

GTFCh-Reisestipendium zur TIAFT Conference 2025

Analyse von Opioiden und Metaboliten in Haar- und Hautabstrichproben von pädiatrischen Patienten auf Intensivstationen

Max Polke^{1,*}, Florian Zapf², Julia T. Scherer¹, Clarissa D. Voegel¹, Tanja Restin³, Marc W. Schmid⁴, Thomas Kraemer⁵, Tina M. Binz¹

¹Center for Forensic Hair Analytics, Zurich Institute of Forensic Medicine, University of Zurich, Zurich, Switzerland

²Department for Pediatric Intensive Care Medicine and Neonatology, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

³Institute of Physiology and Newborn research, University of Zurich, Zurich, Switzerland

⁴MWSchmid GmbH, Hauptstrasse 34, 8750 Glarus, Switzerland

⁵Department of Forensic Pharmacology and Toxicology, Zurich Institute of Forensic Medicine, University of Zurich, Zurich, Switzerland

*Korrespondierender Autor: Max.Polke@irm.uzh.ch

Abstract

Im Rahmen einer klinischen Studie von Polke et al. [1,2] wurden in Kopfhaar- und Hautabstrichproben von 150 pädiatrischen Patienten Konzentrationsbereiche, Dosis-Konzentrations-Korrelationen sowie Metaboliten-Verhältnisse therapeutisch verwendeter Opiode evaluiert. Dabei zeigte sich, dass Schweiß und Talg systematisch zur Inkorporation der Analyten in die Kopfhaare der untersuchten Probanden beitragen. Diese Erkenntnisse sowie die gewonnenen Vergleichsdaten schliessen eine wichtige Wissenslücke in der forensischen Haaranalytik und können als Referenz für die zukünftige Interpretation von Haaranalyse-Ergebnissen bei Kindern und Neugeborenen verwendet werden.

1. Hintergrund

Die Interpretation von Haaranalyse-Ergebnissen ist vergleichsweise anspruchsvoll, was hauptsächlich auf die Komplexität der bei der Substanz-Inkorporation in Haare beteiligten Prozesse zurückzuführen ist. Diese hängen stark von den physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen Substanz ab [3] und werden darüber hinaus von individuellen sowie populationsspezifischen physiologischen Eigenschaften beeinflusst [4]. Substanzspezifische Literatur zu diesen Inkorporationsmechanismen sowie Vergleichsdaten wie typische Konzentrationsbereiche, Dosis-Konzentrations-Korrelationen oder Metaboliten-Verhältnisse können die Interpretation von Haaranalyse-Ergebnissen wesentlich unterstützen. Trotz der hohen Prävalenz und der erheblichen forensischen Relevanz von Opioiden ist entsprechende Literatur für diese Substanzklasse derzeit rar. Dies gilt insbesondere für vulnerable Bevölkerungsgruppen wie Kinder die durch absichtliche oder unbeabsichtigte Einnahme oder Exposition gegenüber Opioiden belastet werden können [4-9].

Um dieser Problematik entgegenzuwirken, wurde in Zusammenarbeit mit dem Universitäts-Kinderspital Zürich eine klinische Studie initiiert. Die rekrutierte Studienkohorte umfasste Kinder und Neugeborene, die im Rahmen ihrer klinischen Behandlung kürzlich mit den Opioiden Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil, Alfentanil, Morphin, Hydromorphon oder Methadon behandelt wurden. Von diesen Patienten sollten Kopfhaar- und Hautabstrichproben genommen und analysiert werden, um Konzentrationsdaten der verabreichten Opiode und ausgewählter Metaboliten in Kopfhaar, Schweiß und Talg zu gewinnen. Darüber hinaus sollten ggf. vorhandene Ähnlichkeiten, Unterschiede und Korrelationen zwischen den Analyt-Konzentrationen der

Probetypen untersucht werden. Dies sollte Rückschlüsse auf die beteiligten Inkorporationsmechanismen in das Haar ermöglichen, wobei insbesondere die dabei spielende Rolle von Schweiß, respektive Talg im Fokus stand.

