

RETNINGSLINJER FOR UDFØRELSE AF MISBRUGSANALYSER I KLINISK BIOKEMI

Torben Breindahl¹, Peter Hindeross¹, Tore Hardlei², Birgitte Brock²,
Karina Eriksen³ og Jens Hannibal³

¹ Sygehus Vendsyssel

² Århus Universitetshospital

³ Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

Baggrund

Disse retningslinjer er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB). De er som udgangspunkt udformet med henblik på at etablere gode laboratorieprocedurer for de klinisk biokemiske afdelinger, der udfører analyser af misbrugsstoffer og euforiserende lægemidler i forbindelse med diagnostik, behandlingskontrol, stikprøvekontrol og udredning af akutte forgiftninger.

Ved misbrugsanalyser forstås test for misbrugsstoffer, f.eks. amfetamin, cocain, cannabis og morfin samt designerdrugs og en række lægemidler, der misbruges grundet deres rusvirkning og afhængighedspotentiale.

Inden for misbrugsanalyser skelnes mellem screenings- og konfirmatoriske test, og tilsvarende inddeles klinisk biokemiske afdelinger efter deres kompetencer til at udføre de forskellige typer test. Screeninger baseret på immunkemiske principper kan være (1) fuldt validerede, automatiserede metoder, der udføres på laboratorieudstyr, hvor data opsamles eller (2) manuelle hurtigtest, som begrænses af brugerens forudsætninger for korrekt anvendelse og af selve analyseteknikken. Analyser med sidstnævnte karakteristika bør ikke anvendes i rutinebrug i laboratoriet, men kan undtagelsesvis benyttes til akutte screeninger i samarbejde med kliniske afdelinger, dog kun hvis positive resultater altid verificeres med en konfirmatorisk test.

Sundhedsstyrelsens generelle krav og bekendtgørelser skal altid overholdes i forbindelse med laboratoriets arbejde med misbrugsanalyser, herunder vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling [1] og vejledning om behandling af akutte rusmiddelforgiftninger [2]. Sundhedsstyrelsen anbefaler ikke brug af hurtigtests [2,3].

Retningslinjerne omfatter ikke testning som led i arbejdspladsundersøgelse for rusmidler ('Workplace Drug Testing'). Dette skyldes, at prøver oftest indsendes og behandles på en måde, der ikke sikrer de strenge krav til 'Chain-of-Custody', der er beskrevet i europæiske retningslinjer for arbejdspladstestning [4]. Der findes i øjeblikket ingen dansk lovgivning eller specifikke nationale regler for arbejdspladsundersøgelser for rusmidler. Hvis et klinisk biokemisk laboratorium vælger at udføre arbejdspladstestninger, kan nedenstående laboratoriepraksis betragtes som et minimum og andre krav må aftales internt med rekvirenten.

Retningslinjerne omfatter ej heller analyser direkte rekvireret af politimyndigheden. Disse prøver analyseres på landets retskemiske afdelinger [5].

Hvem bestiller misbrugsanalyser?

Rekvirenter af misbrugsanalyser er f.eks. praksissektoren, kliniske afdelinger på sygehuse, psykiatriske afdelinger, behandlingsinstitutioner (regionale, kommunale eller private), statsforvaltning, embedslæger og fængsler.

Det bør præciseres for enhver rekvirent af misbrugsanalyser, at prøvesvar kun giver et øjebliksbillede af et eventuelt misbrug af rusmidler og/eller lægemidler.

Rekvirenter bør opfordres til forsigtighed ved fortolkning af prøveresultater, der kan give anledning til alvorlige konsekvenser for den testede, samt oplyses om muligheden for falsk negative screeningsvar med immunkemiske metoder.

Hvem udfører misbrugsanalyser?

Der udføres misbrugsanalyser primært på klinisk biokemiske afdelinger i Danmark.

Der skelnes mellem screenings- og konfirmatoriske test, og laboratorierne opdeles i kompetence efter nedenstående nøgle:

1. Laboratorier, der ikke selv udfører nogle former for misbrugsanalyser og således sender prøver til andre laboratorier.
2. Laboratorier, der udfører screenings-, men ikke konfirmatoriske test, og således sender prøver med positive screeningsresultater til konfirmatorisk analyse andetsteds.
3. Laboratorier, der udfører både screenings- og konfirmatoriske test.

Laboratorier skal have et kvalitetssystem, der omfatter alle aspekter af processen for misbrugsanalyser, inklusive men ikke begrænsede til:

- procedurer for prøvemodtagelse
- procedurer for screening- og konfirmationstest
- rapportering af resultater
- vurdering af testresultater
- håndtering af klagesager

Laboratorier akkrediterede efter ISO 15189 eller ISO 17025 opfylder dette, men ISO-akkreditering er ikke et krav. For så vidt muligt gøres brug af validerede analyse-metoder.

Trods Sundhedsstyrelsens anbefalinger, har anvendelsen af hurtigtest for misbrugsstoffer fundet vid udbredelse i Danmark. Som oftest anvendes disse hurtigtest på prøvetagningsstedet. Testsvar, der vurderes at være positive, skal verificeres ved konfirmatoriske test, og her er det ikke nok, at prøven reanalyseres med en anden screeningstest – ej heller selvom denne udføres på et laboratorium.

Skærpede krav til prøvetagning

Det primære prøvemateriale til misbrugs-analyser er urin, men laboratoriet kan også vælge at udføre analyser på andet prøvemateriale (blod, sputum m.m.). Urinprøver til misbrugstestning skal indsamles under forhold der respekterer det enkelte individs værdighed samtidig med at det sikres, at prøven er udtaget under behørig kontrol.

