunden bis zu mehreren Wochen bei chronischen Anwendern reichen [Baselt 2017].
- Nachweisbarkeit:** Bis auf wenige Ausnahmen liegen kaum Daten zur Nachweisbarkeit synthetischer Cannabinoide in menschlichen Körperflüssigkeiten vor. Bemerkenswert ist, dass für einige Metaboliten synthetischer Cannabinoide bei extensivem Konsum sehr lange Nachweisfenster über mehrere Monate beschrieben wurden [Franz 2020]
- Im Urin:
- JWH-018-Pentansäure: bis zu 4 Wochen (Einzelgabe) [Toennes 2018],
 - JWH-018-COOH: bis zu 6 Wochen [Hegstad 2015]
- Im Blut:
- JWH-018: bis zu 4 Wochen (Einzelgabe) [Toennes 2017]
- In oraler Flüssigkeit:
- JWH-018: < 12h (Einzelgabe) [Toennes 2018]

12.18.3 Piperazine

- Pharmakokinetik:** N-Benzylpiperazin (BZP) wird hauptsächlich durch Hydroxylierung, N-Desalkylierung, O-Methylierung und Konjugation metabolisiert [Baselt 2017]. Im 24h-Urin macht unverändertes BZP etwa 6 % der Dosis aus, während zwei Metaboliten, 3'-Hydroxy-BZP und 4'-Hydroxy-BZP, als freie Verbindungen (0,1 %) und O-Sulfat- und N-Sulfat-Konjugate (etwa 10 %) nachgewiesen werden [Antia 2009]. Eine Reihe anderer Piperazin-Derivate wurden synthetisiert, wie 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin (TFMPP), 1-(3-Chlorphenyl)-piperazin (mCPP), para-Methoxyphenylpiperazin (MeOPP) und 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-piperazin (MDBZP). TFMPP wird durch Hydroxylierung, Abspaltung des Piperazinrings und Konjugation metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Urin ist 4-Hydroxy-TFMPP [Staack 2003; Antia 2010]. mCPP ist der Metabolit des Antidepressivums Trazodon (Trittico®). $T_{1/2}$: BZP: 4.3-5.5 h; TFMPP: 2-6 h, 4-hydroxy-TFMPP: 6.6 h; mCPP: 4.3 h
- Nachweisbarkeit:** Im Blut (Einzelgabe):
- BZP, 3'-Hydroxy-BZP, und 4'-Hydroxy-BZP: 24 h [Antia 2009].
 - TFMPP: 24h, 4-Hydroxy-TFMPP: 8 h [Antia 2010].

12.18.4 Andere NPS

Phenylethylamine:

Die Familie der Phenylethylamine umfasst eine Reihe von Substanzen, die eine gemeinsame Grundstruktur aufweisen, die einer Aminogruppe entspricht, die über eine Zweikohlenstoff- oder Ethylgruppe an einen Benzolring gebunden ist. Je nach chemischer Substitution haben Phenylethylamine stimulierende, entaktogene oder psychedelische Wirkungen [King 2014, Tyrkkö 2016].

Darüber hinaus können bereits kleine Veränderungen in der chemischen Struktur zu grossen Variationen in der Potenz führen. Beispiele für halluzinogene Phenylethylamine sind Verbindungen aus der 2-Cx-Reihe (2C-B, 2C-E, 2C-I, etc.), der DOx-Reihe (DOB, DOC, DOI, etc.), der 25x-NBOMe-Reihe (25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, etc.) und Bromo-DragonFLY. 4-Fluormethamphetamin (4-FA), Para-Methoxymethamphetamin (PMMA), 4-Methylthioamphetamin (4-MTA) sind Strukturanaloga von Amphetamin und Methamphetamin mit stimulierenden Eigenschaften. Substanzen wie 6-(2-Aminopropyl)benzofuran (6-APB, benzofury) und 5-(2-Aminopropyl)indol (5-API, 5-IT) sind Phenylethylamine mit empathogener Wirkung.

