

Urinschnelltests (Immunoassays) auf Drogen und Medikamente

Wissenswertes für den Arzt

Matthias Pfäffli^a, Franz Oswald^a, Wolfgang Weinmann^b

Institut für Rechtsmedizin der Universität Bern; ^a Abteilung Verkehrsmedizin, -psychiatrie und -psychologie; ^b Abteilung Forensische Toxikologie und Chemie

Quintessenz

- Urinschnelltests sind ein häufig genutztes, einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Dokumentation einer (Nicht-)Einnahme von Drogen und Medikamenten.
- Urinschnelltests können bei einer Reihe häufig verwendeter Medikamentenwirkstoffe falsch-positive Reaktionen zeigen.
- Die Resultate von Urinschnelltests haben aufgrund der möglichen Kreuzreaktionen lediglich hinweisenden, jedoch nicht beweisenden Charakter.
- Vom Betroffenen bestrittene positive Resultate müssen mittels einer Bestätigungsanalyse überprüft werden.
- Eine passive Cannabisexposition als Ursache eines positiven Cannabis-Urinschnelltests ist im Allgemeinen als Schutzbehauptung anzusehen.
- Opiatkonsum, Codeineinnahme und Genuss von Mohnsamen (Mohnkuchen etc.) können nicht mittels (nicht-apparativen) Schnelltests unterschieden werden.


Immunoassays auf Drogen und Medikamente – im Folgenden als Urinschnelltests bezeichnet – werden im klinischen Alltag häufig verwendet. Sie dienen unter anderem der schnellen diagnostischen Hilfe bei Verdacht auf eine Intoxikation mit Drogen oder Medikamenten, als Screening auf einen Drogen-/Medikamentenmissbrauch und zur Abstinenzkontrolle bei bekannter Substanzproblematik. Trotz ihrer häufigen Verwendung bestehen bei klinisch tätigen Ärzten oft Unsicherheiten bezüglich der Interpretation der Resultate von Urinschnelltests [1, 2]. Im Folgenden soll deshalb auf einige für die ärztliche Tätigkeit relevante Aspekte von Urinschnelltests eingegangen werden.



Matthias Pfäffli

Analytische Grundlagen

Der Nachweis von Drogen und Medikamenten beruht bei Urinschnelltests auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion (deshalb «Immunoassays»). Die verschiedenen Tests unterscheiden sich dabei durch die eingesetzten Antikörper und die Nachweisreaktion der Antigen-Antikörper-Reaktion. Für weiterführende Informationen bezüglich der testspezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion und deren Detektion wird auf die spezialisierte Literatur verwiesen.

Grundsätzlich wird zwischen instrumentellen und nicht-instrumentellen Immunoassays unterschieden. Erstere werden in Auftragslaboratorien von Fachpersonal unter Verwendung von Analyseapparaten eingesetzt, Letztere können vom Arzt und von medizinischem Hilfspersonal vor Ort durchgeführt werden – zum Beispiel mittels Teststreifen oder -kassetten, die innerhalb Minutenfrist das Testresultat anzeigen («on site»-Tests, Abb. 1 ). Die nachfolgenden Ausführungen gelten prinzipiell sowohl für die instrumentellen als auch für die nicht-instrumentellen Urinschnelltests.

Urinschnelltests werden als Einzelsubstanz- oder als Gruppentest angeboten. Dabei ist zu beachten, dass Einzeltests im Allgemeinen eine höhere Sensitivität haben als Gruppentests. So kann beispielsweise ein Schnelltest auf die Amphetamingruppe nach Konsum von Ecstasy (3,4-Methylendioxy-methylamphetamin) negativ ausfallen, während ein Ecstasy-Einzeltest ein positives Resultat zeigt. Andererseits kann ein Einzeltest nicht nur positiv auf die gesuchte Substanz, sondern auch auf verwandte Substanzen aus der gleichen chemischen Gruppe ausfallen (in unserem Beispiel z.B. ein Ecstasy-Einzeltest auf Methamphetamin). Auf diese Problematik einer Kreuzreaktion wird noch näher eingegangen.

