



Elena Prunés Jensen

Dr. med., spesialist i klinisk farmakologi. Seksjonsoverlege ved faggruppe for klinisk farmakologi, Avdeling for laboratoriemedisin. Vestre Viken HF.



Brith-Solbjørg Jeppesen

Bioingeniør. Fagbioingeniør for rusmiddelanalyser ved faggruppe for klinisk farmakologi, Avdeling for laboratoriemedisin. Vestre Viken HF.



Vivi-Ann Tennford

Bioingeniør. Tidligere overbioingeniør ved faggruppe for klinisk farmakologi, Avdeling for laboratoriemedisin. Vestre Viken HF. Arbeider nå i bedriften Med-Kjemi AS.

Hovedbudskap

- Analysemetoder med tilstrekkelig lavt måleområde kan påvise opiatere i urin etter inntak av valmuefrø som selges i Norge.
- Innholdet av opiatere varierer mye avhengig av typen valmuefrø.

Sammendrag og nøkkelord

Bakgrunn: Det er kjent at valmuefrø kan inneholde naturlige opiatere, blant annet morfin og kodein. Morfin og kodein er samtidig hyppig misbrukte lege- og rusmidler. Rusmiddeltester i urin som er positive for opiatere blir til tider forklart med inntak av valmuefrø fra bakevarer. Det kan i slike tilfeller være utfordrende å vurdere hva som faktisk er inntatt, og faglitteraturen for beslutningsstøtte er begrenset. Hensikten med denne studien var å undersøke hvilke mengder valmuefrø som må inntas for å gi positive opiatprøver med våre analysemetoder.

Materiale og metode: I alt 16 frivillige, likt fordelt på fire grupper (A-D) spiste valmuefrø fra enten: (A) 1-4 rundstykker, (B) 1-4 knekkebrød, (C) krydderglass (48 gram) eller (D) pose (48 gram). Urinprøver samlet i 24 timer etter inntaket ble analysert med immunologisk screeningmetode og spesifikk kromatografisk metode (LC-MSMS).

Resultater: Ingen prøver fra gruppe A og B var positive med immunologisk metode, men én prøvegiver i gruppe B (fire knekkebrød) var positiv for morfin med kromatografisk metode. I gruppe C og D hadde alle to eller flere positive prøver målt med immunologisk og kromatografisk metode. Det var betydelige nivåforskjeller mellom gruppe C og D. Ingen prøver inneholdt høyere konsentrasjon av kodein enn morfin i denne studien.

Fortolkning: Inntak av valmuefrø kan gi utslag på opiatere med våre analysemetoder, avhengig av mengden valmuefrø som inntas. Inntak av samme mengde valmuefrø kan gi svært forskjellige nivåer av opiatere avhengig av typen valmuefrø som inntas.

Nøkkelord: Rusmiddelanalyser, opiatere, valmuefrø

- Bioingeniøren er godkjent som vitenskapelig tidsskrift. Denne artikkelen er fagfellevurdert og godkjent etter Bioingeniørens retningslinjer.

Rusmiddeltesting:

Funn av opiatere i urin etter inntak av valmuefrø

Innledning

Rusmiddeltesting

Hvert år analyseres hundretusener av urinprøver på norske laboratorier for å påvise inntak av rusmidler og legemidler med misbrukspotensial. En av stoffgruppene det ofte analyseres for er opiatere. Det er kjent at valmuefrø kan inneholde naturlige opiatere, blant annet morfin og kodein. Samtidig er morfin og kodein hyppig misbrukte lege- og rusmidler. Funn av morfin i urin kan også ses etter inntak av heroin og etylmorfin, som begge omdannes til morfin i kroppen.

Positive opiatprøver blir av prøvegiver noen ganger forsøkt forklart med inntak av bakervarer med valmuefrø, for eksempel brødvarer som rundstykker, baguetter og loff, og enkelte typer knekkebrød. Dette innebærer en utfordring for laboratoriepersonell og rekvirenter med hensyn til fortolkning av prøvesvarene, da det ofte kan være vanskelig å bestemme kilden til funnene ut fra analyseresultatene alene.

Valmuefrø

Valmuefrøene kommer fra opiumsvalmuen *Papaver somniferum* som også dyr-

kes til produksjon av opium til medisinsk bruk (1, 2). De farmakologisk aktive bestanddelene i opiumsaften, alkaloidene, syntetiseres, lagres og metaboliseres i kapselen. Opiumsaften finnes i alle deler av planten unntatt frøene. Frøene ligger imidlertid lagret inni kapselen sammen med opiumsaften, og kan dermed kontamineres med opiatene i saften. Ved tradisjonell manuell høsting av frø, ristes frøene ut av de modne frøkapslene. Ved moderne mekanisk metode høstes hele den modne planten, og treskes og males slik at frøene blir adskilt fra de resterende plantedelene. Denne nye metoden har vist seg å øke kontamineringen av valmuefrøene.