Arylcyclohexylamine:

Diese Verbindungen sind Strukturanaloga von Phencyclidin (PCP) und Ketamin [Morris 2014]. Sie wirken durch zumindest teilweisen Antagonismus des NMDA-Rezeptors dissoziativ. Beispiele für diese Kategorie von NPS sind 3-MeO-PCP, 3-MeO-PCPr und Methoxetamin (MXE).

Tryptamine:

Substituierte Tryptamine sind psychedelische Substanzen, die strukturell mit Psilocybin verwandt sind. Diese Gruppe von NPS enthält Verbindungen wie Dimethyltryptamin (DMT), Alpha-Methyltryptamin (AMT), 5-MeO-DMT und 5-MeO-DALT

Aminoindane:

Aminoindane haben entaktogene und empathogene Wirkungen ähnlich wie MDMA. Diese Gruppe enthält Substanzen wie 5,6-Methylenedioxy-2-Aminoindan (MDAI) und 2-Aminoindan (2-AI).

Pflanzenextrakte:

Extrakte oder Teile von tropischen Pflanzen haben in letzter Zeit dank ihrer psychoaktiven Eigenschaften an Popularität gewonnen und wurden daher als NPS eingestuft. Kratom (*Mitragyna speciosa*) ist ein tropischer Baum, dessen Blätter (und manchmal auch andere Teile der Pflanze) wegen ihrer drogenartigen Wirkung verwendet werden. Verschiedene Alkaloide, darunter Mitragynin, Mitraphyllin und 7-Hydroxymitragynin, sind für die pharmakologischen Eigenschaften verantwortlich. Die Samen der Kletterpflanze *Argyreia nervosa* (hawaiianische Holzrose) enthalten Ergolin-Alkaloide, wie z.B. Ergometrin, Lysergsäure, die psychedelische Effekte erzeugen. Die Bohnen des Baumes *Anadenanthera peregrina* (Yopo) werden wegen ihrer halluzinogenen Eigenschaften aufgrund des Vorhandenseins von Tryptamin-verwandten Verbindungen, insbesondere Bufotenin, Dimethyltryptamin und 5-MeO-DMT, verwendet.

13. Literatur

13.1 Originalarbeiten

Adamowicz P., Kala M. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations. *J Anal Toxicol.* 2005; 29: 376-382.

Andås H.T., Enger A., Øiestad Å.M., Vindenes V., Christophersen A.S., Huestis M.A., Øiestad E.L. Extended Detection of Amphetamine and Methamphetamine in Oral Fluid. *Ther Drug Monit.* 2016; 38: 114-119.

Angulo Aguilar A., Bamert L., Sporkert F., Bertholet N. New biomarkers of alcohol use. *Rev Med Suisse.* 2019; 15: 1173-1176.

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: 63-67.

Antia U., Tingle M.D., Russell .BR. Validation of an LC-MS method for the detection and quantification of BZP and TFMPP and their hydroxylated metabolites in human plasma and its application to the pharmacokinetic study of TFMPP in humans. *J Forensic Sci.* 2010; 55: 1311-1318

Barnes A.J., Scheidweiler K.B., Kolbrich-Spargo E.A., Gorelick D.A. Goodwin R.S., Huestis M.A. MDMA and metabolite disposition in expectorated oral fluid after controlled oral MDMA administration. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 602-608.

Baumann M.H., Bukhari M.O., Lehner K.R., Anizan S., Rice K.C., Concheiro M., Huestis M.A. Neuropharmacology of 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV), Its Metabolites, and Related Analogs. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017; 32: 93-117.

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.

Bockbrader H.N., Radulovic L.L., Posvar E.L., Strand J.C., Alvey C.W., Busch J.A., Randinitis E.J., Corrigan B.W., Haig G.M., Boyd R.A., Wesche D.L. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50 :941-50.