Urinschnelltests haben einen herstellerrabhängigen Cut-off-Wert für die nachzuweisende Substanz (z.B. 300 ng/ml Morphin für einen Opiat-Test). Der Cut-off-Wert ist definiert als Grenze, oberhalb deren ein Resultat als positiv angesehen wird. Liegt der gesuchte Stoff im Urin vor, jedoch unterhalb der Cut-off-Konzentration, fällt der Test negativ aus. Der Cut-off-Wert ist unter anderem abhängig von chemisch-analytischen Eigenschaften des Testverfahrens, Überlegungen zu Kreuzreaktionen und den Ergebnissen des Vergleichs der Testergebnisse mit Bestätigungsverfahren. Die Hersteller der Tests richten sich bei der Festlegung der Cut-off-Werte weiter nach Empfehlungen entsprechender Behörden/Fachgremien (z.B. der US-amerikanischen *Substance Abuse and Mental Health Administration*). Bei Gruppentests unterscheiden sich die Cut-off-Werte der einzelnen nachweisbaren Substanzen; dieser Sachverhalt muss in die Interpretation der Resultate einbezogen werden. Neben Urinschnelltests existieren auf den gleichen analytischen Grundlagen basierende Testsysteme beispielsweise für Speichel («oral fluid») und Blut.

Im Handel werden heute Urinschnelltests auf die gängigen Drogen, Substitutionsmittel (Methadon, Buprenorphin) sowie eine Vielzahl von Medikamenten resp. Wirkstoffgruppen angeboten. Für eine Reihe klinisch und forensisch relevanter Substanzen sind jedoch keine Urinschnelltests erhältlich, unter anderem für Z-Hypnotika

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



Abbildung 1
Anwendung einer Urinschnelltestkassette (Foto F. Oswald).

fallen nach Sistierung eines länger dauernden, regelmässigen Konsums noch vier und mehr Wochen danach positiv aus. Das analytische Nachweisfenster für körperfremde Substanzen in verschiedenen biologischen Matrices zeigt Abbildung 2. Die Auswahl der zu untersuchenden Matrix soll sich nach der Fragestellung richten [7, 8].

Nachweis einer akuten Substanzwirkung versus Konsum

Ein positives Resultat in einem Urinschnelltest spricht für einen Konsum der entsprechenden Substanz, sagt jedoch nichts darüber aus, ob die geprüfte Person zum Zeitpunkt der Uringewinnung unter dem Einfluss der entsprechenden Substanz stand. Eine akute Substanzwirkung kann nur mittels Nachweis der Substanz im Blut belegt werden [5].

Falsch-positive Resultate

Falsch-positive Resultate sind definiert als positives Testresultat bei Nichtvorhandensein der geprüften Substanz/Substanzgruppe im Urin. Verschiedene Substanzen können mit einem verwendeten Testsystem im Sinne einer immunologischen Kreuzreaktion interferieren und so falsch-positive Resultate ergeben. Der Cut-off-Wert für eine kreuzreagierende Substanz liegt normalerweise deutlich oberhalb desjenigen der eigentlich gesuchten Substanz. Eine Übersicht der in der Literatur für verschiedene (instrumentelle und nicht-instrumentelle) Urinschnelltests beschriebenen Kreuzreaktionen gibt Tabelle 1. Es empfiehlt sich, beim Hersteller oder Anbieter eines verwendeten Tests Informationen zu den bekannten, produktspezifischen Kreuzreaktionen einzuholen.

Am häufigsten treten falsch-positive Resultate bei Amphetamin-Gruppentests auf. Urinschnelltests auf Kokain (Antikörper gegen den Metaboliten Benzoylcegonin) zeigen so gut wie nie Kreuzreaktionen.

Die Auswirkungen falsch-positiver Resultate dürfen nicht unterschätzt werden. Ein Verlust des Vertrauens in der Arzt-Patienten-Beziehung ist programmiert, wenn ein Patient zu Unrecht eines von ihm abgestrittenen Konsums zum Beispiel einer illegalen Droge beschuldigt wird. Im strafrechtlichen Rahmen (z.B. Überprüfung einer Massnahme) oder im verkehrsrechtlichen Setting (z.B. Belassen des Führerausweises nur unter Einhalten einer Abstinenz) können falsch-positive Resultate schwerwiegende Konsequenzen haben. Aus diesem Grund wird bei Zweifeln eine Bestätigungsanalyse eines positiven Testergebnisses empfohlen [7–11].

