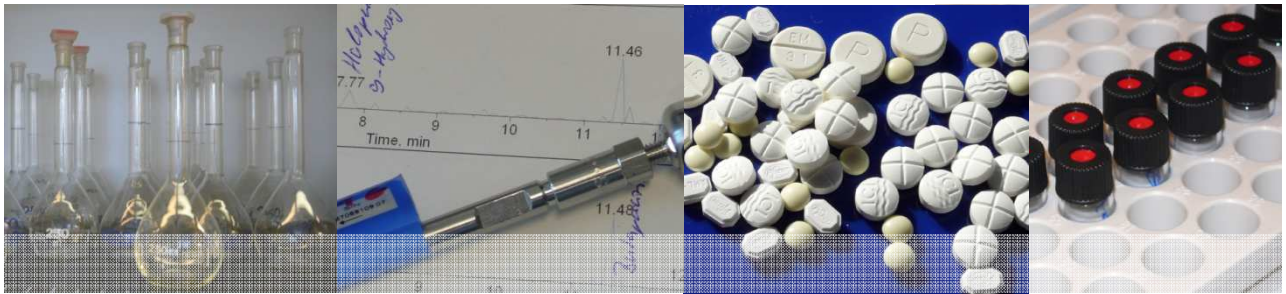


Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin – Städtisches Klinikum Karlsruhe



Toxikologie und Drogenanalytik

Bereich für Toxikologie und Drogenanalytik

ZLMT – Abt. f. med. Diagnostik

Direktor: Prof. Dr. J. Brümmer

Fachliche Leiterin: Dr. K. Koch

Telefon: 0721 974-1770 (24-h-Dienst), -1765 (Labor), -1751 (Sekretariat), -1776 (Dr. K. Koch),

E-Mail: Katharina.Koch@klinikum-karlsruhe.de

Stand: 21.11.2014



Städtisches Klinikum Karlsruhe



Karlsruhe

TDM (Therapeutisches Drug Monitoring)

Das therapeutische Drug-Monitoring hat sich in den letzten Jahren zu einem immer häufiger eingesetzten Instrument für die Optimierung von Pharmakotherapien entwickelt. Es gibt Forderungen danach, dass es in Zukunft möglich sein sollte, für alle Medikamente, die an einem Klinikum verschrieben werden, Spiegelbestimmungen durchzuführen.

Neben einigen wenigen Medikamenten, die mit **immunchemischen Testverfahren** bestimmt werden können¹⁾, wird für das therapeutische Drug-Monitoring in der Regel ein **LC-MS/MS-Verfahren** (Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie) eingesetzt. Medikamente, für die wir regelmäßig Spiegelbestimmungen durchführen, sind:

Neuroleptika:

Aripiprazol Clozapin Desmethylclozapin Haloperidol Olanzapin N-Desmethylolanzapin Quetiapin Risperidon 9-OH-Risperidon (= Paliperidon)
Amisulprid Chlorprothixen Levomepromazin Melperon Perazin Pipamperon
Promethazin Sertindol Sulpirid Thioridazin Ziprasidon Zotepin Zuclopenthixol

Antidepressiva:

Citalopram Duloxetine Fluoxetin Desmethylfluoxetin Fluvoxamin Mirtazapin
Paroxetin Sertralin N-Desmethylertralin Venlafaxin O-Desmethylenlafaxin
Atomoxetin Methylphenidat Mianserin Reboxetin Ritalinsäure Trazodon

Tricyclische Antidepressiva:

Amitriptylin Nortriptylin Doxepin Nordoxepin Imipramin Desipramin
Clomipramin Norclomipramin Maprotilin Normaprotilin Protriptylin Trimipramin
Nortrimipramin

Benzodiazepine:

Chlordiazepoxid Clobazam Demoxepam Diazepam Medazepam Midazolam 1-0H-Midazolam Norclobazam Nordiazepam Oxazepam Prazepam Temazepam Tetrazepam
Alprazolam Bromazepam Clonazepam Desalkylflurazepam Flunitrazepam Flurazepam
Lorazepam Lormetazepam Nitrazepam Triazolam

1) Diese sind einige Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Valproinsäure). Schmerzmittel (Paracetamol, Salicylsäure), Antibiotika (Topramizin, Gabamizin, Vancomizin), Herzglykoside (Digitoxin, Digoxin), Asthmamittel (Theophillin)