Rekvirenten har ansvaret for prøvetagningen og laboratoriet har ansvar for at disse retningslinjer er forstået. Laboratoriet skal opfordre prøvetagere til at:

- sikre fuld identifikation af den testede
- sikre at prøven afgives på prøvetagningsstedet (under opsyn), for at undgå forfalskning (sløring) af prøven, f.eks. tilsætning af vand eller kemikalier.
- sikre arbejdsro på prøvestagningsstedet om nødvendigt indsamle oplysninger om indtagelse af medicin eller lægemidler, som kan interferere med laboratoriets analysemetoder

Rekvirenten bør have skriftlige procedurer for prøvetagning og føre nøjagtige journaler som sikrer at den indsamlede prøve svarer til den prøve, laboratoriet modtager. Prøver indsendt af praksissektoren betragtes generelt som udtaget under kontrol, men laboratoriet skal vejlede praksissektoren i skærpet tilsyn med patienten under prøvetagning til misbrugsanalyser.

Der kræves kun udtagelse af et enkelt prøveglas med urin, som forsynes med den testede persons fulde navn og personnummer. Et prøvetagningssystem, der sikrer ekstra materiale til reanalyser, som ved f.eks. dopinganalyser, er ikke påkrævet. Ved tilfælde af uoverensstemmelser og fejlmærkninger, gælder laboratoriets almindelige regler for entydig patient-identifikation. Uoverensstemmelser kan medføre at prøven ikke analyseres, og rekvirenten bør oplyses om disse fejl, så de kan undgås fremover.

Modtagekontrol

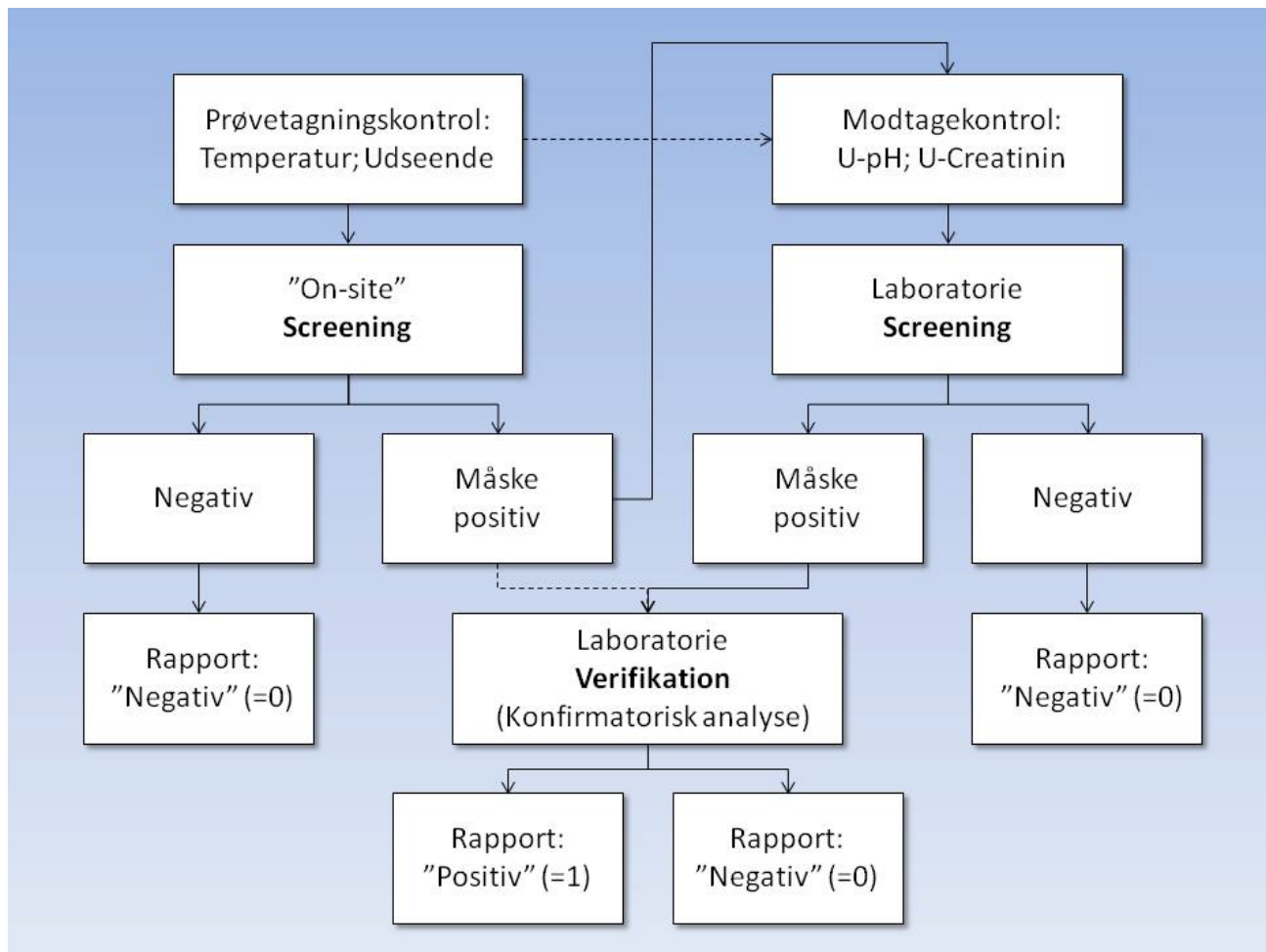
Når urinprøven er modtaget på laboratoriet skal prøvens integritet undersøges (se nedenfor). Kan prøven ikke opfylde acceptkrav for pågældende test, bør den ikke analyseres videre, dog undtaget specielle situationer, som afklares individuelt mellem laboratoriet og rekvirenten (urin fra spædbørn, dialysepatienter m.m.).

Målet for test af integritet er at bevise, at prøven fremsendt til analysering er urin, som ikke er tilsat vand eller evt. sløringsmidler (kemikalier). Der bør altid analyseres for U-Creatinin. Laboratoriet kan også teste for pH, nitrit eller tilsætning af kemikalier. Acceptkrav til integritetstests er beskrevet i europæiske retningslinjer for rusmiddeltestning på arbejdspladser [4].