Opiumsaften inneholder 20-25 % alkaloider og man har klart å isolere ca. 50 ulike alkaloider i ren form. Morfin finnes normalt i størst mengde, vanligvis 12 % med variasjon på 7-20 % avhengig av voksested og tidspunkt for innhøsting. Andre alkaloider av kvantitativ betydning er: kodein 2 % (0,3-6 %), tebain 0,5 % (0,2-1 %), noskabin 5 % (2-12 %) og papaverin 1 % (0,5-3 %). Mengden av ulike alkaloider i opiumssaften vil blant annet variere med klima, tidspunkt for høsting, geografisk



Per Olov Nordstrøm

Cand. scient. Overingeniør ved faggruppe for klinisk farmakologi, Avdeling for laboratoriemedisin. Vestre Viken HF.



Joachim Frost

Ph.d., spesialist i klinisk farmakologi. Overlege ved faggruppe for klinisk farmakologi, Avdeling for laboratoriemedisin. Vestre Viken HF. joachim.frost@vestreviken.no

område og variasjon fra sesong til sesong. En gjennomgang av prøver fra ulike land har vist at morfininnholdet i blå valmuefrø kan variere fra 0,1 til 620 mg per kg valmuefrø. Svarte eller blå valmuefrø har ofte høyere innhold av morfin, men enkelte lyse valmuefrø er rapportert å inneholde opptil 450 mg morfin per kg. I valmuefrø fra Australia fant man 90-325 mg morfin per kg, mens frø fra Tyrkia inneholdt 4-5 mg morfin per kg (3). Ved analyse av valmuefrø er det typisk sett morfin i størrelsesorden 80 % og kodein 20 %, men denne ratioen varierer avhengig av hvor valmuefrøene kommer fra. Normalt vil altså morfin dominere i forhold til kodein, men det er også beskrevet tilfeller der kodein dominerer klart over morfin etter inntak av valmuefrøvarianter med høyt kodeininnhold i forhold til morfin (4).

I Norge selges valmuefrø typisk i krydderglass som inneholder 48 gram valmuefrø, men de kan også kjøpes i poser av varierende størrelse. Opprinnelsen til frøene står vanligvis ikke angitt på emballasjen, og heller ikke det relative innholdet av opiat. Internasjonalt har man de siste årene målt høyere innhold av opiat i valmuefrøene, og man mistenker at årsaken kan være at mange produsenter har gått over til de nye maskinelle innhøstingsmetodene.

Målsetning med studien

Hensikten med denne studien var å undersøke i hvilken grad man kan påvise morfin og kodein i urinprøver etter kjent inntak av valmuefrø i ulike mengder fra vanlige produkter som brukes i Norge i dag, målt med våre analysemetoder. Dette er analysemetoder som benyttes ved flere andre norske laboratorier (5). Forsøket ble satt opp i samsvar med den mengde valmuefrø som vanligvis blir forklart som årsak til positive opiatprøver. I tillegg ble det undersøkt inntak av uvanlig store mengder for å øke sannsynligheten for positive prøver og dermed kunne si noe

om hvilke mengder som normalt må inntas for å gi positive prøver.

Materiale og metode

Studiedesign

I alt 16 friske frivillige fra personalet på vårt laboratorium ved Drammen sykehus ble rekruttert og fordelt likt på fire grupper som inntok (A) ett, to, tre eller fire rundstykker med blåsorte valmuefrø, (B) ett, to, tre eller fire knekkebrød (Wasa Frukost Fullkorn) med blåsorte valmuefrø, (C) 48 gram blåsorte valmuefrø fra krydderglass (Hindu) eller (D) 48 gram blå valmuefrø fra pose (Sunrise).

Det ble foretatt innveiing av valmuefrøene på knekkebrødene, som viste at ett knekkebrød var dekket med omtrent 0,72 gram valmuefrø. Tilsvarende veiing ble ikke utført på rundstykkene da mengden valmuefrø som satt fast var svært varierende. Det ble ikke utført direktemåling av opiat i valmuefrøene.

Eksklusjonskriterier var bruk av faste medisiner, nedsatt lever- eller nyrefunksjon, overfølsomhet for valmuefrø, bruk av kodein- eller morfinpreparater de siste syv dager og graviditet.

Alle gruppene hadde en tidsramme på 15 minutter for inntaket. Gruppe C og D drakk en 200 mL løsning av vann eller saft med valmuefrøene i løpet av inntakstiden. Eventuelle rester i glasset ble renset med ekstra væske og drukket opp. Tillatt total væskemengde i forbindelse med inntaket var 500 mL.