TDM (Therapeutisches Drug Monitoring)

Antiepileptika:

Carbamazepin Carbamazepain-10,11-epoxid 10-OH-Carbamazepin Oxcarbazepin
Felbamat Lacosamid Lamotrigin Levetiracetam Rufinamid Sultiam Tiagabin
Topiramat
Ethosuximid Primidon

Antiarrhythmika:

Amiodaron Acebutolol Ajmalin Atenolol Bisoprolol Diltiazem Dronedaron
Flecainid Lidocain Metoprolol Mexiletin Propafenon Propanolol Sotalol
Verapamil

Immunsuppressiva:

Cyclosporin Everolimus Serolimus Tacrolimus Mykophenolsäure
Mykophenolsäureglucuronid

Sonstige Medikamente:

Diphenhydramin Metformin Ibuprofen Prothipendyl Tramadol Clomethiazol
Opipramol Zolpidem

Die Therapeutischen Bereiche orientieren sich an: „AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011“ (Hiemke et al., Pharmacopsychiatry, 44, 195-235, 2011) bzw. „Serumkonzentration von Antiepileptika“ (Fröscher et al., Nervenarzt, 70, 172-177, 1999) bzw. „Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics“ (Schulz et al., 2012).

Die Qualitätskontrolle erfolgt durch das parallele Messen von kommerziellem Kontrollmaterial und durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen der GTFCh (Gesellschaft für Forensische und Toxikologische Chemie).



Städtisches Klinikum Karlsruhe



Drogen-Nachweise

Für den Nachweis von Missbrauchsdrogen und Alkohol in unterschiedlichen Matrices (**Serum, Urin, Haare**) stehen am ZLMT mehrere Methoden zur Verfügung. Die immunchemischen Messverfahren sind semiquantitative Messverfahren, die keinen Hinweis auf die genaue Konzentration einzelner Drogen im Urin oder Serum geben. Sie dienen zum schnellen Nachweis auf die Anwesenheit der entsprechenden Drogen („immunologisches Drogenscreening“). Die chromatographischen Verfahren (GC-MS oder LC-MS/MS) dienen zum Nachweis der entsprechenden Drogen in sehr niedrigen Konzentrationsbereichen („chromatographisches Drogenscreening“, wie es z.B. für die Fahreignungsdiagnostik gefordert ist). Die chromatographischen Verfahren haben darüberhinaus den Vorteil, dass zwischen den einzelnen Substanzen einer bestimmten Drogengruppe differenziert werden kann. Für forensische Zwecke müssen positive Messergebnisse aus einem Screening-Verfahren immer mit Hilfe eines identifizierenden Verfahrens bestätigt werden. Drogengruppen bzw. Drogen, die wir nachweisen, sind:

Immunologisches Drogenscreening:

Amfetamine, Ecstasy, Cannabinoide, Cocainmetabolit, Benzodiazepine, Methadon, Opiate, Trizyklische Antidepressiva, EtG (=Alkoholmetabolit)

Chromatographisches Drogenscreening bzw. Differenzierung:

Amfetamine (Amfetamin, Methamfetamin, MDMA, MDA, MDE)

Benzodiazepine (Diazepam, Nordiazepam, Oxazepam, Alprazolam, Hydroxy-Alprazolam, Bromazepam, Hydroxy-Bromazepam, Flunitrazepam, 7-Aminoflunitrazepam, Lorazepam)

Cannabis (THC-Carbonsäure)

Cocainmetabolit (Benzoylecgonin)

GHB („KO-Tropfen“)

Methadon (Methadon, EDDP)

Opiate (Morphin, Codein, Dihydrocodein)

Opioide (Buprenorphin, Norbuprenorphin, Fentanyl, Norfentanyl, Tramadol, Tilidin, Nortilidn)

Für den Nachweis einer Alkoholabstinenz können am ZLMT neben EtG auch Leberwerte (GGT, GOT, GPT) oder CD-Transferrine (Elektrophorese) bestimmt werden.



Drogen-Nachweise

Die Qualitätskontrolle erfolgt durch das parallele Messen von kommerziellem Kontrollmaterial und durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen der GTFCh (Gesellschaft für Forensische und Toxikologische Chemie).