Prøven kan herefter undersøges med immunkemiske screeningsmetoder eller andre kemiske analyser, som laboratoriet har til rådighed. Der skal bruges separate portioner af prøven til screening og konfirmationstest.

Analysering

Arbejdsgangen for analysering følger nedenstående figur:



Hvis en immunkemisk screeningstest er negativ er yderligere analysering unødvendig. Indikerer screeningen derimod tilstedeværelsen af et misbrugsstof, udføres en konfirmatorisk test (verifikation) på en anden portion af samme prøvemateriale for at bekræfte eller afkræfte tilstedeværelsen af stoffet eller beslægtede metabolitter.

Positive immunkemiske screeningstest **skal** altid følges af en konfirmatorisk test. Klinisk biokemiske afdelinger opfordres til at indgå aftale med de kliniske afdelinger (akutmodtagelse, intensiv m.m.), som benytter immunkemiske hurtigmetoder, således at alle positive screeningsresultater verificeres.

Screeningstest

Screeningstest er oftest baseret på immunkemiske teknikker. Andre screeninger kan være baseret på gaskromatografi med andet detektionsprincip end massespektrometri, væskekromatografi med ultraviolet eller diodearray detektor, enzymatiske metoder, radioimmunoassays og lignende. For alle typer af screeningstest gælder, at de skal udføres med validerede teknikker og verificeres med kromatografi koblet til massespektrometri [4]. Immunkemiske screeningsmetoder der kun er validerede til urin, kan ikke uden videre benyttes til analyse af andre prøvematrixer.

En screeningstest er som oftest kvalitativ og besvares med "0" eller "1".

Laboratoriet skal oplyse hvilke 'cut-off' grænser man benytter til screening.

Krydsreaktionslister skal være tilgængelige i laboratoriet, så man f.eks. kan vurdere om et positiv screeningsresultat skyldes brug af ordinerede lægemidler.

For en generel anbefaling af screenings 'cut-off' -grænser, se bilag 1.

Konfirmatoriske test (verifikation)

Tilstedeværelsen af misbrugsstoffer, indikeret ved en positiv screeningstest, bekræftes ved hjælp af en kromatografisk teknik i kombination med massespektrometri (eksempelvis GC-MS, GC-MS/MS, LC-MS eller LC-MS/MS). En konfirmatorisk test kan være både kvalitativ og kvantitativ.

Konfirmationsanalyser skal være validerede. Der henvises til 'Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation' [6], der indeholder gode anbefalinger.

Vigtige metabolitter bør indgå i de konfirmatoriske analyser, da disse nedbrydningsprodukter ofte kan detekteres i længere tid end selve stoffet. Dette kan også afsløre om der er tilsat lægemidler til urinprøven i et forsøg på at skjule 'non-compliance' f.eks. ved forsømmelse af substitutionsbehandling.

Laboratoriet skal oplyse hvilke 'cut-off' grænser man benytter til verifikation.

For en generel anbefaling af konfirmatoriske 'cut-off' - grænser, se bilag 2.

Acceptkrav for testning af urinprøvens integritet konfirmatoriske analyser samt specifikke anbefalinger til analyser, se bilag 3.

Specielle forhold omkring tolkning af analyseresultater er omtalt i bilag 4.

Rapportering af resultater

Laboratoriet kan benytte afdelingens normale IT-system til svarafgivelse, men det bør altid overvejes hvorvidt visse resultater betragtes som fortrolige og registreres under fiktivt personnummer. I så fald benyttes sædvanlige retningslinjer for oprettelse af disse.

Et negativt prøvesvar efter screenings- eller konfirmatorisk test kan uden supplerende information rapporteres til rekvirenten. Positive resultater kan nødvendiggøre svarvurdering eller fortolkning fra laboratoriet.

Svaret kan være både kvalitativt (0, 1), semikvantitativt (< eller >) og kvantitativt. I sidstnævnte tilfælde benyttes generelt enheden ng/mL.

'Falsk positive' resultater skal altid forklares til rekvirenten, evt. som en standard-kommentar på svarrapporten. Laboratoriet har pligt til at holde sig opdateret med 'krydsreaktionslister' fra fabrikanter af immunkemiske screeninger.

Ønsker rekvirenten yderligere indsigt i resultatet, skal laboratoriet lade rådata være tilgængelige. Ved tvivlsspørgsmål om fortolkning af resultater skal laboratoriet assistere ved oplysning om semikvantitative værdier, påviste metabolitter eller målte koncentrationsniveauer.

Ved fund af andre stoffer i prøven end de som er bestilt af rekvirenten, må laboratoriet i det enkelte tilfælde træffe beslutning om, hvorvidt de skal rapporteres. I bilag 5 findes endvidere en anbefalet liste over NPU-koder, analyseforkortelser og stofnavne, der anvendes indenfor misbrugstestning.

Tolkning af resultater

En prøve kan give et 'falsk positivt' og 'falsk negativt' resultat. Det kræver en svarvurdering, der skal foretages af trænet laboratoriepersonale, typisk læge eller biokemiker, som besidder en forståelse og viden om toksikologi/farmakologi. Se eksempler herpå i Bilag 4.

Hvis urinprøven er udtaget for hurtigt i forhold til stofindtagelsen, kan man risikere at prøven bliver falsk negativ. Det kan have praktisk betydning ved forgiftningsanalyser, hvor laboratoriet derfor kan vælge at analysere blodprøver.

Et positivt resultat kan også skyldes receptpligtig eller håndkøbsmedicin. En vigtig del af misbrugstestningsprocessen er den endelige vurdering af positive resultater. Selvom anvendelsen af prøveresultater er rekvirentens fulde ansvar, bør laboratoriet tilbyde telefonisk eller anden assistance til hjælp for rekvirenter, der ønsker en uddybende forklaring af analyseresultatet, fejlkilder m.m.

