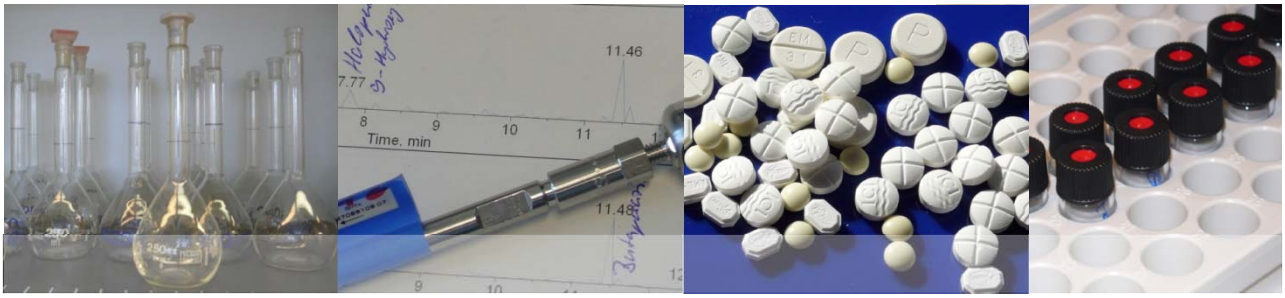
Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin – Städtisches Klinikum Karlsruhe



Toxikologie und Drogenanalytik

www.toxikologie-klinikum-karlsruhe.de

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 (Ambulanz für Toxikologie und Drogenanalytik), -61793 (Dr. K. Koch),
E-Mail: Katharina.Koch@klinikum-karlsruhe.de

Stand: 05.05.2025

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 können[1)], wird für das therapeutische Drug-Monitoring in der Regel ein **LC-MS/MS-Verfahren** (Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie) eingesetzt. Medikamente, für die wir Spiegelbestimmungen durchführen, sind:

Neuroleptika:
Aripiprazol, Dehydroaripiprazol, Clozapin, Desmethylclozapin, Haloperidol, Olanzapin, N-Desmethylolanzapin, Quetiapin, Norquetiapin, Risperidon, 9-OH-Risperidon (= Paliperidon)

Amisulprid, Benperido, Breziperidol, Bromperidol, Cariprarzin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Flupentixol, Fluphenazin, Guanfacin, Iloperidon, Levomepromazin, Loxapin, Melperon, Perazin, Perphenazin, Pimozid, Pipamperon, Promethazin, Prothypendyl, Sertindol, Sulforidazin, Sulpirid, Thioridazin, Ziprasidon, Zotepin, Zuclopenthixol

Antidepressiva:
Citalopram, O-Desmethylcitalopram, Duloxetin, Fluoxetin, Desmethylfluoxetin, Fluvoxamin, Mirtazapin, N-Desmethylmirtazapin, Paroxetin, Sertralin, N-Desmethylsertralin, Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin

Atomoxetin, Bupropion, erythro-Bupropio, threo-Bupropion, Hydroxybupropion, Clomethiazol, Dosulepin, N-Desmethyldosulepin, Methylphenidat, Mianserin, Milnacipram, Moclobenid, Opipramol, Reboxetin, Ritalinsäure, Tianeptin, Tranylcypromin, Trazodon, Vilazodon, Vortioexetin

Tricyclische Antidepressiva:
Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Nordoxepin, Imipramin, Desipramin, Clomipramin, Norclomipramin, Maprotilin, Normaprotilin, Protriptylin, Trimipramin, Nortrimipramin

1) Dieses sind einige Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Valproinsäure). Schmerzmittel (Paracetamol, Salicylsäure), Antibiotika (Topramycin, Gentamyzin, Vancomyzin), Herzglykoside (Digitoxin, Digoxin), Asthmamittel (Theophilin)

Städtisches Klinikum Karlsruhe
Karlsruhe

TDM (Therapeutisches Drug Monitoring)

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

Antiepileptika:
Carbamazepin, 10-OH-Carbamazepin, Carbamazepain-epoxid, Carbamazepin-Diol, Ethosuximid, Felbamat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetirazetam, N-Desmethylmesuximid, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenylethylmalonamid, Phenytoin, Pregabalin, Primidon, Rufinamid, Rufinamid, Stiripentol, Sultiam, Theophyllin, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure

Antiarrhythmika:
Amiodaron, Desethylamiodaron, Acebutolol, Ajmalin, Aprinidin, Atenolol, Bisoprolol, Chinidin, Disopyramid, Debutyldronedaron, Diltiazem, Dronedaron, Flecainid, Flunarizin, Gallopamil, Hydrochinidin, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Propafenon, Propanolol, Sotalol, Tocainid, Verapamil, Norverapimil