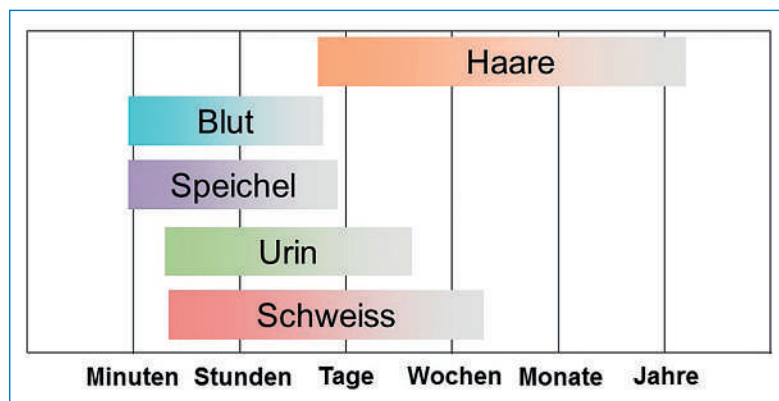


Abbildung 2
Analytisches Nachweisfenster für körperfremde Substanzen in verschiedenen biologischen Matrices (nach [32]).

wie Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon sowie für GHB/GBL (γ -Hydroxybuttersäure/ γ -Butyrolacton, Verwendung als Partydroge und als «K.O.-Tropfen») [3–6].

Nachweiszeit

Im Allgemeinen können Drogen und Medikamente ca. 2–3 Tage nach Einnahme einer Einzeldosis mittels Urinschnelltest nachgewiesen werden. Langwirksame Benzodiazepine und Barbiturate können deutlich länger nachweisbar sein. Urinschnelltests auf Cannabis

Bestätigungsanalyse

Urinschnelltests haben aufgrund ihrer Funktionsweise und der damit verbundenen, geschilderten Problematik lediglich hinweisenden, jedoch nicht beweisenden Charakter. Falls ein Patient auch nach eindringlicher Kon-

frontation mit einem positiven Testresultat eine entsprechende Substanzeinnahme abstreitet, sind positive Resultate in Urinschnelltests deshalb immer mit einer beweissicheren Methode zu verifizieren. In Frage kommen verschiedene chemisch-toxikologische Verfahren, üblicherweise chromatographische Trennverfahren mit massenspektrometrischem Substanznachweis wie z.B. Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) oder -Tandemmassenspektrometrie (LC-MS-MS). Solche Bestätigungsanalysen sind an spezialisierten Laboratorien verfügbar und müssen am gleichen Untersuchungsgut durchgeführt werden wie der Urinschnelltest selbst. Falls der Urinschnelltest in einem externen Labor durchgeführt wird, hat der Arzt also Sorge zu tragen, dass eine Urinprobe zwecks allfälliger Bestätigungsanalyse asserviert und bis zum Versand sachgerecht aufbewahrt wird. Die meisten Drogen resp. ihre Stoffwechselprodukte sind im Urin mehrere Tage im Kühlschrank (bei +4 °C) stabil. Bei längerer Lagerung bis zum Versand sollten Urinproben wenn möglich tiefgefroren gelagert werden.

Einfacher ist das Vorgehen bei einer selbständigen Durchführung in der Praxis: Der geprüfte Urin kann bei Bedarf unmittelbar nach dem Schnelltest einer Bestätigungsanalyse zugeführt werden [6, 8, 12, 13].

Falsch-negative Resultate

Falsch-negative Resultate sind definiert als negatives Testresultat bei Vorhandensein des gesuchten Stoffes

resp. seines Metaboliten im Urin. Sie sind in erster Linie bedingt durch den herstellerabhängigen Cut-off-Wert des Tests, die Urinkonzentration des gesuchten Stoffes, die Reaktivität der eingesetzten Antikörper für die gesuchte Substanz sowie die Bildung nicht reagierender Konjugate des nachzuweisenden Stoffes. So zeigen beispielsweise Benzodiazepin-Gruppentests oft negative Resultate nach Einnahme von Bromazepam, Clonazepam oder Lorazepam.

Falsch-negative Resultate im weiteren Sinn können auch dadurch bedingt sein, dass die Zeit zwischen Substanzeinnahme und Urinasservation für eine Ausscheidung der Substanz oder ihrer Metaboliten im Urin zu kurz ist. Deshalb schliesst ein negativer Urinschnelltest nie eine akute Intoxikation aus!