- 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.
- Ceder G., Jones A.W. Concentration ratios of morphine to codeine in blood of impaired drivers as evidence of heroin use and not medication with codeine. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1980-1984.
- Cervinski M.A., Jannetto P.J. A Question of Opioid Diversion or Compliance. *Clin. Chem.* 2019; 65: 236–241.
- Cody J.T. Precursor medications as a source of methamphetamine and/or amphetamine positive drug testing results. *J Occup Environ Med.* 2002; 44: 435-450.
- Cone E.J., Heltsley R., Black D.L., Mitchell J.M., Lodico C.P., Flegel R.R. Prescription opioids. I. Metabolism and excretion patterns of oxycodone in urine following controlled single dose administration. *J Anal Toxicol.* 2013; 37: 255-264.
- Cone E.J., DePriest A.Z., Heltsley R., Black D.L., Mitchell J.M., LoDico C., Flegel R. Prescription opioids. III. Disposition of oxycodone in oral fluid and blood following controlled single-dose administration. *J Anal Toxicol.* 2015; 39: 192-202.
- Dinis-Oliveira R.J. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sci Res.* 2017; 2: 2-10.
- Dolder P.C., Schmid Y., Haschke M., Rentsch K.M., Liechti M.E. Pharmacokinetics and Concentration-Effect Relationship of Oral LSD in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 1: 1-7.
- Dolder P.C., Schmid Y., Steuer A.E., Kraemer T., Rentsch K.M., Hammann F., Liechti M.E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56: 1219-1230.
- Ferreira B, Dias da Silva D, Carvalho F, de Lourdes Bastos M, Carmo H. The novel psychoactive substance 3-methylmethcathinone (3-MMC or metaphedrone): A review. *Forensic Sci Int.* 2019; 295: 54-63.
- Franz F, Haschimi B, King LA, Auwärter V. Extraordinary long detection window of a synthetic cannabinoid metabolite in human urine - Potential impact on therapeutic decisions. *Drug Test Anal.* 2020, 12: 391-396.
- Gonzales E., Ng G., Pesce A., West C., West R., Mel Ch. Latyshev S., Almazan P., Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* 416 (2013) 80–85.
- Haller C., Thai D., Jacob P. 3rd, Dyer J.E. GHB urine concentrations after single-dose administration in humans. *J Anal Toxicol.* 2006; 30: 360-364.

- 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.
- Hegstad S., Westin A.A., Spigset O. Detection Times of Carboxylic Acid Metabolites of the Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073 in Human Urine. *J. Anal. Toxicol.* 2015; 39: 280-286.
- Helfer A.G., Turcant A., Boels D., Ferec S., Lelièvre B., Welter J., Meyer M.R., Maurer H.H. Elucidation of the metabolites of the novel psychoactive substance 4-methyl-N-ethyl-cathinone (4-MEC) in human urine and pooled liver microsomes by GC-MS and LC-HR-MS/MS techniques and of its detectability by GC-MS or LC-MS(n) standard screening approaches. *Drug Test Anal.* 2015; 7: 368-375.
- 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 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.
- Iversen L.L. *The Science of Marijuana*. Oxford: Oxford University; 2000: 51.
- Jannetto P.J., Helander A., Garg U., Janis G.C., Goldberger B., Ketha H. The Fentanyl Epidemic and Evolution of Fentanyl Analogs in the United States and the European Union. *Clin Chem.* 2019; 65: 242-253.
- Jones A.W. Pharmacokinetics of Ethanol - Issues of Forensic Importance. *Forensic. Sci. Rev.* 2011; 23: 91-136.
- Karschner E.L., Schilke E.W., Lowe R.H., Darwin W.D., Hering 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.
- King L.A. New phenethylamines in Europe. *Drug Test Anal.* 2014; 6: 808-818
- Krotulski A.J., Mohr A.L.A., Papsun D.M., Logan B.K. Metabolism of novel opioid agonists U-47700 and U-49900 using human liver microsomes with confirmation in authentic urine specimens from drug users. *Drug Test Anal.* 2018; 10: 127-136.
- Manno J.E., Manno B.R., Kemp P.M., Alford D.D., Abukhalaf I.K., McWilliams M.E., Haganman 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.

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

Morris H., Wallach J. From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. *Drug Test Anal.* 2014; 6: 614-632.

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.

Negreira N., Erratico C, van Nuijs A.L., Covaci A. Identification of in vitro metabolites of ethylphenidate by liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016; 117: 474-84.