Immunsuppressiva:
Cyclosporin, Everolimus, Serolimus, Tacrolimus

Mykophenolsäure, Mykophenolsäureglucuronid

Antimykotika:
Anidulafungin, Caspofungin, Fluconazol, Flucytosin, Isavuconazol, Itraconazol, OH-Itraconazol, Ketoconazol, Micafungin, Posaconazol, Voriconazol

Antibiotika:
Meropenem, Piperacillin, Ceftazidim, Linezolid

Sonstige Medikamente:
Coffein, Diphenhydramin, Metformin

Städtisches Klinikum Karlsruhe
Karlsruhe

TDM (Therapeutisches Drug Monitoring)

Die Therapeutischen Bereiche orientieren sich an:

„Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017" (Hiemke et al., Pharmacopsychiatry, 51, 9-62, 2018)
„Serumkonzentration von Antiepileptika" (Fröscher et al., Nervenarzt, 70, 172-177, 1999)
„Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1100 drugs and other xenobiotics" (Schulz et al., Crit Care, 24, 2020)

Die Qualitätskontrolle erfolgt durch das parallele Messen von kommerziellem Kontrollmaterial und durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen der Firma Arvecon und des RfBs (Referenzinstitut für Bioanalytik).

Spezialanalytik

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

Amanitin (EIA)

Freies HB (Photometer bzw. Immunoassay)

Methylmalonsäure (LC-MS/MS)

Gesamtporphyrine, 5-ALA und PBG (Photometer)

Steinanalyse (FT-IR)

Stuhlanalyse

Vitamin B1/B6 (LC-MS/MS)

Zink (Immunoassay)

IGF1 und IGFBP3 (Luminiszenz-Immunoassay)

Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) im Urin (LC-MS/MS)

Methanephrine im Urin/ im Plasma (LC-MS/MS)

VMS, 5-Hies, HVS im Urin (LC-MS/MS)

Osmolalität im Serum und Urin

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).

Nachweis von Drogen und Alkohol

Für den Nachweis von Missbrauchsdrogen und Alkohol in unterschiedlichen Matrizes (**Serum/Blut, 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, Cannabis, Cocainmetabolit, Benzodiazepine, Methadonmetabolit, Opiate, Trizyklische Antidepressiva, EtG (Alkoholkonsummarker)

Chromatographisches Drogenscreening bzw. Differenzierung:

z. B.

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

Benzodiazepine (Diazepam, Nordiazpam, 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)

Alkoholkonsummarker (EtG, PEth)

Städtisches Klinikum Karlsruhe

Karlsruhe

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).

Abstinenzkontrollprogramme

Wenn das chromatographische Drogenscreening für die Fragestellung Fahreignungsdiagnostik eingesetzt wird, erfolgt es nach den „Beurteilungskriterien für die Fahreignungsdiagnostik" („CTU-Kriterien", 4. Auflage, 2022). Dies bedeutet, dass sämtliche verwendeten Prozesse der Überwachung durch die Deutsche Akkreditierungsstelle unterliegen. Dieser Bereich des Labors für Toxikologie ist akkreditiert nach DIN-ISO EN 17025. Die aktuelle Liste aller im akkreditierten Bereich verwendeten Prüfverfahre kann auf der Homepage des Bereichs (www.toxikologie-klinikum-karlsruhe.de) eingesehen werden.

DAkkS
Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-PL-17339-01-00

Städtisches Klinikum Karlsruhe

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 Paramater gemessen werden, für die ein immunchemisches Messverfahren zur Verfügung steht.[1)]

Beim **Multiple-Target-Screening** (LC-MS/MS) wird die Probe auf eine Auswahl toxikologisch relevanter Substanzen hin, beispielsweise kann die Probe auf Benzodiazepine[2)] oder TADs/Neuroleptika[3)] hin untersucht werden. Interessant ist auch das ausführliche Drogenscreening, bei dem gleichzeitig nach 100 relevanten Drogeninhaltsstoffen geschaut werden kann.[4)] Von den gefundenen Substanzen wird dann üblicherweise eine Konzentrationsbestimmung durchgeführt.

Ein echtes General-Unknown-Screening („Suchanalyse"), bei dem mittels Datenbankanalyse nach einer unbekannten Substanz gesucht werden kann, befindet sich im Aufbau.