Wenn das chromatographische Drogenscreening für die Fragestellung Fahreignungsdiagnostik eingesetzt wird, erfolgt es nach den „Beurteilungskriterien für die Fahreignungsdiagnostik“ („CTU-Kriterien“, 3. Auflage, 2013). Dies bedeutet, dass sämtliche verwendeten Prozesse der Überwachung durch die Deutsche Akkreditierungsgesellschaft unterliegen. Dieser Bereich des Labors für Toxikologie ist akkreditiert nach DIN-ISO EN 17025 für forensische Zwecke.



Städtisches Klinikum Karlsruhe



Screening-Methoden

Es stehen mehrere Screening-Methoden zur Verfügung, die je nach Fragestellung in ihrem ganzen Umfang oder in einer kürzeren Variante zum Einsatz kommen.

Beim immunchemischen Drogen-Screening können im Prinzip alle Parameter gemessen werden, für die ein immunchemisches Messverfahren zur Verfügung steht ¹⁾

Beim Multiple-Target-Screening (LC-MS/MS) wird die Probe auf ca. 300 toxikologisch relevante Substanzen hin untersucht.²⁾ Auszugsweise kann die Probe auch speziell auf Benzodiazepine ³⁾ oder TADs/Neuroleptika ⁴⁾ hin untersucht werden. Von den gefundenen Substanzen wird dann üblicherweise eine Medikamentenspiegel erstellt.

Ein **General-Unknown-Screening** („Suchanalyse“) kann auch mit Hilfe der GC-MS erfolgen, wofür dann eine Datenbank mit mehreren tausend Einträgen zur Verfügung steht.⁶⁾

Die Qualitätskontrolle erfolgt durch das parallele Messen einer „Checkmix-Solution“ und durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen der GTFCh (Gesellschaft für Forensische und Toxikologische Chemie) bzw. der DGKL (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin).

1) Amphetamine, Benzodiazepin, Cannabinoide, Cocain-Metabolit, Opiate, TADs, prinzipiell auch Salicylate und Paracetamol u. a.

2) „Weinmann-Bibliothek“: 3-Methylfentanyl; 6-O-Monoacetylmorphine; 7-Aminoflunitrazepam; 9-Hydroxyrisperidone; acebutolol; aceprometazine; acrivastine; ajmaline; alprazolam; alprenolol; amantadine; amiloride; aminopenazone; aminopromazine; amiodarone; amitriptyline; amlodipine; amphetamine; apomorphine; aprindine; astemizol; atenolol; atropine; befunolol; benazepril; benzatropine; benzocaine; benzocetamine; benzoylcgonine; betaxolol; biperiden; bisoprolol; bromazepam; bromocriptine; brompheniramine; brotizolam; bunitrolol; bupivacaine; bupranolol; buprenorphine; buspirone; butaperazine; caffeine; candesartan; captopril; carazolol; carbamazepine; carbimazol; carbinoxamine; carbuterol; carisoprodol; carteolol; carvedilol; celiprolol; cetirizine; chlorcyclizine; chlordiazepoxide; chloroquine; chlorphenethiazine; chlorpheniramine; chlorpromazine; chlorprothixene; cinnarizine; citalopram; clemastine; clenbuterol; clobazam; clobutinol; clomethiazol; clomipramine; clonazepam; clonidine; clozapine; cocaine; codeine; coumatetralyl; cyclizine; D3-doxepin ; D5-diazepam; demoxepam; desmethyl-clomipramine; dextropropoxyphen; diazepam; dibenzepin; dihydrocodeine; dihydroergotamine; dilazep; diltiazem; diphenhydramine; dipyridamole; disopyramine; dixyrazine; doxapram; doxepine; ebastine; ecgoninemethylester; embutramide; enalapril; eprosartan; ergotamine; esmolol; ethenzamide; ethylmorphine; ethylparathion; felodipine; fenazepam; fendiline; fenetylilin; fenfluramine; fentanyl; fexofenadine; flecainide; fluconazole; flunitrazepam; fluoxetine; flupentixol; fluphenazine; flurazepam ; fluvoxamine; gallopamil; glibenclamide; glibornuride; gliclazide; glimepiride; glipizide; gliquidon; ...