Konklusion

Da misbrugstestning i Danmark primært varetages af klinisk biokemiske afdelinger og da analyse-resultater ofte har alvorlige konsekvenser for den testede borger, bør ovenstående retningslinjer følges for ansvarsfuldt at varetage misbrugstestningen som en specialopgave i sin helhed.

Referencer

[1] Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling. Vejledning nr. 42 af 1. juli 2008. Sundhedsstyrelsen.

[2] Vejledning om behandling af akutte rusmiddelforgiftninger (2012). J.nr. 5-6410-10/1. Sundhedsstyrelsen.

[3] <http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Narkotika/Hurtigtests.aspx>

[4] "European Laboratory Guidelines for Legally Defensible Workplace Drug Testing". Urine Drug Testing. EWDTS (2002).

[5] Udtagelse og opbevaring af materiale til retskemisk undersøgelse i forbindelse med forgiftningstilfælde (1999). J.nr. 187-1-1999. Sundhedsstyrelsen.

[6] Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation (USDHHS, FDA, CDER, CVM). May 2001.

Ordforklaring / definitioner

'Cut-off'	Tærskelværdi (enhed: ng/mL), der adskiller positive fra negative resultater. 'Cut-off' værdier anvendes både for screenings- og konfirmatorisk test.
'Carry-over'	Afsmitning eller krydskontaminering forårsaget af afpipettering med robotter på automatisk udstyr eller autosamlere, der injicerer prøven
'Workplace Drug Testing'	Arbejdspladsundersøgelse for rusmidler og narkotika. Anvendes f.eks. som præansættelsestestning eller varslede/uvarslede prøver for ansatte i særlige erhverv (transportsektor, offshore m.m.). Der er ingen danske bekendtgørelser, love eller retningslinjer på området.
Screeningstest	Analyse af enkelstoffer eller stofgrupper. Oftest udført med immunkemiske metoder, men kan også være en analysemetode til flere beslægtede forbindelser baseret på kromatografi.
Immunkemisk screeningstest	Her findes i princippet to typer. De er begge opbygget på anvendelsen af antistoffer, men betjeningsmæssigt kan de opdeles i (1) automatiserede laboratoriemetoder (2) manuelle plader, sticks m.m.
Konfirmatorisk test	Analyse baseret på kromatografi og massespektrometri, der bekræfter (verificerer) et 'positivt' screeningresultat eller direkte bestemmer et stof i prøven uden indledende screening.
Kromatografi	Analytisk teknik, der bygger på separation af stofferne inden detektion. Nedsætter risici for interferens. Væskekromatografi og gaskromatografi er hyppigt anvendt.
Massespektrometri	Specifik og følsom analytisk teknik, hvor stofferne detekteres på baggrund af molekylvægt og specifikt fragmenteringsmønster. Anses som en referenceteknik.
'Falsk positiv'	Resultat der angiver tilstedeværelse af et stof i prøven (over 'cut-off' koncentration), selvom dette ikke er tilfældet
'Falsk negativ'	Resultat der angiver at stoffet ikke er til stede i prøven (over 'cut-off' koncentration), selvom dette faktisk er tilfældet
GC-MS	Gaskromatografi koblet til massespektrometri
GC-MS/MS	Gaskromatografi koblet til tandem massespektrometri
LC-MS	Væskekromatografi koblet til massespektrometri
LC-MS/MS	Væskekromatografi koblet til tandem massespektrometri
Creatinin	Muskelnedbrydningsprodukt der for et individ udskilles med omtrent konstant hastighed. Creatinin er en velegnet markør for urinprøvers fortyndingsgrad. Ved høj væskeindtagelse falder creatinin koncentrationen i urin.

Bilag 1

Anbefalede maksimum 'cut-off' koncentrationer til screeningstest, passende for Danmark

Screening af urin	'Cut-off' koncentration (ng/mL)
Amfetaminer og analoger (MDMA m.m.)	500
Benzodiazepiner	200
Cannabinoider	50
Cocain metabolit (benzoylecgonin)	300
Opiater (total)	300
6-Monoacetylmorphin	25
Oxycodon	100
Metadon eller metabolitter	300
Barbiturater	200
Buprenorphin eller metabolitter	5
4-hydroxybutansyre (GHB)	10000
Methylphenidat	100
Ketobemidon	500
Tramadol	500
Pethidin	25 (testes ikke rutinemæssigt)
Fentanyl	10 (testes ikke rutinemæssigt)
Phencyclidin	25 (testes ikke rutinemæssigt)
LSD eller metabolitter	1 (testes ikke rutinemæssigt)
Propoxyfen eller metabolitter	300 (testes ikke rutinemæssigt)
Methaqualon	300 (testes ikke rutinemæssigt)

De anbefalede 'cut-off' værdier kan ændre sig, når avanceret teknologi eller andre overvejelser berettiger identifikation af disse substanser i andre koncentrationer.

'Cut-off' niveauer for substanser der ikke er nævnt i bilaget må aftales med rekvirenten under hensyntagen til den teknik, der vil blive brugt.

Prøver med koncentration mindre end 'cut-off'-værdien opgives som 0.

Prøver med koncentration større end eller lig 'cut-off'-værdien opgives som 1.

Bilag 2

Anbefalede 'cut-off' koncentrationer for konfirmatoriske tests*, passende for Danmark

Konfirmationstest	'Cut-off' koncentration (ng/mL) (total)
Amfetaminer	
Amfetaminer	200
Methylamfetamin	200
MDA	200
MDMA	200
MDEA	200
Andre:	200
Benzodiazepiner	
Temazepam	100
Oxazepam	100
Desmetyldiazepam	100
Andre:	100
Opiater (total)	
Morphin	300
Codein	300
Dihydrocodein	300
6-Monoacetylmorphin	10
Oxycodon	50
Cannabis metabolit (11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylsyre)	15
Cocain metabolit (benzoylecgonin)	50
Metadon, EDDP, EMDP	250
Barbiturater	150
Buprenorphin eller metabolitter	5
4-hydroxybutansyre (GHB)	10000
Methylphenidat	100
Ketobemidon	250
Tramadol	250
Pethidin	25 (testes ikke rutinemæssigt)
Fentanyl	10 (testes ikke rutinemæssigt)
Phencyclidin	25 (testes ikke rutinemæssigt)
LSD eller metabolitter	1 (testes ikke rutinemæssigt)
Propoxyfen eller metabolitter	300 (testes ikke rutinemæssigt)
Metaqualon	300 (testes ikke rutinemæssigt)

Prøver med koncentration mindre end 'cut-off'-værdien opgives som 0.