Niedbala R.S., Kardos K.W., Fritch D.F., Kardos S., Fries T., Waga J., Robb J., Cone E.J. Detection of marijuana use by oral fluid and urine analysis following single-dose administration of smoked and oral marijuana. *J. Anal. Toxicol.* 2001; 25: 289-303.

Nóbrega L., Dinis-Oliveira R.J. The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev.* 2018; 50: 125-139.

Olesti E., Pujadas M., Papaseit E., Pérez-Mañá C., Pozo Ó.J., Farré M., de la Torre R. GC-MS Quantification Method for Mephedrone in Plasma and Urine: Application to Human Pharmacokinetics. *J Anal Toxicol.* 2017; 41: 100-106.

Passie T., Halpern J.H., Stichtenoth D.O., Emrich H.M., Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther.* 2008; 14: 295-314.

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.

Schwaninger A.E., Meyer M.R., Barnes A.J., Kolbrich-Spargo E.A., Gorelick D.A., Goodwin R.S., Huestis M.A., Maurer H.H. Urinary excretion kinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its phase I and phase II metabolites in humans following controlled MDMA administration. *Clin Chem.* 2011; 57: 1748-1756

Silverstein J.H., Rieders M.F., McMullin M., Schulman S., Zahl K. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* 1993; 76: 618-621.

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.

Spigset O., Westin A.A. Detection times of pregabalin in urine after illicit use: when should a positive specimen be considered a new intake? *Ther Drug Monit.* 2013; 35 :137-140.

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: 301-307.

Toennes S.W., Geraths A., Pogoda W., Paulke A., Wunder C., Theunissen E.L., Ramaekers J.G. Pharmacokinetic properties of the synthetic cannabinoid JWH-018 and of its metabolites in serum after inhalation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017; 140: 215-222.

Toennes S.W., Geraths A., Pogoda W., Paulke A., Wunder C., Theunissen E.L., Ramaekers J.G. Excretion of metabolites of the synthetic cannabinoid JWH-018 in urine after controlled inhalation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018; 150: 162-168.

Toennes S.W., Geraths A., Pogoda W., Paulke A., Wunder C., Theunissen E.L., Ramaekers J.G. Pharmacokinetic properties of the synthetic cannabinoid JWH-018 in oral fluid after inhalation. *Drug Test. Anal.* 2018; 10: 644-650.

Trafkowski J., Madea B., Musshoff F. The significance of putative urinary markers of illicit heroin use after consumption of poppy seed products. *Ther. Drug Monit.* 2006; 28: 552-558.

Tyrkkö E., Andersson M., Kronstrand R. The Toxicology of New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones and Phenylethylamines. *Ther Drug Monit.* 2016; 38(2): 190-216.

Verstraete A.G. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Ther Drug Monit.* 2004; 26: 200-205.

Winek C.L., Murphy K.L. The rate and kinetic order of ethanol elimination. *Forensic. Sci. Int.* 1984; 25: 159-166.

13.2 Handbücher, Monographien, Richtlinien

Baselt R.C. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 11th ed., Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2017.

CLSI. Toxicology and Drug Testing in the Medical Laboratory. 3rd ed. CLSI guideline C52. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017

Dasgupta A., Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing, 2nd Edition, Academic Press, Elsevier 2019.

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>

International Vocabulary of Metrology (VIM). German-English version. ISO/IEC-Guideline 99:2007. 3rd ed. 2010, DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Beuth, Berlin Vienna Zurich.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Clinical Drug Testing in Primary Care. Technical Assistance Publication (TAP) 32. HHS Publication No. (SMA) 12-4668. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2012: www.samhsa.gov

13.3 Internet-Quellen

13.3.1 Richtlinien anderer Institutionen

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), www.samhsa.gov

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>

Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA): <https://www.samhsa.gov/workplace/resources>

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA): <https://www.samhsa.gov/>

Kriterien zum Betreiben von med.-analyt. Labors: <https://www.sulm.ch/d/qualitaetssicherung/kbmal-3-0>