3) 7-Aminoflunitrazepam, alprazolam, bromazepam, brotizolam, clobazam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, flurazepam , lorazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, temazepam, triazolam

4) amiodarone, amitriptyline, amlodipine, atropine, biperiden, buprenorphine, butaperazine, captopril, carbamazepine, chlordiazepoxide, chlorprothixene, citalopram, clomethiazol, clomipramine, clozapine, diphenhydramine, doxapram, doxepine, fentanyl, flecainide, fluconazole, fluoxetine, flupentixol, fluvoxamine, glibenclamide, haloperidol, imipramine, indomethacine, lamotrigine, levomepromazine, lidocaine, mexiletine, mianserine, Miconazole, mirtazapine, moclobemide, nortriptyline, olanzapine, opipramol, paroxetine, perazine, phenylbutazone, phenytoin, primidone, promazine, promethazine, propyphenazone, prothiopydyl, protriptyline, quetiapine, risperidone, scopolamine, theophylline, thioridazine, tilidine , tramadol, trazodone, trimethoprim, trimipramine, venlafaxine, verapamil, zolpidem, zopiclone, paracetamol

5) Maurer, H. H., Pfeleger, K., Weber, A. A. „Mass Spectral and GC Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites“, 3. Auflage, 2007, Wiley-VCH, Weinheim.



Spezialanalytik

Neben den Schwerpunkten TDM und Drogenanalytik werden in der Abteilung für Toxikologie und Drogenanalytik die unterschiedlichsten Spezialuntersuchungen durchgeführt, u. a.

ACTH (Immunoassay)
Alkalische Knochenphosphatase (Immunoassay)
Amanitin (EIA)
C-Peptid (Immunoassay)
Erythroprotein EPO (Immunoassay)
Freies HB (Photometer)
IL6 (Immunoassay)
Insulin (Immunoassay)
Katecholamine (HPLC)
Mg (Immunoassay)
Methylmalonsäure (LC-MS/MS)
Mykophenolsäure (LC-MS/MS)
Porphyrine (Photometer)
Steinanalyse
Stuhlanalyse
VEGF (Immunoassay)
Vitamin B1/B6 (HPLC)
Vitamin D (1,25-OH) (EIA)
VMS, 5-Hies, HVS (HPLC)
Wachstumshormone (Immunoassay)
Zink (AAS)
u.v.a.m.

Die Qualitätskontrolle erfolgt durch das parallele Messen von Kontrollmaterial und durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen (verschiedene Ringversuchsanbieter, im Falle von Amanitin handelt es sich um die Ringversuche der GTFCh, Gesellschaft für Forensische und Toxikologische Chemie).



Toxikologische Rufbereitschaft

Im toxikologischen Rufbereitschaftsdienst werden einige toxikologisch relevante Nachweisverfahren rund um die Uhr an sieben Tagen in der Woche angeboten. Der toxikologische Rufbereitschaftsdienst wird über das Labor bzw. den ärztlichen Dienst (Tel. **0721 974-1770**) angefordert. Das Probenmaterial wird an der zentralen Materialannahme (Haus D, Raum D.090) entgegengenommen. In der Regel dauert es vom Eingang bzw. der Ankündigung des Probenmaterials bis zur Ergebnismitteilung zwei bis drei Stunden.

Neben dem **General-Unknown-Screening** („Suchanalyse“, siehe Seite 6), das mittels GC-MS und Auswertung über eine Datenbank erfolgt, sind die toxikologisch relevante Verbindungen, deren Bestimmung im Rahmen des toxikologischen Rufbereitschaftsdienstes zur Verfügung stehen:

Amanitin (Knollenblätterpilzvergiftung, EIA, siehe Seite 7)

Paracetamol (Immunoassay, siehe Seite 2, Fußnote)

Salicylat (Immunoassay, siehe Seite 2, Fußnote)

Neuroleptika, Antidepressiva, Tricyclische Antidepressiva, Benzodiazepine, Antiepileptika, Antiarrhythmika, Immunsuppressiva („TDM“, LC-MS/MS, siehe Seite 2 und 3)

Insbesondere bei der Durchführung eines General-Unknown-Screenings oder der Bestimmung seltener Medikamente sollte zuvor immer sorgfältig abgewogen werden, ob die Durchführung nicht auch werktags erfolgen kann.

Lageplan/ Kontakt

Zentrum für Labormedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin (ZLMT) –
Abteilung für medizinische Diagnostik
Toxikologie und Drogenanalytik
Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe

Telefon:

Anmeldung von Notfallproben/24-h-Dienst: **0721 974-1770**

Anmeldung für Abstinenzkontrollprogramme/forensische Proben: **0721 974-1751**



Städtisches Klinikum Karlsruhe