Prøver med koncentration større end eller lig 'cut-off'-værdien opgives som 1.

* Hydrolyse af konjugater (glucuronider m.m.) kan være en vigtig del af prøveforberedelsen for en konfirmatorisk metode. Dette foretages ved opvarmning af prøven i sur eller basisk væske eller ved inkubation med enzymer. Brug af hydrolyse har betydning for de målte koncentrationer af enkeltstoffer i prøven og kan derfor påvirke resultatet af en konfirmatorisk analyse. Endvidere kan genfindelsen (effektiviteten) fra hydrolysemetoder variere, hvilket kan medføre at prøvesvar i de særligfælde, hvor analyttens koncentration er tæt på 'cut-off', kan variere imellem laboratorierne.

Ordforklaring / definitioner

'Cut-off'	Tærskelværdi (enhed: ng/mL), der adskiller positive fra negative resultater. 'Cut-off' værdier anvendes både for screenings- og konfirmatorisk test.
'Carry-over'	Afsmitning eller krydskontaminering forårsaget af afpipettering med robotter på automatisk udstyr eller autosamlere, der injicerer prøven
'Workplace Drug Testing'	Arbejdspladsundersøgelse for rusmidler og narkotika. Anvendes f.eks. som præansættelsestestning eller varslede/uvarslede prøver for ansatte i særlige erhverv (transportsektor, offshore m.m.). Der er ingen danske bekendtgørelser, love eller retningslinjer på området.
Screeningstest	Analyse af enkeltstoffer eller stofgrupper. Oftest udført med immunkemiske metoder, men kan også være en analysemetode til flere beslægtede forbindelser baseret på kromatografi.
Immunkemisk screeningstest	Her findes i princippet to typer. De er begge opbygget på anvendelsen af antistoffer, men betjeningsmæssigt kan de opdeles i (1) automatiserede laboriemetoder (2) manuelle plader, sticks m.m.
Konfirmatorisk test	Analyse baseret på kromatografi og massespektrometri, der bekræfter (verificerer) et 'positivt' screeningresultat eller direkte bestemmer et stof i prøven uden indledende screening.
Kromatografi	Analytisk teknik, der bygger på separation af stofferne inden detektion. Nedsætter risici for interferens. Væskekromatografi og gaskromatografi er hyppigt anvendt.
Massespektrometri	Specifik og følsom analytisk teknik, hvor stofferne detekteres på baggrund af molekylvægt og specifikt fragmenteringsmønster. Anses som en referenceteknik.
'Falsk positiv'	Resultat der angiver tilstedeværelse af et stof i prøven (over 'cut-off' koncentration), selvom dette ikke er tilfældet
'Falsk negativ'	Resultat der angiver at stoffet ikke er til stede i prøven (over 'cut-off' koncentration), selvom dette faktisk er tilfældet
GC-MS	Gaskromatografi koblet til massespektrometri
GC-MS/MS	Gaskromatografi koblet til tandem massespektrometri
LC-MS	Væskekromatografi koblet til massespektrometri
LC-MS/MS	Væskekromatografi koblet til tandem massespektrometri
Creatinin	Muskelnedbrydningsprodukt der for et individ udskilles med omtrent konstant hastighed. Creatinin er en velegnet markør for urinprøvers fortyndingsgrad. Ved høj væskeindtagelse falder creatinin koncentrationen i urin.

Bilag 3 – Krav til Laboratoriet

Test af urinprøvens integritet

Acceptkrav til U-Creatinin:

Hvis Creatinin koncentrationen er mindre end eller lig med 2,0 mmol/L, skal den specifikke massefylde bestemmes. Acceptable niveauer for specifik massefylde er 1,001-1,020 g/mL.

Prøver med U-Creatinin målinger indenfor 0,5-2,0 mmol/L og specifik massefylde inden for det acceptable niveau rapporteres som "tynde" og der bør advares om risici for 'falsk negative' resultater, f.eks. med teksten "Urinen er tynd - negative resultater skal tages med forbehold".

Prøver med U-Creatinin målinger mindre end eller lige med 0,5 mmol/L eller specifik massefylde udenfor måleområdet er ikke valide til misbrugstestning og prøvesvar afgives med kommentar f.eks. "Prøven er for tynd til testning" eller "Det må mistænkes at prøven er fortyndet og derfor ikke kan anvendes".

Acceptkrav til pH-måling:

Resultater indenfor 4-9 er acceptable. Resultater mindre end 3 eller større end 10 betragtes som manipulerede og bør rapporteres eksempelvis som "Prøvens pH-værdi er udenfor acceptgrænser".

Andre tests

Prøvesvar kan afgives som: "Uegnet til testning", "Kan ikke udføres p.g.a. interferens" eller af andre årsager, f.eks. hvis prøven er uklar eller indeholder blod og lignende.

Andre specifikke anbefalinger

Afsmitning ('carry-over') fra robotter og pipetter, kan give anledning til 'falsk positive' resultater og er en væsentlig fejlkilde at tage i betragtning ved konfirmatoriske analyser. Faste rutiner skal sikre, at afsmitning fra prøver med højt indhold ikke giver anledning til detektion i den næstfølgende prøve. Ved tvivlstilfælde skal prøven reanalyseres. Herudover bør konfirmationsanalyser anvendes på en måde, der sikrer at identifikation af stofferne (kvalitative aspekter) gives høj prioritet.