2. Studiendesign und Methodik

An dieser nicht-interventionellen prospektiven Studie nahmen 150 Kinder und Neugeborene bis zum Alter von 13 Jahren aus der pädiatrischen und neonatologischen Intensivstation des Universitätsspital Zürich teil. Die Studie wurde von der Schweizerischen Ethikkommission genehmigt (Genehmigungs-Nr: 2022-01693/Genehmigungsdatum der Änderung: 09.01.2024) und bei ClinicalTrial.gov registriert (Identifikations-Nr. NCT05740657, veröffentlicht 13.02.2023).

Die Kopfhhaarprobenahme erfolgte gemäss dem etablierten Protokoll des Zentrums für forensische Haaranalytik [10]. Die Konservierung der Hautabstrichproben basierte auf dem Verfahren von Jarmusch et al. [11].

Die Analyse beider Probetypen erfolgte mit vollständig validierten Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS)-Methoden mit einem QTRAP® 7500-Massenspektrometer (Sciex, Darmstadt, Deutschland). Die Validierung orientierte sich an den Richtlinien der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) [12,13].

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Opioid-Konzentrationsbereiche in Kopfhhaar- und Hautabstrichproben

Alle verabreichten Opioide sowie der überwiegende Teil der untersuchten Metaboliten wurden wiederholt sowohl in den Kopfhhaar- als auch in den Hautabstrichproben nachgewiesen. Nach unserem Kenntnisstand wurden die meisten der untersuchten Analyten bislang in keiner der beiden Probetypen von Kindern und Neugeborenen beschrieben.

Es ergaben sich Positivitätsraten (PR) und Konzentrationen wie in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1. Positivitätsraten (%) und Konzentrationen (Median und Bereich) für Fentanyl, Sufentanil und Morphin in den untersuchten Haar- und Hautabstrichproben von Patienten unter entsprechender Medikation.

	Anzahl	Haar [pg/mg]			Hautabstrich [pg/Abstrich]		
		PR [%]	Median	Bereich	PR [%]	Median	Bereich
Fentanyl	136	99 %	4,03	0,1 - 343	85%	16,3	1,01 - 443
Sufentanil	108	70 %	0,42	0,10 – 8,64	46 %	5,06	2,16 – 73,9
Morphin	141	98 %	31,9	1,00 - 1873	96 %	50,9	11,6 - 1520

Die Unterschiede zwischen den medianen Opioid-Konzentrationen standen im Einklang mit den Unterschieden zwischen den jeweils verabreichten kumulativen Opioid-Dosen. Die Dosisunterschiede waren dabei primär auf die unterschiedliche therapeutische Potenz der Substanzen sowie auf variierende Behandlungsdauern zurückzuführen.

3.2 Die Rolle von Schweiß und Talg bei der Inkorporation von Opioiden in Kopfhhaare pädiatrischer Populationen

In den Kopfhhaar- und Hautabstrichproben wurden ähnliche Konzentrationsverhältnisse und Dosis-Konzentrations-Korrelationen festgestellt. Darüber hinaus waren die ermittelten medianen Metaboliten-Verhältnisse in den Hautabstrichproben für β -Hydroxyfentanyl/Fentanyl (0,11)

und Hydromorphon/Morphin (0,12) identisch bzw. sehr ähnlich zu jenen, die in den Kopfhaarproben beobachtet wurden (0,11 bzw. 0,10). Abbildung 1 zeigt die Konzentrationsdatenpaare aus Haar- und Hautabstrichproben für Fentanyl und Morphin.