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

Correctional Service of Canada (CSC): <https://www.csc-scc.gc.ca/index-en.shtml>

Correctional Service of Canada (CSC), Urinalysis Testing: <https://www.csc-scc.gc.ca/politiques-et-lois/566-10-cd-eng.shtml>

European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine (EWDTTS): <http://www.ewdts.org>

Infos Drugs and Drug Screening: <http://www.drogenscreening.info>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). . <http://www.emcdda.europa.eu/>

Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies: <https://www.ofdt.fr>

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

Drugs: <http://www.drogen-wissen.de/>

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

Streetwork: <https://www.saferparty.ch/allgemein.html>

14. Mitglieder der Arbeitsgruppe

Tabelle 10 SCDAT Mitglieder

Name	Adresse
Binz, Pierre-Alain	CHUV – centre hospitalier universitaire vaudois Service de chimie clinique BH /18 /711 Rue du Bugnon 46 CH-1011 Lausanne Tel.: +41 21 314 16 46 E-Mail: pierre-alain.binz@chuv.ch Website: www.chuv.ch
Fuhrer, Cyril	Medics Labor AG Südbahnhofstrasse 14c 3001 Bern E-Mail: mailto:cyril.fuhrer@medics.ch Website: www.medics.ch
Lescuyer, Pierre	Service de Médecine de Laboratoire Hôpitaux Universitaires de Genève Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 1211 Genève 14 Tel.: +41 22 372 73 85 E-Mail: pierre.lescuier@hcuge.ch Website: www.hug.ch/medecine-laboratoire
Müller, Daniel	Labormedizin Klinische Chemie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 4031 Basel Tel.: +41 61 328 51 55 E-Mail: daniel.mueller@usb.ch Website: www.usb.ch/labormedizin
Seger, Christoph	Labordiagnostic St. Gallen West AG Zürcher Strasse 505 9015 St. Gallen Tel: +41 71 343 83 83 Email: christoph.seger@labordiagnostic.ch Website: www.labordiagnostic.ch
Rentsch, Katharina M.	Labormedizin Klinische Chemie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 4031 Basel Tel.: +41 61 265 42 36 E-Mail: katharina.rentsch@usb.ch Website: www.usb.ch/labormedizin

Annex 1 : Messtechnische Begriffe zur Verifizierung, Validierung und Qualifizierung von Prüfverfahren

Die folgenden Begriffe sind als Qualitätskriterien für die eingesetzten Methoden und Prüfungen zu verstehen und dienen als solche der Dokumentation der Eignung von Analyseverfahren für den vorgesehenen Zweck. Verweise auf das Internationale Vokabular grundlegender und allgemeiner Begriffe in der Metrologie (JCGM 200:2012) sind in Klammern angegeben.

Richtigkeit (Trueness, VIM 2.14)

Die Richtigkeit beschreibt den Grad der Übereinstimmung zwischen dem Mittelwert einer unendlichen Anzahl von Wiederholungsmesswerten und einem Referenzwert. Die Richtigkeit der Ergebnisse der in diesem Leitfaden behandelten immunchemischen Methoden wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst:

- Biologische Matrix
- Interferenz (oft beschrieben als "Analytische Selektivität")
- Kreuzreaktivität (oft beschrieben als "Analytische Spezifität")
- Unterschiedliches Reaktivitätsverhalten in Abhängigkeit von Antikörperkonzentration und Affinität bei Substanzgruppentests

Präzision (Precision, VIM 2.15)

Die Präzision beschreibt den Grad der Übereinstimmung zwischen Angaben oder Messgrößenwerten, die durch Wiederholungsmessungen an gleichen oder ähnlichen Objekten unter festgelegten Bedingungen gewonnen werden. Sie quantifiziert die zufällige Abweichung der Werte, die nahe am Mittelwert liegen. Die Präzision wird üblicherweise als "Inpräzision" ausgedrückt und als Standardabweichung oder als Variationskoeffizient der erhaltenen Messwerte berechnet. Eine hohe Ungenauigkeit wird durch eine grosse Standardabweichung ausgedrückt. Es wird zwischen Wiederholbarkeit, Laborpräzision und Vergleichspräzision unterschieden

Die *Wiederholbarkeit* (in einer Messreihe) beschreibt das Ausmass der Übereinstimmung von wiederholten Messungen ein und derselben Grösse, die unter den gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt wurden. Sie ist ein Mass für die zufällige Fehlerkomponente in einem quantitativen Experiment.