- brug af deuterium-mærkede interne standarder, hvis det er muligt
- sikring af lav afsmitning fra robotter og autosamlere (som kan medføre 'falsk positive' resultater)
- ved "Selected Ion Monitoring" benyttes 'qualifying ions' princippet med acceptkrav til 'ion ratios'
- identifikation af vigtige metabolitter

Opbevaring af prøver

Laboratoriet har ikke pligt til at langtidsopbevare prøver med mindre dette er aftalt med rekvirenten. Frysning ved mindst -18°C sikrer normalt at positive urinprøver er egnede til gentaget testning. Hvis prøver fryses, skal laboratoriet angive holdbarhedsperiode og kassere prøven, når denne er overskredet.

Intern og ekstern kvalitetskontrol

Kalibratorer og interne kontroller skal forberedes enten med certificerede referencematerialer eller standardopløsninger fra en kommerciel fabrikant. Laboratoriet er forpligtiget til at deltage i eksterne kvalitetssikringsprogrammer.

Underleverandører

Misbrugslaboratorier bør udføre alt laboratoriearbejde med eget personel og udstyr, men man kan vælge at videresende udvalgte analyser til andre laboratorier. Udveksling af prøver mellem laboratorier udføres med streng overholdelse af procedurer, der sikrer prøvens integritet

Bilag 4 – Tolkning af resultater og svar

Stof / stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Anvendelse / Udbredelse
Amfetaminer	Metamfetamin har amfetamin som metabolit	Der ses ofte krydsreaktioner for immunkemiske screeningsanalyser med beslægtede amfetamin-lignende stoffer eller lægemidler. Brug af khat kan medføre positiv screening for amfetamingruppen, men det ses sjældent.	N/A
Benzodiazepiner	Lave doser af ordinerede benzodiazepiner medfører ikke altid positivt screeningsresultat. Nogle benzodiazepiner er svære at detektere ved konfirmatoriske analyser. Der kan være fælles metabolitter (f.eks. desmethyldiazepam), som vanskeliggør fortolkning af hvilket stof, der er indtaget.	Sensitiviteten for benzodiazepiner og metabolitter kan være meget varierende. Der er rapporteret falsk positive screeninger for patienter in antiviral behandling med Efavirenz.	Denne gruppe giver ofte problemer med falsk negative screeninger. Visse benzodiazepiner nedbrydes hurtigt og fuldstændigt.
Opiater	Codein metaboliseres til morfin, men ikke omvendt. Lave koncentrationer af morfin og codein kan stamme fra levnedsmidler tilsat birkesfrø. Brug af kodeinholdige lægemidler kan medføre tilfælde hvor det kun er morfin, som er over 'cut-off' for konfirmatorisk analyse. Detektion af 6-monoacetylmorfin (6-MAM) i prøven tolkes som brug af heroin. Metabolitten kan kun detekteres 6-8 timer efter heroinindtag.	Der ses krydsreaktioner med enkelte typer af antibiotika og visse typer af hostestillende midler, som kan nedbrydes til opioid-lignende metabolitter.	Denne gruppe giver ofte problemer med fortolkning af prøvesvar.
Oxycodon	Det anbefales at detektere metabolitten oxymorphon.	Ved høje koncentrationer af morfin og codein ses ofte krydsreaktioner ved immunkemiske screening for oxycodon.	N/A
Cannabis	Ved kronisk misbrug ophobes Cannabis metabolitter i fedtvæv og udskilles langsomt efter misbrugets ophør. Det anbefales at benytte metabolitten THC-COOH (11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylsyre) ved konfirmatorisk analyse.	Der er rapporteret falsk positive screeninger for patienter in antiviral behandling med Efavirenz.	Passiv rygning giver ikke positive resultater ved de anbefalede 'cut-off' værdier for screening og konfirmatorisk analyse. For kroniske misbrugere er det nyttigt at rapportere den creatinin-korrigerede THC-COOH koncentration, da udskillelseskurven er informativ med hensyn til vurdering af abstinens.

Stof / stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Anvendelse / Udbredelse
Cocain metabolit (benzoylecgonin)	Cocain er ikke stabilt i urinprøven hvorfor Metabolitten/hydrolyseproduktet benzoylecgonin bestemmes.	N/A	Eneste kliniske anvendelse for cocain er som bedøvelse i forbindelse med øjenoperationer.
Metadon	EDDP er den vigtigste metabolit af metadon. EMDP ses i varierende koncentrationer.	N/A	Indeholder prøven kun metadon må det tolkes som tilsat prøven i forsøg på at opnå positivt svar.
Barbiturater	Phenobarbital	Forgiftning med overdosis af Primidon kan muligvis ikke detekteres, hvis stoffet ikke er metaboliseret til phenobarbital Vær opmærksom på en række lægemidler (barbiturater), der ikke er registrerede i Danmark.	I Danmark benyttes hovedsagligt stoffet phenobarbital, men der anvendes også barbituratpræparater ved elektrochok behandling.
Buprenorfin eller metabolitter	Udskilles hovedsagligt som buprenorfin-glucuronid og norbuprenorfin-glucuronid.	N/A	Indeholder prøven kun buprenorfin må det tolkes som tilsat prøven i forsøg på at opnå positivt svar.
4-hydroxybutansyre (GHB)	Indtagelse af GHB medfører hurtig metabolisering løbet af 3-12 timer.	N/A	Det anbefales kun at udføre analyse ved forgiftninger eller hvis urinprøven er udtaget hurtigt efter formodet indtagelse.
Methylphenidat	Methylphenidat er ustabil i urinprøven. Det anbefales at metabolitten ritalinsyre medbestemmes.	Methylphenidat medbestemmes <u>ikke</u> i amfetamin-analysen	Analyser benyttes både til at undersøge misbrug og "compliance". Bemærk: Methylphenidat har en kort halveringstid.
Ketobemidon	Det anbefales at medbestemme norketobemidon og evt. spasmolyticum A-29, der er indeholdt i lægemidlet "Ketogan".	N/A	N/A
Tramadol	Det anbefales at medbestemme stoffets metabolitter: O-desmethyltramadol og N-desmethyltramadol.	Kan på hurtigst give anledning til falsk positivt resultat for phencyclidin	N/A
Pethidin	Det anbefales at medbestemme norpethidin.	N/A	Misbrug påvises sjældent i Danmark.