Falsch-negative Resultate können auch Folge einer Manipulation des Urins durch die geprüfte Person sein [11–13].

Manipulation der Urinprobe

Es können drei Gruppen von Manipulationen unterschieden werden: die Substitution der Probe, die In-vitro-Manipulation und die In-vivo-Manipulation [14–16].

Substitution der Probe

Die Substitution des eigenen Urins geschieht am häufigsten mittels eines substanzfreien Fremdurins. Dieser wird von der geprüften Person in kleinen Behältnissen aller Art transportiert. Dem Erfindungsgeist sind hierbei keine Grenzen gesetzt: So wird in der Literatur eine Methode beschrieben, bei welcher ein mit Fremdurin gefülltes Kondom in der Genitalregion festgeklebt und mittels eines kommerziellen Handwärmers auf Körpertemperatur erwärmt wird. Durch Punktion des Kondoms (z.B. mittels Fingernagel) wird dann ein realitätsnaher Urinstrahl erhalten. Weiter sind im einschlägigen Handel «Penis-Attrappen» erhältlich, die mit Fremdurin gefüllt werden können. Als Kuriosum beschrieben wird die retrograde Füllung der Blase mit Fremdurin unter Verwendung eines Urinkatheters. Im Handel können auch «Instanturine» erworben werden, also Pulver, die in Wasser aufgelöst den Anschein von Urin erwecken sollen. Die üblicherweise praktizierten Formen der Substitution können durch eine Urinasservation unter Sichtkontrolle, die Bestimmung der Urintemperatur sowie des Kreatininwerts im Urin erkannt und vermieden werden.

In-vitro-Manipulation

In der Literatur ist eine Vielzahl von Substanzen aufgeführt, die den Urin «detoxifizieren», also zu einem negativen Resultat führen sollen. Neben Haushaltsprodukten wie Abflussreiniger, Bleichmittel, Seife, Essig, Ammoniak, Kochsalz und Augentropfen (Visine®) sind spezielle «Urinreiniger» erhältlich, die beispielsweise Glutaraldehyd, Nitrite oder Peroxide enthalten. Diese Chemikalien können – abhängig von der nachzuweisenden Substanz und vom verwendeten Testsystem – sehr wohl zu einer Testverfälschung im Sinne eines falsch-negativen Resultats führen. Die häufigste Form der In-vitro-Manipulation ist jedoch die Verdünnung des Urins mit Leitungswasser.

Tabelle 1

Übersicht der Arzneiwirkstoffe, die falsch-positive Resultate in Urinschnelltests verursachen können (aus [7–11]).

Urinschnelltest auf	Falsch-positive Resultate möglich durch
Amphetamine (Amphetamin oder Methamphetamin)	Amantadin, Bupropion, Chlorpromazin, Cyclohexylamin (Metabolit von Cyclamat), Desipramin, Ephedrin, Fluoxetin, Labetalol, Mebeverin, Methylphenidat, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Promethazin, Pseudoephedrin, Ranitidin, Selegilin, Thioridazin, Trazodon, Trimipramin
Barbiturate	Ibuprofen, Naproxen
Benzodiazepine	Sertralin
Buprenorphin	Chloroquin, Dihydrocodein, Tramadol
LSD	Ambroxol, Sertralin, Fentanyl
Methadon	Clomipramin, Chlorpromazin, Diphenhydramin, Doxylamin, Quetiapin, Thioridazin, Verapamil
Opiate	Dextromethorphan, Doxepin, Fluorochinolone (Ofloxacin, Levofloxacin), Chinin, Phenothiazine, Rifampicin
Phencyclidin	Dextromethorphan, Diphenhydramin, Doxylamin, Ibuprofen, Imipramin, Ketamin, Thioridazin, Tramadol, Venlafaxin
Tetrahydrocannabinol	Dronabinol, Efavirenz, Ibuprofen, Naproxen, Pantoprazol, Tolmetin
Trizyklische Antidepressiva	Carbamazepin, Diphenhydramin, Quetiapin

Tabelle 2

Befunde, die für eine Urinmanipulation sprechen.

Identitätsprüfung der Person!