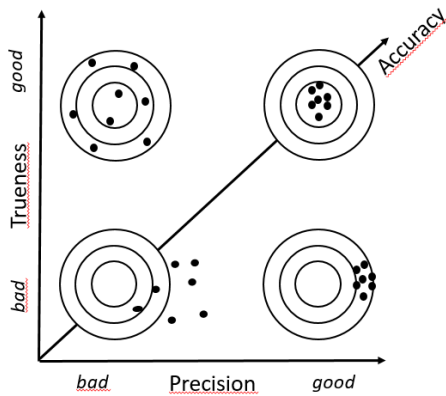
Die *Laborpräzision* ergibt sich aus der Bestimmung ein und derselben Probe innerhalb eines Labors bei absichtlicher Änderung eines Parameters (z. B. einer Person, eines Gerätes, des Analysezeitpunktes, der internen Qualitätskontrolle von Tag zu Tag).

Die *Vergleichspräzision* beschreibt die Präzision unter Bedingungen, bei denen die Messwerte von verschiedenen Personen mit verschiedenen Geräten, der gleichen Methode und identischen Probenquellen in verschiedenen Laboratorien ermittelt werden (externe Qualitätskontrolle).

Genauigkeit (Accuracy, VIM 2.13)

Die Genauigkeit (Messgenauigkeit) beschreibt den Grad der Übereinstimmung zwischen einem gemessenen Mengenwert und einem wahren Mengenwert einer Messgrösse. Sie wird durch einen systematischen (Richtigkeit) und einen zufälligen (Präzision) Fehler qualifiziert.

(Siehe auch diagnostische Richtigkeit)



Messfehler (VIM 2.16)

Die Messabweichung beschreibt die Differenz zwischen dem Wert der Messgrösse und einem Referenzwert. Er kann verwendet werden, um die Differenz zwischen einer gemessenen Grösse und einem erwarteten Wert auszudrücken, z. B. im Fall einer Messung eines Kalibrators, für den man eine vernachlässigbare Messunsicherheit annimmt. In diesem Fall ist der Fehler bekannt.

Systematischer Messfehler (VIM 2.17)

Komponente der Messabweichung, die bei Wiederholungsmessungen konstant bleibt oder in vorhersehbarer Weise variiert. Der Bezugswert kann in diesem Fall ein wahrer (und bekannter) quantitativer Wert oder ein gemessener quantitativer Wert eines Referenz-Standards oder eines Konventionsstandards sein.

Bias der Messung

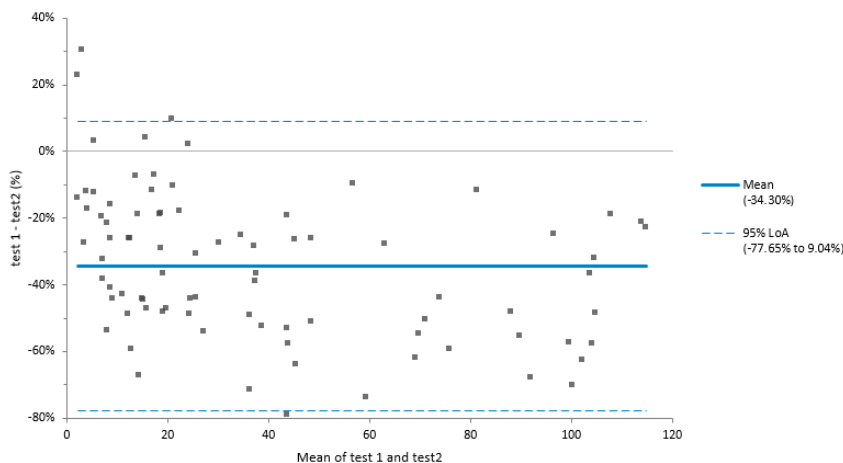
Schätzung eines systematischen Messfehlers:

Ein Bias kann mit einem Bland-Altman-Diagramm (oder Differenzdiagramm) hervorgehoben und charakterisiert werden.