Alle forsøkspersonene ble bedt om å ta en 0-prøve, det vil si en urinprøve rett før inntaket av forsøksdosen. Etter inntaket ble det samlet urin i 24 timer med separate prøveglass for hver vannlating, som ble oppbevart i kjøleskap inntil levering på laboratoriet. Dato og tidspunkt for hver vannlating ble notert på prøveglassene, mens gruppekode og tidspunkt for inntaket ble notert på eget kodet ark. Forsøkspersonene i gruppe C og D ble bedt om å notere eventuelle subjektive

effekter og/eller bivirkninger etter inntak av valmuefrø.

Etikk og sikkerhet

Studien er godkjent av personvernbudet ved Vestre Viken HF. Studien er også forelagt REK (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forsknings-etikk) ved fremleggingsvurdering, hvor det ble konkludert at prosjektet ikke behøvde nærmere søknad og godkjenning fra REK (Søknadsnummer 466176).

Det ble lagt inn en god sikkerhetsmargin i forhold til bilkjøring for gruppe C og D. Morfin har normalt en halveringstid på 2-4 timer og antas å ikke være påvisbart i serum etter fem halveringstider (tilsvarer normalt inntil 20 timer). Etter administrering av 10 mg morfin intravenøst vil det vanligvis gå 5-10 timer før konsentrasjonen er under straffbarhetsgrensen (ekvivalent til 0,2 promille) (6). I forsøket dreide det seg om peroral administrering av teoretisk inntil 15 mg morfin med anslagsvis 40 % biotilgjengelighet. På bakgrunn av disse estimatene ble forsøksgruppe C og D som en forholdsregel frarådet å kjøre bil de første 20 timene etter inntaket av valmuefrø og tidspunkt for inntak justert etter dette. Gruppe C og D ble også gjort oppmerksom på enkelte bivirkninger som kunne inntreffe etter inntak av morfin og kodein (forstoppelse, kvalme, svekket hosterefleks, trøtthet/sløvhet, forvirring, små pupiller, stillingsbetinget lavt blodtrykk og svimmelhet). Det ble også informert om at inntak av en større mengde valmuefrø kan virke avførende, og dermed gi motsatt effekt med hensyn til forstoppelse.

Hydrolyse og prøveoppbevaring

Kodein omdannes i kroppen hovedsakelig via glukuronidering til kodein-6-glukuronid, mens en mindre og varierende andel omdannes til morfin og norkodein. Omtrent 50 % av en inntatt kodeindose skilles ut som kodein i fri og glukuron-

TABELL 1. Analyseresultater for opiatet i urin med immunologisk metode for gruppe C og D. Nedre påvisningsgrense for opiatet med denne metoden er 300 ng/mL.

Antall timer etter inntak*	C1	C2	C3	C4	D1	D2	D3	D4
0-6 timer	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
>6-12 timer	-	Pos	Pos	Pos	-	-	Pos	-
>12-18 timer	Neg	Neg	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
>18-24 timer	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Pos	Pos	Pos

- Ingen vannlating i perioden

* Enkelte forsøkspersoner hadde flere vannlatinger over en 6-timers periode og ble regnet som positiv ved én prøve over påvisningsgrensen.

TABELL 2. Analyseresultater for hydrolysert morfin og kodein i urin med LC-MSMS for gruppe C og D. Nedre måleområde for morfin og kodein med denne metoden er 100 ng/mL.

Forsøksperson	Tid etter inntak (timer: minutter)	Morfin hydrolysert ng/mL	Kodein hydrolysert ng/mL	Kreatinin mmol/L
C1	03:05	482	<100 ¹	4,5
	05:25	420	<100 ¹	6,4
	14:25	189	<100 ¹	6,8
	16:05	148	<100 ¹	9,2
	20:10	< 100 ¹	<100 ¹	7,4
C2	01:15	154	< 100 ¹	1,5
	04:40	786	<100 ¹	4,0
	12:00	479	<100 ¹	8,7
	15:00	250	- ²	13,4
	23:30	189	- ²	13,6
C3	08:30	2628	291	26,8
	16:00	719	<100 ¹	21,0
	23:35	179	<100 ¹	9,9
C4	00:59	146	< 100 ¹	3,8
	05:06	1938	183	24,5
	06:41	1097	142	22,0
	15:36	547	< 100 ¹	26,5
	20:21	189	< 100 ¹	15,9
	22:01	128	< 100 ¹	11,2
D1	05:00	5308	477	5,1
	15:40	11478	1033	26,9
	23:25	1413	< 100 ¹	8,3
D2	05:50	5948	563	8,4
	13:50	2994	261	8,8
	16:10	452	< 100 ¹	2,2
	22:40	888	< 100 ¹	6,6
D3	04:34	8487	764	7,1
	06:10	1674	175	1,8
	08:20	2544	281	5,1
	15:45	2540	200	7,4
	17:35	1717	131	6,8
	19:10	1736	< 100 ¹	6,2
	21:35	1330	< 100 ¹	7,0
D4	04:00	10191	586	6,7
	06:00	8589	592	10,2
	14:10	2515	185	6,1
	17:15	1019	< 100 ¹	3,9
	20:05	3311	113	16,6