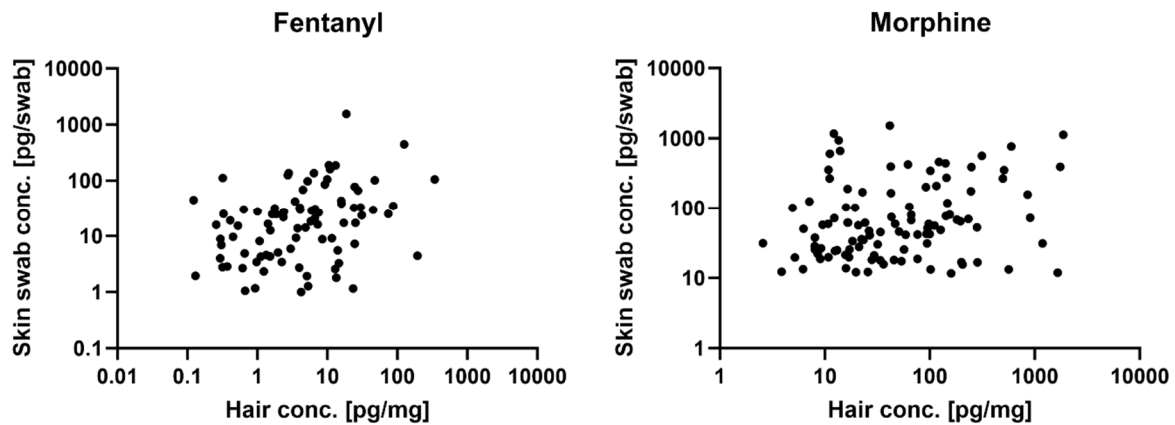


Abb. 1. Gegenüberstellung der Kopfhaar- und Hautabstrich-Konzentrationen für Fentanyl bzw. für Morphin.

Basierend auf 87 Kopfhaar- und Hautabstrich-Konzentrationsdatenpaaren ergab sich eine statistisch signifikante geringe bis moderate positive Korrelation ($r = 0,356$, $p = 0,0007$) für Fentanyl. Für Morphin (105 Datenpaare) wurde eine schwächere, aber dennoch statistisch signifikante Korrelation festgestellt ($r = 0,199$, $p = 0,0418$).

Diese Ergebnisse deuten auf einen relevanten Beitrag von Schweiß und Talg bei der Inkorporation von Opioiden in die Kopfhaare von Kindern und Neugeborenen hin. Weitere Belege für diese Hypothese, insbesondere in Bezug auf frühe Inkorporations-Phasen, ergeben sich aus Fällen, in denen die Verabreichung von Opioiden ausschliesslich innerhalb von sieben Tagen vor der Probenahme erfolgte. Innerhalb dieses Zeitraums ist ein Erscheinen der aus dem Blut über die Haarfollikel in die Haare eingelagerten Substanzen oberhalb der Kopfhaut nicht zu erwarten. Daher sind positive Nachweise von Analyten in den Kopfhaaren in diesen Fällen eher auf eine passive Diffusion über den Weg von Schweiß oder Talg zurückzuführen. Tatsächlich waren die Positivitätsraten der Analyten in den entsprechenden Fällen hoch: Fentanyl wurde in 51 von 53 Fällen nachgewiesen, Sufentanil in 33 von 45 Fällen und Morphin in 52 von 55 Fällen.

Wie aus den obigen Ergebnissen hervorgeht, scheinen Schweiß und Talg eher systematisch als zufällig zur Inkorporation von Opioiden in Kopfhaare beizutragen, was das Auftreten der von uns beobachteten Dosis-Konzentrations-Korrelationen in Kopfhaaren erklärt.

4. Schlussfolgerungen

In dieser klinischen Studie wurden Kopfhaar- und Hautabstrichproben einer pädiatrischen Kohorte, die zuvor unter kontrollierten Bedingungen Opioide erhalten hatte, mit validierten LC-MS/MS-Analysemethoden analysiert. Dabei wurden für Fentanyl, Sufentanil, Remifentanyl, Alfentanil, Morphin, Hydromorphon oder Methadon Opioid-spezifische Konzentrationsbereiche, Dosis-Konzentrations-Korrelationen sowie Metaboliten-Verhältnisse in den beiden Probentypen ermittelt. Die vollständigen Daten und Ergebnisse werden demnächst in Drug Testing and Analysis (DOI: 10.1002/dta.70034) publiziert.