Diese Art von Diagramm zeigt ein Streudiagramm der Differenzen, die gegen die Mittelwerte der beiden Messungen aufgetragen werden.

Die mittlere Differenz und die Grenzen der Übereinstimmung (Limits of Agreement, LoA) werden als horizontale Linien dargestellt.

Die Grenzen der Übereinstimmung (LoA) werden üblicherweise als die mittlere Differenz $\pm 1,96$ (oder zwei) Standardabweichungen (SD, siehe auch Präzision) der Unterschiede berechnet. Sie stellen die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls der Übereinstimmung zwischen den Messungen dar.



Messunsicherheit (VIM 2.26)

Die Messunsicherheit ist ein Parameter eines Ergebnisses und bezeichnet die Streuung der einer Messgrösse zugeordneten Werte.

Sie kann sich aus den Unsicherheiten in den verschiedenen Schritten einer Analyse zusammensetzen:

- Entnahme der Probe
- Zustand der Probe
- Probenvorbereitung
- Grösse eines Aliquots der Probe
- Kalibrierung
- Referenzmaterialien
- Ausrüstung und Instrumente
- Umgebungsbedingungen und Manipulationen.

Die Abschätzung der Messunsicherheit kann z. B. durch Ringversuche oder mit Hilfe der aus Kontrollproben berechneten Laborpräzision angegeben werden. Eine Standardmessunsicherheit ergibt sich aus der Standardabweichung für die Messung von Qualitätskontrollmaterial über mehrere Messtage hinweg.

Die Messunsicherheit stellt eine wichtige Kenngrösse für alle Analysen dar. Je enger der Wertebereich für eine korrekte Messung ausfällt, desto aussagekräftiger ist das Analysenverfahren [DIN 13005, Eurachem Guidelines, International Vocabulary of Metrology].

Selektivität / Interferenz (Selectivity, VIM 4.123)

Selektivität oder Spezifität ist die Fähigkeit eines Messsystems, verschiedene Analyten zu unterscheiden und eindeutig zu identifizieren, ohne dass sie sich gegenseitig stören oder durch andere endogene oder exogene Substanzen (Metaboliten, Verunreinigungen, Abbauprodukte, Matrix) gestört zu werden.

Nachweisgrenze (Limit of Detection, VIM 4.18)

Die Nachweisgrenze (LOD) ist definiert als die niedrigste Konzentration eines Analyten in einer Probe, bei der die Nachweisbarkeit unter festgelegten Wahrscheinlichkeitskriterien erfüllt ist. Weder qualitative noch quantitative Ergebnisse, welche unterhalb dieser Konzentration liegen, dürfen mitgeteilt werden.

Die Nachweisgrenze ist abhängig von:

- dem untersuchten Analyten
- der verwendeten Analysenmethode
- der durchgeführten Extraktion
- eventuellen Matrixeffekten
- dem Hintergrund-Rauschen des Gerätes.
- Grösse eines Aliquots der Probe

Untere Bestimmungsgrenze

Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ) ist die niedrigste Konzentration eines Analyten in einer Probenmatrix, die mit einer akzeptablen Messunsicherheit (Bias und Inpräzision) bestimmt werden kann, wobei die Werte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze nur qualitativ interpretiert werden dürfen.

Analytische Sensitivität (Sensitivity, VIM 4.12)

Die analytische Sensitivität ist definiert als der Quotient aus der Änderung des Signals eines Messsystems und der Änderung der Konzentration der gemessenen Substanz. Bei einem linearen Zusammenhang entspricht das der Steigung der Kalibrierkurve. Die Empfindlichkeit kann eine Funktion der Konzentration der gemessenen Substanz sein.