Allgemeine Verdachtsmomente	Urintemperatur <32 °C (unmittelbar nach Asservation messen) Sensorische Auffälligkeiten (Farbe, Geruch, Schaum-/Flockenbildung, kristalliner Bodensatz u.Ä.) Auffälliges/nervöses Verhalten des Patienten
------------------------------------	---

Zusatz von Störsubstanzen	Nitrit >500 mg/l pH <3 oder >11 Nachweis von urinfremden Stoffen (Bleichmittel, quarternäre Ammoniumverbindungen z.B. aus Reinigungsmitteln, Glutaraldehyd u.Ä.)
----------------------------------	--


Verdünnung	Kreatinin im Urin ≥2 mg/dl, aber <20 mg/dl Spezifisches Gewicht >1,0010, aber <1,0030
-------------------	--

Urinsubstitution	Kreatinin im Urin <2 mg/dl Spezifisches Gewicht ≤1,0010 oder >1,0200
-------------------------	---

In-vitro-Manipulationen können zumeist durch eine Urinasservation unter Sichtkontrolle verhindert werden. Eine Manipulation kann auch erkannt werden durch die Inspektion der Urinprobe (flockige oder kristalline Abscheidungen, Schaumbildung, Farbe, Geruch), den pH-Wert (Zusatz von stark sauren/basischen Substanzen) sowie das spezifische Gewicht, die Osmolarität und die Urintemperatur (Verdünnung). Der Handel bietet Tests an, die eine In-vitro-Manipulation zu erkennen helfen sollen (z.B. Tauchtests zur Prüfung auf Kreatinin, Nitrit, spezifisches Gewicht und oft verwendete körperfremde Chemikalien). Bei instrumentellen Immunoassay-Tests im Labor kann ein Kontrolltest Zusätze von Chemikalien erkennen.

In-vivo-Manipulation

Die üblicherweise praktizierte In-vivo-Manipulation besteht in der Verdünnung des Urins durch Trinken grösserer Flüssigkeitsmengen und/oder die Einnahme von Diuretika. Es werden im Handel auch entsprechend angepreisene Teezubereitungen angeboten, die – wenn überhaupt – ebenfalls über eine Urinverdünnung wirken. Eher akademisch/anekdotisch ist die Einnahme von Substanzen, die chemisch-toxikologische Bestätigungsanalysen stören. Nicht auszuschliessen ist heutzutage die bewusste Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen zu Kreuzreaktionen und somit zu angeblich «falsch-positiven» Resultaten führen; diesbezügliche Informationen sind frei im Internet zugänglich. Eine In-vivo-Verdünnung des Urins ist an der (hellgelben) Farbe, am spezifischen Gewicht, an der Osmolarität und am tiefen Kreatininwert im Urin zu erkennen.

Zum Ausschluss einer Manipulation sollte die Urinasservation deshalb immer unter Sichtkontrolle durchgeführt werden; zusätzlich sollten zumindest die Kreatininkonzentration als Mass für eine Verdünnung und die Urintemperatur bestimmt werden. Tabelle 2  gibt eine Übersicht der Befunde, die für eine Urinmanipulation sprechen.

Spezielle Fragestellungen

Passive Cannabisexposition

Betroffene versuchen häufig, einen positiv ausgefallenen Urinschnelltest durch Passivrauchen von Cannabis zu erklären. Nach einer passiven Cannabisexposition können zwar der Hauptwirkstoff Tetrahydrocannabinol (THC) und dessen Metaboliten (Hydroxy-THC, THC-Carbonsäure) im Blut und Urin nachgewiesen werden, jedoch im Allgemeinen deutlich unterhalb der üblicherweise verwendeten Cut-offs für Urinschnelltests. Studien, in welchen positive Urinschnelltests nach einer passiven Exposition beschrieben worden sind, fanden unter realitätsfernen Umständen statt (enge Räumlichkeiten, grosser Abbrand von Cannabisprodukten und starke Rauchexposition). Liegen keine solch extremen Umstände vor, ist eine geltend gemachte passive Cannabisexposition als Ursache eines positiven Resultats als Schutzbehauptung zu betrachten [17–25].