¹ Kromatogrammene viste tydelige toppler som indikerte tilstedeværelse av analytt, men i en konsentrasjon under måleområdet for metoden

² Kromatogrammene viste ingen toppler som indikerte tilstedeværelse av analytt

idert form. Morfin utskilles i urin som fritt morfin (10 %), morfin-3-glukuronid (75 %) og en mindre andel morfin-6-glukuronid og andre metabolitter (7). Ved bruk av hydrolyse i prøveoppbeiringen kan glukuronidene spaltes slik at fritt og glukuronidert morfin og kodein måles samlet. Alle prøver i denne studien ble analysert både med og uten hydrolyse på kromatografisk metode.

Prøvevolumet var 250 µL. Alle prøver ble tilsatt 20 µL deuteriummerket internstandard i metanol. Prøver til hydrolyse ble tilsatt 250 µL konsentrert saltsyre og hydrolysert ved 96 °C i 45 minutter. Deretter ble de tilsatt 350 µL kaliumhydroksid (10 mol/L) og 1 mL buffer (1 mol/L borsyre pH-justert til pH = 9,0). Prøver som ikke skulle hydrolyseres ble kun tilsatt 100 µL av den samme bufferen. Alle prøver ble ekstrahert med 2 mL 2-propanol:1-klorbutan (15:85). Den organiske fasen ble overført til nytt prøverør og inndampet med nitrogengass. Prøvene ble så løst i 200 µL 5 mmol/l buffer (pH=4,5) med 5% metanol. Injeksjonsvolumet var 10 µL.

CYP2D6-genotype

Kodein må omdannes til morfin for å utøve sentraldempende og smertestillende effekt av betydning ved bruk av vanlige terapeutiske doser. Denne omdanningen skjer via enzymet CYP2D6, som er gjenstand for betydelig genetisk variasjon i aktiviteten. Rent kvantitativt utgjør omdanning til morfin kun en mindre andel av kodeins metabolisme, og selv personer med økt aktivitet i CYP2D6 vil vanligvis ikke omdanne mer enn 15 % av kodein til morfin (8). Det var forventet at valmuefrøene i denne studien hadde høyere innhold av morfin enn kodein, slik at bidraget av morfin fra omdanning av kodein ble antatt å være beskjedent i forhold til mengden som stammet fra valmuefrøene. Det ble følgelig besluttet ikke å utføre CYP2D6-genotyping av forsøkspersonene i studien.

Analyseprinsipper

Alle urinprøvene ble analysert med immunologisk screeningmetode og væskechromatografi med massespektrometri (LC-MSMS). Urinprøvenes konsentreringsgrad ble bestemt ved å måle kreatinin i prøvene, for slik å kunne sam-

menlige kreatininjusterte verdier i de ulike gruppene.

Immunologisk screening

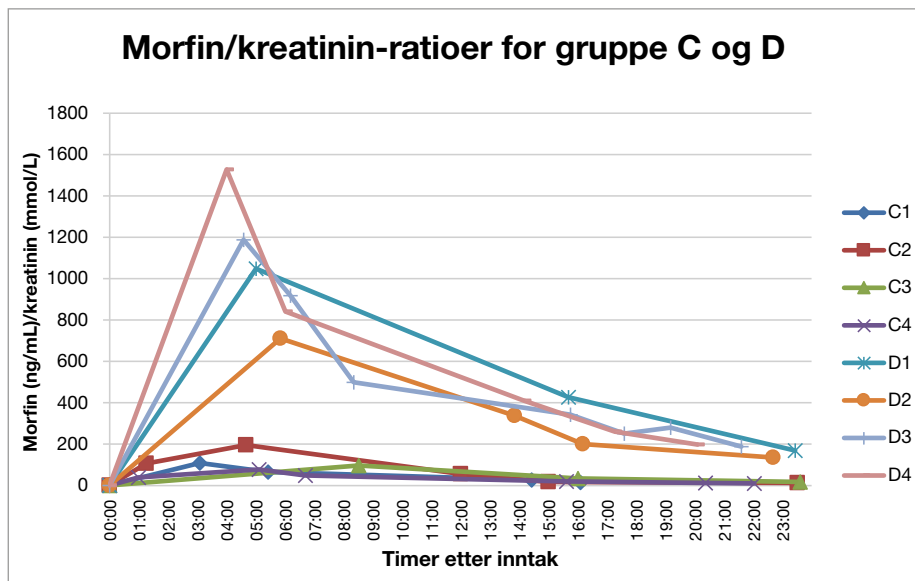
Immunologisk opiatscreening ble utført med immunturbidimetri (Kinetics interaction of microparticles in a solution – KIMS) på Cobas Integra 800 (Roche) med påvisningsgrense 300 ng/mL. I produkt-databladet for screeningmetoden oppgir produsenten betydelig kryssreaktivitet mellom morfin og kodein, og mellom morfin og andre opiater/metabolitter, ved både lave og høye konsentrasjoner (32-132 %). Analyse med annen spesifikk metode (LC-MSMS) er derfor nødvendig for å kunne skille de ulike opiatene. Sensitiviteten for morfin og kodein er tilnærmet den samme i screeningmetoden.