Stof / stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Anvendelse / Udbredelse
Fentanyl	Det anbefales at medbestemme metabolitten norfentanyl.	N/A	Der er risiko for at misbrugere kan ekstrahere rester af stoffet fra brugte fentanylplastre, hvilket kan medføre en overdosering.
Phencyclidin (PCP)	N/A	Hurtigst udviser flere krydsreaktioner med almindelige lægemidler, bl.a. tramadol og venlafaxin.	Misbrug påvises sjældent i Danmark.
LSD eller metabolitter	Konfirmative metoder inkluderer altid metabolitten 2-oxo-3-hydroxy-LSD.	Immunkemisk screening for LSD er forbundet med stor risiko for krydsreaktioner med en række almindelige lægemidler.	Misbrug påvises sjældent i Danmark.
Propoxyphen eller metabolitter	Det anbefales at medbestemme norpropoxyphen.	N/A	Misbrug påvises sjældent i Danmark.
Metaqualon	N/A	N/A	Misbrug påvises sjældent i Danmark.

Bilag 5 - NPU-koder

Nedenfor er opført en række lister over misbrugsstoffer med tilhørende NPU-koder. Listerne er ikke komplette, men ment som eksempler på enkeltkomponenter i en given stofgruppe. Laboratoriets analyserepertoire kan indeholde større eller mindre delmængder af lister af enkeltkomponenter.

Screeningsanalyser besvares samlet med ”0” eller ”1” på den NPU-kode, der svarer til listekoden.

Eksempel:

- Hvis en prøve screenes negativ for amfetaminer, besvares *NPU08960 U– Amfetamin + analog; arb.k (proc)* med ”0”.
- Hvis en prøve screenes positiv for amfetaminer, besvares *NPU08960 U– Amfetamin + analog; arb.k (proc)* med ”1”.

Efterfølgende udføres relevante konfirmatoriske analyser, der besvares med ”0” eller ”1” (Cannabis metabolit undtaget) for de enkelte specifikke komponenter f.eks.

NPU18177 U– Amfetamin; arb.k (proc) = 1

NPU27991 U– Metamfetamin; arb.k (proc) = 1

NPU28011 U– 3,4-Methylenedioxyamfetamin; arb.k (konfirm; proc) = 0

Bilag 5 - NPU-koder - (forsat)

U—Amfetamin + analog; arb.k (liste)		NPU29106
U—Amfetamin + analog; arb.k (0 1 2) = ?	Amfetaminer	NPU08960
U—Amfetamin; arb.k (konfirm; 0 1) = ?	Amfetamin	NPU18177
U—Metamfetamin; arb.k.(konfirm; proc.) = ?	Amfetamin analog	NPU27991
U—3,4-Methylendioxyamfetamin; arb.k.(konfirm; proc.) = ?	Designer drug (MDMA)	NPU28011
U—3,4-Methylendioxyamfetamin; arb.k.(0 1 2) = ?	Designer drug (MDA)	NPU04927
U—3,4-Methylendioxyethylamfetamin; arb.k.(0 1 2) = ?	Designer drug (MDEA)	NPU08923
U—2-Methylamino-1(3,4-ethylendioxyphenyl)butan; arb.k.(0 1 2) = ?	Designer drug	NPU08921
U—Amfepramon; arb.k.(0 1 2) = ?	Anoreksikum	NPU01162
U—Ephedrin; arb.k.(0 1 2) = ?	Anoreksikum	NPU04457
U—Cathinon; arb. k. (0 1) = ?	Khat (aktivt stof)	NPU29137
U—Methcathinon; arb.k.(0 1) = ?	Designer drug	NPU29086
U—Cathin; arb.k.(0 1 2) = ?	Khat (aktiv metabolit)	NPU04421
U—Mephedron; arb.k.(0 1) = ?	Designer drug	NPU29101
U—2-Methylamino-1-(3,4-methylendioxyphenyl)butan	Designer drug (MBDB)	NPU08921
U—1,3-Benzodioxolylbutanamin; arb.k. (0 1) = ?	Designer drug (BDB)	NPU29142
U—4-Methoxyamfetamin; arb.k. (0 1) = ?	Designer drug (PMA)	NPU29143
U—para-Methoxy-N-methylamfetamin; arb.k. (0 1) = ?	Designer drug (PMMA)	NPU29144
U—Barbiturat; arb.k.(liste)		
U—Barbiturat; arb.k.(0 1 2) = ?	Barbiturater	NPU04826
U—Pentobarbital; arb.k.(0 1 2) = ?	Barbiturat	NPU08959
U—Phenobarbital; arb.k.(0 1 2) = ?	Barbiturat	NPU03042
U—Barbital; arb.k.(0 1 2) = ?	Barbiturat	NPU03063
U—Barbital; arb.k.(0 1 2) = ?	Barbiturat	NPU01343

Bilag 5 - NPU-koder - (forsat)