Eine Stärke der Studie liegt aus unserer Sicht in der Einbeziehung detaillierter Patienteninformationen und vollständiger Medikationsdaten, die in dieser Form einzigartig verfügbar waren

und den vorgestellten Befunden ein hohes Mass an Zuverlässigkeit verleihen sollten. Damit können diese Daten und die aus ihnen gewonnenen Erkenntnisse zu den Opioid-Inkorporationsmechanismen in Haare eine zentrale Wissenslücke in der Literatur schließen und die zukünftige Interpretation von Haaranalyse-Ergebnissen in pädiatrischen Populationen gezielt unterstützen.

5. Danksagung

Max Polke bedankt sich bei der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie für die Gewährung eines Reisestipendiums zum Besuch der TIAFT Conference 2025 in Auckland, Neuseeland.

6. Literatur

- [1] Polke M, Zapf F, Restin T, Kraemer T, Binz TM. Evaluation of therapeutic opioids in hair of neonatal and pediatric patients. *Drug Test Anal.*, 2025, DOI: 10.1002/dta.3935.
- [2] Polke M, Zapf F, Scherer JT et al. Evaluation of therapeutic opioids in skin-derived matrices (sweat and sebum) of neonatal and pediatric patients and their role in opioid incorporation into hair. *Drug Test Anal* 2026, DOI: 10.1002/dta.70034.
- [3] Nakahara Y, Takahashi K, Kikura R. Hair analysis for drugs of abuse - Effect of physicochemical properties of drugs on the incorporation rates into hair. *Biol Pharm Bull* 1995;18(9):1223-1227, DOI: 10.1248/bpb.18.1223.
- [4] García-Algar O, Papaseit E, Velasco M et al. Drugs of abuse acute intoxication in paediatric emergencies. *An Pediatr (Barc)* 2011;74(6), DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.01.016.
- [5] Sandelich S, Hooley G, Hsu G et al. Acute opioid overdose in pediatric patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 2024;5(2):e13134, DOI: 10.1002/emp2.13134.
- [6] Stauffer SL, Wood SM, Krasowski MD. Diagnostic yield of hair and urine toxicology testing in potential child abuse cases. *J Forensic Leg Med* 2015;33:61-67, DOI: 10.1016/j.jflm.2015.04.010.
- [7] Kintz P, Farrugia A, Ameline A, Eibel A, Raul JS. High risk of misinterpreting hair analysis results for children tested for methadone. *Forensic Sci Int* 2017;280:176-180, DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.10.013.
- [8] Pragst F, Krumbiegel F, Thurmann D et al. Positive findings of ethyl glucuronide in hair of young children from families with addiction background. *Int J Legal Med* 2020;134(2):523-532, DOI: 10.1007/s00414-019-02236-5.
- [9] Wang X, Drummer OH. Review: Interpretation of drug presence in the hair of children. *Forensic Sci Int* 2015;257:458-472, DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.10.028.
- [10] Institut für Rechtsmedizin Zürich. Anleitung Sicherstellung von Haarproben, 2019. https://www.irm.uzh.ch/dam/jcr:eab122c8-8306-46b5-acc-c73df51c4bb2/MB08-520_2.pdf; Zugriff am 11.02.2026.
- [11] Jarmusch AK, Elijah EO, Vargas F et al. Initial development toward non-invasive drug monitoring via untargeted mass spectrometric analysis of human skin. *Anal Chem* 2019;91(13):8062-8069, DOI: 10.1021/acs.analchem.8b05854.
- [12] Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. Anhang B zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. https://www.gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk76_3/richtlinieanhangb2009-06-01.pdf, 2009; Zugriff am 11.02.2026.
- [13] Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. Anhang C zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. https://www.gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk76_3/richtlinieanhangc2009-06-01.pdf, 2009; Zugriff am 11.02.2026.