LC-MSMS

Prøvene ble analysert på en Agilent væskrokromatograf koblet til et Agilent 6410 trippel kvadrupol massespektrometer med en analysemetode utviklet ved vårt laboratorium. Separasjonen ble utført på en Kinetex C18 kolonne (100×2,1mm, Phenomenex USA) med en mobilfase av 4 mmol/L ammoniumformatbuffer (pH= 4,5) og en acetonitrilgradient. Overgangene som ble brukt for morfin var 286,1 > 128,1 (kvantitering) og 152,0 (ekstra identifisering) og for kodein 300,1 > 215,0 og 164,9. Til kvantifisering ble det laget standarder i seks konsentrasjonsnivåer mellom 100 – 9600 ng/mL i blank urin for begge analyttene. Arealet under toppene for respektive analytt dividert med arealet under respektive internstandard ble siden brukt til kvantifisering. Repeterbarheten (RSD %) var 2,5 % (120 ng/mL) og 4,6 % (2400 ng/mL) for morfin og 4,7 % (125 ng/mL) og 1,6 % (2500 ng/mL) for kodein. Tilsvarende verdier for reproduserbarhet (RSD %) var 5,2 % og 5,8 % for morfin og 3,2 % og 3,1 % for kodein. Riktigheten var mellom 90 og 100 % for de to analyttene på de to nivåene.

Resultater

I alt 96 urinprøver ble analysert i forbindelse med studien. Alle 0-prøver var negative for opiater målt med immunologisk og kromatografisk metode. Antall vannlatinger per person i løpet av 24 timer etter inntak varierte fra tre til ni i studiegruppen.



FIGUR 1. Konsentrasjon av hydrolysert morfin i urin (ng/mL) med LC-MSMS justert for kreatinin i urin (mmol/L) for gruppe C og D (inntak av 48 gram valmuefrø fra henholdsvis krydderglass og pose).

Rundstykker og knekkebrød

Ingen av prøvene i gruppe A og B var positive med den immunologiske screeningmetoden, men forsøksperson B4 (fire knekkebrød) var positiv for morfin med kromatografisk hydrolysert metode (182 ng/mL) 12 timer etter inntaket. Det var imidlertid flere prøver i gruppe A og B som hadde tydelige toppler for morfin og kodein på kromatogrammene, men som lå under måleområdet for analysemetoden. Disse prøvene kom fra vannlatinger 3-13 timer etter inntaket. Forsøkspersonene A1 og B1 (henholdsvis ett rundstykke og ett knekkebrød) hadde ingen slike toppler i noen av prøvene.

Krydderglass og -pose

Screeningresultatene med immunologisk metode og målte konsentrasjoner av morfin og kodein med kromatografisk metode etter hydrolyse er fremstilt i tabell 1 og 2. Her fremgår det at alle forsøkspersonene i gruppe C og D hadde to eller flere positive prøver målt med både immunologisk og kromatografisk metode. Alle var positive ved første vannlating etter inntaket, som i gjennomsnitt inntraff etter 4,7 timer (3-8,3 timer), bortsett fra forsøksperson C2, som hadde lav kreatinin (1,5 mmol/L) og sær-

lig kort tid etter inntak for første vannlating (1,2 timer). Andre prøve tatt 4 timer etter inntaket var positiv også hos denne personen. Ved måling etter uhydrolysert metode hadde ingen av forsøkspersonene i gruppe C positive prøver, mens alle i gruppe D hadde en eller flere prøver som var positive. Etter hydrolysert metode var kun enkelte prøver positive for kodein i gruppe C, mens flertallet av prøvene i gruppe D var positive for kodein. I gruppe C varierte hydrolyserte kodeinkonsentrasjoner fra 142 til 291 ng/mL, mens gruppe D hadde kodeinkonsentrasjoner fra 113 til 1033 ng/mL. Hydrolysert morfin/kodein-ratio varierte fra 7,7 til 29,3 i gruppe C og D. Det var ingen systematisk forskjell i ratioene for gruppe C i forhold til gruppe D. Det var en svak trend i retning høyere morfin/kodein ratio i løpet av 24-timers perioden for forsøkspersonene som hadde flere positive kodeinprøver.

Konsentrasjonene av hydrolysert morfin justert for kreatinin i urin i gruppe C og D er fremstilt grafisk i figur 1. Disse resultatene viser en klar nivåforskjell av morfinkonsentrasjoner i gruppe D sammenliknet med gruppe C. Tilsvarende kurve er ikke fremstilt for kodein på grunn av få

resultater over påvisningsgrensen.