U–Benzodiazepiner; arb.k.(liste)		NPU04827
U–Benzodiazepiner; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepiner	NPU08958
U–Diazepam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU01880
U–Nordazepam; arb.k.(0 1) = ?	Benzodiazepin	NPU29092
U–Alprazolam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU01151
U–Bromazepam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU01402
U–Chlordiazepoxid; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU01534
U–Clonazepam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU04847
U–Midazolam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU04248
U–Flunitrazepam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU02062
U–N-Desmethylflunitrazepam; arb.k.(0 1) = ?	Benzodiazepin	NPU29094
U–7-Aminoflunitrazepam; arb.k.(0 1) = ?	Benzodiazepin	NPU29093
U–Lorazepam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU02614
U–Nitrazepam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU02916
U–Oxazepam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU02975
U–Triazolam; arb.k.(0 1 2) = ?	Benzodiazepin	NPU03616
U–Phenazepam; arb.k.(0 1) = ?	Designer benzodiazepin	NPU29095
U–Cannabinoid; arb.k.(liste)		
U–Cannabinoid; arb.k.(0 1 2) = ?	Cannabinoider	NPU29109
U–11-Nor-delta(9)-tetrahydrocannabinol-9-carboxylsyre; massek. = ? µg/L	Cannabismetabolit	NPU28551
U–Tetrahydrocannabinol; stofk. = ? nmol/L	Cannabinoid	NPU08998
U–Tetrahydrocannabinol/Creatininium; kvotient(masse/stofm.; proc.) = ? mg/mol	THC-COOH korrigeret for urin-creatinin	NPU28873
U–Cannabidiol; arb.k.(0 1) = ?	Cannabinoid	NPU29105
U–Cocain + metabolit; arb.k.(liste)		
U–Cocain+metabolit; arb.k.(0 1 2) = ?	Centralstimulerende middel	NPU08955
U–Cocain; arb.k.(konfirm; proc.) = ?	Centralstimulerende middel	NPU21697
U–Benzoyllecgonin; arb.k.(konfirm; 0 1) = ?	Centralstimulerende middel (metabolit)	NPU27163
U–Ecgonidin; arb. k. (0 1) = ?	Centralstimulerende middel	NPU29138
U–Ecgonidine, methylester; arb.k.(0 1) = ?	Centralstimulerende middel	NPU29103

Bilag 5 - NPU-koder - (forsat)

U—Opiatalkaloid+analog; arb.k(liste)		NPU29107
U—Opiatalkaloid+analog; arb.k.(0 1) = ?	Opiater	NPU29112
U—Morphin; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid (lægemiddel og heroin metabolit)	NPU08985
U—Morphin-3-glucuronid; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29087
U—Morphin-6-glucuronid; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29088
U—Diamorfin; arb.k.(0 1 2) = ?	Heroin	NPU04450
U—6-O-Monoacetylmorfin; arb.k.(0 1 2) = ?	Heroin (metabolit)	NPU08927
U—Desomorfin; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid	NPU29100
U—Codein; arb.k.(konfirm; 0 1) = ?	Syntetisk opioid	NPU26818
U—Norcodein; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid	NPU29104
U—Codein-6-glucuronid; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid	NPU29089
U—Dihydrocodein; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid	NPU04452
U—Hydromorphon; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid	NPU04693
U—Hydrocodon; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU02408
U—Oxymorphon; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU04256
U—Oxycodon; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid	NPU04591
U—Buprenorfin; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid (substitutionsbehandling)	NPU04584
U—Buprenorfin-3-O-glucuronid; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29090
U—Norbuprenorfin; arb. k. (0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29139
U—Norbuprenorfin-3-O-glucuronid; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29091
U—Methadon; arb.k.(konfirm; 0 1) = ?	Opiod antagonist (substitutionsbehandling)	NPU18180
U—2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin; arb.k.(proc.) = ?	Opiod antagonist (metadon metabolit, EDDP)	NPU21699
U—2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolin; arb. k. (0 1) = ?	Opiod antagonist (metadon metabolit EMDP)	NPU29141
U—Fentanyl; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid	NPU02032
U—Norfentanyl; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29099
U—Ketobemidon; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid	NPU02523
U—Norketobemidon; arb.k.(0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29096
U—Tramadol; arb.k.(konfirm; proc.) = ?	Syntetisk opioid	NPU28406
U—O-Demethyltramadol; arb.k.(proc.) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU28454
U—N-Demethyltramadol; arb.k.(proc.) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU28455
U—Dextropropoxyphen; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid	NPU01866
U—Norpropoxyphen; arb. k. (0 1) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU29140
U—Pethidin; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid	NPU03049
U—Norpethidin; arb.k.(0 1 2) = ?	Syntetisk opioid (metabolit)	NPU04571

Bilag 5 - NPU-koder - (forsat)

U—Antidepressivum; arb.k.(liste)		NPU04824
U—Antidepressivum, tricyklisk; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricykliske antidepressiva	NPU10006
U—Nortriptylin; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricyklisk antidepressivum	NPU02924
U—Amitriptylin; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricyklisk antidepressivum	NPU04771
U—Imipramin; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricyklisk antidepressivum	NPU02473
U—Clomipramin; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricyklisk antidepressivum	NPU01617
U—Maprotilin; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricyklisk antidepressivum	NPU02688
U—Dosulepin; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricyklisk antidepressivum	NPU04793
U—Doxepin; arb.k.(0 1 2) = ?	Tricyklisk antidepressivum	NPU01925
U—Methylphenidat; arb.k.(0 1 2) = ?	Centralstimulerende lægemiddel	NPU04516
U—Ritalinsyre; arb.k.(0 1) = ?	Centralstimulerende lægemiddel (metabolit)	NPU29098
U—Methaqualon; arb.k.(0 1 2) = ?	Sedativ	NPU02724
U—4-Hydroxybutyrat; arb.k.(konfirm; proc.) = ?	'Fantasy', 'Liquid ecstasy'	NPU28407
U—Ketamin; arb.k.(0 1) = ?	Analgetikum	NPU28740
U—Norketamin; arb.k.(0 1) = ?	Analgetikum (metabolit)	NPU29097
U—Phencyclidin; arb.k.(0 1) = ?	Psykedelikum	NPU19595
U—Lysergid; arb.k.(0 1 2) = ?	Psykedelikum (LSD)	NPU04932
U—1-Benzylpiperazin; arb.k.(0 1) = ?	Piperaziner	NPU29083
U—1-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazin; arb.k.(0 1) = ?	Piperaziner	NPU29084
U—4-Chlorobenzylpiperazin; arb.k.(0 1) = ?	Piperaziner	NPU29085