Substitutionsbehandlung

Bei einer Substitutionsbehandlung mit Morphin oder im Rahmen einer Heroin-Abgabe fallen Urinschnelltests erwartungsgemäss positiv auf Opiate aus. Zum Nachweis eines allfälligen Beikonsums von Heroin steht (für die instrumentelle Analytik) zwar ein Schnelltest auf 6-Monoacetylmorphin (6-MAM), einen spezifischen Heroinmetaboliten, zur Verfügung, wobei 6-MAM jedoch maximal bis 12 Stunden nach dem Konsum nachweisbar ist. Eine Differenzierung zwischen Heroin und Morphin sowie zwischen synthetisch hergestellten Opiaten und aus Schlafmohn gewonnenen (Natur-)Opiaten ist mittels (z.T. aufwendiger) chemisch-toxikologischer Verfahren möglich (z.B. über bestimmte Metaboliten wie das erwähnte 6-MAM resp. über Begleitalkaloide im Schlafmohn wie Narkotin, Papaverin, Codein, Thebain). Soll im Fall einer ärztlichen Morphin- oder Heroin-Verschreibung also die Beikonsumfreiheit von Opiaten überprüft werden, muss auf eine nicht-immunochemische Urinanalyse zurückgegriffen werden. Falls ein Beikonsum über einen längeren Zeitraum (mehrere Monate) kontrolliert werden soll, ist die Haaranalyse das Mittel der Wahl. Bei einer Methadonsubstitution belegen positive Urinschnelltests nicht sicher die korrekte Einnahme des Methadons, falls die Tests auf Methadon selbst reagieren: Urinproben können auch mit wenigen Tropfen Methadon dotiert werden (ein weiterer Grund für eine Abgabe unter Sichtkontrolle) und so zu einem positiven Resultat führen. Der Nachweis einer Einnahme kann über das Stoffwechselprodukt EDDP (Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin) erfolgen; entsprechende Schnelltests sind erhältlich. Ebenfalls im Handel sind Schnelltests auf Buprenorphin [7, 26, 27].

Mohnsamen

Mohnsamen können Morphin und weitere Opiatalkaloide enthalten. Der Konsum von Mohnsamen oder von Mohnsamen enthaltenden Nahrungsmitteln kann daher zu einem positiven Opiat-Schnelltest führen. Bezüglich Abgrenzung eines Morphin-/Heroinkonsums gelten die entsprechenden, im Abschnitt «Substitutionsbehandlung» gemachten Überlegungen [28–31].

Verdankung

Die Autoren danken Frau Dr. med. S. Jünemann, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Basel, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Pfäffli
Abteilungsleiter
Facharzt für Rechtsmedizin, Verkehrsmediziner SGRM
Institut für Rechtsmedizin der Universität Bern
Abteilung Verkehrsmedizin, -psychiatrie und -psychologie
Sulgenauweg 40
CH-3007 Bern
[matthias.pfaeffli\[at\]irm.unibe.ch](mailto:matthias.pfaeffli[at]irm.unibe.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Was liegt vor?

Assoziation? Eine 38-jährige Frau kommt kurz nach der 3. Entbindung zu ihrem Arzt mit Dyspnoe, Husten und Fieber. Sie erhält ein Antibiotikum. Bald darauf kommt sie erneut, zusätzlich mit keuchender Atmung und Kurzatmigkeit, insbesondere nachts. Retrosternales Brennen wird als retrosternaler Reflux interpretiert. Die Symptome halten während der nächsten zehn Jahre in wechselnder Intensität an. Die Patientin stoppt ihren Nikotinabusus, vergeblich. Inzwischen hat sie ein Körpergewicht von 128 kg. Weitere fünf Jahre vergehen. Glukokortikoide und ein Beta-Antagonist helfen nicht. Sie wechselt den Arzt. Alle 3–4 Monate muss sie hospitalisiert werden. Einmal wird sie beatmet. Die Lungenfunktionstests und ein CT fallen normal aus. Was soll das?

Bruno Truniger

Auflösung: Jahre keuchender Atmung, Jahre vergeblicher Asthma-therapie und noch immer keine Lösung. Die Patientin wird fiberoptisch bronchoskopiert und siehe da: Trachea und Hauptbronchien fallen in der Expiration und beim Husten zu einem dünnen, mondähnlichen Lumen zusammen. **Tracheomalazie.** Es ist nicht alles Asthma, selbst wenn es über lange Jahre so aussieht! Verschiedene Stent-Einlagen bringen keine Besserung. Zuletzt verbesserte eine chirurgische Tracheoplastie die Situation – zumindest vorüberhand! (NEJM, 2012,366:1725–30.)