Eksempelkromatogrammer for morfin og kodein er vist i figur 2 og 3.

Rapporterte effekter og bivirkninger

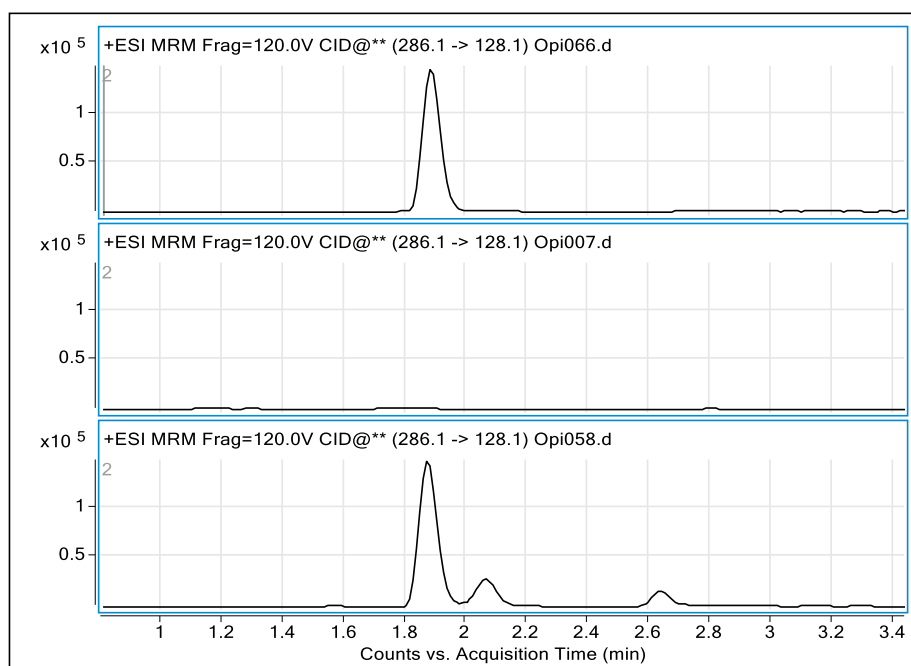
Forsøksperson C2 rapporterte noe sløvhets og obstipasjon i løpet av de første ti timene. D1 oppga kvalme i rundt åtte timer etter inntaket og følte seg også noe sløv og trett. Forsøksperson D2 opplevde ingen bivirkninger, men opplevde mindre ryggsmertor enn vanlig. Øvrige forsøkspersoner rapporterte ingen opplevde effekter eller bivirkninger.