Die Qualitätskontrolle bei den Screening-Methoden erfolgt durch das parallele Messen kommerzieller Qualitätskontrollen sowie 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) u. a. Amphetamine, Ecstasy, Benzodiazepin, Cannabinoide, Cocain-Metabolit, Methadon-Metabolit, Opiate, TADs, prinzipiell auch Salicylate und Paracetamol

2) 7-Aminoflunitrazepam, Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Medazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Prazepam, Temazepam, Triazolam

3) Aripiprazol, Dehydroaripiprazol, Clozapin, Desmethylclozapin, Haloperidol, Olanzapin, N-Desmethylolanzapin, Quetiapin, Norquetiapin, Risperidon, 9-OH-Risperidon (= Paliperidon), Amisulprid, Benperido, Breziperidol, Bromperidol, Cariprarzin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Flupentixol, Fluphenazin, Guanfacin, Iloperidon, Levomepromazin, Loxapin, Melperon, Perazin, Perphenazin, Pimozid, Pipamperon, Promethazin, Prothypendyl, Sertindol, Sulforidazin, Sulpirid, Thioridazin, Ziprasidon, Zotepin, Zuclopenthixol, Citalopram, O-Desmethylcitalopram, Duloxetin, Fluoxetin, Desmethylfluoxetin, Fluvoxamin, Mirtazapin, N-Desmethylmirtazapin, Paroxetin, Sertralin, N-Desmethylsertralin, Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin, Atomoxetin, Bupropion, erythro-Bupropio, threo-Bupropion, Hydroxybupropion, Clomethiazol, Dosulepin, N-Desmethyldosulepin, Methylphenidat, Mianserin, Milnacipram, Moclobenid, Opipramol, Reboxetin, Ritalinsäure, Tianeptin, Tranylcypromin, Trazodon, Vilazodon, Vortioexetin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Nordoxepin, Imipramin, Desipramin, Clomipramin, Norclomipramin, Maprotilin, Normaprotilin, Protriptylin, Trimipramin, Nortrimipramin

4) **Amphetamine**: Amphetamin; BDB; Butylon; 2C-B; 2C-I; Cathinon; MBDB; MDA; MDEA; MDMA; MDPV; Mephedron; Methamphetamin; Methaqualon; Methylon; Methylphenidat; PMA, Ritalinsäure

Benzodiazepine: Alprazolam; 7-Aminoclonazepam; 7-Aminoflunitrazepam; 7-Aminonitrazepam; Bromazepam; Brotizolam; Chlordiazepoxid; Clobazam; Clonazepam; Demoxepam; Desalkylflurazepam; Desmethylflunitrazepam; Diazepam; Estazolam; Flunitrazepam; Flurazepam; alpha-Hydroxyalprazolam; alpha-Hydroxymidazolam; alpha-Hydroxytriazolam; 3-Hydroxybromazepam; Lorazepam; Lormetazepam; Medazepam; Midazolam; Nitrazepam; Norclobazam; Nordiazepam; Oxazepam; Prazepam; Temazepam; Triazolam

Booster: Gabapentin; Pregabalin; Promethazin; Quetiapin

Cocain: Benzoylecgonin; Cocaethylen; Cocain; Norcocain

Cannabinoide: 11-Nor-9-carboxy-ß9-THC (THC-COOH)

Opiate/Opioide: Acetylcodein; Buprenorphin; Codein; Dihydrocodein; EDDP; Fentanyl; Hydrocodon; Hydromorphon; Meconin; Meperidin (Pethidin); Methadon; 6-Monoacetylmorphin; Morphin; Naloxon; Naltrexon; Norbuprenorphin; Norcodein; Norfentanyl; Normeperidin (Norpethidin); Nortapentadol; Nortilidin; 0-Desmethyltramadol; Oxycodon; Oxymorphon; Papaverin; Propoxyphen; Sufentanil; Tapentadol; Thebain; Tilidin; Tramadol

Z-Medikamente: Zaleplon; Zolpidem; Zopiclon

Weitere: Ketamin; LSD; Mescalin; Norketamin; 2-Oxo-3-hydroxy-LSD; PCP

Barbiturate: Allobarbital; Amobarbital; Barbital; Butalbital; Hexobarbital; Pentobarbital; Phenobarbital; Secbutabarbital; Secobarbital; Thiopental

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 oder 0721 974-1790**) 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.

Beispiele für toxikologisch relevante Verbindungen, deren Bestimmung im Rahmen des toxikologischen Rufbereitschaftsdienstes zur Verfügung stehen, sind:

Amanitin (Knollenblätterpilzvergiftung, EIA, nur tagsüber, siehe Seite 5)

Paracetamol (Kernlabor, siehe Seite 2, Fußnote)

Salicylat (Kernlabor, siehe Seite 2, Fußnote)

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

Bei der Anforderung des toxikologischen Rufbereitschaftsdienstes sollte zuvor immer sorgfältig abgewogen werden, ob die Durchführung nicht auch werktags erfolgen kann. Insbesondere die Bestimmung von Amanitin erfolgt nicht nachts, sondern nur tagsüber.

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 974-61751**

Städtisches Klinikum Karlsruhe

Karlsruhe