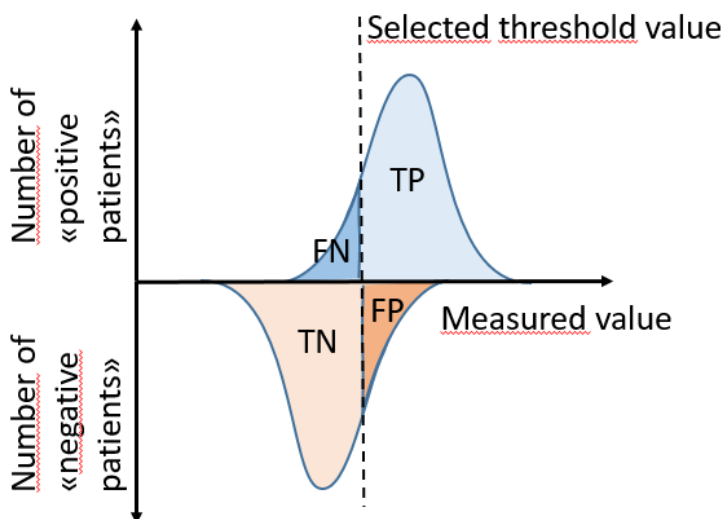
Entscheidungsgrenzen („Cut-off Werte“)

Um ein positives von einem negativen Ergebnis zu unterscheiden, werden so genannte „Cut-off-Werte“ (definierte Entscheidungsgrenzen bezüglich einer Messgröße) festgelegt. Bei Gruppentests gilt ein Cut-Off-Wert für die Substanz, die zur Kalibrierung des Testverfahrens verwendet wird. Der Cut-off-Wert wird in der Regel um ein Vielfaches höher als die Nachweis- oder Messgrenze angesetzt, um "falsch positive" Ergebnisse zu vermeiden.

Klassifizierung in einem binären Diagnosetest

Abbildung 11 beschreibt die Verteilung von TP, TN, FP, FN in einem Diagnosetest auf der Basis quantitativer Messwerte und als Funktion einer gegebenen Entscheidungsgrenze. Die blaue Verteilung stellt den Messwert für den positiven Test (z. B. erkrankte Patienten) und die orangefarbene Verteilung die Messwerte für den negativen Test (z. B. gesunde oder nicht erkrankte Personen) dar. Die Leistungsmerkmale des Tests (diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität, diagnostische Genauigkeit usw.) können anhand dieser vier Populationen gemessen werden.

Abbildung 11: Verteilung der Populationsdeskriptive in einem Diagnosetest. TP sind richtig Positive, TN sind richtig Negative, FP sind falsch Positive und FN sind falsch Negative



Diagnostische Sensitivität

Die diagnostische Sensitivität ist eine statistische Größe, die die Wahrscheinlichkeit beschreibt, mit der ein wahrer positiver Sachverhalt als positiv erkannt wird. Sie wird auch Recall oder True-Positive-Rate genannt.

$$\text{Diagnostische Sensitivität} = \frac{TP}{TP + FN}$$

Wobei TP und FN die Anzahl der wahren Positiven bzw. falschen Negativen sind.

Diagnostische Spezifität

Die diagnostische Spezifität ist eine statistische Größe (Trefferquote), die die Wahrscheinlichkeit beschreibt, mit der ein wirklich negativer Faktor in einem Test als negativ erkannt wird.

$$\text{Diagnostische Spezifität} = \frac{TN}{TN + FP}$$

Diagnostische Richtigkeit

$$\text{Diagnostische Richtigkeit} = \frac{(TP + TN)}{(TP + TN + FP + FN)}$$

Dabei sind TP, FN, FP und TN die Anzahl der wahren Positiven, der falschen Negativen, der falsch Positiven bzw. der wahren Negativen.

Stabilität

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

Die Stabilität während der Lagerung und während möglicher Wiedereinfrier- und wiederholter Auftau-Phasen ist unabhängig von der Methode. Daher können entsprechende Stabilitätsdaten aus der Literatur übernommen werden. Sollten diese Daten nicht zur Verfügung stehen, müssen sie im Rahmen der Methodvalidierung erhoben werden.