Diskusjon

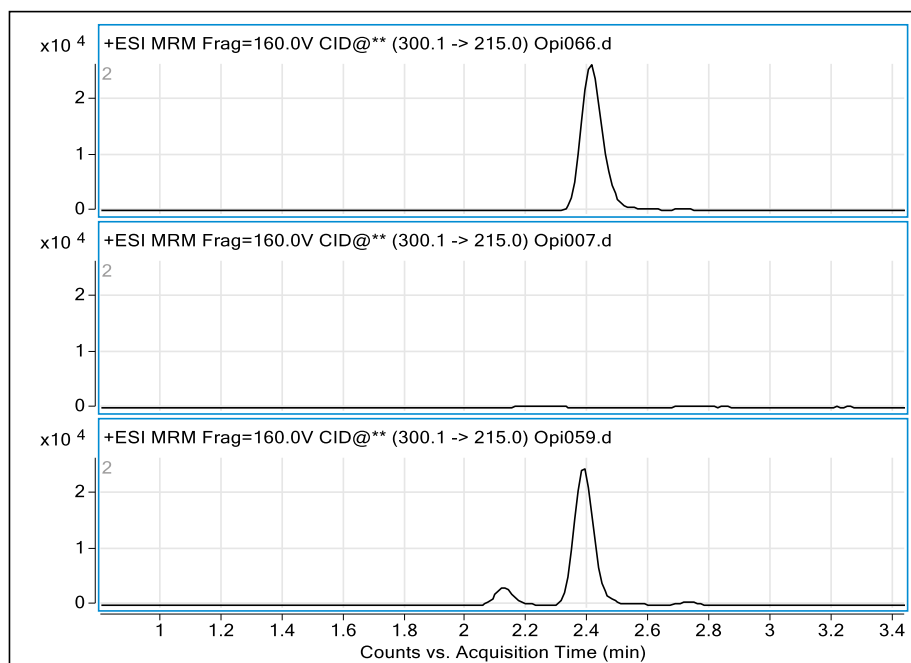
Rundstykker og knekkebrød

Resultatene fra disse forsøkene viser at selv moderat inntak av matvarer med valmuefrø vil kunne gi positive funn ved analysing av opiater i urin med tilstrekkelig sensitiv metode. Dette er i overensstemmelse med tidligere studier. I en studie ga inntak av 5 gram blåsorte valmuefrø fra tre bagels påvisbare mengder morfin (max 2797 ng/mL etter 3 timer) og kodein (max 214 ng/mL etter 3 timer) i urin (9). Disse valmuefrøene ble analysert og inneholdt 964 mg morfin per kg og 79 mg kodein per kg. I en annen studie der 4 gram valmuefrø fra ulike land ble inntatt, var høyeste målte konsentrasjon av morfin i urin 2034 ng/mL, etter inntak av valmuefrø fra Spania (10). Disse frøene ble vist å inneholde 251 mg morfin per kg. Vår forsøksperson B4 inntok cirka 2,9 sgram valmuefrø (fire knekkebrød med 0,72 gram valmuefrø per knekkebrød), det vil si cirka halvparten av mengden i bagelforsøket, men fikk kun en maksimumskonsentrasjon på 182 ng/mL for morfin. Denne forskjellen kan skyldes ulik konsentreringsgrad i urin og/eller ulikt innhold av opiater i valmuefrøene. Kreatininkorrigert verdi til sammenlikning var dessverre ikke tilgjengelig fra studien med spanske valmuefrø.

For en del av prøvene i gruppe A2-4 og B2-4 ble det identifisert topper som lå under måleområdet for vår metode. Dette indikerer at andre metoder med lavere måleområde kunne gi flere positive prøver. Ved fortolkning og sammenlikning av resultater er det derfor viktig å ta hensyn til påvisningsgrensen ved ulike laboratorier, i tillegg til hvilke analytter som



FIGUR 2. Eksempelkromatogrammer for morfin. Øverst en kontroll med konsentrasjon 115 ng/mL, i midten en blank urinprøve og nederst en positiv prøve fra forsøksperson B4 med konsentrasjon 182 ng/mL.



FIGUR 3. Eksempelkromatogrammer for kodein. Øverst en kontroll med konsentrasjon 101 ng/mL, i midten en blank urinprøve og nederst en positiv prøve fra forsøksperson D4 med konsentrasjon 113 ng/mL.

bestemmes ved kromatografisk meto- dikk og hvorvidt det benyttes hydrolyse i prøveopparbeidelsen eller ikke.

Enkelte land som for eksempel Tysk- land har nå innført en grenseverdi på 4

mg morfin per kg i valmuefrø som inn- går i matvarer (3, 10). Til sammenlikning inneholder valmuefrø som går til frem- stilling av morfin i farmasøytisk industri 50-500 mg morfin per kg (3).

Krydderglass og -pose

En tidligere studie hevder at kodeinkonsentrasjoner over 300 ng/mL i urinprøver ikke kan stamme fra inntak av valmuefrø alene (10). Våre forsøk med valmuefrø fra krydderglass og -pose viser at dette ikke nødvendigvis er tilfelle, da det i flere av prøvene i gruppe D ble påvist kodeinkonsentrasjoner over 300 ng/mL. Høyeste målte absoluttverdi var 1033 ng/mL. I denne prøven var riktignok også kreatininkonsentrasjonen relativt høy (26,9 mmol/L). Et inntak av valmuefrø i denne størrelsesorden vil være unormalt/usannsynlig dersom personen kun inntar knekkebrød eller rundstykker, men enkelte utenlandske kakesorter inneholder mye valmuefrø og vil i teorien kunne gi slike høye kodeinkonsentrasjoner etter inntak. I den omtalte studien konkluderte forfatterne at et inntak av kun valmuefrø kunne utelukkes ved morfin/kodein-ratio < 2. Dette er mer i overensstemmelse med våre funn, da ingen av resultatene viste morfin/kodein-ratio < 2. I samme studie hevdes det videre at morfinkonsentrasjoner > 1000 ng/mL, uten kodein til stede, ikke kan stamme fra inntak av valmuefrø alene. Dette samsvarer ikke med våre resultater der flere prøver i gruppe D hadde morfinkonsentrasjon over 1000 ng/mL samtidig med kodein under måleområdet for analysemetoden. Dette samsvarte heller ikke med andre studier der det ble inntatt henholdsvis 45 gram valmuefrø og 10-60 gram valmuefrø (12, 13). Forskjellene i resultatene fra studiene skyldes mest sannsynlig at det er inntatt ulike mengder valmuefrø.

Forløpet av utskillelsen av morfin i urin vist i figur 1 stemmer godt med forløpet beskrevet i en tidligere amerikansk studie (14). I denne studien ses også en topp i morfinkonsentrasjonen rundt fire timer etter inntak. I den studien vises imidlertid ikke kreatininkorrigerte verdier, men absoluttkonsentrasjoner av hydrolysert morfin i urin.

Det ble observert relativt store konsentrasjonsforskjeller av morfin mellom gruppe C og D. Dette kan skyldes ulikheter i voksested og tidspunkt for innhøsting for valmuefrøene (15, 16). Det er tidligere dokumentert betydelige forskjeller i konsentrasjon av morfin og kodein i valmuefrø fra ulike land (3).

Resultatene fra forsøkene med valmuefrø fra krydderglass og -pose viste en svak trend i retning av høyere morfin/kodein-ratio i løpet av 24-timersperioden. Dette er forventet ettersom noe kodein normalt metaboliseres til morfin etter inntak.

Ulikheter i CYP2D6-genotype og følgende kapasiteten til å metabolisere kodein til morfin hos forsøkspersonene, vil kunne påvirke de observerte morfin/kodein-ratioene. At det ikke ble utført CYP2D6-genotyping av forsøkspersonene kan derfor sies å være en svakhet med vår studie. Det samme kan sies om at det ikke ble utført mengdebestemmelse av opiater i valmuefrøene. Det var få prøver med kodein over påvisningsgrensen generelt, ingen av resultatene viste morfin/kodein-ratio < 2 og flere prøver i gruppe D hadde morfinkonsentrasjon over 1000 ng/mL samtidig med kodein under påvisningsgrensen. Det gir støtte til antakelsene om at valmuefrøene i vår studie inneholdt mer morfin enn kodein, og at bidraget av morfin fra omdanning av kodein er beskjedent i forhold til mengden som stammer fra valmuefrøene.

Konklusjon

Selv moderate inntak av valmuefrø vil kunne gi positive resultater av opiater i urin ved bruk av analysemetoder med tilstrekkelig lav påvisningsgrense. Variasjon i funnene og konklusjonene i ulike studier viser viktigheten av å vurdere hvilke mengder valmuefrø som er inntatt i de ulike forsøkene, hvilke analytter som er målt og hvilket måleområde som er brukt. Voksested og tidspunkt for innhøsting for valmuefrøene er også av betydning. Alle urinprøver der opiater var påvist i denne studien, inneholdt høyere konsentrasjon av morfin enn kodein. ■

Referanser

1. Dejnega D, Girsch L, Kramberger I. Betrachtungen zur Saatgutproduktion und zu Saatgutregelungen bei Mohn (Papaver somniferum L.). Wien: AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH; 2002.
2. Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz V. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.

3. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the risks for public health related to the presence of opium alkaloids in poppy seeds. EFSA Journal. 2011;9(11):2405.
4. Chang J, Wang M and Appleton C. Headache bread – a case of high codeine containing variety of poppy seed. J Anal Toxicol. 2012; 36(4):288.
5. Norsk forening for klinisk farmakologi. Farmakologiportalen – Norsk portal for legemiddel- og rusmiddelanalyser: <https://www.farmakologiportalen.no/> (23.09.2022).
6. Regjeringen. Rapport fra faglig rådgivningsgruppe desember 2010. Etablering av faste grenser for påvirkning av andre stoffer enn alkohol. Forslag til forbudsgrenser og straffeutmålingsgrenser for påvirkning av andre stoff enn alkohol. Oslo: Samferdselsdepartementet; 2010.
7. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 9. Utgave. Seal Beach (CA, USA); Biomedical Publications; 2011.
8. Frost J. Forensic toxicology in Central Norway: Autopsy rates and findings with emphasis on codeine. Doktorgradsavhandling. Trondheim: NTNU; 2016.
9. Struempfer RE. Excretion of codeine and morphine following ingestion of poppy seeds. J Anal Toxicol. 1987;11:97-9.
10. Pelders MG, Ros JJW. Poppy seeds: Differences in morphine and codeine content and variation in inter- and intra-individual excretion. J Forensic Sci. 1996;41:209-12.
11. BfR Bundesinstitut für Risikobewertung. BfR empfiehlt vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge und einen Richtwert für Morphin in Mohnsamen: https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/bfr_empfiehl_torlaueufige_maximale_taeagliche_aufnahmemenge_und_einen_riehwert_fuer_morphin_in_mohnsamen.pdf (23.09.22).
12. Smith ML, Nichols DC, Underwood P, Fuller Z, Moser MA, LoDico C, et al. Morphine and codeine concentrations in human urine following controlled poppy seeds administration of known opiate content. Forensic Sci Int. 2014;241:87-90.
13. 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;28:552-8.
14. Rohrig TP Moore C. The determination of morphine in urine and oral fluid following ingestion of poppy seeds. J Anal Toxicol. 2003;27(7):449-52.
15. Moeller MR, Hammer K, Engel O. Poppy seed consumption and toxicological analysis of blood and urine samples. Forensic Sci Int. 2004;143:183-6.
16. Thevis M, Opfermann G, Schanzer W. Urinary concentrations of morphine and codeine after consumption of poppy seeds. J Anal Toxicol. 2003;27(1):53-6.